

(19) საქართველოს
ინტელექტუალური
საკუთრების
ეროვნული ცენტრი
საქპატენტი



(11) **GE P 2012 5708 B**

(10) AP 2012 11949 A

(51) Int. Cl. (2006)
C 07 D 207/08
C 07 D 403/06
C 07 D 405/06
C 07 D 413/06
C 07 D 471/04
A 61 K 31/4025
A 61 P 35/00
C 07 D 401/06

(12) **გამოგონებაზე პატენტის აღწერილობა**

(21) AP 2009 11949

(22) 2009 03 24

(24) 2009 03 24

(31) 61/039,674

(32) 2008 03 26

(33) EP

(44) 2012 08 27 №16

(45) 2012 12 10 №23

(85) 2010 09 24

(86) PCT/EP 2009/053421, 2009 03 24

(73) ნოვარტის აგ (CH)

(56) WO02/22577(2002-03-21)

ლიჰშტრასე 35, CH-4056 ბაზელი (CH)

(72) მიქაელ შულცი (US);

კრისტინ, ჰიუ-ტუნგ ჩენი (US);

იანგ შინ ჩო (KR);

ლიი ჟიანგი (CN);

ჟიანმეი ფანი (CN);

განგ ლიუ (CN);

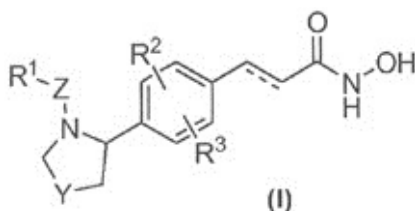
დიუტი მაჯუმდარი (IN);

ჯიანკლ ლი (CN)

(74) ალექსანდრე ქართველიშვილი

(54) **დეზაცეტილაზების B ჰიდროქსამატური ინჰიბიტორები**

(57) მოცემული გამოგონება ეხება ნაერთებს, ფორმულით (1)



და მათ ფარმაცევტულად მისაღებ მარილებს, ჰიდრატებს, როგორც ეთერებს. მოცემული გამოგონება უზრუნველყოფს აგრეთვე ნაერთების, ფორმულით (1), მიღების ხრახებს და გამოყენებას ისეთი პათოლოგიური მდგომარეობის ან დარღვევის მკურნალობისათვის, ინჰიბირებისათვის ან პრევენციისათვის, რომელიც მოთიანად ან ნაწილობრივ განპირობებულია დეზაცეტილაზებით.

მუხლები: 20 დამოუკიდებელი

36 დამოკიდებული

GE P 2012 5708 B

ბამოგონებაზე პატენტის აღწერილობა

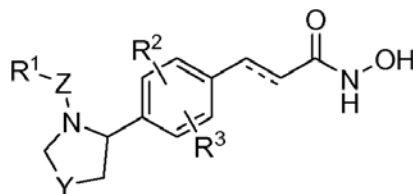
[0001] დეზაცეტილაზებით კატალიზებული დეაცეტილირება დაკავშირებულია სიგნალის გადაცემაში ჩართული პროტეინების ტრანსკრიპციულ რეგულაციასთან. შესაბამისად, დეზაცეტილაზას ინჰიბიტორები შეიძლება გამოყენებულ იქნას ისეთი პათოლოგიური მდგომარეობების ან დარღვევების თერაპიისთვის, რომლებიც მოთიანად ან ნაწილობრივ განპირობებულია ერთი ან მეტი დეზაცეტილაზით. ასეთი მდგომარეობები და დარღვევები მოიცავს რეტინოპათიებს, ასაკობრივ მაკულარულ დეგენერაციებს, ფსორიაზს, ჰემანგიობლასტომებს, ჰემანგიომას, ათეროსკლეროზს, კუნთოვანი ატროფიის მდგომარეობებს, როგორიცაა კუნთოვანი დისტროფია, კახექსია, ჰანტინგტონის სინდრომი, ანთებით დაავადებებს, როგორიცაა რევმატოიდური და რევმატული ანთებითი დაავადებები, კარდიოვასკულარულ დაავადებებს, როგორიცაა გულის ჰიპერტროფია და გულის უკმარისობა, თირკმლების დაავადებას და დისფუნქციას, ინსულტს, აუტოიმუნურ დარღვევებს და ნეოპლასტიკურ დაავადებებს. უფრო ზუსტად, დეზაცეტილაზას ინჰიბიტორების გამოყენება ხელსაყრელია ართრიტების და ართრიტული მდგომარეობების (მაგალითად, ოსტეოართრიტი, რევმატოიდული ართრიტი და სხვ.), სხვა ქრონიკული ანთებითი დარღვევების (მაგალითად, ქრონიკული ასთმა, არტერიული ან პოსტტრანსპლანტაციური ათეროსკლეროზი, ენდომეტრიოზი და სხვ.), სოლიდური სიმსივნეების (მაგალითად, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის კიბო, პანკრეასის კიბო, სარძევე ჯირკვლის კიბო, კუჭის კიბო, საშვილოსნოს ყელის კიბო, შარდის ბუშტის კიბო, თირკმლის კიბო, წინამდებარე ჯირკვლის კიბო, საყლაპავი მილის კიბო, საკვერცხეების კიბო, ენდომეტრიუმის კიბო, ფილტვების კიბო, ტვინის კიბო, მელანომა, კაპოშის სარკომა, თავისა და კისრის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა, პლევრის ავთვისებიანი მეზოთელიომა, ლიმფომა, მრავლობითი მიელომა და სხვ.), ასევე თხევადი სიმსივნეების (მაგალითად, ლეიკოზი) მკურნალობისთვის.

[0002] კერძოდ, ჰისტონური დეზაცეტილაზა ჰისტონის N-აცეტილ ლიზინიდან აცილებს აცეტილურ ჯგუფს. ნორმალურ უჯრედებში, ჰისტონური დეზაცეტილაზა (HDAC) და ჰისტონური აცეტილტრანსფერაზა ერთად არეგულირებს ჰისტონური და არაჰისტონური პროტეინების აცეტილირებას, რითაც ინარჩუნებს გარკვეულ წონასწორობას. ჰისტონების შექცევადი აცეტილირება წარმოადგენს გენის ექსპრესიის მთავარ რეგულატორს,

რომელიც მოქმედებს ტრანსკრიპციული ფაქტორების DNA-თვის მისაწვდომობის შეცვლის გზით.

[0003] HDAC ინჰიბიტორები შესწავლილ იქნა მათი თერაპიული ეფექტის თვალსაზრისით პროლიფერაციულ დაავადებებზე, სიმსივნეების, ჰიპერპროლიფერაციული მდგომარეობების, ნეოპლაზიების ჩათვლით, იმუნურ დაავადებებზე, კარდიოვასკულარულ დაავადებებზე და ცენტრალური და პერიფერიული ნერვული სისტემების დაავადებებზე. კერძოდ, HDAC ინჰიბიტორების გამოყენება მეტად ხელსაყრელია მათი ანტისიმსივნური აქტიურობის გამო. მაგალითად, ნაჩვენები იყო, რომ ბუტირმეჟავა და მისი წარმოებულები, ნატრიუმის ფენილბუტირატის ჩათვლით, ადამიანის მსხვილი ნაწლავის კარცინომის, ლეიკოზურ და რეტინობლასტომას უჯრედულ ხაზებში იწვევს აპოპტოზს *in vitro*. მიუხედავად ამისა, ბუტირმეჟავა და მისი წარმოებულები არ გამოიყენება ფარმაკოლოგიურ აგენტებად, ვინაიდან ადგილი აქვს მათ სწრაფ მეტაბოლიზებას და მათი ნახევარდაშლის პერიოდი *in vivo* მეტად მოკლეა. კიბოს საწინააღმდეგო აქტიურობის თვალსაზრისით, შესწავლილი იყო სხვა HDAC ინჰიბიტორები, ტრიქოსტატინი A და ტრაპოქსინი. სოკოს საწინააღმდეგო და ანტიბიოტიკური აგენტი ტრიქოსტატინი A წარმოადგენს ძუძუმწოვრების HDAC-ს შექცევადად მოქმედ ინჰიბიტორს, ხოლო ციკლური ტეტრაჰეპტიდი ტრაპოქსინი არის ძუძუმწოვრების HDAC-ს შეუქცევადად მოქმედი ინჰიბიტორი. მიუხედავად იმისა, რომ შესწავლილ იქნა ტრიქოსტატინის და ტრაპოქსინის კიბოს საწინააღმდეგო აქტიურობა, ამ ნაერთების *in vivo* არასტაბილურობა გამორიცხავს მათ გამოყენებას კიბოს საწინააღმდეგო სამკურნალო საშუალებებად.

[0004] მოცემული გამოგონება ეხება ნაერთებს, ფორმულით I:



I;

და მათ ფარმაცევტულად მისაღებ მარილებს, ჰიდრატებს, რთულ ეთერებს და პროწამლებს, სადაც R^1 , R^2 , R^3 , Y, Z და $\equiv$ აქვთ აქ განსაზღვრული მნიშვნელობა.

[0005] მოცემული გამოგონება ეხება აგრეთვე ნაერთების, ფორმულით I, მათი ფარმაცევტულად მისაღები მარილების, ჰიდრატების, რთული ეთერების და პროწამლების მიღების ხერხებს, ნაერთების, ფორმულით I, მათი ფარმაცევტულად მისაღები მარილების, ჰიდრატების, რთული ეთერების და პროწამლების გამოყენების ხერხებს, მთლიანად ან ნაწილობრივ დეზაცეტილაზებით განპირობებული პათოლოგიური მდგომარეობების და დარღვევების მკურნალობისთვის, მაგალითად, ნაერთის, ფორმულით I თერაპიულად ეფექტური რაოდენობით შეყვანას პაციენტში, მაგალითად, პაციენტში, რომელიც საჭიროებს ასეთ მკურნალობას. აღნიშნული პათოლოგიური მდგომარეობები და დარღვევები მოიცავს არასასურველ პროლიფერაციულ მდგომარეობებს, ნეიროდეგენერაციულ დაავადებებს, კარდიოვასკულარულ დაავადებებს, ინსულტებს, აუტოიმუნურ დაავადებებს, ანთებით დაავადებებს, არასასურველ იმუნოლოგიურ პროცესებს და სოკოვან ინფექციებს.

[0006] მოცემული გამოგონების ზემომოყვანილი, ასევე სხვა თავისებურებები და უპირატესობები გასაგები გახდება მომდევნო აღწერილობიდან და გამოგონების ფორმულიდან.

[0007] აღწერილობაში, სადაც კომპოზიციები დახასიათებულია, როგორც სპეციფიკური კომპონენტების მქონე, მომცველი ან შემცველი ან სადაც პროცესები აღწერილია, როგორც პროცესის სპეციფიკური საფეხურების მქონე, მომცველი ან შემცველი, იგულისხმება აგრეთვე რომ მოცემული გამოგონების ნაერთები ძირითადად შედგება მოყვანილი კომპონენტებისგან და მოცემული გამოგონების პროცესები ძირითადად შედგება პროცესის მოყვანილი საფეხურებისგან.

[0008] განაცხადში, სადაც აღნიშნულის თანახმად, ელემენტი ან კომპონენტი ჩართულია და/ან შერჩეულია მოყვანილი ელემენტების ან კომპონენტების სიიდან, უნდა ვიგულისხმოთ, რომ ელემენტი ან კომპონენტი შეიძლება წარმოადგენდეს ნებისმიერ ჩამოთვლილ ელემენტს ან კომპონენტს

და შეიძლება შერჩეულ იქნას ჯგუფიდან, რომელიც შედგება ორი ან მეტი ჩამოთვლილი ელემენტისგან ან კომპონენტისგან.

[0009] ტერმინებს “მოიცავს” ან “აქვს” მნიშვნელობა არაშემომფარგვლელია და მოიცავს ცვლილებების შესაძლებლობას, თუ განსაკუთრებით არ არის მითითებული.

[0010] სხვა მითითების არ არსებობის შემთხვევაში, მხოლოდითი რიცხვის გამოყენებისას, იგულისხმება მრავლობითი რიცხვიც (ან პირიქით), გარდა ამისა, თუ ტერმინი “დაახლოებით” არის რიცხვითი მნიშვნელობის წინ, მოცემული მონაცემები მოიცავს აგრეთვე, თვით სპეციფიკურ რიცხვით მნიშვნელობასაც, თუ სხვაგვარად არ არის მითითებული. აქ გამოყენებულის მიხედვით, ტერმინი “დაახლოებით” აღნიშნავს ნომინალური მნიშვნელობიდან $\pm 5\%$ ვარიაციას.

[0011] ცხადია აგრეთვე, რომ მოცემული მონაცემების მიღების პროცესში საფეხურების რიგს და გარკვეული მოქმედებების შესრულების რიგს არა აქვს დიდი მნიშვნელობა. უფრო მეტიც, ორი ან მეტი საფეხური ან მოქმედება შეიძლება განხორციელდეს ერთდროულად.

[0012] იმ შემთხვევაში, თუ სხვაგვარად არ გამომდინარეობს აღწერილობის კონტექსტიდან ან მკაფიოდ არ არის მითითებული ნაერთის გარკვეული ფორმა ანუ თვით ნაერთი ან მისი ფარმაცევტულად მისაღები მარილი, ჰიდრატი ან რთული ეთერი, აქ გამოყენებული ტერმინი “ნაერთი” ეხება თვით ნაერთს და მის ფარმაცევტულად მისაღებ მარილებს, ჰიდრატებს და რთულ ეთერებს.

[0013] აქ გამოყენებული ტერმინი “ჰალო” ან “ჰალოგენი” აღნიშნავს ფთორს, ქლორს, ბრომს და იოდს.

[0014] აქ გამოყენებული ტერმინი “ოქსო” აღნიშნავს ორმაგი ბმით შეკავშირებულ ჟანგბადს (ანუ =O).

[0015] აქ გამოყენებული ტერმინი “ალკილი” ეხება ხაზოვან ან განშტოებულ ნაჯერ ნახშირწყალბადოვან ჯგუფს. ზოგიერთ განხორციელებაში, ალკილურ ჯგუფს შეძლება ჰქონდეს 1 - 10 ნახშირბადის ატომი (მაგალითად, 1 - 6 ნახშირბადის ატომი). ალკილური ჯგუფების მაგალითები მოიცავს მეთილს (Me), ეთილს (Et), პროპილს (მაგალითად, n-პროპილი და იზოპროპილი), ბუტილს (მაგალითად, n-ბუტილი, იზობუტილი, მესამ-ბუტილი), პენტილურ ჯგუფებს (მაგალითად, n-პენტილი, იზოპენტილი,

ნეოპენტილი) და სხვ. ზოგიერთ განხორციელებაში, ალკილური ჯგუფები არასავალდებულოდ შეიძლება ჩანაცვლებულ იქნას ოთხამდე ჯგუფით, რომლებიც დამოუკიდებლად შერჩეულია შემდეგიდან: $-L'-R^5$ და $-L'-R^{10}$, სადაც L' , R^5 და R^{10} აქვს აქ აღწერილი მნიშვნელობა. უდაბლეს ალკილურ ჯგუფს ჩვეულებრივ აქვს ოთხამდე ნახშირბადის ატომი. უდაბლესი ალკილური ჯგუფების მაგალითები მოიცავს მეთილს, ეთილს, პროპილს (მაგალითად, *n*-პროპილი და იზოპროპილი) და ბუტილის ჯგუფებს (მაგალითად, *n*-ბუტილი, იზობუტილი, მეორ-ბუტილი, მესამ-ბუტილი).

[0016] აქ გამოყენებულის მიხედვით, “ალკენილი” ეხება ხაზოვან ან განშტოებულ ალკილურ ჯგუფს, რომელსაც აქვს ერთი ან მეტი ნახშირბად-ნახშირბადოვანი ორმაგი ბმა. ზოგიერთ განხორციელებაში, ალკენილურ ჯგუფს შეიძლება ჰქონდეს 2 - 10 ნახშირბადის ატომი (მაგალითად, 2 - 6 ნახშირბადის ატომი). ალკენილური ჯგუფების მაგალითები მოიცავს ეთენილის, პროპენილის, ბუტენილის, პენტენილის, ჰექსენილის, ბუტადიენილის, პენტადიენილის ჯგუფებს და სხვ. ერთი ან მეტი ნახშირბად-ნახშირბადოვანი ორმაგი ბმები შეიძლება იყოს შიგა ბმები (როგორიცაა 2-ბუტენში) ან კიდურა ბმები (როგორიცაა 1-ბუტენში). ზოგიერთ განხორციელებაში, ალკენილური ჯგუფები არასავალდებულოდ შეიძლება ჩანაცვლებულ იქნას ჯგუფებით, რომლებიც დამოუკიდებლად შერჩეულია შემდეგიდან: $-L'-R^5$ და $-L'-R^{10}$, სადაც L' , R^5 და R^{10} აქვს აქ აღწერილი მნიშვნელობა.

[0017] აქ აღწერილის მიხედვით “ალკინილი” ეხება ხაზოვან ან განშტოებულ ალკილურ ჯგუფს, რომელსაც აქვს ერთი ან მეტი ნახშირბად-ნახშირბადოვანი სამმაგი ბმა. ზოგიერთ განხორციელებაში, ალკინილურ ჯგუფს შეიძლება ჰქონდეს 2 - 10 ნახშირბადის ატომი (მაგალითად, 2 - 6 ნახშირბადის ატომი). ალკინილური ჯგუფების მაგალითები მოიცავს ეთინილის, პროპინილის, ბუტინილის, პენტინილის ჯგუფებს და სხვ. ერთი ან მეტი ნახშირბად-ნახშირბადოვანი სამმაგი ბმები შეიძლება იყოს შიგა ბმები (როგორიცაა 2-ბუტინში) ან კიდურა ბმები (როგორიცაა 1-ბუტინში). ზოგიერთ განხორციელებებში, ალკინილური ჯგუფები არასავალდებულოდ შეიძლება ჩანაცვლებულ იქნას ოთხამდე ჯგუფით, რომლებიც დამოუკიდებლად შერჩეულია შემდეგიდან: $-L'-R^5$ და $-L'-R^{10}$, სადაც L' , R^5 და R^{10} აქვს აქ აღწერილი მნიშვნელობა.

[0018] აქ გამოყენებულის მიხედვით, “ალკოქსი” ეხება -O-ალკილურ ჯგუფს. ალკოქსი ჯგუფების მაგალითები მოიცავს მეთოქსი, ეთოქსი, პროპოქსი (მაგალითად, n-პროპოქსი და იზოპროპოქსი), მესამ-ბუტოქსი ჯგუფებს და სხვ.

[0019] აქ გამოყენებულის მიხედვით, “ალკილთიო” ეხება -S-ალკილურ ჯგუფს. ალკილთიო ჯგუფების მაგალითები მოიცავს მეთილთიო, ეთილთიო, პროპილთიო (მაგალითად, n-პროპილთიო და იზოპროპილთიო), მესამ-ბუტილთიო ჯგუფებს და სხვ.

[0020] აქ გამოყენებულის მიხედვით, “ჰალოალკილი” ეხება ალკილურ ჯგუფს, რომელსაც აქვს ერთი ან მეტი ჰალოგენის ჩამნაცვლებელი. ზოგიერთ განხორციელებაში, ჰალოალკილურ ჯგუფს აქვს 1 - 10 ნახშირბადის ატომი (მაგალითად, 1 - 6 ნახშირბადის ატომი). ჰალოალკილური ჯგუფების მაგალითები მოიცავს: CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CH_2F , CCl_3 , CHCl_2 , CH_2Cl , C_2Cl_5 და სხვ. პერჰალოალკილური ჯგუფები ანუ ალკილური ჯგუფები, სადაც ყველა წყალბადის ატომი ჩანაცვლებულია ჰალოგენის ატომებით (მაგალითად, CF_3 და C_2F_5 -ით) ჩართულია “ჰალოალკილის” დეფინიციაში. მაგალითად, C_{1-10} ჰალოალკილურ ჯგუფს შეიძლება ჰქონდეს ფორმულა $\text{C}_i\text{H}_{2i+1-j}\text{X}_j$, სადაც X არის F, Cl, Br ან I, ხოლო i არის მთელი რიცხვი 1 - 10 ფარგლებში და j არის მთელი რიცხვი 0 - 21 ფარგლებში, იმ პირობით, რომ j ნაკლებია ან უდრის $2i+1$.

[0021] აქ გამოყენებულის მიხედვით, “ციკლოალკილი” ეხება არაარომატულ კარბოციკლურ ჯგუფს, რომელიც მოიცავს ციკლირებული ალკილის, ალკენილის და ალკინილის ჯგუფებს. ციკლოალკილური ჯგუფი შეიძლება იყოს მონოციკლური (მაგალითად, ციკლოჰექსილი) ან პოლიციკლური (რომელიც შეიცავს კონდენსირებულ, შიგა ბოგური კავშირის მქონე და/ან სპირო რგოლურ სისტემას), სადაც ნახშირბადის ატომები ლოკალიზებულია რგოლური სისტემის შიგნით ან გარეთ. ციკლოალკილურ ჯგუფს, როგორც ერთ მთლიანს, შეიძლება ჰქონდეს რგოლის 3 - 14 ატომი (მაგალითად, 3 - 8 ნახშირბადის ატომი მონოციკლური ციკლოალკილური ჯგუფისთვის და 7 - 14 ნახშირბადის ატომი პოლიციკლური ციკლოალკილური ჯგუფისთვის). ციკლოალკილური ჯგუფი ნებისმიერ შესაფერის რგოლურ პოზიციაში შეიძლება კოვალენტურად იყოს

შეკავშირებული განსაზღვრულ ქიმიურ სტრუქტურასთან. ციკლოალკილური ჯგუფის მაგალითები მოიცავს ციკლოპროპილს, ციკლობუტილს, ციკლოპენტილს, ციკლოჰექსილს, ციკლოჰეპტილს, ციკლოპენტენილს, ციკლოჰექსენილს, ციკლოჰექსადიენილს, ციკლოჰექტატრიენილს, ნორბორნილს, ნორპინილს, ნორკარილს, ადამანტილს და სპირო[4.5]დეკანილ ჯგუფებს, ისევე, როგორც მათ ჰომოლოგებს, იზომერებს და სხვ. ზოგიერთ განხორციელებებში, ციკლოალკილური ჯგუფები არასავალდებულოდ შეიძლება ჩანაცვლებულ იქნას ოთხამდე ჯგუფით, რომლებიც დამოუკიდებლად შერჩეულია შემდეგიდან: $-L'-R^5$ და $-L'-R^{10}$, სადაც L' , R^5 და R^{10} აქვს აქ აღწერილი მნიშვნელობა. მაგალითად, ციკლოალკილური ჯგუფები შეიძლება ჩანაცვლებულ იქნას ერთი ან მეტი ოქსო ჯგუფით.

[0022] აქ გამოყენებულის მიხედვით, “ჰეტეროატომი” ეხება ნახშირბადისა და წყალბადისგან განსხვავებულ ნებისმიერი ელემენტის ატომს და მოიცავს, მაგალითად, აზოტს, ჟანგბადს, გოგირდს, ფოსფორს და სელენს.

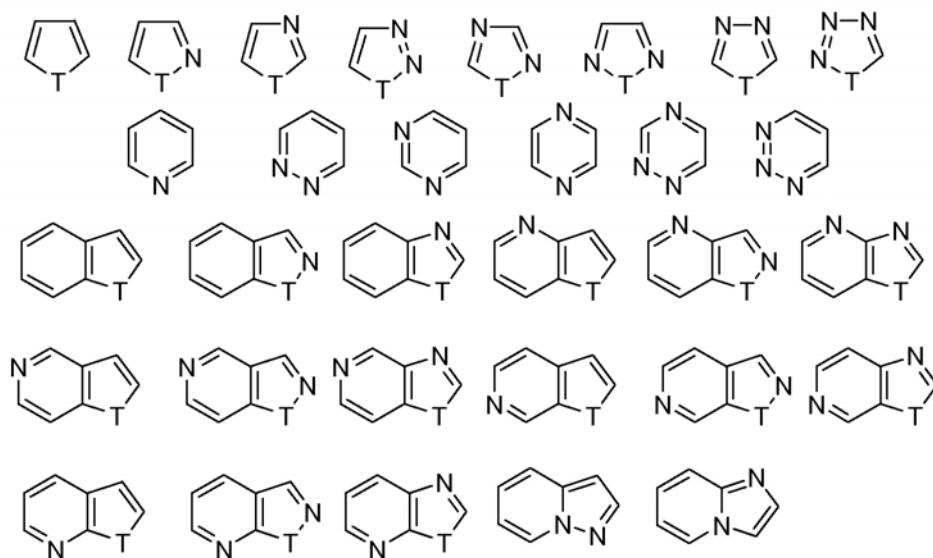
[0023] აქ გამოყენებულის მიხედვით, “ციკლოჰეტეროალკილი” ეხება ჰეტეროორგოლის სულ მცირე ერთი (მაგალითად, ერთი, ორი, სამი, ოთხი ან ხუთი) ატომის შემცველ არაარომატულ ციკლოალკილურ ჯგუფს, რომლებიც შერჩეულია შემდეგიდან: O, N და S და არასავალდებულოდ შეიცავს ერთ ან მეტ (მაგალითად, ერთ, ორ ან სამ) ორმაგ ან სამმაგ ბმას. ციკლოჰეტეროალკილურ ჯგუფს, როგორც ერთ მთლიანს შეიძლება ჰქონდეს რგოლის 3 - 14 ატომი და შეიცავდეს ჰეტეროორგოლის 1 - 5 ატომს. (მაგალითად, რგოლის 3-6 ატომს მონოციკლური ციკლოჰეტეროალკილური ჯგუფისთვის და რგოლის 7 - 14 ატომს პოლიციკლური ციკლოჰეტეროალკილური ჯგუფისთვის). ციკლოჰეტეროალკილური ჯგუფი შეიძლება კოვალენტურად იყოს მიერთებული ნებისმიერი ჰეტეროატომ(ებ)ის ან ნახშირბადის ატომ(ებ)ის განსაზღვრულ ქიმიურ სტრუქტურასთან, რაც ქმნის სტაბილურ სტრუქტურას. ჰეტეროციკლოალკილური რგოლის N ან S - ის ერთი ან მეტი ატომი შეიძლება ოქსიდირდეს (მაგალითად, მორფოლინ N-ოქსიდი, თიომორფოლინ S-ოქსიდი, თიომორფოლინ S,S-დიოქსიდი). ზოგიერთ განხორციელებაში, ციკლოჰეტეროალკილური ჯგუფების აზოტის ატომები შეიძლება წარმოდგენილი იყოს ჩამნაცვლებლით, მაგალითად, $-L'-R^5$ ან $-L'-R^{10}$ ჯგუფით, სადაც L' , R^5 და R^{10} აქვს აქ აღწერილი მნიშვნელობა.

ციკლოპენტეროალკილური ჯგუფები შეიძლება შეიცავდეს აგრეთვე ერთ ან მეტ ოქსო ჯგუფს, როგორცაა ფთალიმიდილი, პიპერიდონილი, ოქსაზოლიდინილი, 2,4(1*H*,3*H*)-დიოქსო-პირიმიდინილი, პირიდინ-2(1*H*)-ონილი და სხვ. ციკლოპენტეროალკილური ჯგუფების მაგალითები მოიცავს შემდეგს: მორფოლინილი, თიომორფოლინილი, პირანილი, იმიდაზოლიდინილი, იმიდაზოლინილი, ოქსაზოლიდინილი, პირაზოლიდინილი, პირაზოლინილი, პიროლიდინილი, პიროლინილი, ტეტრაჰიდროფურანილი, ტეტრაჰიდროთიენილი, პიპერიდინილი, პიპერაზინილი და სხვ. ზოგიერთ განხორციელებაში, ციკლოპენტეროალკილური ჯგუფები შეიძლება ჩანაცვლებულ იქნას ოთხამდე ჯგუფით, რომლებიც დამოუკიდებლად შერჩეულია შემდეგიდან: $-L'-R^5$ და $-L'-R^{10}$, სადაც L' , R^5 და R^{10} აქვს აქ აღწერილი მნიშვნელობა.

[0024] აქ გამოყენებული ტერმინი “არილი” ეხება არომატულ მონოციკლურ ნახშირწყალბადოვან რგოლურ სისტემას ან პოლიციკლურ რგოლურ სისტემას, სადაც რგოლური სისტემის რგოლებიდან სულ მცირე, ერთი რგოლი არის არომატული ნახშირწყალბადოვანი რგოლი და რგოლური სისტემის ნებისმიერი სხვა არომატული რგოლები შეიცავს მხოლოდ ნახშირწყალბადებს. ზოგიერთ განხორციელებებში, მონოციკლურ არილურ ჯგუფს აქვს აქვს 6 - 14 ნახშირბადის ატომი, ხოლო პოლიციკლურ არილურ ჯგუფს აქვს 8 - 14 ნახშირბადის ატომი. არილური ჯგუფი შეიძლება კოვალენტურად მიერთებული იყოს ნებისმიერ ნახშირბადის ატომ(ებ)თან განსაზღვრული ქიმიური სტრუქტურით, რაც განაპირობებს სტაბილურ სტრუქტურას. ზოგიერთ განხორციელებებში, არილურ ჯგუფს შეიძლება ჰქონდეს მხოლოდ არომატული კარბოციკლური რგოლები, მაგალითად, ფენილური, 1-ნაფთილური, ანთრაცენილური, ფენანთრაცენილური ჯგუფები და სხვ. სხვა განხორციელებებში, არილური ჯგუფი შეიძლება იყოს პოლიციკლური რგოლური სისტემა, სადაც სულ მცირე, ერთი არომატული კარბოციკლური რგოლი კონდენსირებულია (ანუ აქვს საერთო ბმა) ერთ ან მეტ ციკლოალკილურ ან ციკლოპენტეროალკილურ რგოლებთან. ასეთი არილური ჯგუფების მაგალითები მოიცავს ციკლოპენტანის ბენზო წარმოებულებს (ანუ ინდანილურ ჯგუფს, რომელიც წარმოადგენს 5,6-ბიციკლურ ციკლოალკილურ/არომატულ რგოლურ სისტემას), ციკლოჰექსანს (ანუ ტეტრაჰიდრონაფთილურ ჯგუფს, რომელიც წარმოადგენს 6,6-ბიციკლურ

ციკლოალკილურ/არომატულ რგოლურ სისტემას), იმიდაზოლინს (ანუ ბენზიმიდაზოლინურ ჯგუფს, რომელიც წარმოადგენს 5,6-ბიციკლური ციკლოჰეტეროალკილურ/არომატულ რგოლურ სისტემას) და პირანს (ანუ ქრომენილურ ჯგუფს, რომელიც წარმოადგენს 6,6-ბიციკლურ ციკლოჰეტეროალკილურ/არომატულ რგოლურ სისტემას). არილური ჯგუფის სხვა მაგალითები მოიცავს ბენზოდიოქსანილურ, ბენზოდიოქსოლილურ, ქრომანილურ, ინდოლინურ ჯგუფებს და ა.შ. ზოგიერთ განხორციელებებში, თითოეული არილური ჯგუფი არასავალდებულოდ შეიძლება ჩანაცვლებულ იქნას ოთხამდე ჯგუფით, რომლებიც დამოუკიდებლად შერჩეულია შემდეგიდან: $-L'-R^5$ და $-L'-R^{10}$, სადაც L' , R^5 და R^{10} აქვს აქ აღწერილი მნიშვნელობა.

[0025] აქ გამოყენებულის მიხედვით, “ჰეტეროარილი” ეხება ჰეტეროორგოლის სულ მცირე, ერთ ატომის შემცველ არომატულ მონოციკლურ რგოლურ სისტემას, სადაც ატომი შერჩეულია O, N და S-დან ან პოლიციკლურ რგოლურ სისტემას, სადაც რგოლურ სისტემაში ერთ-ერთი რგოლი არის არომატული და შეიცავს ჰეტეროორგოლის სულ მცირე, ერთ ატომს. ჰეტეროარილურ ჯგუფს, როგორც ერთი მთლიანს, შეიძლება ჰქონდეს რგოლის 5 - 14 ატომი და შეიცავდეს ჰეტეროორგოლის 1 - 5 ატომს. ზოგიერთ განხორციელებაში, ჰეტეროარილური ჯგუფები შეიძლება შეიცავდეს მონოციკლურ ჰეტეროარილურ რგოლებს, რომლებიც კონდენსირებულია ერთ ან მეტ არომატულ კარბოციკლურ რგოლთან, არაარომატულ კარბოციკლურ რგოლთან ან არაარომატულ ციკლოჰეტეროალკილურ რგოლთან. ჰეტეროარილური ჯგუფი შეიძლება კოვალენტურად იყოს შეკავშირებული განსაზღვრულ ქიმიურ სტრუქტურასთან ნებისმიერ ჰეტეროატომზე ან ნახშირბადის ატომზე, რომელიც განაპირობებს სტაბილურ სტრუქტურას. საზოგადოდ, ჰეტეროარილური რგოლები არ შეიცავს O-O, S-S ან S-O ბმებს. მიუხედავად ამისა, ჰეტეროარილურ ჯგუფში შესაძლებელია N ან S ერთი ან მეტი ატომის ოქსიდაცია (მაგალითად, პირიდინ N-ოქსიდი, თიოფენ S-ოქსიდი, თიოფენ S,S-დიოქსიდი). ქვემოთ ნაჩვენები ჰეტეროციკლური ჯგუფების მაგალითები მოიცავს, მაგალითად, 5 წევრიან და 6 წევრიან მონოციკლურ და 5-6 ბიციკლურ რგოლურ სისტემას:



სადაც T არის O, S, NH, N-L'-R⁵ ან N-L'-R¹⁰, სადაც L', R⁵ და R¹⁰ აქვს აქ განსაზღვრული მნიშვნელობა. ასეთი პეტეროარილური რგოლების მაგალითები მოიცავს პიროლილის, ფურილის, თიენილის, პირიდილის, პირიმიდილის, პირიდაზინილის, პირაზინილის, ტრიაზოლილის, ტეტრაზოლილის, პირაზოლილის, იმიდაზოლილის, იზოთიაზოლილის, თიაზოლილის, თიადიაზოლილის, იზოქსაზოლილის, ოქსაზოლილის, ოქსადიაზოლილის, ინდოლილის, იზოინდოლილის, ბენზოფურილის, ბენზოთიენილის, ქინოლილის, 2-მეთილქინოლილის, იზოქინოლილის, ქინოქსალილის, ქინაზოლილის, ბენზოტრიაზოლილის, ბენზიმიდაზოლილის, ბენზოთიაზოლილის, ბენზიზოთიაზოლილის, ბენზიზოქსაზოლილის, ბენზოქსადიაზოლილის, ბენზოქსაზოლილის, ცინოლინილის, 1H-ინდაზოლილის, 2H-ინდაზოლილის, ინდოლიზინილის, იზობენზოფუილის, ნაფთირიდილილის, ფთალაზინილის, პტერიდინილის, პურინილის, ოქსაზოლოპირიდინილის, თიაზოლოპირიდინილის, იმიდაზოპირიდინილის, ფუროპირიდინილის, თიენოპირიდინილის, პირიდოპირიმიდინილის, პირიდოპირაზინილის, პირიდოპირიდაზინილის, თიენოთიაზოლილის, თიენოქსაზოლილის, თიენოიმიდაზოლილის ჯგუფებს და სხვ. დამატებითი მაგალითები მოიცავს 4,5,6,7-ტეტრაჰიდროინდოლილის, ტეტრაჰიდროქინოლინილის, ბენზოთიენოპირიდინილის, ბენზოფუროპირიდინილის ჯგუფებს და სხვ. ზოგიერთ განხორციელებაში, პეტეროარილური ჯგუფები შეიძლება ჩანაცვლებულ იქნას ოთხამდე ჯგუფით,

რომლებიც დამოუკიდებლად შერჩეულია შემდეგიდან: $-L'-R^5$ და $-L'-R^{10}$, სადაც L', R^5 და R^{10} აქვს აქ აღწერილი მნიშვნელობა.

[0026] მოცემული გამოგონების ნაერთები შეიცავს “ორვალენტურიან ჯგუფს”, რომლებიც აქ განსაზღვრულის მიხედვით, წარმოადგენს შემაკავშირებელ ჯგუფს, რომელიც წარმოქმნის კოვალენტურ ბმას სხვა ორ რადიკალთან. მაგალითად, აქ აღწერილი ნაერთები შეიძლება შეიცავდეს ორვალენტურიან C_{1-10} ალკილურ ჯგუფს, როგორცაა, მაგალითად, მეთილენის ჯგუფი.

[0027] აქ გამოყენებული ტერმინი “წამსვლელი ჯგუფი” (“LG”) ეხება დამუხტულ ან დამუხტავ ატომს (ან ატომთა ჯგუფს), რომელიც შეიძლება გამოძევებულ იქნას ჩანაცვლების ან ელიმინაციის რეაქციის შედეგად. წამსვლელი ჯგუფების მაგალითები მოიცავს, მაგრამ ამით არ შემოიფარგლება, ჰალიდს (მაგალითად, Cl, Br, I), აზიდს (N_3), თიოციანატს (SCN), ნიტროს (NO_2), ციანატს (CN), ტოზილატს (ტოლუოლსულფონატი, OTs), მეზილატს (მეთანსულფონატი, OMs), ბროზილატს (p-ბრომბენზოლსულფონატი, OBs), ნოზილატს (4-ნიტრობენზოლსულფონატი, ONs), წყალს (H_2O), ამიაკს (NH_3) და ტრიფლატს (ტრიფთორმეთანსულფონატი, OTf).

[0028] მოცემული აღწერილობის სხვადასხვა ნაწილში ნაერთების ჩამნაცვლებლები დახასიათებულია ჯგუფების ან რიგების მიხედვით. კერძოდ, იგულისხმება, რომ აღწერილობა მოიცავს ასეთი ჯგუფების და რიგების წევრების ცალ-ცალკე თითოეულ და ყველა ინდივიდუალურ ქვეკომბინაციას. მაგალითად, ტერმინი “ C_{1-10} ალკილი” გულისხმობს $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_1-C_{10}, C_1-C_9, C_1-C_8, C_1-C_7, C_1-C_6, C_1-C_5, C_1-C_4, C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_{10}, C_2-C_9, C_2-C_8, C_2-C_7, C_2-C_6, C_2-C_5, C_2-C_4, C_2-C_3, C_3-C_{10}, C_3-C_9, C_3-C_8, C_3-C_7, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_{10}, C_4-C_9, C_4-C_8, C_4-C_7, C_4-C_6, C_4-C_5, C_5-C_{10}, C_5-C_9, C_5-C_8, C_5-C_7, C_5-C_6, C_6-C_{10}, C_6-C_9, C_6-C_8, C_6-C_7, C_7-C_{10}, C_7-C_9, C_7-C_8, C_8-C_{10}, C_8-C_9$ და C_9-C_{10} ალკილის, თითოეულის ცალ-ცალკე წარმოდგენას. მეორე მაგალითად, შეიძლება მოვიყვანოთ ტერმინი “5-14 წევრიანი ჰეტეროარილური ჯგუფი”, რაც გულისხმობს ჰეტეროარილური ჯგუფების, რომლებსაც აქვს რგოლის 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 5-14, 5-13, 5-12, 5-11, 5-10, 5-9, 5-8, 5-7, 5-6, 6-14, 6-13, 6-12, 6-11, 6-10, 6-9, 6-8, 6-7, 7-14, 7-13, 7-12, 7-11, 7-10, 7-9, 7-8, 8-14, 8-13, 8-12, 8-11, 8-10, 8-9, 9-14, 9-13, 9-12, 9-11, 9-10, 10-14, 10-13, 10-12, 10-11, 11-14, 11-13, 11-12, 12-14, 12-13 ან 13-14 ატომი, ცალ-

ცალკე წარმოდგენას. ფრაზა “1-4 ჯგუფით არასავალდებულოდ ჩანაცვლებული” კონკრეტულად ნიშნავს ქიმიური ჯგუფის, რომელიც შეიცავს 0, 1, 2, 3, 4, 0-4, 0-3, 0-2, 0-1, 1-4, 1-3, 1-2, 2-4, 2-3 და 3-4 ჯგუფს, ინდივიდუალურად აღწერას.

[0029] აქ აღწერილი ნაერთები შეიძლება შეიცავდეს ასიმეტრიულ ატომს (რომელსაც უწოდებენ აგრეთვე ხირალურ ცენტრს), ხოლო ზოგიერთი ნაერთი შეიძლება შეიცავდეს ერთ ან მეტ ასიმეტრიულ ატომს ან ცენტრს, რომლებიც განაპირობებს ოპტიკური იზომერების (ენანტიომერები) და დიასტერეომერების (გეომეტრიული იზომერები) წარმოქმნას. მოცემული გამოგონების ნაერთები მოიცავს ასეთ ოპტიკურ იზომერებს და დიასტერეომერებს, შესაბამისი ენანტიომერულად სუფთა ფორმებით (ანუ (+) და (-) სტერეოიზომერები) რაცემიულ ნარეგებში, ასევე (+) და (-) სტერეოიზომერების სხვა ნარეგებში. იგივე ეხება ამ ნაერთების ფარმაცევტულად მისაღებ მარილებს, ჰიდრატებს და რთულ ეთერებს. ოპტიკური იზომერების მიღება სუფთა ფორმით ან ენანტიომერულად გამდიდრებულ ნარეგში შეიძლება სპეციალისტისთვის კარგად ცნობილი სტანდარტული პროცედურებით, რომლებიც მოიცავს, მაგრამ ამით არ შემოიფარგლება, ხირალურ გაყოფას, დიასტერეომერული მარილის ფორმირებას, კინეტიკურ-ოპტიკურ გახლეჩას და ასიმეტრიულ სინთეზს. მოცემული გამოგონებაში ასევე განხილულია ალკენილური რადიკალების (მაგალითად, ალკენები და იმინები) შემცველი ნაერთების ცის- და ტრანს-იზომერები. სავსებით ცხადია, რომ მოცემული გამოგონება მოიცავს აგრეთვე ყველა შესაძლო რეგიოიზომერს და მათ ნარეგებს, რომელთა მიღება შესაძლებელია სუფთა ფორმით ან მნიშვნელოვნად გამდიდრებულ ნარეგში, სპეციალისტისთვის კარგად ცნობილი სტანდარტული გაყოფის პროცედურებით, რომლებიც მოიცავს, მაგრამ ამით არ შემოიფარგლება, ქრომატოგრაფიას სვეტზე, თხელფენოვან ქრომატოგრაფიას, ქრომატოგრაფიას, ფსევდოგათხევადებული ფენით, მაღალეფექტურ თხევად ქრომატოგრაფიას.

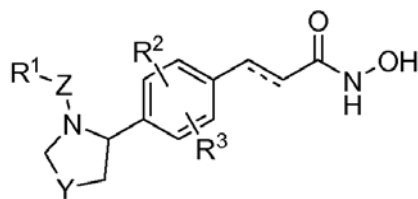
[0030] მოცემული გამოგონება მოიცავს ფარმაცევტულად მისაღებ იზოტოპურად ნიშანდებულ ნაერთებს, ფორმულით (I), სადაც ერთი ან მეტი ატომი ჩანაცვლებულია ატომებით, რომლებსაც აქვს იგივე ატომური ნომერი, მაგრამ ატომური მასით ან ატომური რიცხვით განსხვავდება ბუნებაში გავრცელებული ატომური მასისგან ან მასური რიცხვისგან.

[0031] მოცემული გამოგონების ნაერთებში ჩართვისთვის ხელსაყრელი იზოტოპების მაგალითები მოიცავს: წყალბადის იზოტოპებს, როგორიცაა ^2H და ^3H , ნახშირბადს, როგორიცაა ^{11}C , ^{13}C და ^{14}C , ქლორს, როგორიცაა ^{36}Cl , ფთორს, როგორიცაა ^{18}F , იოდს, როგორიცაა ^{123}I და ^{125}I , აზოტს, როგორიცაა ^{13}N და ^{15}N , ჟანგბადს, როგორიცაა ^{15}O , ^{17}O და ^{18}O , ფოსფორს, როგორიცაა ^{32}P და გოგირდს, როგორიცაა ^{35}S .

[0032] უფრო მძიმე იზოტოპებით, როგორიცაა დეიტერიუმი ანუ ^2H ჩანაცვლება გარკვეულ თერაპიულ უპირატესობას იძლევა, რაც განპირობებულია უფრო მაღალი მეტაბოლური სტაბილურობით, მაგალითად, გაზრდილი *in vivo* ნახევარდაშლის პერიოდით ან შემცირებული დოზირების საჭიროებით, რის გამოც ზოგიერთ შემთხვევაში ასეთ ჩანაცვლებას უპირატესობა ენიჭება.

[0033] ძირითადად, იზოტოპურად ნიშანდებული ნაერთების, ფორმულით (I) მიღება შეიძლება სპეციალისტისთვის კარგად ცნობილი სტანდარტული ხერხებით ან თანდართულ მაგალითებში და მიღების განყოფილებაში აღწერილი პროცესების ანალოგიური პროცესებით, სადაც ადრე გამოყენებული არანიშანდებული რეაგენტის ნაცვლად, იყენებენ შესაბამის იზოტოპურად ნიშანდებულ რეაგენტს.

[0034] ერთ-ერთ ასპექტში, მოცემული გამოგონება უზრუნველყოფს, ნაერთებს, ფორმულით I:



I

და მათ ფარმაცევტულად მისაღებ მარილებს, ჰიდრატებს, რთულ ეთერებს და პროწამლებს,

სადაც:

--- არის a) ერთმაგი ბმა ან b) ორმაგი ბმა;

Y და Z დამოუკიდებლად არის a) -L-, b) -L-O-L-, c) -L-S(O)_m-L- ან d) -L-NR⁴-L-; L, თითოეულ შემთხვევაში არის a) ორვალენტიანი C₁₋₁₀ ალკილური ჯგუფი, b) ორვალენტიანი C₂₋₁₀ ალკენილური ჯგუფი, c) ორვალენტიანი C₂₋₁₀

ალკინილური ჯგუფი ან d) კოვალენტური ბმა, სადაც თითოეული a) - c) არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია 1-4-L'-R⁵-ით;

R¹ არის a) H, b) C₁₋₁₀ ალკილური ჯგუფი, c) C₂₋₁₀ ალკენილური ჯგუფი, d) C₂₋₁₀ ალკინილური ჯგუფი, e) C₃₋₁₄ ციკლოალკილური ჯგუფი, f) C₆₋₁₄ არილური ჯგუფი, g) 3-14 წევრიანი ციკლოჰეტეროალკილური ჯგუფი ან h) 5-14 წევრიანი ჰეტეროარილური ჯგუფი, სადაც თითოეული b) - h) არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია 1-4 -L'-R⁵ ჯგუფებით;

R² და R³ დამოუკიდებლად არის a) H, b) ჰალოგენი, c) -NO₂, d) -CN, e) C₁₋₁₀ ალკილური ჯგუფი, f) C₂₋₁₀ ალკენილური ჯგუფი, g) C₂₋₁₀ ალკინილური ჯგუფი, h) C₃₋₁₄ ციკლოალკილური ჯგუფი, i) C₆₋₁₄ არილური ჯგუფი, j) 3-14 წევრიანი ციკლოჰეტეროალკილური ჯგუფი, k) 5-14 წევრიანი ჰეტეროარილური ჯგუფი, l) C₁₋₁₀ ალკოქსი ჯგუფი, m) -NC₁₋₁₀ ალკილი, n) -C(O)C₁₋₁₀ ალკილი და o) -C(O)C₁₋₁₀ ალკილი, სადაც თითოეული e) - o) არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია 1-4-L'-R⁷ ჯგუფებით;

R⁴ არის a) H, b) -C(O)OR⁶ ან c) C₁₋₁₀ ალკილური ჯგუფი;

R⁵ თითოეულ შემთხვევაში არის a) ჰალოგენი, b) -CN, c) -NO₂, d) ოქსო, e) = N-L'-R⁶, f) - O-L'-R⁶, g) -S(O)_mR⁷, h) C₁₋₁₀ ალკილური ჯგუფი, i) C₂₋₁₀ ალკენილური ჯგუფი, j) C₂₋₁₀ ალკინილური ჯგუფი, k) C₃₋₁₄ ციკლოალკილური ჯგუფი, l) C₆₋₁₄ არილური ჯგუფი, m) 3-14 წევრიანი ციკლოჰეტეროალკილური ჯგუფი ან n) 5-14 წევრიანი ჰეტეროარილური ჯგუფი, სადაც თითოეული h) - n) არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია 1-4 -L'-R¹⁰ ჯგუფებით;

R⁶ თითოეულ შემთხვევაში არის a) H, b) -OR⁸, c) -S(O)_mR⁸ ან d) C₁₋₁₀ ალკილური ჯგუფი, რომელიც არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია 1-4 -L'-R¹⁰ ჯგუფებით.

R⁷ არის a) H, b) -OR⁸, c) -NR⁸R⁹, d) C₁₋₁₀ ალკილური ჯგუფი, e) C₂₋₁₀ ალკენილური ჯგუფი, f) C₂₋₁₀ ალკინილური ჯგუფი, g) C₃₋₁₄ ციკლოალკილური ჯგუფი, h) C₆₋₁₄ არილური ჯგუფი, i) 3-14 წევრიანი ციკლოჰეტეროალკილური ჯგუფი ან j) 5-14 წევრიანი ჰეტეროარილური ჯგუფი, სადაც თითოეული d) - j) არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია 1-4 -L'-R¹⁰ ჯგუფებით;

R⁸ და R⁹ თითოეულ შემთხვევაში, დამოუკიდებლად არის a) H, b) C₁₋₁₀ ალკილური ჯგუფი, c) C₂₋₁₀ ალკენილური ჯგუფი, d) C₂₋₁₀ ალკინილური ჯგუფი, e) C₃₋₁₄ ციკლოალკილური ჯგუფი, f) C₆₋₁₄ არილური ჯგუფი, g) 3-14 წევრიანი

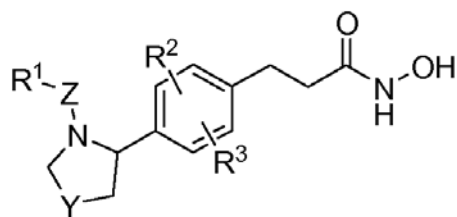
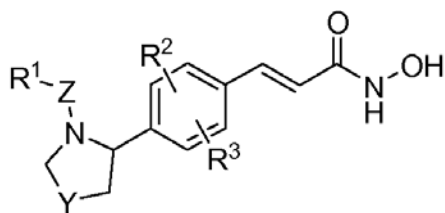
ციკლოჰეტეროალკილური ჯგუფი ან h) 5-14 წევრიანი ჰეტეროარილური ჯგუფი, სადაც თითოეული b) - h) არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია 1-4 -L'-R¹⁰ ჯგუფებით;

R¹⁰ თითოეულ შემთხვევაში არის a) ჰალოგენი, b) -CN, c) -NO₂, d) ოქსო, e) -OH, f) -NH₂, g) -NH(C₁₋₁₀ ალკილი), h) -N(C₁₋₁₀ ალკილი)₂, i) -CHO, j) -C(O)-C₁₋₁₀ ალკილი, k) -C(O)OH, l) -C(O)-O C₁₋₁₀ ალკილი, m) -C(O)SH, n) -C(O)-S C₁₋₁₀ ალკილი, o) -C(O)NH₂, p) -C(O)NH(C₁₋₁₀ ალკილი), q) -C(O)N(C₁₋₁₀ ალკილი)₂, r) -C(S)H, s) -C(S)-C₁₋₁₀ ალკილი, t) -C(S)NH₂, u) -C(S)NH(C₁₋₁₀ ალკილი), v) -C(S)N(C₁₋₁₀ ალკილი)₂, w) -C(NH)H, x) -C(NH) C₁₋₁₀ ალკილი, y) -C(NH)NH₂, z) -C(NH)NH(C₁₋₁₀ ალკილი), aa) -C(NH)N(C₁₋₁₀ ალკილი)₂, ab) -C(N C₁₋₁₀ ალკილი)H, ac) -C(NC₁₋₁₀ ალკილი)-C₁₋₁₀ ალკილი, ad) -C(N C₁₋₁₀ ალკილი)NH(C₁₋₁₀ ალკილი), ae) -C(N C₁₋₁₀ ალკილი)N(C₁₋₁₀ ალკილი)₂, af) -S(O)_mH, ag) -S(O)_m-C₁₋₁₀ ალკილი, ah) -S(O)₂OH, ai) -S(O)_m-OC₁₋₁₀ ალკილი, aj) -S(O)_mNH₂, ak) -S(O)_mNH(C₁₋₁₀ ალკილი), al) -S(O)_mN(C₁₋₁₀ ალკილი)₂, am) -Si(C₁₋₁₀ ალკილი)₃, an) C₁₋₁₀ ალკილური ჯგუფი, ao) C₂₋₁₀ ალკენილური ჯგუფი, ap) C₂₋₁₀ ალკინილური ჯგუფი, aq) C₁₋₁₀ ალკოქსი ჯგუფი, ar) C₁₋₁₀ ჰალოალკილური ჯგუფი, as) C₃₋₁₄ ციკლოალკილური ჯგუფი, at) a C₆₋₁₄ არილური ჯგუფი, au) 3-14 წევრიანი ციკლოჰეტეროალკილური ჯგუფი ან av) 5-14 წევრიანი ჰეტეროარილური ჯგუფი;

L', თითოეულ შემთხვევაში არის a) ორვალენტური C₁₋₁₀ ალკილური ჯგუფი, b) ორვალენტური C₂₋₁₀ ალკენილური ჯგუფი, c) ორვალენტური C₂₋₁₀ ალკინილური ჯგუფი, d) ორვალენტური C₁₋₁₀ ჰალოალკილური ჯგუფი, d) ორვალენტური C₁₋₁₀ ალკოქსი ჯგუფი ან f) კოვალენტური ბმა და

m, თითოეულ შემთხვევაში არის 0, 1 ან 2.

[0035] ზოგიერთ განხორციელებაში == არის ერთმაგი ბმა. ზოგიერთ განხორციელებაში === არის ორმაგი ბმა. მაგალითად, ორმაგი ბმა არის ცის-ორმაგი ბმა (მაგალითად, Z-ორმაგი ბმა) ან ტრანს-ორმაგი ბმა (მაგალითად, E-ორმაგი ბმა). ზოგიერთ განხორციელებაში === არის ტრანს-ორმაგი ბმა. შესაბამისად, მოცემული გამოგონების ნაერთები შეიძლება წარმოდგენილი იყოს ფორმულით **Ia** ან ფორმულით **Ib**:

**Ia****აბ Ib**

სადაც R^1, R^2, R^3, Y და Z აქვს აქ განსაზღვრული მნიშვნელობა.

[0036] სხვადასხვა განხორციელებაში R^1 არის H , C_{2-10} ალკენილური ჯგუფი, C_{2-10} ალკინილური ჯგუფი, C_{3-14} ციკლოალკილური ჯგუფი, C_{6-14} არილური ჯგუფი, 3-14 წევრიანი ციკლოჰეტეროალკილური ჯგუფი ან 5-14 წევრიანი ჰეტეროარილური ჯგუფი, სადაც თითოეული C_{2-10} ალკენილური ჯგუფი, C_{2-10} ალკინილური ჯგუფი, C_{3-14} ციკლოალკილური ჯგუფი, C_{6-14} არილური ჯგუფი, 3-14 წევრიანი ციკლოჰეტეროალკილური ჯგუფი ან 5-14 წევრიანი ჰეტეროარილური ჯგუფი შეიძლება არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულ იქნას 1-4- $L'-R^5$ ჯგუფებით, ხოლო L' და R^5 აქვს აქ განსაზღვრული მნიშვნელობა. მაგალითად, R^1 შეიძლება იყოს H , C_{2-10} ალკენილური ჯგუფი, C_{3-14} ციკლოალკილური ჯგუფი ან 3-14 წევრიანი ციკლოჰეტეროალკილური ჯგუფი, სადაც თითოეული C_{2-10} ალკენილური ჯგუფი, C_{3-14} ციკლოალკილური ჯგუფი ან 3-14 წევრიანი ციკლოჰეტეროალკილური ჯგუფი შეიძლება არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულ იქნას 1-4 - $L'-R^5$ ჯგუფებით და სადაც L' და R^5 აქვს აქ განსაზღვრული მნიშვნელობა.

[0037] ზოგიერთ განხორციელებაში, R^1 არის C_{2-10} ალკენილური ჯგუფი, რომელიც არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია 1-4- $L'-R^5$ ჯგუფებით, სადაც L' და R^5 აქვს აქ განსაზღვრული მნიშვნელობა. მაგალითად, R^1 შეიძლება იყოს C_{2-10} ალკენილური ჯგუფი, არასავალდებულოდ ჩანაცვლებული 1-4 ჯგუფით, რომლებიც დამოუკიდებლად შერჩეულია შემდეგიდან: ჰალოგენი, $-CN$, $-NO_2$ და C_{1-10} ჰალოალკილური ჯგუფი. ზოგიერთ განხორციელებაში, R^1 არის C_{2-10} ალკენილური ჯგუფი, არასავალდებულოდ ჩანაცვლებული 1-4 - $L'-R^5$ ჯგუფებით, რომლებიც დამოუკიდებლად შერჩეულია შემდეგიდან: ჰალოგენი, $-CN$, $-NO_2$ და $-CF_3$. სპეციფიკურ განხორციელებებში R^1 არის 2,2-დიქლორეთენილი.

[0038] ზოგიერთ განხორციელებაში R^1 არის C_{3-14} ციკლოალკილური ჯგუფი ან 3-14 წევრიანი ციკლოჰეტეროალკილური ჯგუფი, სადაც თითოეული არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია 1-4- L' - R^5 ჯგუფებით და სადაც L' და R^5 აქვს აქ განსაზღვრული მნიშვნელობა. ზოგიერთ განხორციელებაში, R^1 შერჩეულია შემდეგიდან: ციკლოპროპილური ჯგუფი, ციკლობუტილური ჯგუფი, ციკლოპენტილური ჯგუფი, ციკლოჰექსილური ჯგუფი და ციკლოჰეპტილური ჯგუფი, სადაც თითოეული შეიძლება ჩანაცვლებულ იქნას 1-4 - L' - R^5 ჯგუფებით და სადაც L' და R^5 აქვს აქ განსაზღვრული მნიშვნელობა. სპეციფიკურ განხორციელებაში, R^1 შეიძლება იყოს ციკლოპროპილი, ციკლობუტილი, ციკლოპენტილი, ციკლოჰექსილი ან ციკლოჰეპტილი. ზოგიერთ განხორციელებაში, R^1 შერჩეულია შემდეგიდან: პიროლიდილური ჯგუფი, პიპერედილური ჯგუფი, ტეტრაჰიდროფურანილური ჯგუფი და ტეტრაჰიდროპირანილური ჯგუფი, სადაც თითოეული არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია 1-4 - L' - R^5 ჯგუფებით და სადაც L' და R^5 აქვს აქ განსაზღვრული მნიშვნელობა. სპეციფიკურ განხორციელებებში R^1 არის ტეტრაჰიდროპირანილი.

[0039] ზოგიერთ განხორციელებაში R^1 არის C_{6-14} არილური ჯგუფი ან 5-14 წევრიანი ჰეტეროარილური ჯგუფი, სადაც თითოეული შეიძლება არასავალდებულოდ იქნას ჩანაცვლებული 1-4 - L' - R^5 ჯგუფებით და სადაც L' და R^5 აქვს აქ განსაზღვრული მნიშვნელობა. ზოგიერთ განხორციელებაში, R^1 არის ფენილური ჯგუფი, არასავალდებულოდ ჩანაცვლებული 1-4 ჯგუფით, რომლებიც დამოუკიდებლად შერჩეულია შემდეგიდან: ჰალოგენი, $-CN$, $-NO_2$, C_{1-10} ალკილური ჯგუფი, C_{3-14} ციკლოალკილური ჯგუფი და C_{6-14} არილური ჯგუფი, სადაც თითოეული C_{1-10} ალკილური ჯგუფი, C_{3-14} ციკლოალკილური ჯგუფი და C_{6-14} არილური ჯგუფი შეიძლება არასავალდებულოდ იქნას ჩანაცვლებული 1-4 - L' - R^{10} ჯგუფებით და სადაც L' და R^{10} აქვს აქ განსაზღვრული მნიშვნელობა. სპეციფიკურ განხორციელებაში, R^1 არის ფენილური ჯგუფი, არასავალდებულოდ ჩანაცვლებული 1-4 ჯგუფით, რომლებიც დამოუკიდებლად შერჩეულია შემდეგიდან: F , Cl , $-NO_2$, $-OH$, $-OCH_3$ და მეთილი.

[0040] სხვადასხვა განხორციელებაში, R^1 არის 5-14 წევრიანი ჰეტეროარილური ჯგუფი, რომელიც არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია 1-4-

$L'-R^5$ ჯგუფებით და სადაც L' და R^5 აქვს აქ განსაზღვრული მნიშვნელობა. მაგალითად, 5-14 წევრიანი ჰეტეროარილური ჯგუფი შეიძლება შერჩეულ იქნას შემდეგიდან:



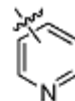
i,



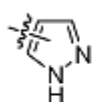
ii,



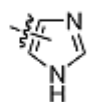
iii,



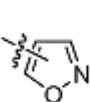
iv,



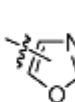
v,



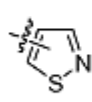
vi,



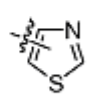
vii,



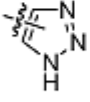
viii,



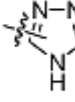
ix,



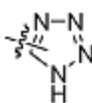
x,



xi,



და xii,

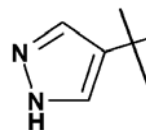


xiii,

სადაც თითოეული **i-xiii** არასავალდებულოდ შეიძლება კონდენსირებულ იქნას ფენილურ ჯგუფთან ან 5-6 წევრიან ჰეტეროარილურ ჯგუფთან და არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულ იქნას 1-4 $-L'-R^5$ ჯგუფებით და სადაც L' და R^5 აქვს აქ განსაზღვრული მნიშვნელობა.

[0041] ზოგიერთ განხორციელებაში, R^1 შერჩეულია **i-xiii**-დან, სადაც თითოეული არასავალდებულოდ შეიძლება ჩანაცვლებულ იქნას 1-4- $L'-R^5$ ჯგუფებით, სადაც R^5 შეიძლება იყოს ჰალოგენი, $-NO_2$, $-S(O)_mR^7$, C_{1-10} ალკილური ჯგუფი, C_{2-10} ალკენილური ჯგუფი, C_{2-10} ალკინილური ჯგუფი, C_{3-14} ციკლოალკილური ჯგუფი, C_{6-14} არილური ჯგუფი, 3-14 წევრიანი ციკლოჰეტეროალკილური ჯგუფი და 5-14 წევრიანი ჰეტეროარილური ჯგუფი, სადაც თითოეული C_{1-10} ალკილური ჯგუფი, C_{2-10} ალკენილური ჯგუფი, C_{2-10} ალკინილური ჯგუფი, C_{3-14} ციკლოალკილური ჯგუფი, C_{6-14} არილური ჯგუფი, 3-14 წევრიანი ციკლოჰეტეროალკილური ჯგუფი ან 5-14 წევრიანი ჰეტეროარილური ჯგუფი შეიძლება არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულ იქნას

1-4 -L'-R¹⁰ ჯგუფებით, სადაც L' R⁷ და R¹⁰ აქვს აქ განსაზღვრული მნიშვნელობა. ზოგიერთ განხორციელებებში, R¹ შერჩეულია **i-xiii**-დან, სადაც თითოეული არასავალდებულოდ შეიძლება ჩანაცვლებულ იქნას 1-4 ჯგუფით, რომლებიც დამოუკიდებლად შერჩეულია შემდეგიდან: ჰალოგენი, -NO₂, -S(O)_mR⁷, -(C₁₋₁₀ ალკილი)-(C₃₋₁₄ ციკლოალკილი), -(C₁₋₁₀ ალკილი)-(C₆₋₁₄ არილი), -(C₁₋₁₀ ალკილი)-(3-14 წევრიანი ციკლოჰეტეროალკილი), -(C₁₋₁₀ ალკილი)-(5-14 ჰეტეროარილი), -(C₁₋₁₀ ალკოქსი)-(C₃₋₁₄ ციკლოალკილი), -(C₁₋₁₀ ალკოქსი)-(C₆₋₁₄ არილი), -(C₁₋₁₀ ალკოქსი)-(3-14 წევრიანი ციკლოჰეტეროალკილი), -(C₁₋₁₀ ალკოქსი)-(5-14 ჰეტეროარილი), C₁₋₁₀ ალკილური ჯგუფი, ა C₂₋₁₀ ალკენილური ჯგუფი, C₂₋₁₀ ალკინილური ჯგუფი, C₃₋₁₄ ციკლოალკილური ჯგუფი, C₆₋₁₄ არილური ჯგუფი, 3-14 წევრიანი ციკლოჰეტეროალკილური ჯგუფი და 5-14 წევრიანი ჰეტეროარილური ჯგუფი, სადაც თითოეული C₁₋₁₀ ალკილური ჯგუფი, ა C₂₋₁₀ ალკენილური ჯგუფი, C₂₋₁₀ ალკინილური ჯგუფი, C₁₋₁₀ ალკოქსი ჯგუფი, C₃₋₁₄ ციკლოალკილური ჯგუფი, C₆₋₁₄ არილური ჯგუფი, 3-14 წევრიანი ციკლოჰეტეროალკილური ჯგუფი და 5-14 წევრიანი ჰეტეროარილური ჯგუფი, არასავალდებულოდ შეიძლება ჩანაცვლებულ იქნას 1-4-L'-R¹⁰ ჯგუფებით, სადაც L' R⁷ და R¹⁰ აქვს აქ განსაზღვრული მნიშვნელობა. სპეციფიკურ განხორციელებაში, R¹ არის პირაზოლილური ჯგუფი, არასავალდებულოდ ჩანაცვლებული 1-4 ჯგუფებით, რომლებიც არასავალდებულოდ შერჩეულია შემდეგიდან: F, Cl, Br, -OH, -CF₃, მეთილი, ეთილი, n-პროპილი, i-პროპილი, n-ბუტილი, მესამ-ბუტილი, 2-მეთილ-პროპილი, 2,2-დიმეთილ-პროპილი, პროპინილი, ციანომეთილი, 2-ციანოეთილი, 3-ციანოპროპილი, ციკლოპროპილმეთილი, ტეტრაჰიდროპირანილმეთილი, ფენილი და ტრიფთორფენილი. სპეციფიკურ განხორციელებაში, R¹ არის თიენილური ჯგუფი, პირიდილური ჯგუფი, იმიდაზოლილური ჯგუფი, ოქსაზოლილური ჯგუფი, იზოქსაზოლილური ჯგუფი, ტრიაზოლილური ჯგუფი ან ტეტრაზოლილური ჯგუფი, სადაც თითოეული შეიძლება ჩანაცვლებულ იქნას 1 - 4 ჯგუფებით, რომლებიც დამოუკიდებლად შერჩეულია შემდეგიდან: F, Cl, Br, -CF₃, მეთილი, ეთილი, i-პროპილი, მესამ-ბუტილი, (ტრიმეთილსილილ)მეთილი, ბენზილი, 2-ბენზოქსიეთილი, ფენილი და 4-ამინოფენილი.



[0042] ერთ-ერთ განხორციელებაში, R^1 არის მეორე განხორციელებაში R^1 შეიძლება ჩანაცვლებულ იქნას მეთილით.

[0043] ზოგიერთ განხორციელებაში, R^1 არის ბიციკლური ჰეტეროარილური ჯგუფი, რომელიც არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია 1-4- $L'-R^5$ ჯგუფებით და სადაც L' და R^5 აქვს აქ განსაზღვრული მნიშვნელობა. მაგალითად, ბიციკლური ჰეტეროარილური ჯგუფი შეიძლება შერჩეულ იქნას შემდეგიდან: ინდოლილური ჯგუფი, პირაზოლოპირიდილური ჯგუფი, პიროლოპირიდილური ჯგუფი, იმიდაზოპირიდილური ჯგუფი, ბენზოიზოქსაზოლილური ჯგუფი, ინდაზოლილური ჯგუფი და იმიდაზოთიაზოლილური ჯგუფი. ზოგიერთ განხორციელებებში, R^1 შეიძლება იყოს ინდოლილური ჯგუფი, პირაზოლო[1,5-*a*]პირიდილური ჯგუფი, პიროლო[2,3-*b*]პირიდილური ჯგუფი ან იმიდაზოლო[1,2-*a*]პირიდილური ჯგუფი, სადაც თითოეული არასავალდებულოდ შეიძლება ჩანაცვლებულ იქნას 1 - 4 ჯგუფით, რომლებიც დამოუკიდებლად შერჩეულია შემდეგიდან: F, Cl, Br, $-NO_2$, $-CF_3$, მეთილი, ეთილი, *i*-პროპილი, მესამ-ბუტილი, 1-ჰიდროქსი-1-მეთილეთილი, ფენილი, პირიდილი და პირაზინილი.

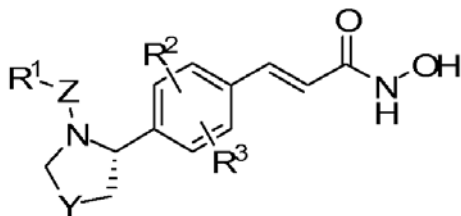
[0044] სხვადასხვა განხორციელებებში, R^2 და R^3 დამოუკიდებლად შეიძლება იყოს H ან ჰალოგენი. ზოგიერთ განხორციელებებში, R^3 შეიძლება შერჩეულ იქნას შემდეგიდან: H, F, Cl და Br.

[0045] სხვადასხვა განხორციელებებში, Y შეიძლება იყოს $-L-$ ან $-L-NR^4-$ $-L-$, ხოლო L და R^4 ზოგიერთ განხორციელებებში, Y შეიძლება იყოს $-L-NR^4-L-$, სადაც R^4 შერჩეულია შემდეგიდან: H, $-C(O)OR^6$ და C_{1-10} ალკილური ჯგუფი, ხოლო L და R^6 აქვს აქ განსაზღვრული მნიშვნელობა. სპეციფიკურ განხორციელებებში Y შეიძლება შერჩეულ იქნას შემდეგიდან: $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-NHCH_2-$, $-N(CH_3)CH_2-$ და $-N(C(O)O-t-Bu)CH_2-$. უპირატეს განხორციელებებში Y არის $-CH_2-$.

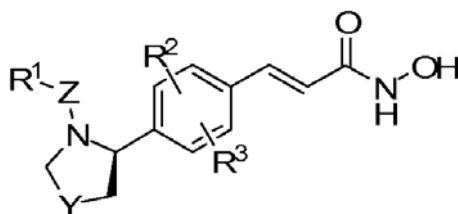
[0046] სხვადასხვა განხორციელებებში, Z არის ორვალენტური C_{1-10} ალკილური ჯგუფი, არასავალდებულოდ ჩანაცვლებული 1 - 4 ჯგუფით, რომლებიც დამოუკიდებლად შერჩეულია შემდეგიდან: ოქსო, $=N-R^6$ და $-OH$, სადაც R^6 აქვს აქ განსაზღვრული მნიშვნელობა. მაგალითად, Z შეიძლება

შერჩეულ იქნას შემდეგიდან: $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ და $-\text{CH}_2\text{C}(\text{=NOH})-$. შემდეგ განხორციელებაში, Z არის $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

[0047] ზოგიერთ განხორციელებებში, მოცემული გამოგონების ნაერთები წარმოდგენილია ფორმულით II' ან ფორმულით II''.



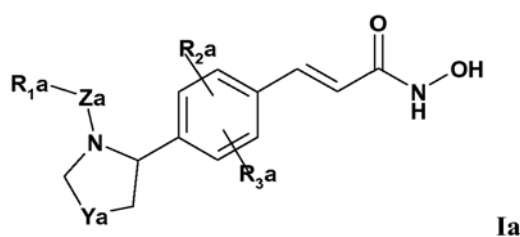
II' ან



II''

მათი ფარმაცევტულად მისაღები მარილების, ჰიდრატების რთული ეთერების და პროწამლების ჩათვლით, სადაც R^1, R^2, R^3, L, Y და Z აქვს აქ განსაზღვრული მნიშვნელობა.

[0048] შემდეგ განხორციელებაში, მოცემული გამოგონება მოიცავს ნაერთებს, ფორმულით Ia:



Ia

[0049] ან მათ ფარმაცევტულად მისაღები მარილს, ჰიდრატს ან რთულ ეთერს,

[0050] სადაც:

[0051] Y არის a) $-\text{CH}_2-$;

[0052] Z არის a) $-\text{CH}_2-$, b) $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ან $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

[0053] R^{1a} არის C_{6-14} არილური ჯგუფი, 3-14 წევრიანი ციკლოჰეტეროალკილური ჯგუფი ან 5-14 წევრიანი ჰეტეროარილური ჯგუფი, სადაც R^{1a} არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია 1-4-La- R^{5a} ჯგუფებით;

[0054] La არის a) C_{1-10} ალკილური ჯგუფი, b) ორვალენტურიანი C_{2-10} ალკენილური ჯგუფი, c) ორვალენტურიანი C_{2-10} ალკინილური ჯგუფი ან d) კოვალენტური ბმა, სადაც თითოეული a) - c) არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია 1-4-La'- R^{5a} -ით;

[0055] R^{2a} და R^{3a} დამოუკიდებლად არის a) H ან b) ჰალოგენი c) $-NO_2$, d) $-CN$, e) C_{1-10} ალკილური ჯგუფი, f) C_{2-10} ალკენილური ჯგუფი, g) C_{2-10} ალკინილური ჯგუფი, h) C_{3-14} ციკლოალკილური ჯგუფი, i) C_{6-14} არილური ჯგუფი, j) 3-14 წევრიანი ციკლოჰეტეროალკილური ჯგუფი, k) 5-14 წევრიანი ჰეტეროარილური ჯგუფი, l) C_{1-10} ალკოქსი ჯგუფი, m) NC_{1-10} ალკილი, n) $C(O)C_{1-10}$ ალკილი და o) $C(O)OC_{1-10}$ ალკილი, სადაც თითოეული e) - o) არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია 1-4-La- R^{7a} ჯგუფებით;

[0056] R^{5a} თითოეულ შემთხვევაში არის a) ჰალოგენი, b) $-CN$, c) $-NO_2$, d) ოქსო, e) $=N-La-R^{6a}$ f) $-O-L'-R^{6a}$, g) $-S(O)_m R^{7a}$, h) C_{1-10} ალკილური ჯგუფი, i) C_{2-10} ალკენილური ჯგუფი, j) C_{2-10} ალკინილური ჯგუფი, k) C_{3-14} ციკლოალკილური ჯგუფი, l) C_{6-14} არილური ჯგუფი, m) 3-14 წევრიანი ციკლოჰეტეროალკილური ჯგუფი ან n) 5-14 წევრიანი ჰეტეროარილური ჯგუფი, სადაც თითოეული h) - n) არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია 1-4-La- R^{10a} ჯგუფებით;

[0057] R^{6a} თითოეულ შემთხვევაში არის a) H, b) $-OR^{8a}$, c) $-S(O)_m R^{8a}$ ან d) C_{1-10} ალკილური ჯგუფი, რომელიც არასავალდებულოდ არის ჩანაცვლებული 1-4-La- R^{10a} ჯგუფებით;

[0058] R^{7a} არის a) H, b) $-OR^{8a}$, c) $NR^{8a}R^{9a}$, d) C_{1-10} ალკილური ჯგუფი, e) C_{2-10} ალკენილური ჯგუფი, f) C_{2-10} ალკინილური ჯგუფი, g) C_{3-14} ციკლოალკილური ჯგუფი, h) C_{6-14} არილური ჯგუფი, i) 3-14 წევრიანი ციკლოჰეტეროალკილური ჯგუფი ან j) 5-14 წევრიანი ჰეტეროარილური ჯგუფი, სადაც თითოეული d) - j) არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია 1-4-La- R^{10a} ჯგუფებით;

[0059] R^{8a} და R^{9a} თითოეულ შემთხვევაში, დამოუკიდებლად არის a) H, b) C_{1-10} ალკილური ჯგუფი, c) C_{2-10} ალკენილური ჯგუფი, d) C_{2-10}

ალკინილური ჯგუფი, e) C_{3-14} ციკლოალკილური ჯგუფი, f) C_{6-14} არილური ჯგუფი, g) 3-14 წევრიანი ციკლოჰეტეროალკილური ჯგუფი ან h) 5-14 წევრიანი ჰეტეროარილური ჯგუფი, სადაც თითოეული b) - h) არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია 1-4-La- R^{10a} ჯგუფებით;

[0060] R^{10a} თითოეულ შემთხვევაში, არის a) ჰალოგენი, b) -CN, c) -NO₂, d) ოქსო, e) -OH, f) -NH₂, g) -NH(C₁₋₁₀ ალკილი), h) -N(C₁₋₁₀ ალკილი)₂, i) -CHO, j) -C(O)-C₁₋₁₀ ალკილი, k) -C(O)OH, l) -C(O)-OC₁₋₁₀ ალკილი, m) -C(O)SH, n) -C(O)-SC₁₋₁₀ ალკილი, o) -C(O)NH₂, p) -C(O)NH(C₁₋₁₀ ალკილი), q) -C(O)N(C₁₋₁₀ ალკილი)₂, r) -C(S)H, s) -C(S)-C₁₋₁₀ ალკილი, t) -C(S)NH₂, u) -C(S)NH(C₁₋₁₀ ალკილი), v) -C(S)N(C₁₋₁₀ ალკილი)₂, w) -C(NH)H, x) -C(NH) C₁₋₁₀ ალკილი, y) -C(NH)NH₂, z) -C(NH)NH(C₁₋₁₀ ალკილი), aa) -C(NH)N(C₁₋₁₀ ალკილი)₂, ab) -C(NC₁₋₁₀ ალკილი)H, ac) -C(NC₁₋₁₀ ალკილი)-C₁₋₁₀ ალკილი, ad) -C(NC₁₋₁₀ ალკილი)NH(C₁₋₁₀ ალკილი), ae) -C(N C₁₋₁₀ ალკილი)N(C₁₋₁₀ ალკილი)₂, af) -S(O)_mH, ag) -S(O)_m- C₁₋₁₀ ალკილი, ah) -S(O)₂OH, ai) -S(O)_m-O C₁₋₁₀ ალკილი, aj) -S(O)_mNH₂, ak) -S(O)_mNH(C₁₋₁₀ ალკილი), al) -S(O)_mN(C₁₋₁₀ ალკილი)₂, am) -Si(C₁₋₁₀ ალკილი)₃, an) C₁₋₁₀ ალკილური ჯგუფი, ao) C₂₋₁₀ ალკენილური ჯგუფი, ap) C₂₋₁₀ ალკინილური ჯგუფი, aq) C₁₋₁₀ ალკოქსი ჯგუფი, ar) a C₁₋₁₀ ჰალოალკილური ჯგუფი, as) C_{3-14} ციკლოალკილური ჯგუფი, at) C_{6-14} არილური ჯგუფი, au) 3-14 წევრიანი ციკლოჰეტეროალკილური ჯგუფი ან av) 5-14 წევრიანი ჰეტეროარილური ჯგუფი;

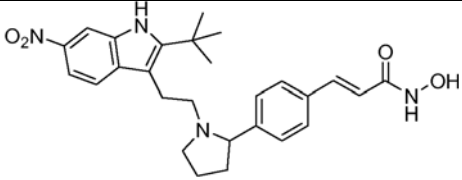
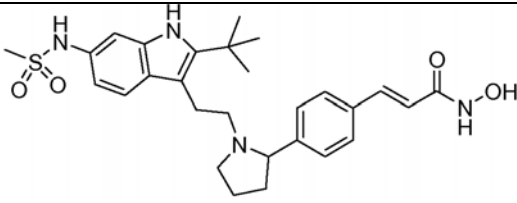
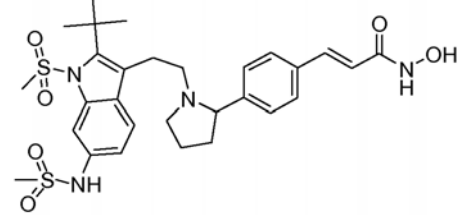
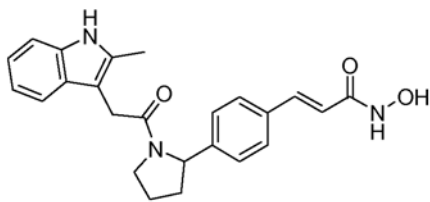
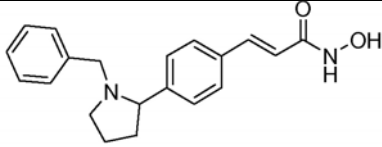
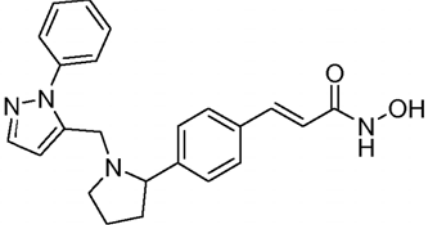
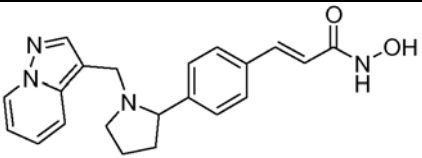
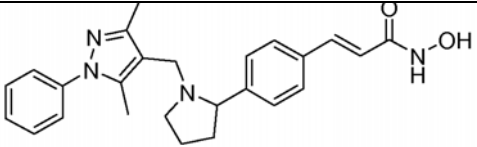
[0061] La თითოეულ შემთხვევაში არის a) ორვალენტისანი C₁₋₁₀ ალკილური ჯგუფი, b) ორვალენტისანი C₂₋₁₀ ალკენილური ჯგუფი, c) ორვალენტისანი C₂₋₁₀ ალკინილური ჯგუფი, d) ორვალენტისანი C₁₋₁₀ ჰალოალკილური ჯგუფი, e) ორვალენტისანი C₁₋₁₀ ალკოქსი ჯგუფი ან f) კოვალენტური ბმა და

[0062] m თითოეულ შემთხვევაში არის 0, 1 ან 2.

[0063] მოცემული გამოგონების ნაერთები შეიძლება შერჩეულ იქნას ნაერთებიდან ცხრილში 1.

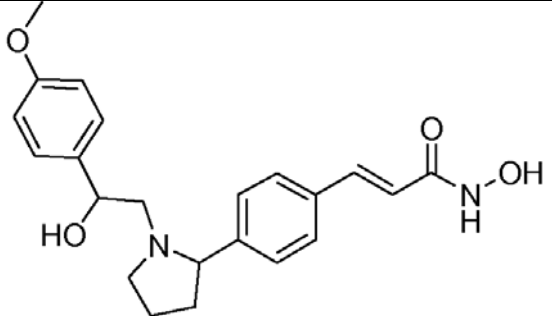
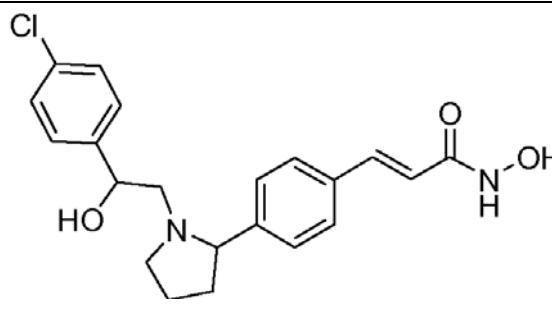
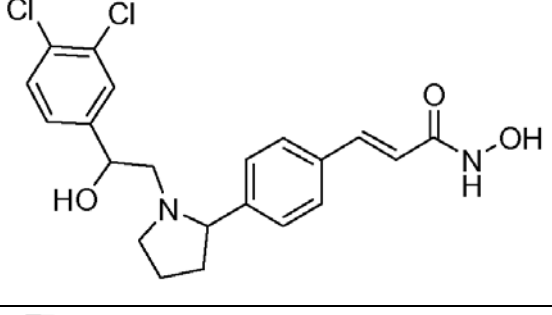
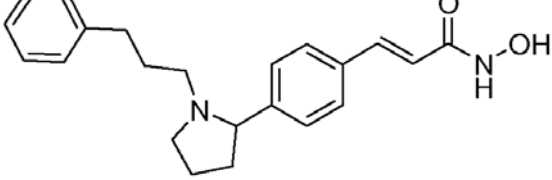
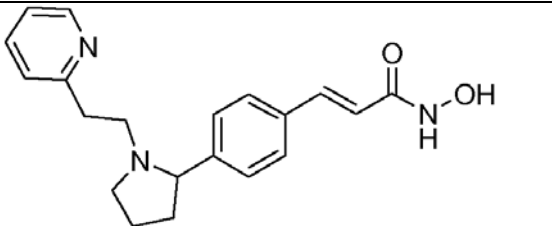
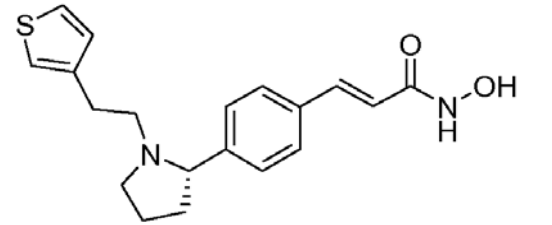
ცხრილი 1

ნაერთი №	სტრუქტურა	დასახელება
1		(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{1-[2-(2-მეთილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი
2		(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{1-[3-(1H-ინდოლ-3-ილ)-პროპილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი
3		(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{1-[2-(1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი
4		(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{1-[2-(2-მეთილ-ინდოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი
5		(E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[1-(2-ინდოლ-1-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდი
6		(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{1-[2-(5-მეთოქსი-2-მეთილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი
7		(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{1-[2-(2-ფენილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი
8		(E)-N-ჰიდროქსი-3-[4-(1-{2-[2-(5-მეთილ-იზოქსაზოლ-3-ილ)-1H-ინდოლ-3-ილ]-ეთილ}-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილამიდი

9		(E)-3-(4-{1-[2-(2-მესამბუტილ-6-ნიტრო-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი
10		(E)-3-(4-{1-[2-(2-მესამბუტილ-6-მეთანსულფონილამინო-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი
11		(E)-3-(4-{1-[2-(2-მესამბუტილ-1-მეთანსულფონილ-6-მეთანსულფონილამინო-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი
12		(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{1-[2-(2-მეთილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-აცეტილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი
13		(E)-3-[4-(1-ბენზილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი
14		(E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[1-(2-ფენილ-2H-პირაზოლ-3-ილმეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდი
15		(E)-N-ჰიდროქსი-3-[4-(1-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილმეთილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილამიდი
16		(E)-3-{4-[1-(3,5-დიმეთილ-1-ფენილ-1H-პირაზოლ-4-ილმეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი

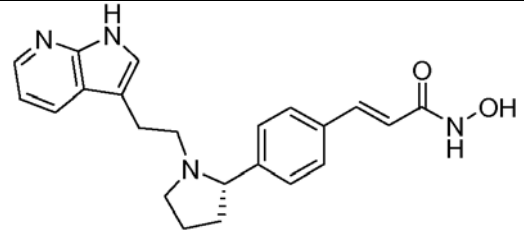
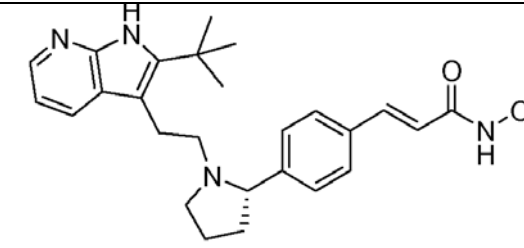
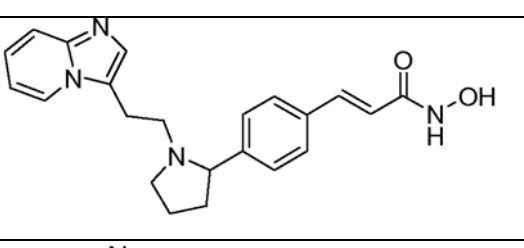
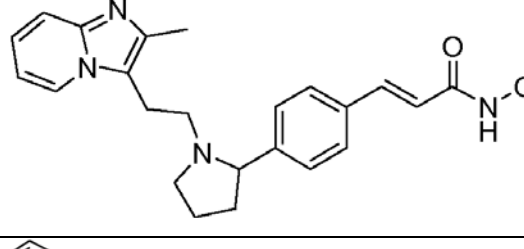
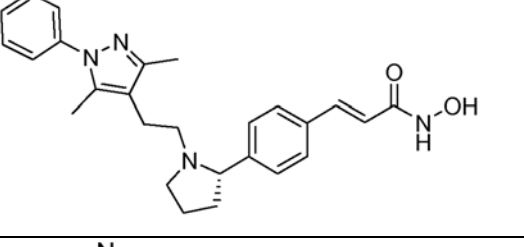
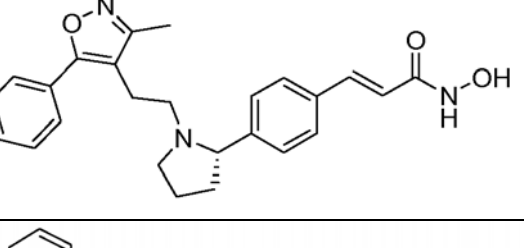
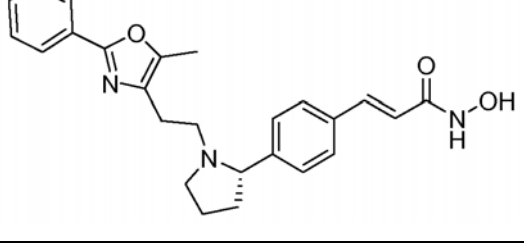
17		(E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[(S)-1-(3-პირაზოლ-1-ილ-პროპილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდი
18		(E)-N-ჰიდროქსი-3-[4-((S)-1-ფენილაცეტილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილამიდი
19		(E)-N-ჰიდროქსი-3-[4-(1-ფენეთილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილამიდი
20		(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{1-[2-(4-ჰიდროქსი-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი
21		(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-ფთორ-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი
22		(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-ქლორ-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი
23		(E)-3-(4-{1-[2-(3,4-დიქლორ-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი

24		(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{1-[2-(4-ნიტრო-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი
25		(E)-3-(4-{1-[2-(2-ქლორ-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი
26		(E)-3-(4-{1-[2-(2,4-დიქლორ-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი
27		(E)-3-(4-{1-[2-(2-ფთორ-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი
28		(E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[1-(2-ჰიდროქსი-2-ფენილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდი
29		(E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[1-(2-ჰიდროქსი-2-p-ტოლილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდი

30		(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{1-[2-ჰიდროქსი-2-(4-მეთოქსი-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი
31		(E)-3-(4-{1-[2-(4-ქლორ-ფენილ)-2-ჰიდროქსი-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი
32		(E)-3-(4-{1-[2-(3,4-დიქლორ-ფენილ)-2-ჰიდროქსი-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი
33		(E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[1-(3-ფენილ-პროპილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდი
34		(E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[1-(2-პირიდინ-2-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდი
35		(E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[(S)-1-(2-თიოფენ-3-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდი

36		(E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[1-(3-მეთილ-ბუტილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდი
37		(E)-3-{4-[1-(3,3-დიქლორ-ალკილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი
38		(E)-3-[4-((S)-1-ციკლოპროპილმეთილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი
39		(E)-3-[4-((S)-1-ციკლობუტილმეთილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი
40		(E)-3-[4-(1-ციკლოპენტილმეთილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი
41		(E)-3-{4-[(S)-1-(2-ციკლოჰექსილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-ჰიდროქსი-აკრილამიდი
42		(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{(S)-1-[2-(ტეტრაჰიდრო-პირან-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი
43		(E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[(S)-1-(2-პირაზოლ[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდი

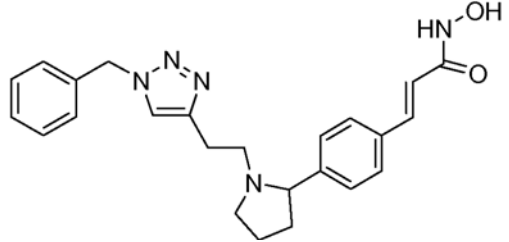
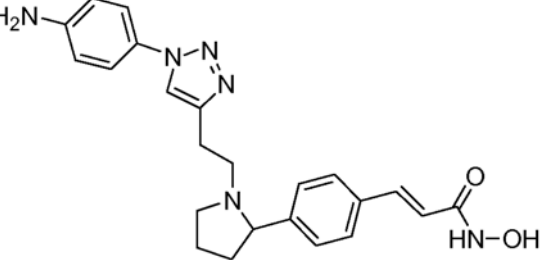
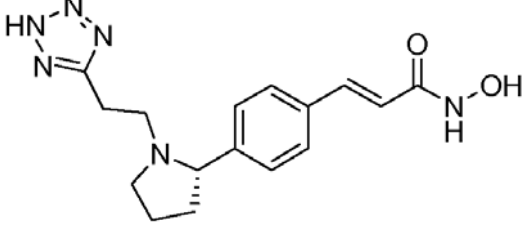
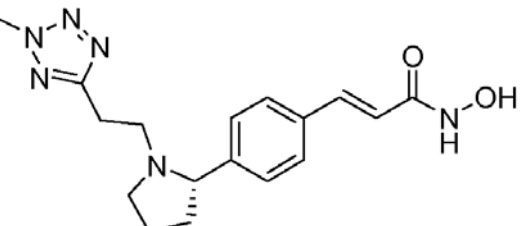
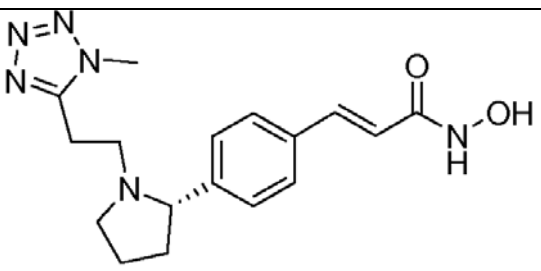
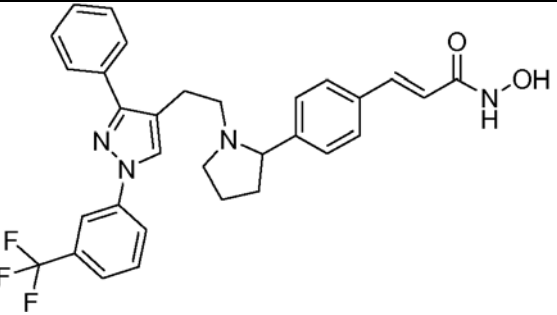
44		(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{{(S)-1-[2-(2-მეთილ-ჰირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ}-აკრილამიდი
45		(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{{(R)-1-[2-(2-მეთილ-ჰირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ}-აკრილამიდი
46		(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{{(S)-1-[2-(2-ტრიფთორმეთილ-ჰირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ}-აკრილამიდი
47		(E)-3-(4-{{(S)-1-[2-(2-ეთილ-ჰირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ}-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი
48		(E)-N-ჰიდროქსი-3-[4-{{(S)-1-[2-(2-(1-ჰიდროქსი-1-მეთილ-ეთილ)-ჰირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ]-აკრილამიდი
49		(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{{(S)-1-[2-(2-პირაზინ-2-ილ-ჰირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ}-აკრილამიდი
50		(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{{(S)-1-[2-(2-პირიდინ-3-ილ-ჰირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ}-აკრილამიდი

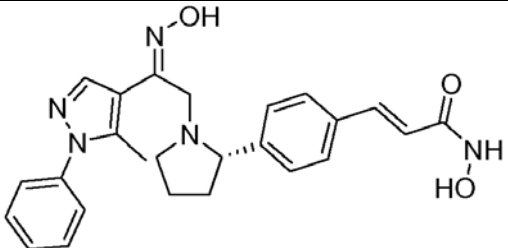
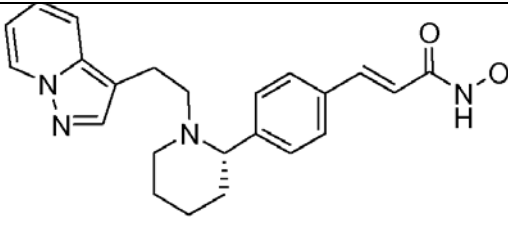
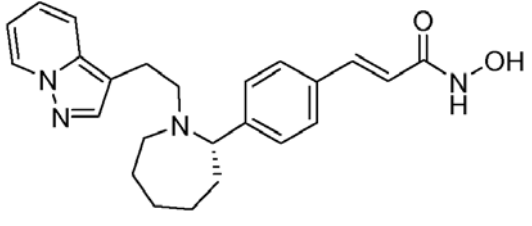
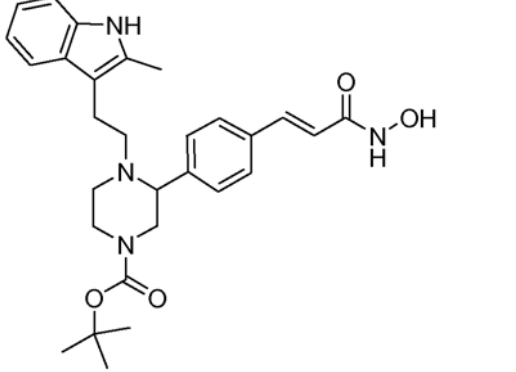
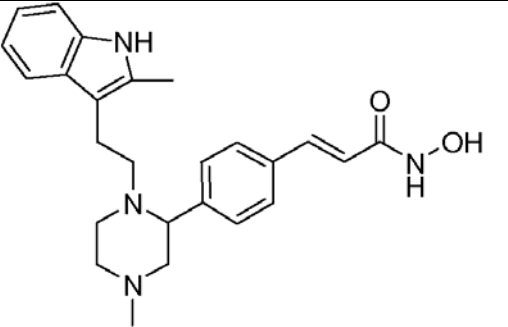
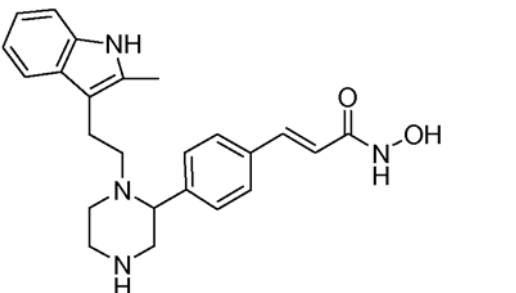
51		(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(1H-პიროლო[2,3-ბ]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდი
52		(E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-ტერცაბუტილ-1H-პიროლო[2,3-ბ]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი
53		(E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[1-(2-იმიდაზო[1,2-ა]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ}-აკრილამიდი
54		(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(2-მეთილ-იმიდაზო[1,2-ა]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდი
55		(E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-დიმეთილ-1-ფენილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი
56		(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(3-მეთილ-5-ფენილ-იზოქსაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდი
57		(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(5-მეთილ-2-ფენილ-იქსაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდი

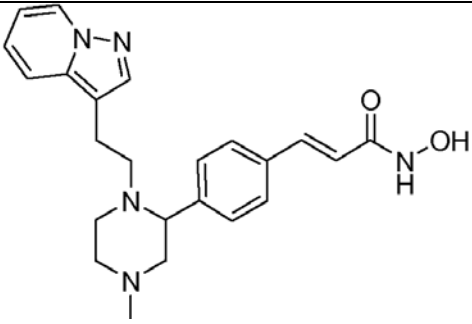
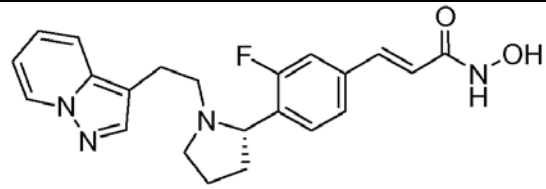
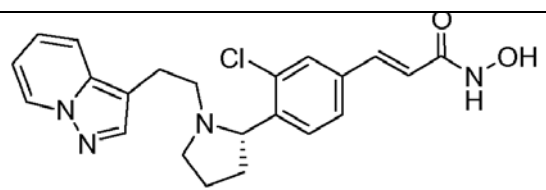
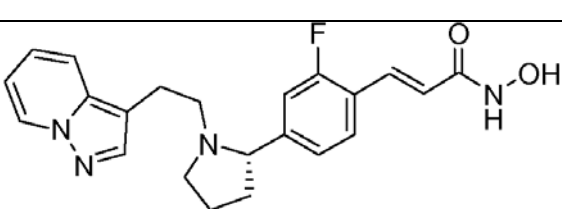
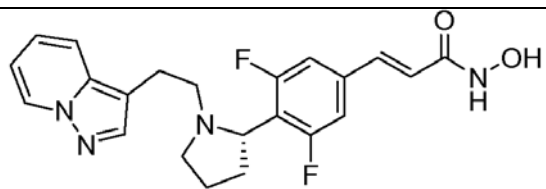
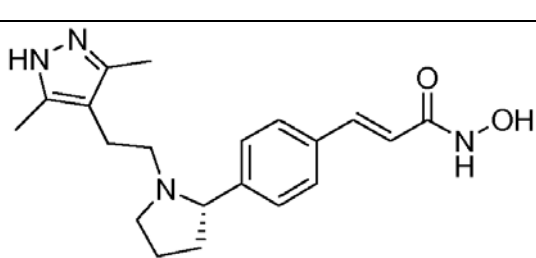
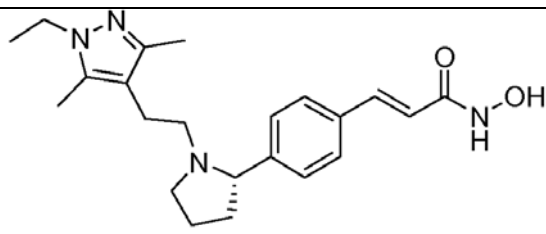
58		(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი
59		(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(1-მეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი
60		(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(1,3,5-ტრიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი
61		(E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-მესამ-ბუტილ-3,5-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი
62		(E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-ციკლოპროპილმეთილ-3,5-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი
63		(E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[(S)-1-(2-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ}-აკრილამიდი
64		(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(4-მეთილ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი

65		(E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-ბრომ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი
66		(E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-დიმეთილ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი
67		(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(3,4,5-ტრიმეთილ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდი
68		(E)-3-[4-((S)-1-{2-[3-(2,2-დიმეთილ-პროპილ)-5-ჰიდროქსი-4-მეთილ-პირაზოლ-1-ილ]-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,
69		(E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-ბრომ-3,5-დიმეთილ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი
70		(E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-ბრომ-3-მეთილ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი
71		(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(3-მეთილ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდი

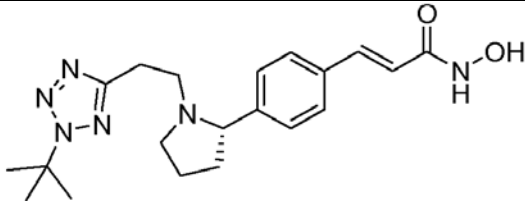
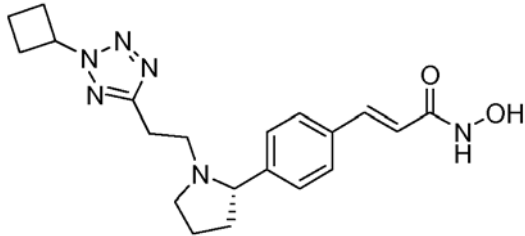
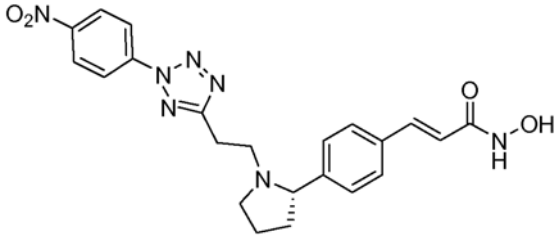
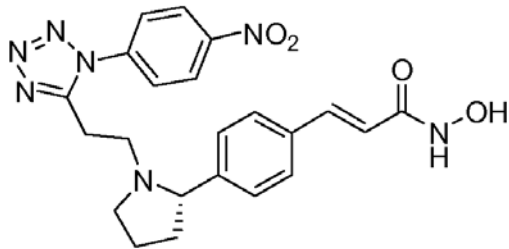
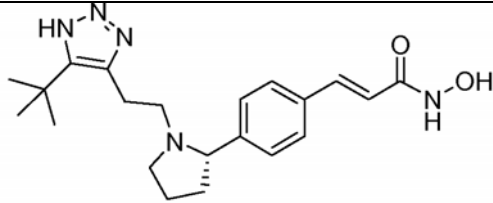
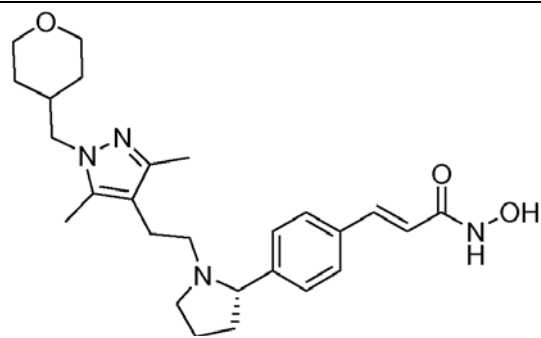
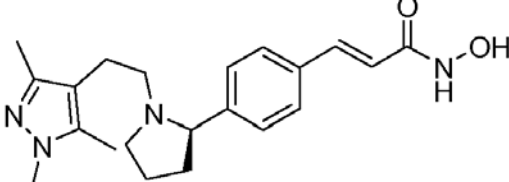
72		(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(5-მეთილ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდი
73		(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(3-ტრიფთორმეთილ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდი
74		(E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[1-(2-იმიდაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ}-აკრილამიდი
75		(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(1-მეთილ-1H-[1,2,3]ტრიაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდი
76		(E)-3-[4-((S)-1-{2-[1-(2-ბენზილოქსი-ეთილ)-1H-[1,2,3]ტრიაზოლ-4-ილ]-ეთილ}-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი
77		(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(1-ტრიმეთილსილანილმეთილ-1H-[1,2,3]ტრიაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდი

78		(E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-ბენზილ-1H-[1,2,3]ტრიაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი
79		(E)-3-[4-((S)-1-[2-[1-(4-ამინო-ფენილ)-1H-[1,2,3]ტრიაზოლ-4-ილ]-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი
80		(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(2H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდი
81		(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(2-მეთილ-2H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდი
82		(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(1-მეთილ-1H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდი
83		(E)-N-ჰიდროქსი-3-[4-(1-[2-[3-ფენილ-1-(3-ტრიფთორმეთილ-ფენილ)-1H-პირაზოლ-4-ილ]-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილამიდი

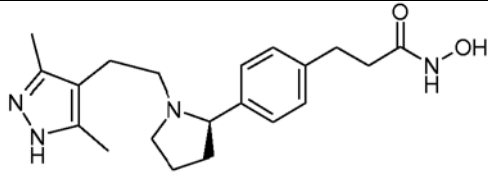
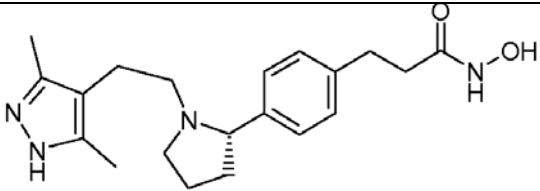
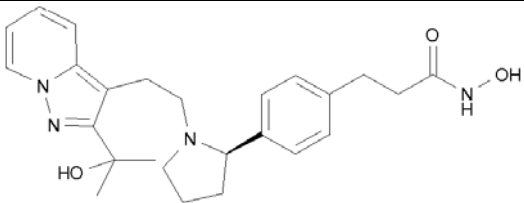
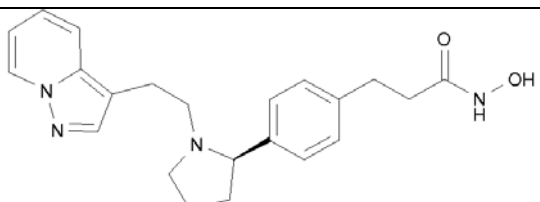
84		(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{(S)-1-[2-[(Z)-ჰიდროქსიმიმო-2-(5-მეთილ-1-ფენილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდი
85		(E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[(S)-1-(2-პირაზოლ[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-პიპერიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდი
86		(E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[(S)-1-(2-პირაზოლ[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-აზეპან-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდი
87		3-[4-((E)-2-ჰიდროქსიკარბამოილ-ვინილ)-ფენილ]-4-[2-(2-მეთილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიპერაზინ-1-კარბონმჟავა მესამეუტილის როული ეთერი
88		(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{4-მეთილ-1-[2-(2-მეთილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიპერაზინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდი
89		(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{1-[2-(2-მეთილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიპერაზინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდი

90		(E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[4-მეთილ-1-(2-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-პიპერაზინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდი
91		(E)-3-{3-ფთორ-4-[(S)-1-(2-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი
92		(E)-3-{3-ქლორ-4-[(S)-1-(2-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი
93		(E)-3-{2-ფთორ-4-[(S)-1-(2-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი
94		(E)-3-{3,5-დიფთორ-4-[(S)-1-(2-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი
95		(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3,5-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი
96		(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1-ეთილ-3,5-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი

97		(E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-ბუტილ-3,5-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი
98		(E)-3-{4-[(S)-1-(2-ბენზოლსულფონილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი
99		(E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-დიეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი
100		(E)-3-(4-((S)-1-[2-(3-ტერცაბუტილ-5-მეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი
101		(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(2-იზოპროპილ-2H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდი
102		(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(1-იზოპროპილ-1H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდი
103		(E)-N-ჰიდროქსი-3-[4-(1-{2-[2-(3,3,3-ტრიფთორ-პროპილ)-2H-ტეტრაზოლ-5-ილ]-ეთილ}-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილამიდი

104		(E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-მესამ- ბუტილ-2H-ტეტრაზოლ-5-ილ)- ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)- ფენილ)-N-ჰიდროქსი- აკრილამიდი
105		(E)-3-(4-((S)-1-[2-(2- ციკლობუტილ-2H-ტეტრაზოლ- 5-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2- ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი- აკრილამიდი
106		(E)-N-ჰიდროქსი-3-[4-((S)-1-{2-[2- (4-ნიტრო-ფენილ)-2H- ტეტრაზოლ-5-ილ]-ეთილ}- პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]- აკრილამიდი
107		(E)-N-ჰიდროქსი-3-[4-((S)-1-{2-[1- (4-ნიტრო-ფენილ)-1H- ტეტრაზოლ-5-ილ]-ეთილ}- პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]- აკრილამიდი
108		(E)-3-(4-((S)-1-[2-(5-მესამ- ბუტილ-1H-[1,2,3]ტრიაზოლ-4- ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)- ფენილ)-N-ჰიდროქსი- აკრილამიდი
109		(E)-3-[4-((S)-1-{2-[3,5-დიმეთილ- 1-(ტეტრაჰიდრო-პირან-4- ილმეთილ)-1H-პირაზოლ-4-ილ]- ეთილ}-პიროლიდინ-2-ილ)- ფენილ]-N-ჰიდროქსი- აკრილამიდი
110		(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((R)-1-[2- (1,3,5-ტრიმეთილ-1H-პირაზოლ- 4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2- ილ)-ფენილ)-აკრილამიდი

111		N-ჰიდროქსი-3-(4-{{(R)-1-[2-(1,3,5-ტრიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ}-პროპიონამიდი
112		N-ჰიდროქსი-3-(4-{{(S)-1-[2-(1,3,5-ტრიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ}-პროპიონამიდი
113		N-ჰიდროქსი-3-[4-{{(S)-1-{2-[2-(1-ჰიდროქსი-1-მეთილ-ეთილ)-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ]-ეთილ}-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ]-პროპიონამიდი
114		N-ჰიდროქსი-3-[4-[(S)-1-(2-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ]-პროპიონამიდი
115		N-ჰიდროქსი-3-(4-{{(S)-1-[2-(1-იზოპროპილ-1H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ}-პროპიონამიდი
116		(E)-3-(4-{{(S)-1-[2-(1,5-დიმეთილ-3-ოქსო-2-ფენილ-2,3-დიჰიდრო-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ}-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი
117		(E)-3-(4-{{(R)-1-[2-(3,5-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ}-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი

118		3-(4-((R)-1-[2-(3,5-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-პროპიონამიდი
119		3-(4-((S)-1-[2-(3,5-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-პროპიონამიდი
120		N-ჰიდროქსი-3-[4-((R)-1-{2-[2-(1-ჰიდროქსი-1-მეთილ-ეთილ)-პირაზოლ-4-ილ]-2-ილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-პროპიონამიდი
121		N-ჰიდროქსი-3-{4-[(R)-1-(2-პირაზოლ-4-ილ)-2-ილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ}-პროპიონამიდი

[0064] მოცემული გამოგონება უზრუნველყოფს აგრეთვე აქ აღწერილი ნაერთების პროწამლებს. აქ გამოყენებული ტერმინის მიხედვით “პროწამალი” ეხება ნაერთს (“საწყისი ნაერთი”), რომლის ძუძუმწოვარში შეყვანის შემდეგ მისი ფუნქციური ჯგუფი აპროდუცირებს, აგენერირებს და ათავისუფლებს მოცემული გამოგონების ნაერთს (“აქტიურ ნაერთს”). პროწამლების მიღება შეიძლება აქტიურ ნაერთებში არსებული ფუნქციური ჯგუფების მოდიფიცირებით, იმგვარად, რომ მოდიფიკაციები შეიძლება მოცილებულ იქნას საწყისი ნაერთებიდან სტანდარტული პროცედურით ან *in vivo*. პროწამლების მაგალითები მოიცავს ნაერთებს, ერთი ან მეტი მოლეკულური ფრაგმენტით, რომლებიც მიერთებულია აქტიური ნაერთების ჰიდროქსილურ, ამინო, სულფჰიდრილურ ან კარბოქსილის ჯგუფთან და რომლებიც ძუძუმწოვარში შეყვანის შემდეგ იხლინება *in vivo* თავისუფალი ჰიდროქსილური, ამინო, სულფჰიდრილური ან კარბოქსილური ჯგუფის წარმოქმნით, შესაბამისად, რასაც მოსდევს აქტიური ნაერთის გამოთავისუფლება. პროწამლის მაგალითები მოიცავს მოცემული გამოგონების ნაერთებში ჰიდროქსი და ამინო ფუნქციური ჯგუფების აცეტატის, ფორმატის

და ბენზოატის წარმოებულებს. პროწამლების მიღება და გამოყენება განხილულია T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, რომელთა აღწერილობა ფაქტიურად მთლიანად ჩართულია აქ ლიტერატურული წყაროს სახით.

[0065] მოცემული გამოგონების თანახმად, ძუძუმწოვრის ორგანიზმში, ტექნიკის დონიდან ცნობილი ნაერთების ეთერული ფორმები შეიძლება მეტაბოლიზდეს თავისუფალ მჟავურ ფორმად, როგორიცაა თავისუფალი კარბონმჟავური ფორმები. ასეთი რთული ეთერების მაგალითები მოიცავს ალკილურ რთულ ეთერებს (მაგალითად, ალკილებს 1 - 10 ნახშირბადის ატომით), ციკლოალკილურ რთულ ეთერებს (მაგალითად, ციკლოალკილებს 3 - 10 ნახშირბადის ატომით), არილურ რთულ ეთერებს (მაგალითად, არილებს 6 - 14 ნახშირბადის ატომით, 6 - 10 ნახშირბადის ატომის ჩათვლით) და მათ ჰეტეროციკლურ ანალოგებს (მაგალითად, ჰეტეროციკლებს რგოლის 3 - 14 ატომით, რომელთაგან 1 - 3 ატომი შეიძლება შერჩეულ იქნას შემდეგიდან: O, N და S) და სპირტულ ნაშთებს, დამატებითი ჩამნაცვლებლებით. ზოგიერთ განხორციელებებში აქ აღწერილი ნაერთების რთული ეთერები შეიძლება იყოს C₁₋₁₀ ალკილური რთული ეთერები, როგორიცაა მეთილის რთული ეთერები, ეთილის რთული ეთერები, პროპილის რთული ეთერები, იზოპროპილის რთული ეთერები, ბუტილის რთული ეთერები, იზობუტილის რთული ეთერები, მესამ-ბუტილის რთული ეთერები, პენტილის რთული ეთერები, იზოპენტილის რთული ეთერები, ნეოპენტილის რთული ეთერები, ჰექსილის რთული ეთერები, ციკლოპროპილმეთილის რთული ეთერები და ბენზილის რთული ეთერები, C₃₋₁₀ ციკლოალკილური რთული ეთერები, როგორიცაა ციკლოპროპილის რთული ეთერები, ციკლობუტილის რთული ეთერები, ციკლოპენტილის რთული ეთერები ან არილური რთული ეთერები, როგორიცაა ფენილის რთული ეთერები და ტოლილის რთული ეთერი.

[0066] მოცემული გამოგონების ნაერთების ფარმაცევტულად მისაღები მარილები, მჟავური რადიკალით შეიძლება წარმოქმნილ იქნას ორგანული და არაორგანული ფუძეების გამოყენებით. დეპროტონირებისთვის არსებული ჰიდროქსილის რიცხვიდან გამომდინარე, განიხილება როგორც მონო, ასევე პოლიანიონური მარილები. შესაბამისი ფუძეებით ფორმირებული ხელსაყრელი

მარილები მოიცავს ლითონის მარილებს, როგორცაა ტუტე ლითონების ან ტუტე მიწათა ლითონების მარილები, მაგალითად, ნატრიუმის, კალიუმის ან მაგნიუმის მარილები; ამონიუმის მარილები და ორგანული ამინური მარილები, როგორცაა მორფოლინთან, თიომორფოლინთან, პიპერიდინთან, პიროლიდინთან წარმოქმნილი მარილები, მონო-, დი- ან ტრი-უდაბლესი ალკილამინები (მაგალითად, ეთილ-მესამ-ბუტილამინი, დიეთილამინი, დიიზოპროპილამინი, ტრიეთილამინი, ტრიბუტილამინი ან დიმეთილპროპილამინი) ან მონო-, დი- ან ტრიჰიდროქსი უდაბლესი ალკილამინები (მაგალითად, მონო-, დი- ან ტრიეთანოლამინი). არაორგანული ფუძეების არაშემომფარგვლელი მაგალითები მოიცავს: NaHCO_3 , Na_2CO_3 , KHCO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , LiOH , NaOH , KOH , NaH_2PO_4 , Na_2HPO_4 და Na_3PO_4 . შესაძლებელია შიგა მარილების ფორმირებაც. ანალოგიურად, როცა აქ აღწერილი ნაერთი შეიცავს ფუძე რადიკალს, მარილების ფორმირება შეიძლება ორგანული და არაორგანული მარილების გამოყენებით. მაგალითად, მარილები შეიძლება წარმოქმნილ იქნას ნებისმიერი შემდეგი მჟავებიდან: ძმარმჟავა, ბენზოლსულფონმჟავა, ბენზომჟავა, ქაფურსულფონმჟავა, ლიმონმჟავა, დიქლორძმარმჟავა, ეთენსულფონმჟავა, ჭიანჭველმჟავა, ფუმარმჟავა, გლუკონმჟავა, გლუტამინმჟავა, ჰიპურმჟავა, წყალბადბრომმჟავა, წყალბადქლორმჟავა, იზოთიონმჟავა, რძემჟავა, მალეინმჟავა, ვაშლმჟავა, მალონმჟავა, ნუშმჟავა, მეთანსულფონმჟავა, ღორწომჟავა, ნაფთალინსულფონმჟავა, აზოტმჟავა, მჟაუნმჟავა, პამმჟავა, პანტოთენმჟავა, ფოსფორმჟავა, ფთალმჟავა, პროპიონმჟავა, ქარვამჟავა, გოგირდმჟავა, დვინომჟავა, ტოლუოლსულფონმჟავა, ასევე სხვა ფარმაცევტულად მისაღები ცნობილი მჟავები.

[0067] შემდეგ ასპექტში, მოცემული გამოგონება უზრუნველყოფს ფარმაცევტულ კომპოზიციებს, რომლებიც მოიცავს აქ აღწერილ სულ მცირე, ერთ ნაერთს და ერთ ან მეტ ფარმაცევტულად მისაღებ მატარებელს, შემავესებელს ან გამაზავებელს. ასეთი მატარებლების მაგალითები კარგად არის ცნობილი სპეციალისტისთვის და მათი მიღება შესაძლებელია ცნობილი ფარმაცევტული პროცედურებით, რომლებიც აღწერილია, მაგალითად, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th edition, Alfonso R. Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (2000). მათი აღწერილობა ფაქტიურად მთლიანად ჩართულია აქ ლიტერატურული წყაროს სახით. აქ გამოყენებულის

მიხედვით, “ფარმაცევტულად მისაღები” ეხება ნივთიერებას, რომელიც ტოქსიკოლოგიური თვალსაზრისით, მისაღებია ფარმაცევტული გამოყენებისთვის და არ შედის არასასურველ ურთიერთქმედებაში აქტიურ ინგრედიენტთან. შესაბამისად, ფარმაცევტულად მისაღები მატარებლები ბიოლოგიურად მისაღებია და შეთავსებადია შემადგენლობის სხვა ინგრედიენტებთან. ფარმაცევტულ კომპოზიციებში შესაძლებელია დამატებითი აქტიური ინგრედიენტების ჩართვაც.

[0068] მოცემული გამოგონების ნაერთები ხელსაყრელია უჯრედში დეზაცეტილზას ინჰიბირებისთვის. შესაბამისად, მოცემული გამოგონების მეორე ასპექტი მოიცავს მოცემული გამოგონების ერთი ან მეტი ნაერთის (ან მათი მარილის, ჰიდრატის და რთული ეთერის) ან მოცემული გამოგონების ერთი ან მეტი ნაერთის შემცველი კომპოზიციის უჯრედთან კონტაქტირების ხერხებს. ზოგიერთ განხორციელებებში, კომპოზიცია შეიძლება დამატებით შეიცავდეს ერთ ან მეტ ფარმაცევტულად მისაღებ მატარებელს ან შემავსებლებს.

[0069] მოცემული გამოგონების ნაერთები ხელსაყრელია ძუძუმწოვრებში, მაგალითად, ადამიანში პათოლოგიური მდგომარეობის ან დარღვევის მკურნალობის, ინჰიბირების, პრევენციისა და დიაგნოსტირებისთვის. შესაბამისად, მოცემული გამოგონების შემდეგი ასპექტი მოიცავს მოცემული გამოგონების ნაერთით (ან მისი ფარმაცევტულად მისაღები მარილით, ჰიდრატით ან რთული ეთერით) ან მოცემული გამოგონების ერთი ან მეტი ნაერთის შემცველი ფარმაცევტული კომპოზიციით (ფარმაცევტულად მისაღებ მატარებელთან ერთად ან კომბინაციაში) ძუძუმწოვრების უზრუნველყოფის ხერხს. მოცემული გამოგონების ნაერთების შეყვანა შეიძლება ცალკე ან სხვა თერაპიულად ეფექტურ ნაერთებთან ან საშუალებებთან კომბინაციაში, პათოლოგიური მდგომარეობის ან დარღვევის მკურნალობის, ინჰიბირების, პრევენციისა ან დიაგნოსტირებისთვის. აქ გამოყენებული ტერმინი “თერაპიულად ეფექტური” ეხება ნივთიერებას ან ნივთიერების რაოდენობას, რომელიც ავლენს სასურველ ბიოლოგიურ აქტიურობას ან ეფექტს.

[0070] სხვადასხვა განხორციელებებში მოცემული გამოგონება დამატებით მოიცავს აქ აღწერილ ნაერთებს, როგორც აქტიურ თერაპიულ ნივთიერებებს, ისეთი პათოლოგიური მდგომარეობის ან დარღვევის მკურნალობისა და ინჰიბირებისთვის, როგორიცაა ერთი ან მეტი

დეზაცეტილახას მიერ მთლიანად ან ნაწილობრივ განპირობებული მდგომარეობა, მაგალითად, არასასურველი პროლიფერაციული მდგომარეობა; ნეიროდეგენერაციული დაავადება, ალცჰეიმერის დაავადების, ჰანტინგტონის დაავადების, რუბინშტეინ-ტეიბის სინდრომის, პარკინსონის დაავადების, კუნთოვანი დისტროფიის, სპინალური კუნთოვანი ატროფიის, რეტის სინდრომის და სხვ. ჩათვლით; კარდიოვასკულარული დაავადება, გულის უკმარისობის, გულის ჰიპერტროფიის, თრომბოზის და სხვ. ჩათვლით; აუტოიმუნური დაავადება, მგლურას, ათეროსკლეროზის, სკლეროდერმის და სხვ. ჩათვლით; ანთებითი დარღვევები, ართრიტის და ართრიტული მდგომარეობების (მაგალითად, ოსტეოართრიტი, რევმატოიდული ართრიტი და სხვ.) და სხვა ქრონიკული ანთებითი დარღვევების (მაგალითად, ქრონიკული ასთმა, არტერიული და პოსტ-ტრანსპლანტაციური ათეროსკლეროზი, ენდომეტრიოზი და სხვ.) ჩათვლით; არასასურველი იმუნოლოგიური პროცესები; ინსულტი; ასევე სოკოვანი ინფექციები. ზოგიერთ განხორციელებებში, არასასურველი პროლიფერაციული მდგომარეობა მოიცავს კიბოს (მაგალითად, ტვინის კიბო, თირკმლის კიბო, ღვიძლის კიბო, თირკმელზედა ჯირკვლის კიბო, შარდის ბუშტის კიბო, სარძევე ჯირკვლის კიბო, კუჭის კიბო, კუჭის სიმსივნეების ჩათვლით, საყლაპავი მილის კიბო, საკვერცხეების კიბო, მსხვილი ნაწლავის კიბო, სწორი ნაწლავის კიბო, წინამდებარე ჯირკვლის კიბო, პანკრეასის კიბო, ფილტვის კიბო, ფილტვის წვრილუჯრედოვანი კიბოს ჩათვლით, საშოს კიბო, ფარისებრი ჯირკვლის კიბო, სარკომა, გლიობლასტომები, მრავლობითი მიელომა, გასტროინტესტინალური კიბო), სიმსივნეს, ფიბროზს და სხვ.; ნეოპლაზიას, ძუძუმწოვართა კარცინომის, ლეიკოზის და სხვ. ჩათვლით; ეპიდერმულ ჰიპერპროლიფერაციას, ფსორიაზის, წინამდებარე ჯირკვლის ჰიპერპლაზიის და სხვ. ჩათვლით. ზოგიერთ განხორციელებებში, მოცემული გამოგონება მოიცავს დეზაცეტილახებით განპირობებული პათოლოგიური მდგომარეობის ან დარღვევის მქონე ძუძუმწოვრის იდენტიფიცირებას და ძუძუმწოვრის უზრუნველყოფას აქ აღწერილი ნაერთის თერაპიულად ეფექტური რაოდენობით. ზოგიერთ განხორციელებებში, ხერხი მოიცავს ძუძუმწოვრებში აქ აღწერილი ნაერთის ფარმაცევტულად მისაღებ მატარებელთან ერთად ან კომბინაციაში, შემცველი ფარმაცევტული კომპოზიციის შეყვანას.

[0071] ზოგიერთ განხორციელებებში, ნაერთებს ფორმულით (I) იყენებენ შემდეგი ტიპის კიბოს მკურნალობისთვის. გულის: სარკომა (ანგიოსარკომა, ფიბროსარკომა, რაბდომიოსარკომა, ლიპოსარკომა), მიქსომა, რაბდომიომა, ფიბრომა, ლიპომა და ტერატომა; ფილტვის: ბრონქოგენული კარცინომა (ბრტყელუჯრედოვანი, არადიფერენცირებული წვრილუჯრედოვანი, არადიფერენცირებული მსხვილუჯრედოვანი, ადენოკარცინომა), ალვეოლარულ უჯრედოვანი (ბრონქიოლარული) კარცინომა, ბრონქიალური ადენომა, სარკომა, ლიმფომა, ქონდრომატოზური ჰამარტომა, ინეზოთელიომა; გასტროინტესტინალური: საყლაპავი მილის (ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა, ადენოკარცინომა, ლეიომიოსარკომა, ლიმფომა), კუჭის (კარცინომა, ლიმფომა, ლეიომიოსარკომა), პანკრეასის (დუქტალური ადენოკარცინომა, ინსულინომა, გლუკაგონომა, გასტრინომა, კარცინოიდული სიმსივნეები, ვიპომა), წვრილი ნაწლავის (ადენოკარცინომა, ლიმფომა, კარცინოიდული სიმსივნეები, კაპოშის სარკომა, ლეიომიომა, ჰემანგიომა, ლიპომა, ნეიროფიბრომა, ფიბრომა), მსხვილი ნაწლავის (ადენოკარცინომა, ტუბულარული ადენომა, ხაოიანი ადენომა, ჰამარტომა, ლეიომიომა); უროგენიტალური ტრაქტი: თირკმლის (ადენოკარცინომა, ვილმის სიმსივნე [ნეფრობლასტომა], ლიმფომა, ლეიკოზი), შარდის ბუშტის და შარდსადენის (ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა, გარდამავალ-უჯრედოვანი კარცინომა, ადენოკარცინომა), წინამდებარე ჯირკვლის (ადენოკარცინომა, სარკომა), სათესლის (სემინომა, ტერატომა, ემბრიონული კარცინომა, ტერატოკარცინომა, ქორიოკარცინომა, სარკომა, ინტერსტიციალური უჯრედების კარცინომა, ფიბრომა, ფიბროადენომა, ადენომატოიდური სიმსივნეები, ლიპომა); ღვიძლი: ჰეპატომა (ჰეპატო-ცელულარული კარცინომა), ქოლანგიოკარცინომა, ჰეპატობლასტომა, ანგიოსარკომა, ჰეპატოცელულარული ადენომა, ჰემანგიომა; ძვლები: ოსტეოგენული სარკომა (ოსტეოსარკომა), ფიბროსარკომა, ავთვისებიანი ფიბროზული ჰისტეოციტომა, ქონდროსარკომა, იუინგის სარკომა, ავთვისებიანი ლიმფომა (რეტეკულოსარკომა), მრავლობითი მიელომა, ავთვისებიანი გიგანტურ უჯრედოვანი სიმსივნური ქორდომა, ოსტეოქონდრომა (ძვლოვან-ხრტილოვანი ექზოსტოზები), კეთილთვისებიანი ქონდრომა, ქონდრობლასტომა, ქონდრომიქსოფიბრომა, ოსტეოიდური ოსტეომა და გიგანტურ უჯრედოვანი სიმსივნეები; ნერვული სისტემა: თავის ქალას (ოსტეომა, ჰემანგიომა, გრანულომა, ქსანტომა, მადეფორმირებელი ოსტიტი),

მენინგეალური (მენინგიომა, მენინგიოსარკომა, გლიომატოზი), ტვინის (ასტროციტომა, მედულობლასტომა, გლიომა, ეპენდიმომა, გერმინომა [პინეალომა], მულტიფორმიანი გლიობლასტომა, ოლიგოდენდროგლიომა, შვანომა, რეტინობლასტომა, თანდაყოლილი სიმსივნეები), ზურგის ტვინის ნეიროფიბრომა, მენინგიომა, გლიომა, სარკომა); გინეკოლოგიური: საშვილოსნოს (ენდომეტრიული კარცინომა), საშვილოსნოს ყელის (ცერვიკალური კარცინომა, პრესიმსივნური ცერვიკალური დისპლაზია), საკვერცხეების (საკვერცხის კარცინომა [სეროზული ცისტადენოკარცინომა, მუცინოზური ცისტადენოკარცინომა, არადიფერენცირებული კარცინომა], გრანულოზო-თეკალური უჯრედების სიმსივნეები, სერტოლი-ლეიდიგის უჯრედული სიმსივნეები, დისგერმინომა, ავთვისებიანი ტერატომა), ვულვა (ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა, პრეინვაზიური კარცინომა, ადენოკარცინომა, ფიბროსარკომა, მელანომა), საშოს (მკრთალუჯრედოვანი კარცინომა, ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა, ბოტრიოიდული სარკომა (ემბრიონული რაბდომიოსარკომა), ფალოპის მილების (კარცინომა); პედატოლოგიური: სისხლის (მიელოიდური ლეიკოზი [მწვავე და ქრონიკული], მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკოზი, ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკოზი, მიელოპროლიფერაციული დაავადებები, მრავლობითი მიელომა, მიელოდისპლასტიკური სინდრომი), ჰოჯკინის დაავადება არა-ჰოჯკინის ლიმფომა [ავთვისებიანი ლიმფომა]; კანი: ავთვისებიანი მელანომა, ბაზალურ უჯრედოვანი კარცინომა, ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა, კაპოშის სარკომა, დისპლასტიკური ნევიდური სიმსივნე, ლიპომა, ანგიომა, დერმატოფიბრომა, კელოიდები, ფსორიაზი; თირკმელზედა ჯირკვლები: ნეირობლასტომა.

[0072] გულზე გაძლიერებული დატვირთვის საპასუხოდ გულის ჰიპერტროფია წარმოადგენს ფუნდამენტურ ადაპტაციურ მექანიზმს. ეს არის სპეციალიზებული პროცესი, რომელიც ასახავს უჯრედული ზომის და მასის (მაგრამ არა უჯრედული რიცხვის) ზრდას, როგორც ნერვული, ენდოკრინული ან მექანიკური სტიმულის ნებისმიერი კომბინაციის მოქმედების შედეგს. ჰიპერტენზია კიდევ ერთი ფაქტორია, რომელიც ჩართულია გულის ჰიპერტროფიაში და ხშირად გულის მწვავე უკმარისობის წინამორბედაა. გულის უკმარისობის დროს, მარცხენა პარკუჭი ჩვეულებრივ ჰიპერტროფირებული და გაფართოებულია, ხოლო სისტოლური ფუნქციის მაჩვენებლები, როგორიცაა გამოტყორცნის ფრაქცია, შემცირებულია. ცხადია,

რომ გულის ჰიპერტროფიული პასუხი რთული სინდრომია და იმ მექანიზმების გარკვევა, რომლებიც განაპირობებს გულის ჰიპერტროფიას, სასიკეთო გავლენას იქონიებს სხვადასხვა სტიმულის საპასუხოდ განვითარებული გულის ჰიპერტროფიის მკურნალობაზე.

[0073] ერთ-ერთ განხორციელებაში, გამოგონების ნაერთების გამოყენება უზრუნველყოფს გულის პათოლოგიურ ჰიპერტროფიის და გულის უკმარისობის პრევენციის ხერხს. ხერხი მოიცავს პაციენტში ჰისტონური დეზაცეტილაზას ინჰიბიტორის შეყვანას. შეყვანა ითვალისწინებს ინტრავენური, ორალური, ტრანსდერმული, უწყვეტი გამოთავისუფლების შემადგენლობის, სუპოზიტორების ან სუბლინგუალური გზების გამოყენებას. რისკის ქვეშ მყოფ პაციენტს ხშირად აქვს ხანგრძლივად მიმდინარე ჰიპერტენზია, რომელიც ძნელად ექვემდებარება მკურნალობას, თანდაყოლილი გულის მანკი, ქრონიკული ანგიინა და/ან გადატანილი მიოკარდიული ინფარქტი.

[0074] ერთ-ერთ განხორციელებაში, მოცემული გამოგონება უზრუნველყოფს HDAC ინჰიბიტორების გამოყენებას გულის ჰიპერტროფიის მკურნალობისთვის. მოცემული განაცხადის თანახმად, მკურნალობა ითვალისწინებს გულის ჰიპერტროფიის ერთი ან მეტი სიმპტომის შემცირებას. ეს სიმპტომებია: ფიზიკური დატვირთვის მიმართ შემცირებული ტოლერანტობა, გამოტყორცნილი სისხლის შემცირებული მოცულობა, მარცხენა პარკუჭის გაზრდილი ბოლო დიასტოლური წნევა, ფილტვის კიდურა კაპილარებში გაზრდილი გაჭედული წნევა, შემცირებული კარდიალური წუთმოცულობა და კარდიალური ინდექსი, ფილტვის არტერიაში გაზრდილი წნევა, მარცხენა პარკუჭის გაზრდილი ბოლო სისტოლური და დიასტოლური ზომები და მარცხენა პარკუჭის კედლის გაზრდილი დაძაბულობა, დაჭიმულობა და სისქე, რაც დამახასიათებელია მარჯვენა პარკუჭისთვისაც. გარდა ამისა, HDAC ინჰიბიტორების გამოყენებით, შესაძლებელია კარდიალური ჰიპერტროფიის და მასთან დაკავშირებული სიმპტომების პრევენცია.

[0075] მკურნალობის სქემა იცვლება კლინიკურ მდგომარეობაზე დამოკიდებულებით. მიუხედავად ამისა, უმეტეს შემთხვევაში ხელსაყრელია ხანგრძლივი დამხმარე თერაპია. ჰიპერტროფიის მკურნალობა სასურველია აგრეთვე პერიოდულად HDAC ინჰიბიტორებით, მაგალითად, დაავადების

გართულებებს შორის მოკლე შუალედებში. ამჟამად, ჩატარებული ტესტირება მიუთითებს, რომ HDAC ინჰიბიტორის ოპტიმალური დოზირება, არის ფაქტიურად მაქსიმალური დოზა, მნიშვნელოვანი ტოქსიკურობის გამოვლენამდე.

[0076] მეორე განხორციელებაში, გათვალისწინებულია HDAC ინჰიბიტორების გამოყენება სხვა თერაპიულ ზემოქმედებასთან კომბინაციაში. ამრიგად, ზემომოყვანილი თერაპიის გარდა, პაციენტს შეიძლება დაენიშნოს უფრო “სტანდარტული” მედიკამენტოზური თერაპია. სტანდარტული თერაპიული საშუალებები მოიცავს, ყოველგვარი შეზღუდვის გარეშე, ე.წ. “ბეტა ბლოკატორებს”, ანტი-ჰიპერტენზიურ საშუალებებს, კარდიოტონიურ საშუალებებს, ანტი-თრომბოზულ საშუალებებს, ვაზოდილატატორებს, ჰორმონის ანტაგონისტებს, იონოტროპებს, დიურეტიკებს, ენდოთელინის ანტაგონისტებს, კალციუმის არხის ბლოკატორებს, ფოსფოდესთერაზას ინჰიბიტორებს, ACE ინჰიბიტორებს, ანგიოტენზინის, ტიპი 2 ანტაგონისტებს და ციტოკინის ბლოკატორებს/ინჰიბიტორებს.

[0077] მოცემული გამოგონების HDAC ინჰიბიტორის გამოყენება ხელსაყრელია სხვა ფარმაკოლოგიურად აქტიურ ნაერთთან ერთად ანდა ორ ან მეტ ფარმაკოლოგიურად აქტიურ ნაერთთან ერთად კომბინაციაში. მაგალითად, ნაერთი ფორმულით (I) ან მისი ფარმაცევტულად მისაღები მარილი შეიძლება შეყვანილ იქნას ერთდროულად, თანამიმდევრობით ან ცალ-ცალკე, კომბინაციაში ერთ ან მეტ აგენტთან, რომლებიც შერჩეულია ქიმიოთერაპიული აგენტებიდან, მაგალითად, მიტოზური ინჰიბიტორებიდან, როგორიცაა ტაქსანი, გველის სუროს ალკალოიდები, პაკლიტაქსელი, დოცეტაქსელი, ვინკრისტინი, ვინბლასტინი, ვინორელბინი ან ვინფლუნინი, ასევე სხვა კიბოს საწინააღმდეგო აგენტებიდან, როგორიცაა ცისპლატინი, 5-ფთორურაცილი ან 5-ფთორ-24(1H,3H)-პირიმიდინდიონი (5FU), ფლუტამიდი ან გემციტაბინი.

[0078] ასეთი კომბინაციები იძლევა მნიშვნელოვან თერაპიულ უპირატესობას, სინერგისტული აქტიურობის ჩათვლით.

[0079] ნაერთის ფორმულით (I) გამოყენება ხელსაყრელია სხვა ანტიპროლიფერაციულ ნაერთებთან კომბინაციაში. ასეთი ანტიპროლიფერაციული ნაერთები მოიცავს, მაგრამ ამით არ შემოიფარგლება, არომატაზას ინჰიბიტორებს; ანტიესტროგენებს; ტოპოიზომერაზას I

ინჰიბიტორებს; ტოპოიზომერაზას II ინჰიბიტორებს; მიკრომილაკების აქტიურ ნაერთებს; მაალკილირებელ ნაერთებს; უჯრედული დიფერენციაციის პროცესების მაინდუცირებელ ნაერთებს; ციკლოქსიგენაზას ინჰიბიტორებს; MMP ინჰიბიტორებს; mTOP ინჰიბიტორებს; ანტინეოპლასტიკურ ანტიმეტაბოლიტებს; პლატინის ნაერთებს; ნაერთებს, რომლებიც მიმართულია/ამცირებს პროტეინკინაზას ან ლიპიდური კინაზას აქტიურობას; ანტიანგიოგენურ ნაერთებს; ნაერთებს, რომლებიც მიმართულია, ამცირებს ან აინჰიბირებს პროტეინფოსფატაზას ან ლიპიდურ ფოსფატაზას; განადორელისის აგონისტებს; ანტიანდროგენებს; მეთიონინამინოპეპტიდაზას ინჰიბიტორებს; ბიფოსფონატებს; ბიოლოგიური პასუხის მოდიფიკატორებს; ანტიპროლიფერაციულ ანტისეულებს, ჰეპარანაზას ინჰიბიტორებს; Ras ონკოგენური იზოფორმების ინჰიბიტორებს; ტელომერაზას ინჰიბიტორებს; პროტეასომას ინჰიბიტორებს; ჰემობლასტოზების მკურნალობისას გამოყენებულ ნაერთებს; ნაერთებს, რომლებიც მიმართულია, ამცირებს ან აინჰიბირებს Flt-3 აქტიურობას; Hsp90 ინჰიბიტორებს, როგორიცაა 17-AAG (17-ალილამინოგელდანამიციინი, NSC330507), 17-DMAG (17-დიმეთილამინოეთილამინო-17-დემეთოქსი-გელდანამიციინი, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010, Conforma Therapeutics-დან; ტემოზოლომიდს (TEMODAL); თითისტარას კინეზინპროტეინის ინჰიბიტორებს, როგორიცაა SB715992 ან SB743921 GlaxoSmithKline-დან ან პენტამიდინ/ქლორპრომაზინი CombinatoRx-დან; PI3K ინჰიბიტორებს; RAF ინჰიბიტორებს; EDG შემაკსეშირებლებს; ლეიკოზის საწინააღმდეგო ნაერთებს, რიბონუკლეოტიდრედუქტაზას ინჰიბიტორებს, S-ადენოზილმეთიონინ დეკარბოქსილაზას ინჰიბიტორებს, ანტიპროლიფერაციულ ანტისეულებს ან სხვა ქიმიოთერაპიული ნაერთები. გარდა ამისა, ალტერნატიულად ან დამატებით, მათი გამოყენება შეიძლება სიმსივნის მკურნალობის სხვა ხერხებთან კომბინაციაში, როგორიცაა ქირურგია, მაიონებელი გამოსხივება, ფოტოდინამიკური თერაპია, იმპლანტატები, მაგალითად, კორტიკოსტეროიდები, ჰორმონები ანდა მათი გამოყენება შეიძლება რადიოსენსიბილიზატორების სახით. გარდა ამისა, აღსანიშნავია ანთების საწინააღმდეგო და/ან ანტიპროლიფერაციული მკურნალობა, ანთების საწინააღმდეგო სამკურნალო საშუალებებთან კომბინირება. კომბინირება შესაძლებელია აგრეთვე ანტიჰისტამინურ სამკურნალო საშუალებებთან, ბრონქოდილატაციურ

სამკურნალო საშუალებებთან, NSAID ან ქემოკინის რეცეპტორების ანტაგონისტებთან.

[0080] აქ გამოყენებული ტერმინი “არომატაზას ინჰიბიტორი” ეხება ნაერთს, რომელიც აინჰიბირებს ესტროგენის პროდუცირებას ანუ სუბსტრატების ანდროსტენდიონის და ტესტოსტერონის გარდაქმნას ესტრონად და ესტრადიოლად, შესაბამისად. ტერმინი მოიცავს, მაგრამ არ შემოიფარგლება, სტეროიდებს, როგორიცაა ატამესტანი, ექსემესტანი და ფორმესტანი და არასტეროიდებს, როგორიცაა ამინოგლუტეთიმიდი, როგლეთიმიდი, პიროდოგლუტეთიმიდი, ტრილოსტანი, ტესტოლაქტონი, კეტოკონაზოლი, ვოროზოლი, ფადროზოლი, ანასტროზოლი და ლეტროზოლი. ექსემესტანი შეჰყავთ გასაყიდი ფორმით, სასაქონლო ნიშნით AROMASIN. ფორმესტანი შეჰყავთ გაყიდვაში არსებული ფორმით, სასაქონლო ნიშნით LENTARON. ფადროზოლი შეჰყავთ გაყიდვაში არსებული ფორმით, სასაქონლო ნიშნით AFEMA. ანასტროზოლი შეჰყავთ გაყიდვაში არსებული ფორმით, სასაქონლო ნიშნით ARIMIDEX. ლეტროზოლი შეჰყავთ გაყიდვაში არსებული ფორმით, სასაქონლო ნიშნით FEMARA ან FEMAR. ამინოგლუტეთიმიდი შეჰყავთ გაყიდვაში არსებული ფორმით, სასაქონლო ნიშნით ORIMETEN. გამოგონების კომბინაცია, რომელიც შეიცავს ქიმიოთერაპიულ აგენტს - არომატაზას ინჰიბიტორს განსაკუთრებით ხელსაყრელია ჰორმონის რეცეპტორის მიმართ პოზიტიური სიმსივნეების, მაგალითად, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების მკურნალობისთვის.

[0081] აქ გამოყენებული ტერმინი “ანტიესტროგენი” ეხება ნაერთს, რომელიც ესტროგენული რეცეპტორის დონეზე, ესტროგენის ეფექტზე უკუქმედებას ახორციელებს. ტერმინი მოიცავს, მაგრამ ამით არ შემოიფარგება, ტამოქსიფენს, ფულვესტრანს, რალოქსიფენს და რალოქსიფენჰიდროქლორიდს. ტამოქსიფენი შეჰყავთ გაყიდვაში არსებული ფორმით, სასაქონლო ნიშნით NOLVADEX. რალოქსიფენჰიდროქლორიდი შეჰყავთ გაყიდვაში არსებული ფორმით, სასაქონლო ნიშნით EVISTA. ფულვესტრანტის ფორმულირება შეიძლება US 4,659,516 ადწერილის მიხედვით ან მისი შეყვანა შესაძლებელია გაყიდვაში არსებული ფორმით, სასაქონლო ნიშნით FASLODEX. გამოგონების კომბინაცია, რომელიც შეიცავს ქიმიოთერაპიულ აგენტს - ანტიესტროგენს, განსაკუთრებით ხელსაყრელია

ჰორმონის რეცეპტორის მიმართ პოზიტიური სიმსივნეების, მაგალითად, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების მკურნალობისთვის.

[0082] აქ გამოყენებული ტერმინი “ანტიანდროგენი” ეხება ნებისმიერ ნივთიერებას, რომელიც აინჰიბირებს ანდროგენული ჰორმონების ბიოლოგიურ ეფექტებს და მოიცავს, მაგრამ ამით არ შემოიფარგლება, ბიკალუტამიდს (CASODEX), რომლის ფორმულირება შეიძლება US 4,636,505 აღწერილის მიხედვით.

[0083] აქ გამოყენებული ტერმინი “გონადორელინის აგონისტი” მოიცავს, მაგრამ ამით არ შემოიფარგლება, აბარელიქსს, გოზერელინს და გოზერელინაცეტატს. გოზერელინი აღწერილია US 4,100,274 და მისი შეყვანა შეიძლება გაყიდვაში არსებული ფორმით, სასაქონლო ნიშნით ZOLADEX. აბარელიქსის შეიძლება ფორმულირებულ იქნას US 5,843,901 აღწერილის მიხედვით.

[0084] აქ გამოყენებული ტერმინი “ტოპოიზომერაზას I ინჰიბიტორი” მოიცავს, მაგრამ ამით არ შემოიფარგლება, ტოპოტეკანს, გიმატეკანს, ირინოტეკანს, კამპტოთეცინს და მათ ანალოგებს, 9-ნიტროკამპტოთეცინს და კამპტოთეცინის მაკრომოლეკულურ კონიუგატს PNU-166148 (ნაერთი A1 - WO99/17804). ირინოტეკანი შეიძლება შეყვანილ იქნას გაყიდვაში არსებული ფორმით, სასაქონლო ნიშნით CAMPTOSAR. ტოპოტეკანი შეიძლება შეყვანილ იქნას გაყიდვაში არსებული ფორმით, სასაქონლო ნიშნით HYCAMTIN.

[0085] აქ გამოყენებული ტერმინი “ტოპოიზომერაზას II ინჰიბიტორი” მოიცავს, მაგრამ ამით არ შემოიფარგლება, ანთრაციკლინებს, როგორიცაა დოქსოზუცინი (ლიპოსომური შემადგენლობის, მაგალითად, CAELYX ჩათვლით), დაუნორუბიცინს, ეპირუბიცინს, იდარუბიცინს და ნემორუბიცინს, ანთრაქინონებს - მიტოქსანტრონს და ლოზოქსანტრონს, აგრეთვე პოდოფილოტოქსინებს - ეტოპოზიდს და ტენიპოზიდს. ეტოპოზიდი შეიძლება შეყვანილ იქნას გაყიდვაში არსებული ფორმით, სავაჭრო ნიშნით ETOPOPHOS. ტენიპოზიდი შეიძლება შეყვანილ იქნას გაყიდვაში არსებული ფორმით, სავაჭრო ნიშნით VM 26-BRISTOL. დოქსორუბიცინი შეიძლება შეყვანილ იქნას გაყიდვაში არსებული ფორმით, სავაჭრო ნიშნით ADRIBLASTIN ან ADRIAMYCIN. ეპირუბიცინი შეიძლება შეყვანილ იქნას გაყიდვაში არსებული ფორმით, სავაჭრო ნიშნით FARMORUBICIN. იდარუბიცინი შეიძლება შეყვანილ

იქნას გაყიდვაში არსებული ფორმით, სავაჭრო ნიშნით ZAVEDOS. მილოქსატრონი შეიძლება შეყვანილ იქნას გაყიდვაში არსებული ფორმით, სავაჭრო ნიშნით NOVANTRON.

[0086] ტერმინი “მიკრომილაკის აქტიური ნაერთი” ეხება მიკრომილაკის მასტაბილიზებელ, მიკრომილაკის მადესტაბილიზებელ ნაერთებს და მიკრომილაკური პოლიმერიზაციის ინჰიბიტორებს, რომლებიც მოიცავს, მაგრამ ამით არ შემოიფარგლება, ტაქსანებს, მაგალითად, პაკლიტაქსელს და დოცეტაქსელს, გველის სუროს ალკალოიდებს, მაგალითად, ვინბლასტინს, კერძოდ ვინბლასტინსულფატს, ვინკრისტინს, კერძოდ, ვინკრისტინსულფატს, ასევე ვინორელბინს, დისკოდერმოლიდებს, კოლხიცინს და ეპოთილონებს და მის წარმოებულებს, მაგალითად, ეპოთილონს B ან D ანდა მის წარმოებულებს. პაკლიტაქსელი შეიძლება შეყვანილ იქნას გაყიდვაში არსებული ფორმით, სავაჭრო ნიშნით TAXOL. დოცეტაქსელი შეიძლება შეყვანილ იქნას გაყიდვაში არსებული ფორმით, სავაჭრო ნიშნით TAXOTERE. ვინბლასტინსულფატი შეიძლება შეყვანილ იქნას გაყიდვაში არსებული ფორმით, სავაჭრო ნიშნით VINBLASTIN R.P. ვინკრისტინსულფატი შეიძლება შეყვანილ იქნას გაყიდვაში არსებული ფორმით, სავაჭრო ნიშნით FARMISTIN. დისკოდერმოლიდის მიღება შეიძლება US 5,010,099 აღწერილის მიხედვით. აღსანიშნავია აგრეთვე ეპოთილონის წარმოებულები, რომლებიც აღწერილია WO 98/10121, US 6,194,181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 და WO 00/31247. უპირატესობას ანიჭებენ ეპოთილონს A და/ან B.

[0087] აქ გამოყენებული ტერმინი “მაალკილირებელი ნაერთი” მოიცავს, მაგრამ ამით არ შემოიფარგლება, ციკლოფოსფამიდს, იფოსფამიდს ან ნიტროზოშარდოვანას (BCNU ან გლიადელი). ციკლოფოსფამიდი შეიძლება შეყვანილ იქნას გაყიდვაში არსებული ფორმით, სავაჭრო ნიშნით CYCLOSTIN. იფოსფამიდი შეიძლება შეყვანილ იქნას გაყიდვაში არსებული ფორმით, სავაჭრო ნიშნით HOLOXAN.

[0088] ტერმინი “ანტინეოპლასტიკური ანტიმეტაბოლიტები” მოიცავს, მაგრამ ამით არ შემოიფარგლება, 5-ფთორურაცილს ან 5-FU, კაპეციტაბინს, გემციტაბინს, DNA-ს მადემეთილირებელ ნაერთებს, როგორიცაა 5-აზაციტიდინი და დეციტაბინი, მეთოტრექსატი და ედატრექსატი, ასევე ფოლმჟავას ანტაგონისტებს, როგორიცაა პემეტრექსედი. კაპეციტაბინი

შეიძლება შეყვანილ იქნას გაყიდვაში არსებული ფორმით, სავაჭრო ნიშნით XELODA. გემციტაბინი შეიძლება შეყვანილ იქნას გაყიდვაში არსებული ფორმით, სავაჭრო ნიშნით GEMZAR. აქ გამოყენებული ტერმინი “პლატინის ნაერთი” მოიცავს, მაგრამ ამით არ შემოიფარგლება, კარბოპლატინს, ცისპლატინს, ცისპლატინუმს და ოქსალიპლატინს. კარბოპლატინი შეიძლება შეყვანილ იქნას გაყიდვაში არსებული ფორმით, სავაჭრო ნიშნით KARBOPLAT. ოქსალიპლატინი შეიძლება შეყვანილ იქნას გაყიდვაში არსებული ფორმით, სავაჭრო ნიშნით ELOXATIN.

[0089] აქ გამოყენებული ტერმინი “ნაერთები, რომლებიც მიმართულია/ამცირებს პროტეინ- ან ლიპიდკინაზას აქტიურობას” ან “პროტეინ- ან ლიპიდფოსფატაზას აქტიურობას” ან “ანტიანგიოგენური ნაერთები” მოიცავს, მაგრამ ამით არ შემოიფარგლება, პროტეინ ტიროზინკინაზას და/ან სერინ- და/ან თreonინკინაზას ინჰიბიტორებს ან ლიპიდკინაზას ინჰიბიტორებს, მაგალითად, a) ნაერთებს, რომელთა სამიზნეა თრომბოციტების ზრდის ფაქტორის რეცეპტორების (PDGFR) აქტიურობა და რომლებიც ამცირებს ან აინჰიბირებს ამ აქტიურობას, განსაკუთრებით ნაერთებს, რომლებიც აინჰიბირებს PDGF რეცეპტორს, მაგალითად, N-ფენილ-2-პირიმიდინ-ამინური წარმოებულები - იმატინაბი, SU101, SU6668 და GFB-111; b) ნაერთებს, რომელთა სამიზნეა ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორის რეცეპტორების (FGFR) აქტიურობა და რომლებიც ამცირებს ან აინჰიბირებს ამ აქტიურობას; c) ნაერთებს, რომელთა სამიზნეა ინსულინისებრი ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის I (IGF-IR) აქტიურობა და რომლებიც ამცირებს ან აინჰიბირებს ამ აქტიურობას, განსაკუთრებით ნაერთებს, რომლებიც აინჰიბირებს IGF-1 რეცეპტორული კინაზას აქტიურობას, როგორიცაა WO 02/092599 აღწერილი ნაერთები ან ანტისხეულები, რომელთა სამიზნეს წარმოადგენს IGF-I რეცეპტორის უჯრედგარე დომენი ან მისი ზრდის ფაქტორები; d) ნაერთებს, რომელთა სამიზნეა Trk რეცეპტორული ტიროზინკინაზას ოჯახის აქტიურობა და რომლებიც ამცირებს ან აინჰიბირებს ამ აქტიურობას, ან ეფრინის B4 ინჰიბიტორებს; e) ნაერთებს, რომელთა სამიზნეა Axl რეცეპტორული ტიროზინკინაზას ოჯახის აქტიურობა და რომლებიც ამცირებს ან აინჰიბირებს ამ აქტიურობას; f) ნაერთებს, რომელთა სამიზნეა Ret რეცეპტორული ტიროზინკინაზას აქტიურობა და

რომლებიც ამცირებს ან აინჰიბირებს ამ აქტიურობას; გ) ნაერთებს, რომელთა სამიზნეა Kit/SCFR რეცეპტორული ტიროზინკინაზას აქტიურობა და რომლებიც ამცირებს ან აინჰიბირებს ამ აქტიურობას ანუ C-kit რეცეპტორული ტიროზინკინაზების აქტიურობას - (PDGFR ოჯახის ნაწილი), როგორიცაა ნაერთები, რომლებიც მიმართულია, ამცირებს ან აინჰიბირებს c-Kit რეცეპტორულ ტიროზინკინაზას ოჯახს, განსაკუთრებით ნაერთები, რომლებიც აინჰიბირებს c-Kit რეცეპტორს, მაგალითად, იმატინიბი; h) ნაერთებს, რომელთა სამიზნეა c-Abl ოჯახის წევრების, მათი შერწყმული გენების პროდუქტების (მაგალითად, BCR-Abl კინაზას) და მუტანტების აქტიურობა და რომლებიც ამცირებს ან აინჰიბირებს ამ აქტიურობას, როგორიცაა ნაერთები, რომლებიც მიმართულია, ამცირებს ან აინჰიბირებს c-Abl ოჯახის წევრებს, მათი შერწყმულის გენების პროდუქტებს, მაგალითად, N-ფენილ-2-პირიმიდინ-ამინური წარმოებული - იმატინიბი ან ნილოტინიბი (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 ParkeDavis-გან ან დასატინიბი (BMS-354825). i) ნაერთებს, რომელთა სამიზნეა პროტეინკინაზას C (PKC) და სერინ/თრონინკინაზების Raf ოჯახის წევრების, MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt წევრების და Ras/MAPK ოჯახის წევრების და/ან ციკლინ-დამოკიდებული კინაზური ოჯახის (CDK) წევრების აქტიურობა და რომლებიც ამცირებს ან აინჰიბირებს მათ აქტიურობას, ძირითადად წარმოადგენს სტაუროსპორინის წარმოებულებს, რომლებიც აღწერილია US 5,093,330, მაგალითად, მიდოსტაურინი; ნაერთების სხვა მაგალითები მოიცავს UCN-01, საფინგოლს, BAY 43-9006, ბრიოსტატინს 1, პერიფოზინს; ილმოფოზინს; RO 318220 და RO 320432; GO 6976; იზისს 3521; LY333531/LY379196; იზოქინოლინის ნაერთებს, რომლებიც აღწერილია WO 00/09495; FTIs; PD184352 ან QAN697 (P13K ინჰიბიტორი) ან AT7519 (CDK ინჰიბიტორი); j) ნაერთებს, რომელთა სამიზნეა პროტეინტიროზინკინაზას ინჰიბიტორების აქტიურობა და რომლებიც ამცირებს ან აინჰიბირებს მათ აქტიურობას, მოიცავს იმატინიბმეზილატს (GLEEVEC) ან ტირფოსტინს. ტირფოსტინი არის დაბალმოლეკულური ($mw < 1500$) ნაერთი ან მისი ფარმაცევტულად მისაღები მარილი, უპირატესად, ნაერთი, რომელიც შერჩეულია ბენზილიდენმალონიტრილის ნაერთების კლასიდან ან S-არილბენზოლმალონიტრილის ან ბისუბსტრატული ქინოლინის ნაერთების კლასიდან, უპირატესად, მოიცავს ნებისმიერ ნაერთს, რომელიც

შერჩეულია შემდეგი შემცველობის ჯგუფიდან: ტირფოსტინი A23/RG-50810; AG 99; ტირფოსტინი AG 213; ტირფოსტინი AG 1748; ტირფოსტინი AG 490; ტირფოსტინი B44; ტირფოსტინის B44 (+) ენანტიომერი; ტირფოსტინი AG 555; AG 494; ტირფოსტინი AG 556, AG957 და ადაფოსტინი (4-[(2,5-დიჰიდროქსიფენილ)მეთილ]ამინო}-ბენზომეა ადამანტილის რთული ეთერი; NSC 680410, ადაფოსტინი); k) ნაერთებს, რომელთა სამიზნეა რეცეპტორული ტიროზინკინაზას ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის ოჯახის (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 ჰომო- ან ჰეტეროდიმერების სახით) და მათი მუტანტების აქტიურობა და რომლებიც ამცირებს ან აინჰიბირებს მათ აქტიურობას, ამასთან ეს დამიზნებული ნაერთები ამცირებს ან აინჰიბირებს ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორული ოჯახის აქტიურობას და მოიცავს ნაერთებს, პროტეინებს ან ანტისხეულებს, რომლებიც აინჰიბირებს EGF რეცეპტორული ტიროზინკინაზას ოჯახის წევრებს, როგორცაა EGF რეცეპტორი, ErbB2, ErbB3 და ErbB4 ან უკავშირდება EGF ან EGF მონათესავე ლიგანდებს. ეს ნაერთები, პროტეინები ან მონოკლონური ანტისხეულები ზოგადად და კონკრეტულად აღწერილია WO 97/02266, მაგალითად, მაგ. 39-ის ნაერთი ან EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, US 5,747,498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 და ძირითადად WO 96/30347 (მაგალითად, ნაერთი, რომელიც ცნობილია, როგორც CP 358774), WO 96/33980 (მაგალითად, ნაერთი ZD 1839) და WO 95/03283 (მაგალითად, ნაერთი ZM105180); მაგალითად, ტრასტუზუმაბი (Herceptin), ცეტუქსიმაბი (Erbbitux), ირესა, ტარცევა, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 ან E7.6.3. 7H-პიროლო-[2,3-d]პირიმიდინის წარმოებულები, რომლებიც აღწერილია WO 03/013541 და l) ნაერთებს, რომელთა სამიზნეა c-Met რეცეპტორის აქტიურობა და რომლებიც ამცირებს ან აინჰიბირებს მის აქტიურობას, განსაკუთრებით ნაერთებს, რომლებიც აინჰიბირებს c-Met რეცეპტორის კინაზურ აქტიურობას ან ანტისხეულებს, რომელთა სამიზნეს წარმოადგენს c-Met რეცეპტორის უჯრედგარეშე დომენი ან რომელიც უკავშირდება HGF-ს.

[0090] გარდა ამისა, ანტიანგიოგენური ნაერთები მოიცავს ნაერთებს, რომლებსაც აქტიურობის სხვა მექანიზმი აქვს. ეს მექანიზმი არ არის დაკავშირებული პროტეინ ან ლიპიდკინაზას ინჰიბირებასთან, მაგალითად, თალიდომიდი (THALOMID) და TNP-470.

[0091] ნაერთები, რომლებიც მიმართულია, ამცირებს ან აინჰიბირებს პროტეინ ან ლიპიდფოსფატაზას აქტიურობას წარმოადგენს, მაგალითად, ფოსფატაზას 1, ფოსფატაზას 2A ან CDC25 ინჰიბიტორებს, მაგალითად, ოკადაიკმუას და მის წარმოებულს.

[0092] ნაერთები, რომლებიც აინდუცირებს უჯრედული დიფერენციაციის პროცესებს წარმოადგენს, მაგალითად, რეტინმუას ან ტოკოფეროლს ან ტოკოტრიენოლს.

[0093] აქ გამოყენებული ტერმინი “ციკლოქსიგენაზას ინჰიბიტორი” მოიცავს, მაგრამ ამით არ შემოიფარგლება, Cox-2 ინჰიბიტორებს, 5-ალკილ ჩანაცვლებულ 2-არილამინოფენილმმარმუას და წარმოებულებს, როგორცაა ცელეკოქსიბი (CELEBREX), როფეკოქსიბი (VIOXX), ეტორიკოქსიბი, ვალდეკოქსიბი ან 5-ალკილ-2-არილამინოფენილმმარმუა, მაგალითად, 5-მეთილ-2-(2'-ქლორ-6'-ფთორანილინო)ფენილმმარმუა, ლუმირაკოქსიბი.

[0094] აქ გამოყენებული ტერმინი “ბისფოსფონატები” მოიცავს, მაგრამ ამით არ შემოიფარგლება, ეტრიდონმუას, კლოდრონმუას, ტილუდრონმუას, პამიდრონმუას, ალენდრონმუას, იბანდრონმუას, რიზედრონმუას და ზოლედრონმუას. “ეტრიდონმუა” შეიძლება შეყვანილ იქნას გაყიდვაში არსებული ფორმით, მაგალითად, სავაჭრო ნიშნით DIDRONEL. “კლოდრონმუა” შეიძლება შეყვანილ იქნას გაყიდვაში არსებული ფორმით, მაგალითად, სავაჭრო ნიშნით BONEFOS. “ტილუდრონმუა” შეიძლება შეყვანილ იქნას გაყიდვაში არსებული ფორმით, მაგალითად, სავაჭრო ნიშნით SKELID. “პამიდრონმუა” შეიძლება შეყვანილ იქნას გაყიდვაში არსებული ფორმით, მაგალითად, სავაჭრო ნიშნით ARELIATM. “ალენდრონმუა” შეიძლება შეყვანილ იქნას გაყიდვაში არსებული ფორმით, მაგალითად, სავაჭრო ნიშნით FOSAMAX. “იბანდრონმუა” შეიძლება შეყვანილ იქნას გაყიდვაში არსებული ფორმით, მაგალითად, სავაჭრო ნიშნით BODRANAT. “რიზედრონმუა” შეიძლება შეყვანილ იქნას გაყიდვაში არსებული ფორმით, მაგალითად, სასაქონლო ნიშნით ACTONEL. “ზოლედრონმუა” შეიძლება შეყვანილ იქნას გაყიდვაში არსებული ფორმით, მაგალითად, სავაჭრო ნიშნით ZOMETA.

[0095] ტერმინი “mTOR ინჰიბიტორები” ეხება ნაერთებს, რომლებიც აინჰიბირებს რაპამიციინის (mTOR) სამიზნეს ძუძუმწოვრებში და რომლებსაც

აქვს ანტიპროლიფერაციული აქტიურობა, მაგალითად, სიროლიმუსი (Rapamune), ევეროლიმუსი (Certican[®]), CCI-779 და ABT578.

[0096] აქ გამოყენებული ტერმინი “ჰეპარანაზას ინჰიბიტორი” ეხება ნაერთებს, რომელთა მიმართულია, ამცირებს ან აინჰიბირებს ჰეპარინსულფატის დეგრადაციას. ტერმინი მოიცავს, მაგრამ ამით არ შემოიფარგლება, PI-88.

[0097] აქ გამოყენებული ტერმინი “ბიოლოგიური პასუხის მოდიფიკატორი” ეხება ლიმფოკინს ან ინტერფერონებს, მაგალითად, ინტერფერონს.

[0098] აქ გამოყენებული ტერმინი “Ras ონკოგენური იზოფორმების ინჰიბიტორი”, მაგალითად, H-Ras, K-Ras ან N-Ras, ეხება ნაერთებს, რომლებიც მიმართულია, ამცირებს ან აინჰიბირებს Ras-ის ონკოგენურ აქტიურობას, მაგალითად, “ფარნეზილტრანსფერაზას ინჰიბიტორი”, როგორიცაა L-744832, DK8G557 ან R115777 (Zarnestra).

[0099] აქ გამოყენებული ტერმინი “ტელომერაზას ინჰიბიტორი” ეხება ნაერთებს, რომლებიც მიმართულია, ამცირებს ან აინჰიბირებს ტელომერაზას აქტიურობას. ნაერთები, რომელთა სამიზნეა ტელომერაზა და რომლებიც ამცირებს ან აინჰიბირებს ტელომერაზას აქტიურობას, უპირატესად წარმოადგენს ტელომერაზას რეცეპტორის მაინჰიბირებელ ნაერთებს, როგორიცაა ტელომესტატინი.

[00100] აქ გამოყენებული ტერმინი “მეთიონინამინოპეპტიდაზას ინჰიბიტორი” ეხება ნაერთებს, რომლებიც მიმართულია, ამცირებს ან აინჰიბირებს მეთიონინამინოპეპტიდაზას აქტიურობას. ნაერთები, რომელთა სამიზნეა მეთიონინამინოპეპტიდაზა და რომლებიც ამცირებს ან აინჰიბირებს მეთიონინამინოპეპტიდაზას აქტიურობას, უპირატესად წარმოადგენს ბენგამიდს ან მის წარმოებულს.

[00101] აქ გამოყენებული ტერმინი “პროტეასომას ინჰიბიტორი” ეხება ნაერთებს, რომლებიც მიმართულია, ამცირებს ან აინჰიბირებს პროტეასომას აქტიურობას. ნაერთები, რომელთა სამიზნეა პროტეასომა და რომლებიც ამცირებს ან აინჰიბირებს პროტეასომას აქტიურობას, მოიცავს ბორტეომიდს (Velcade) და MLN 341.

[00102] აქ გამოყენებული ტერმინი “მატრიქსული მეტალოპროტეინაზას ინჰიბიტორი” ან (“MMP” ინჰიბიტორი) მოიცავს, მაგრამ ამით არ შემოიფარგლება, კოლაგენის პეპტიდომიმეტიკურ და არაპეპტიდომიმეტიკურ ინჰიბიტორებს, ტეტრაციკლინის წარმოებულებს, მაგალითად, ჰიდროქსამატის პეპტიდომიმეტიკურ ინჰიბიტორს ბატიმასტატს და მის ანალოგს, ორალურად ბიომისაწვდომ მარიმასტატს (BB-2516), პრინომასტატს (AG3340), მეტასტატს (NSC 683551), BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270 ან AAJ996.

[00103] აქ გამოყენებული ტერმინი “ნაერთები, რომლებსაც იყენებენ ჰემობლასტოზების მკურნალობისთვის” მოიცავს, მაგრამ ამით არ შემოიფარგლება, FMS-მსგავს ტიროზინკინაზურ ინჰიბიტორებს, მაგალითად, ნაერთებს, რომლებიც მიმართულია, ამცირებს ან აინჰიბირებს FMS-მსგავს ტიროზინკინაზურ რეცეპტორებს (Flt-3R); ასეთი ნაერთებია ინტერფერონი, 1-b-D-არაბინოფურანსილციტოზინი (ara-c) და ბისუფანი; მოიცავს ასევე ALK ინჰიბიტორებს, მაგალითად, ნაერთებს, რომლებიც მიმართულია, ამცირებს ან აინჰიბირებს ანაპლასტიკური ლიმფომის კინაზას.

[00104] ნაერთები, რომლებიც მიმართულია, ამცირებს ან აინჰიბირებს FMS-მსგავსი ტიროზინკინაზური რეცეპტორების აქტიურობას, უპირატესად წარმოადგენს Flt-3R რეცეპტორკინაზების ოჯახის წევრების მაინჰიბირებელ ნაერთებს, პროტეინებს ან ანტისხეულებს, როგორცაა, PKC412, TK1258, მიდოსტაურიინი, სტაუროსპორინის წარმოებულები, SU11248 და MLN518.

[00105] აქ გამოყენებული ტერმინი “HSP90 ინჰიბიტორები” მოიცავს, მაგრამ ამით არ შემოიფარგლება, ნაერთებს, რომლებიც მიმართულია, ამცირებს ან აინჰიბირებს HSP90-ის შიგა ATP-აზურ აქტიურობას, ამასთან, დაქვემდებარებული HSP90 პროტეინების დეგრადირება, მათზე მიზნობრივი მოქმედება, შემცირება ან ინჰიბირება ხორციელდება უბიქვიტინ-პროტეოსომული სისტემით. დამიზნებული ნაერთები, რომლებიც ამცირებს ან აინჰიბირებს HSP90-ის შიგა ATP-აზურ აქტიურობას, უპირატესად წარმოადგენს HSP90-ის ATP-აზური აქტიურობის მაინჰიბირებელ ნაერთებს, პროტეინებს ან ანტისხეულებს, მაგალითად, 17-აფილაამინო, 17-დემეთოქსიგელდანამიციინი (17AAG), გელდამიციინის წარმოებულები; გელდამიციინის სხვა მონათესავე ნაერთები; რადიციკოლი და HDAC ინჰიბიტორები. HSP90 ინჰიბიტორის მაგალითია AUY922.

[00106] აქ გამოყენებული ტერმინი “ანტიპროლიფერაციული ანტისხეულები” მოიცავს, მაგრამ ამით არ შემოიფარგლება, ტრასტუზუმაბს (Herceptin™), ტრასტუზუმაბ-DM1, ერბიტუქსს, ბევაციზუმაბს (Avastin™), რიტუქსიმაბს (Rituxan®), PRO64553 (ანტი-CD40) და 2C4 ანტისხეულს. ანტისხეულებში იგულისხმება ინტაქტური მონოკლონური ანტისხეულები, პოლიკლონური ანტისხეულები, მულტისპეციფიკური ანტისხეულები, რომლებიც ფორმირებულია სულ მცირე, 2 ინტაქტური ანტისხეულისგან და ანტისხეულის ფრაგმენტებისგან, იმ შემთხვევაში თუ ისინი ავლენს სასურველ ბიოლოგიურ აქტიურობას.

[00107] მწვავე მიელოიდური ლეიკოზის (AML) მკურნალობისთვის, ლეიკოზის სტანდარტულ თერაპიასთან კომბინაციაში შეიძლება გამოყენებულ იქნას ნაერთები ფორმულით (I), უპირატესად ისეთ საშუალებებთან კომბინაციაში, რომლებსაც იყენებენ AML-ის მკურნალობისთვის. კერძოდ, ნაერთები, ფორმულით (I) შეიძლება შეყვანილ იქნას კომბინაციაში, მაგალითად, ფარნეზილტრანსფერაზას ინჰიბიტორებთან და/ან სხვა სამკურნალო საშუალებებთან ერთად, რომლებიც ხელსაყრელია AML მკურნალობისთვის, როგორიცაა დაუნორუბიციინი, ადრიამიციინი, VP-16, ტენიპოზიდი, მიტოქსანტრონი, იდარუბიციინი, კარბოპლატინუმი და PKC412.

[00108] ტერმინი “ანტილეიკოზური ნაერთები” მოიცავს, მაგალითად, Ara-C, პირიმიდინის ანალოგს, რომელიც წარმოადგენს დეზოქსიციტიდინის 2-ალფა-ჰიდროქსირიბოზას (არაბინოზა) წარმოებულს. მოიცავს აგრეთვე ჰიპოქსანთინის პურინულ ანალოგს, 6-მერკაპტოპურინს (6-MP) და ფლუდარაბინფოსფატს.

[00109] აქ გამოყენებული ტერმინი “სომატოსტატინის რეცეპტორის ანტაგონისტები” ეხება ნაერთებს, რომლებიც დამიზნებულია, ზეგავლენას ახდენს სომატოსტატინის რეცეპტორზე ან აინჰიბირებს მას, მაგალითად, ოქტრეოტიდი და SOM230 (პაზირეოტიდი).

[00110] სიმსივნური უჯრედების დაზიანების ხერხები ეხება მაიონებელი გამოსხივების გამოყენების ტაქტიკას. აქ მითითებული ტერმინი “მაიონებელი გამოსხივება” ნიშნავს მაიონებელ გამოსხივებას, რომელიც წარმოადგენს ან ელექტრომაგნიტურ სხივებს (როგორიცაა რენტგენის სხივები და გამა სხივები) ან ნაწილაკებს (როგორიცაა ალფა ან ბეტა ნაწილაკები).

მაიონებელი გამოსხივება მოიცავს, მაგრამ ამით არ შემოიფარგლება, სხივურ თერაპიას და კარგად არის ცნობილი ტექნიკის დონიდან. იხილეთ Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in *Principles and Practice of Oncology*, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993).

[00111] აქ გამოყენებული ტერმინი “EDG შემაკავშირებლები” ეხება იმუნოსუპრესანტებს, რომლებიც ამოღულირებენ ლიმფოციტურ რეცირკულაციას, მაგალითად, FTY720.

[00112] ტერმინი “რიბონუკლეოტიდრედუქტაზას ინჰიბიტორები” ეხება პირიმიდინის ან პურინის ნუკლეოზიდურ ანალოგებს, რომლებიც თავის მხრივ მოიცავს, მაგრამ ამით არ შემოიფარგლება, ფლუდარაბინს და/ან ციტოზინ არაბინოზიდს (ara-C), 5-ფთორურაცილს, კლადრიბინს, 6-მერკაპტოპურიზს (უპირატესად, ara-C-თან კომბინაციაში, ALL-ს წინააღმდეგ) და/ან პენტოსტატინს. უპირატესად, რიბონუკლეოტიდ რედუქტაზას ინჰიბიტორებს წარმოადგენს ჰიდროქსიმარდოვანა ან 2-ჰიდროქსი-1*H*-იზოინდოლ-1,3 დიონის წარმოებულები, როგორიცაა PL-1, PL-2, PL-3, PL-4, PL-5, PL-6, PL-7 ან PL-8, რომლებიც მითითებულია Nandy et al., *Acta Oncologica*, Vol. 33, No. 8, pp. 953-961 (1994).

[00113] აქ გამოყენებული ტერმინი “S-ადენოზილმეთიონინ დეკარბოქსილაზას ინჰიბიტორები” მოიცავს, მაგრამ ამით არ შემოიფარგლება, ნაერთებს, რომლებიც აღწერილია US 5,461,076.

[00114] გამოგონება მოიცავს აგრეთვე WO 98/35958 აღწერილ ნაერთებს, პროტეინებს ან VEGF-ის მონოკლონურ ანტისხეულებს, მაგალითად, 1-(4-ქლორანილინო)-4-(4-პირიდილმეთილ)ფთალაზინს ან მის ფარმაცევტულად მისაღებ მარილს, მაგალითად სუქცინატს, ან WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819 და EP 0 769 947 მითითებულ ნაერთებს; ასევე Prewett et al, *Cancer Res*, Vol. 59, pp. 5209-5218 (1999); Yuan et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, Vol. 93, pp. 14765-14770 (1996); Zhu et al., *Cancer Res*, Vol. 58, pp. 3209-3214 (1998) და Mordenti et al., *Toxicol Pathol*, Vol. 27, No. 1, pp. 14-21 (1999); WO 00/37502 და WO 94/10202 აღწერილ ნაერთებს; ანგიოსტატინს, რომელიც აღწერილია O'Reilly et al., *Cell*, Vol. 79, pp. 315-328 (1994); ენდოსტატინს, რომელიც აღწერილია O'Reilly et al., *Cell*, Vol. 88, pp. 277-285 (1997); ანტრანილმუავას ამიდებს; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; ბევაციზუმაბს ან ანტი-VEGF ანტისხეულებს ან ანტი-VEGF

რეცეპტორის ანტისხეულებს, მაგალითად, rhuMAb და RHUFab, VEGF-ის აპტამერს, მაგალითად, მაკუგონს; FLT-4 ინჰიბიტორებს, FLT-3 ინჰიბიტორებს, VEGFR-2 IgG1 ანტისხეულს, ანგიოზიმს (RPI 4610) და ბევაციზუმაბს (Avastin).

[00115] აქ გამოყენებული ტერმინი “ფოტორადიაციული თერაპია” ეხება ისეთ თერაპიას, სადაც კიბოს მკურნალობისა ან პრევენციისთვის იყენებენ ფოტომასენსიბილიზებელ ნაერთებს. ფოტორადიაციული თერაპიის მაგალითები მოიცავს ისეთი ნაერთებით მკურნალობას, როგორიცაა VISUDYNE და პორფიმერ ნატრიუმი.

[00116] აქ გამოყენებული ტერმინი “ანგიოსტატიკური სტეროიდები” ეხება ნაერთებს, რომლებიც აბლოკირებს ან აინჰიბირებს ანგიოგენეზს, მაგალითად, ანეკორტავი, ტრიამცილონი, ჰიდროკორტიზონი, 11- α -ეპიჰიდროკორტიზონი, კორტექსოლონი, 17- α -ჰიდროქსიპროგესტერონი, კორტიკოსტერონი, დეზოქსიკორტიკოსტერონი, ტესტოსტერონი, ესტრონი და დექსამეთაზონი.

[00117] აქ გამოყენებული ტერმინი “კორტიკოსტეროიდების შემცველი იმპლანტატები” მოიცავს, მაგრამ ამით არ შემოიფარგლება, ნაერთებს, როგორიცაა ფლუოცინოლონი, დექსამეთაზონი.

[00118] “სხვა ქიმიოთერაპიული ნაერთები” მოიცავს, მაგრამ ამით არ შემოიფარგლება, მცენარეულ ალკალოიდებს, ჰორმონალურ ნაერთებს და ანტაგონისტებს; ბიოლოგიური პასუხის მოდიფიკატორებს, უპირატესად ლიმფოკინებს ან ინტერფერონებს; ანტისენსურ ოლიგონუკლეოტიდებს ან ოლიგონუკლეოტიდურ წარმოებულებს; shRNA ან siRNA ან შერეულ ნაერთებს ან ნაერთებს მოქმედების სხვა ან უცნობი მექანიზმით.

[00119] აქტიური ნაერთების სტრუქტურას, რომელსაც აიდენტიფიცირებენ კოდის ნომრით, გენერული ან სავაჭრო სახელწოდებით, იღებენ სტანდარტული ცნობარის არსებული გამოცემიდან “MercK Index” (ამერიკული ფარმაცევტული კომპანიის კატალოგი) ან მონაცემთა ბაზიდან, მაგალითად საერთაშორისო პატენტების მონაცემთა ბაზიდან (მაგალითად, IMS საერთაშორისო პუბლიკაციები).

[00120] კარდიოვასკულარული დაავადების ჩვენება, როცა შეიძლება HDAC ინჰიბიტორების გამოყენება, მოიცავს შემდეგს: დიასტოლური დისფუნქცია, მიოკარდიული ინფარქტი (სისტოლური დისფუნქცია), კარდიალური რემოდელირების ინჰიბირება როგორც მწვავე, ასევე ქრონიკული

გულის უკმარისობის პირობებში, ადრიაშიცინით ინდუცირებული კარდიოტოქსიკურობა, როცა აუცილებელია კარდიოდაცვა იშემიური მოვლენებისგან, ასევე ჰემორაგიული შოკისა და რეანიმაციის დროს.

[00121] გამოგონების ნაერთები შეიძლება შეყვანილ იქნას ორალურად ან პარენტერულად, ცალკე ან სტანდარტულ ფარმაცევტულ მატარებელთან კომბინაციაში. ხელსაყრელი მყარი მატარებლები მოიცავს ერთ ან მეტ ნივთიერებას, რომლებიც მოქმედებს, როგორც კორიგენტები, საპოხი აგენტები, მასოლუბილიზებელი აგენტები, მასუსპენზირებელი აგენტები, შემცხვები, გლიდანტები, დამხმარე ნივთიერებები დაწნეხვისთვის, შემკვრელები, ტაბლეტის მადეზინტეგრირებელი აგენტები ან მაკაფსულირებელი ნივთიერებები. ნაერთები შეიძლება ფორმულირებულ იქნას სტანდარტული ხერხით, მაგალითად, ისეთივე ხერხით, რომელსაც იყენებენ HDAC ცნობილი ინჰიბიტორებისთვის. აქ აღწერილი აქტიური ნაერთის შემცველი ორალური შემადგენლობები შეიცავს ჩვეულებრივ გამოყენებულ ნებისმიერ ორალურ ფორმას, ტაბლეტების, კაფსულების, ბუკალური ფორმების, კვერების, ლოზენგების ჩათვლით, ასევე ორალური დანიშნულების სითხეების, სუსპენზიების და ხსნარების სახით. ფხვნილებში, წმინდად დაქუცმაცებული მყარი მატარებელი შერეულია ასევე წმინდად დაქუცმაცებულ აქტიურ ნაერთთან. ტაბლეტებში, აქტიური ნაერთი შეიძლება შერეულ იქნას აუცილებელი კომპრესიული თვისებების მქონე მატარებელთან შესაფერისი პროპორციებით და შემკვრივებულ იქნას სასურველ ფორმამდე და ზომამდე. ფხვნილები და ტაბლეტები შეიცავს 99%-მდე აქტიურ ნაერთს.

[00122] კაფსულები შეიცავს აქტიური ნაერთ(ებ)ის ნარეგებს არასავალდებულოდ ინერტულ შემცხვებთან და/ან გამაზავებლ(ებ)თან ერთად, როგორიცაა ფარმაცევტულად მისაღები სახამებლები (მაგალითად, სიმინდის, კარტოფილის, მანიჰოტის სახამებელი), შაქრები, ხელოვნური დამატკბობელი აგენტები, ფხვნილოვანი ცელულოზები (მაგალითად, კრისტალური და მიკროკრისტალური ცელულოზები), ფქვილები, ჟელატინები, გუმფისები და სხვ.

[00123] ხელსაყრელი სატაბლეტე შემადგენლობების მიღება შესაძლებელია სტანდარტული კომპრესიის, სველი გრანულირების ან მშრალი გრანულირების ხერხების გამოყენებით და ფარმაცევტულად მისაღები გამაზავებლების, შემკვრელი აგენტების, ლუბრიკანტების,

დეზინტეგრატორების, ზედაპირის მამოდიფიცირებელი აგენტების (ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების ჩათვლით), მასუსპენზირებელი აგენტების ან მასტაბილიზებელი აგენტების გამოყენებით, როგორიცაა მაგნიუმის სტეარატი, სტეარინმჟავა, ნატრიუმის ლაურილსულფატი, ტალკი, შაქრები, ლაქტოზა, დექსტრინი, სახამებელი, ქელატინი, ცელულოზა, მეთილცელულოზა, მიკროკრისტალური ცელულოზა, ნატრიუმის კარბოქსიმეთილცელულოზა, კალციუმის კარბოქსიმეთილცელულოზა, პოლივინილპიროლიდინი, ალგინმჟავა, გუმიარაბიკი, ქსანთანის გუმიფისი, კომპლექსური სილიკატები, კალციუმის კარბონატი, გლიცინი, საქაროზა, სორბიტი, დიკალციუმის ფოსფატი, კალციუმის ფოსფატი, ლაქტოზა, კაოლინი, მანიტი, ნატრიუმის ქლორიდი, დაბალდნობადი ცვილები და იონმიმოცვლითი ფისები. ზედაპირის მამოდიფიცირებელი უპირატესი აგენტები მოიცავს არაიონურ და ანიონურ ზედაპირის მამოდიფიცირებელ აგენტებს. ზედაპირის მამოდიფიცირებელი აგენტების ტიპური მაგალითები მოიცავს პოლიქსამერს 188, ბენზალკონიუმის ქლორიდს, კალციუმის სტეარატს, ცეტოსტეარილურ სპირტს, ციტომაკროგოლურ ემულსიურ ცვილს, სორბიტის რთულ ეთერებს, კოლიდურ სილიციუმის დიოქსიდს, ფოსფატებს, ნატრიუმის დოდეცილსულფატს, მაგნიუმის ალუმოსილიკატს და ტრიეთანოლამინს. აქტიური ნაერთ(ებ)ის აბსორბციის შეცვლის მიზნით, აქ გამოყენებული ორალური შემადგენლობები შეიძლება იყოს სტანდარტული შეკავებული ან გახანგრძლივებული გამოთავისუფლების შემადგენლობები. ორალური შემადგენლობები შეიძლება შეიცავდეს შესაყვან აქტიურ ნაერთს წყალში ან ხილის წვენში, საჭიროების შემთხვევაში შესაბამის მასოლუბილიზებელ ან მაემულსირებელ აგენტებთან ერთად.

[00124] თხევადი მატარებლებს იყენებენ ხსნარების, სუსპენზიების, ემულსიების, სიროფების და ელიქსირების მისაღებად. აქ აღწერილ ნაერთს ხსნიან ან ასუსპენზირებენ ფარმაცევტულად მისაღებ თხევად მატარებელში, როგორიცაა წყალი, ორგანული გამხსნელი, მათი ნარევი ან ფარმაცევტულად მისაღები ზეთები ან ცხიმები. თხევადი მატარებელი შეიძლება შეიცავდეს სხვა შესაფერის ფარმაცევტულ დანამატებს, როგორიცაა მასოლუბილიზებელი, მაემულსირებელი აგენტები, ბუფერები, კონსერვანტები, დამატკობლები, კორიგენტები, მასუსპენზირებელ აგენტებს, შემასქელებელ აგენტებს, საღებავებს, სიბლანტის მარეგულირებლებს, მასტაბილიზებელ

აგენტებს და ოსმორეგულატორებს. ორალური და პარენტერული დანიშნულების თხევადი მატარებლების მაგალითები მოიცავს წყალს (რომელიც შეიცავს დანამატებს, ზემოაღწერილის მიხედვით, მაგალითად, ცელულოზას წარმოებულებს, როგორიცაა ნატრიუმის კარბოქსიმეთილცელულოზას ხსნარი), სპირტებს (ერთატომიანი სპირტების და მრავალატომიანი სპირტების, მაგალითად, გლიკოლების ჩათვლით) და მათ წარმოებულებს, ასევე ზეთებს (მაგალითად, ფრაქციონირებულ ქოქოსის ზეთს და არაქისის ზეთს). პარენტერული დანიშნულებისთვის, მატარებელი შეიძლება იყოს ზეთოვანი რთული ეთერი, როგორიცაა ეთილთეოკატი და იზოპროპილ მირისტატი. სტერილურ თხევად მატარებლებს იყენებენ პარენტერული დანიშნულების სტერილურ თხევადი ფორმის კომპოზიციებში. წნევის ქვეშ მყოფი კომპოზიციებისთვის თხევადი მატარებელი შეიძლება იყოს ჰალოგენირებული ნახშირწყალბადი ან სხვა ფარმაცევტულად მისაღები პროპელენტი.

[00125] თხევად ფარმაცევტულ კომპოზიციებს, სტერილური ხსნარების ან სუსპენზიების სახით, იყენებენ ინტრამუსკულარული, ინტრაპერიტონეალური ან კანქვეშა ინიექციებისთვის. სტერილური ხსნარების შეყვანა შეიძლება აგრეთვე ვენაში. ორალური დანიშნულების კომპოზიციები შეიძლება იყოს ან თხევადი ან მყარი ფორმით.

[00126] ფარმაცევტული კომპოზიციები შეიძლება იყოს უნიფიცირებული სამკურნალწამლო ფორმით, როგორიცაა ტაბლეტები, კაფსულები, ფხვნილები, ხსნარები, სუსპენზიები, ემულსიები, გრანულები ან სუპოზიტორები. ასეთი ფორმების ფარმაცევტული კომპოზიცია კვლავ შეიძლება დაიყოს უნიფიცირებულ დოზებად, რომლებიც შეიცავს აქტიური ნაერთის შესაბამის რაოდენობას. უნიფიცირებული სამკურნალწამლო ფორმები შეიძლება იყოს დაფასოებული კომპოზიციების სახით, მაგალითად, შეფუთული ფხვნილები, ფლაკონები, ამპულები, სითხით წინასწარ ავსებული შპრიცები ან პაკეტები. ალტერნატიულად, უნიფიცირებული სამკურნალწამლო ფორმა შეიძლება იყოს კაფსულა ან თვით ტაბლეტი ან შეიძლება იყოს ნებისმიერი ასეთი კომპოზიციის შესაბამისი რაოდენობა დაფასოებული ფორმით. ასეთი უნიფიცირებული სამკურნალწამლო ფორმა შეიძლება შეიცავდეს აქტიური ნაერთის დაახლოებით 1 მგ/კგ - 500 მგ/კგ და წარმოდგენილი იყოს ერთჯერადი დოზით ან ორი ან მეტი დოზით. ასეთი დოზების შეყვანა

შეიძლება ნებისმიერი ხერხით, რომელიც უზრუნველყოფს აქტიური ნაერთ(ებ)ის მიმართვას რეციპიენტის სისხლის მიმოქცევის სისტემაში, მაგალითად, ორალურად, იმპლანტანტების სახით, პარენტერულად (ინტრავენური, ინტრაპერიტონეალური და კანქვეშა ინიექციების ჩათვლით), რექტალურად, ვაგინალურად და ტრანსდერმულად. ასეთი შეყვანები შეიძლება განხორციელდეს იქნას მოცემული გამოგონების ნაერთების, ასევე მათი ფარმაცევტულად მისაღები მარილების, ჰიდრატების და რთული ეთერების გამოყენებით ღოსიონებში, კრემებში, ქაფებში, სალბუნებში, სუსპენზიებში, ხსნარებში და სუპოზიტორებში (რექტალური და ვაგინალური).

[00127] იმ შემთხვევაში, როცა შეყვანა ხორციელდება გარკვეული პათოლოგიური მდგომარეობის ან დარღვევის მკურნალობის ან ინჰიბირების მიზნით, ცხადია, რომ ეფექტური დოზირება შეიცვლება გამოყენებულ ნაერთზე, შეყვანის გზაზე და/ან მკურნალობას დაქვემდებარებული მდგომარეობის სიმძიმეზე დამოკიდებულებით, მნიშვნელობა აქვს აგრეთვე, მკურნალობას დაქვემდებარებულ ინდივიდთან დაკავშირებულ მთელ რიგ ფიზიკურ ფაქტორს. მოცემული გამოგონების ნაერთი შეიძლება გამოყენებულ იქნას უკვე დაავადებულ პაციენტზე, ისეთი რაოდენობით, რომელიც საკმარისია განკურნებისთვის ან სულ მცირე, დაავადების სიმპტომების ინტენსიურობის და გართულებების ნაწილობრივი შემცირებისთვის. პრევენციული გამოყენებისას, მოცემული გამოგონების ნაერთი შეჰყავთ პაციენტში, რომელსაც შეიძლება განუვითარდეს დაავადება, ისეთი რაოდენობით, რომელიც საკმარისია დაავადების პრევენციისთვის ან სულ მცირე, აფერხებს დაავადების სიმპტომების და მისი გართულებების ჩამოყალიბებას. ჩვეულებრივ, თითოეული ინდივიდის მკურნალობისას, მკურნალი ექიმი სუბიექტურად განსაზღვრავს გამოსაყენებელ დოზას. გასათვალისწინებელი ცვლადი მაჩვენებლები მოიცავს სპეციფიკურ პირობებს და მდგომარეობას, ისევე როგორც პაციენტის ზომას, ასაკს და მგრძნობელობას.

[00128] ზოგიერთ შემთხვევაში, მაგალითად, როცა ზემოქმედება ხორციელდება ფილტვზე, ნაერთის შეყვანა სასურველია პირდაპირ პაციენტის სასუნთქი გზებიდან, ისეთი მოწყობილობის გამოყენებით, როგორიცაა განსაზღვრული დოზის ინჰალატორები, ჩასუნთქვით აქტივირებული ინჰალატორები, მშრალი ფხვნილის მრავალჯერადი გამოყენების

ინჰალატორები, ტუმბოები, შეკუმშვით აქტივირებული გამფრქვევი დისპენსერები, აეროზოლური დისპენსერები და აეროზოლური ნებულაიზერები. ინტრანაზალური და ინტრაბრონქიალური დანიშნულების მოცემული გამოგონების ნაერთების ფორმულირება შეიძლება თხევად კომპოზიციად, მყარ კომპოზიციად ან აეროზოლურ კომპოზიციად. თხევადი კომპოზიცია შეიძლება შეიცავდეს, მაგალითად, მოცემული გამოგონების ერთ ან მეტ გახსნილ, ნაწილობრივ გახსნილ ან სუსპენზირებულ ნაერთს, ერთ ან მეტ ფარმაცევტულად მისაღებ გამხსნელში და მათი შეყვანა შესაძლებელია, მაგალითად ტუმბოთი ან შეკუმშვით აქტივირებული გამფრქვევი დისპენსერებით. გამხსნელებად იყენებენ, მაგალითად, იზოტონურ ფიზიოლოგიურ ხსნარს ან ბაქტერიოსტატიკურ წყალს. მყარი კომპოზიციები შეიძლება იყოს, მაგალითად, ფხვნილოვანი პრეპარატები, რომლებიც შეიცავს ერთი ან მეტი გამოგონების ნაერთის ნარევს ლაქტოზასთან ან სხვა ინტრაბრონქიალური გამოყენებისთვის მისაღებ ინერტულ ფხვნილებთან. ასეთი ნარევის შეყვანა შესაძლებელია აეროზოლური დისპენსერით ან მოწყობილობით, რომელიც არღვევს ან ხვრეტს მყარი კომპოზიციის კაფსულის გარსს და ათავისუფლებს საინჰალაციო მყარ ნივთიერებას. აეროზოლური კომპოზიცია შეიძლება შეიცავდეს მოცემული გამოგონების ერთ ან მეტ ნაერთს, პროპელენტებს, ზედაპირულად აქტიურ ნივთიერებებს და თანაგამხსნელებს და შეიძლება შეყვანილ იქნას, მაგალითად, განსაზღვრული დოზის დისპენსერით. პროპელენტებად შეიძლება გამოყენებულ იქნას ქლოროფთორნაჰშირბადი (CFC), ჰიდროფთორალკანი (HFA) ან სხვა ფიზიოლოგიურად და ეკოლოგიურად მისაღები პროპელენტი.

[00129] აქ აღწერილი ნაერთების შეყვანა შესაძლებელია პარენტერულად ან ინტრაპერიტონეალურად. ამ აქტიური კომპონენტების ან მათი ფარმაცოლოგიურად მისაღები მარილების, ჰიდრატების ან რთული ეთერების ხსნარების ან სუსპენზიების მიღება შეიძლება წყალში, შესაბამის ზედაპირულად აქტიურ ნივთიერებასთან, მაგალითად, ჰიდროქსიდ-პროპილცელულოზასთან შერევით. დისპერსიების მიღება შეიძლება გლიცერინში, თხევად პოლიეთილენგლიკოლში და მათი შერევით ზეთებში. ჩვეულებრივ პირობებში შენახვისა და გამოყენებისთვის, ეს პრეპარატები, მიკროორგანიზმების ზრდის ინჰიბირებისთვის შეიცავს კონსერვანტს.

[00130] საინიექციო დანიშნულების ფარმაცევტული ფორმები შეიცავს სტერილურ წყალხსნარებს ან დისპერსიებს და სტერილურ ფხვნილებს, სტერილური საინიექციო ხსნარებისა და დისპერსიების ექსტემპორალური მიღებისთვის. უპირატეს განხორციელებებში, ასეთი ფორმები სტერილურია და მათი სიბლანტიდან გამომდინარე, თავისუფლად მოძრაობს შპრიცში. აღნიშნული ფორმა უპირატესად სტაბილურია წარმოებისა და შენახვის პირობებში და დაცულია მიკროორგანიზმების - ბაქტერიების და სოკოების დამაბინძურებელი მოქმედებისაგან. მატარებელი შეიძლება იყოს გამხსნელი ან დისპერსიული არე, რომლებიც შეიცავს, მაგალითად, წყალს, ეთანოლს, პოლიოლს (მაგალითად, გლიცერინს, პროპილენგლიკოლს და თხევად პოლიეთილენგლიკოლს), მათ შესაბამის ნარევეებს და მცენარეულ ზეთებს.

[00131] მოცემული გამოგონების ნაერთების შეყვანა შეიძლება ტრანსდერმულად ანუ სხეულის ზედაპირის და სხეულის შიგა გარსების გავლით, ეპითელური ქსოვილისა და ლორწოვანი გარსების ჩათვლით. მოცემული გამოგონების ნაერთების და მათი ფარმაცევტულად მისაღები მარილების, ჰიდრატების ან რთული ეთერების შეყვანა აღნიშნული გზით შეიძლება ღოსიონების, კრემების, ქაფების, სალბუნების, სუსპენზიების ხსნარების და სუპოზიტორების (რექტალური და ვაგინალური) სახით. ტოპიკური შემადგენლობები, რომლებიც შედის ორგანიზმში ეპიდერმისის გავლით ხელსაყრელია პათოლოგიური მდგომარეობის ან დარღვევის ლოკალიზებული მკურნალობისთვის.

[00132] ტრანსდერმული შეყვანა შესაძლებელია ტრანსდერმული სალბუნების გამოყენებით, რომლებიც შეიცავს აქტიურ ნაერთს და აქტიური ნაერთის მიმართ ინერტულ მატარებელს, რომელიც არატოქსიკურია კანისთვის და უზრუნველყოფს აქტიური კომპონენტის სისტემურ აბსორბციას კანიდან სისხლის მიმოქცევის სისტემაში. მატარებელი შეიძლება იყოს სხვადასხვა სახის, როგორიცაა კრემები, მაღამოები, პასტები, გელები და ოკლუზიური მოწყობილობები. კრემები და მაღამოები წარმოადგენს ზეთი წყალში ან წყალი ზეთში ტიპის ბლანტ სითხეს ან ნახევრადმყარ ემულსიებს. ხელსაყრელია აგრეთვე პასტების გამოყენება, რომლებიც შეიცავს ვაზელინში ან ჰიდროფილურ ვაზელინში დისპერსირებულ აქტიური ნაერთის აბსორბციული თვისებების ფხვნილებს. აქტიური ნაერთის სისხლში გამოთავისუფლებისთვის გამოიყენება ასევე ოკლუზიური მოწყობილობები,

როგორიცაა ნახევრადგანვლადი მემბრანით დაფარული რეზერვუარი, რომელიც შეიცავს აქტიურ ნაერთს მატარებელთან ერთად ან მის გარეშე ან აქტიური ნაერთის შემცველ მატრიცას. განიხილება აგრეთვე ლიტერატურაში ცნობილი სხვა ოკლუზიური მოწყობილობები.

[00133] აქ აღწერილი ნაერთები შეიძლება შეყვანილ იქნას რექტალურად ან ვაგინალურად, სტანდარტული სუპოზიტორის ფორმით. სუპოზიტორის შემადგენლობები მიღებულია ტრადიციული მასალისაგან, როგორიცაა კაკაო ზეთი და ლღობის ტემპერატურის შეცვლის მიზნით, ცვილებთან ერთად ან მათ გარეშე, ასევე გლიცერინისგან. იყენებენ აგრეთვე სუპოზიტორებს წყალში ხსნადი სხვადასხვა მოლეკულური მასის პოლიეთილენგლიკოლების საფუძველზე.

[00134] *in vitro* ან *in vivo* მასპინძელ უჯრედებში მოცემული გამოგონებების აქტიური ნივთიერებების შესაყვანად იყენებენ ლიპიდურ შემადგენლობებს ან ნანოკაფსულებს. ლიპიდურ შემადგენლობებს და ნანოკაფსულებს იღებენ ტექნიკის დონიდან ცნობილი ხერხებით.

[0035] მოცემული გამოგონების ნაერთების ეფექტურობის გასაზრდელად, სასურველია აქ აღწერილი ნაერთების კომბინირება სხვა აგენტებთან, რომლებიც ეფექტურია სამიზნე დაავადების მკურნალობისთვის. პროლიფერაციული დაავადებების, კერძოდ, ავთვისებიანი და კეთილთვისებიანი სიმსივნეების მკურნალობისთვის ეფექტური სხვა აქტიური ნაერთები (მაგალითად, სხვა აქტიური ინგრედიენტები ან აგენტები) შეიძლება შეყვანილ იქნას მოცემული გამოგონების აქტიურ ნაერთებთან ერთად. სხვა აგენტების შეყვანა აქ აღწერილ ნაერთებთან ერთად შეიძლება ერთდროულად ან სხვადასხვა დროს.

[00136] მოცემული გამოგონების ნაერთების მიღება შეიძლება ქვემოთ მოყვანილ სქემაზე ნაჩვენები პროცედურების მიხედვით, კომერციულად ხელმისაწვდომი საწყისი ნივთიერებებიდან, ლიტერატურაში ცნობილი ნაერთებიდან ან ადვილად მისაღები შუალედური ნაერთებიდან, რისთვისაც იყენებენ სტანდარტულ სინთეზურ ხერხებს და პროცედურებს, რომლებიც კარგად არის ცნობილი სპეციალისტისთვის. ორგანული მოლეკულების მიღებას და ფუნქციური ჯგუფების ტრანსფორმაციასა და მათზე ზემოქმედებას ახორციელებენ სტანდარტული სინთეზური ხერხებით და პროცედურებით, რომელთა მოძიება შეიძლება შესაბამის სამეცნიერო

ლიტერატურაში ან შესაბამისი დარგის სახელმძღვანელოებში. აუცილებელია აღინიშნოს, რომ როცა მოცემულია პროცესის ტიპური ან უპირატესი პირობები (ანუ სარეაქციო ტემპერატურები, დრო, რეაგენტების მოლარული თანაფარდობები, გამხსნელები, წნევები და სხვ.), შესაძლებელია პროცესის სხვა პირობების გამოყენებაც, თუ განსაკუთრებით არ არის მითითებული. რეაქციის ოპტიმალური პირობები შეიძლება შეიცვალოს გარკვეული რეაგენტების ან გამხსნელების გამოყენების მიხედვით, მაგრამ ასეთი პირობები შეიძლება განსაზღვრულ იქნას თვით სპეციალისტის მიერ ჩვეულებრივი ოპტიმიზაციის პროცედურებით. ორგანული სინთეზის სპეციალისტისთვის ნათელია, რომ სინთეზური საფეხურების წარმოდგენილი ხასიათი და თანამიმდევრობა შეიძლება შეცვლილ იქნას აქ აღწერილი ნაერთების მიღების ოპტიმიზების მიზნით.

[00137] აქ აღწერილი პროცესების მონიტორინგს ახორციელებენ ტექნიკის დონიდან ცნობილი ნებისმიერი ხელსაყრელი ხერხით. მაგალითად, პროდუქტი ფორმირების მონიტორინგი შესაძლებელია სპექტროსკოპიული მოწყობილობებით, როგორიცაა ბირთვული მაგნიტურ-რეზონანსული სპექტროსკოპია (მაგალითად, ^1H ან ^{13}C), ინფრაწითელი სპექტროსკოპია, სპექტროფოტომეტრია (მაგალითად, UV (ულტრაიისფერი)-ხილული), მას-სპექტრომეტრია ან ქრომატოგრაფია, როგორიცაა მაღალეფექტური თხევადი ქრომატოგრაფია (HPLC), გაზური ქრომატოგრაფია (GC) ან თხელფენოვანი ქრომატოგრაფია.

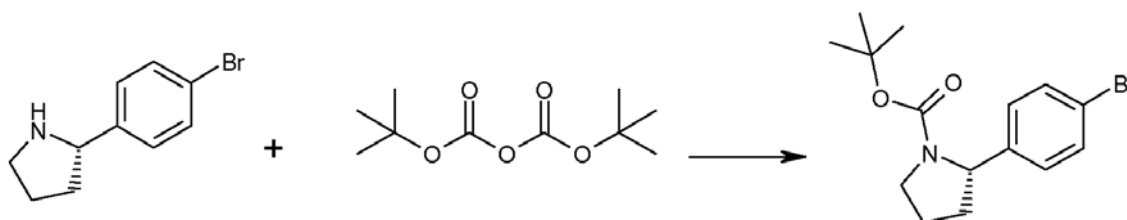
[00138] ნაერთების მიღების პროცესი მოიცავს სხვადასხვა ქიმიური ჯგუფების დაცვას და დეპროტექტირებას. სპეციალისტისთვის არ იქნება რთული დაცვისა და დეპროტექტირების საჭიროების განსაზღვრა, ასევე შესაბამისი დამცავი ჯგუფების შერჩევა. დამცავი ჯგუფების ქიმიის მოძიება შესაძლებელია, მაგალითად, Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., Wiley & Sons, 2006, რომლის აღწერილობა მთლიანად ჩართულია აქ ლიტერატურული წყაროს სახით.

[00139] აქ აღწერილი რეაქციების ჩატარება შეიძლება შესაბამის გამხსნელებში, რომლებსაც ორგანული სინთეზის სპეციალისტი ადვილად შეარჩევს. ხელსაყრელი გამხსნელები, რეაქციის მიმდინარეობის ტემპერატურებზე ანუ გამხსნელის გაყინვის და გამხსნელის დუღილის ტემპერატურულ ფარგლებში, არსებითად ინერტულია მოქმედი ნივთიერების,

შუალედური ნაერთების და/ან პროდუქტების მიმართ. მოცემული რეაქცია შეიძლება ჩატარდეს ერთ გამსხნელში ან ერთზე მეტი გამსხნელის ნარევში. ცალკეული სარეაქციო საფეხურისთვის შესაბამის გამსხნელებს არჩევენ, კონკრეტულ სარეაქციო საფეხურზე დამოკიდებულებით.

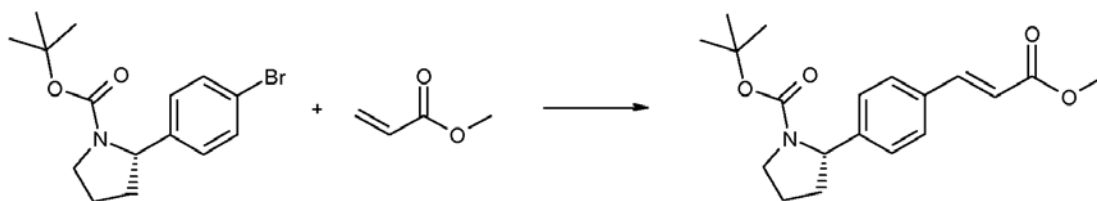
**მაგალითი 1: (E)-3-((S)-4-პიროლიდინ-2-ილ-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის
რთული ეთერის ჰიდროქლორიდის მიღება**

საფეხური a: (S)-2-(4-ბრომ-ფენილ)-პიროლიდინ-1-კარბონმჟავა მესამეუტილის
რთული ეთერის მიღება



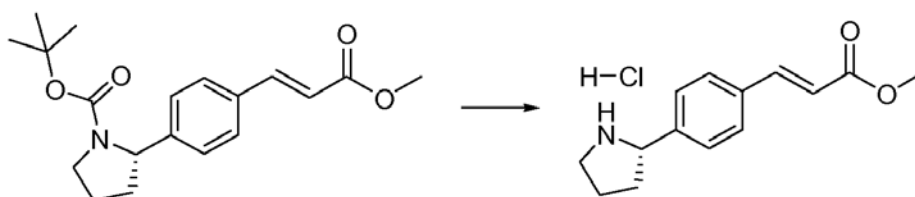
[00140] (S)-2-(4-ბრომ-ფენილ)-პიროლიდინის (66.5 გ, 168 მმოლი) ღვინომჟავა მარილის სახით) და N-მეთილ მორფოლინის (46.2 მლ, 420 მმოლი) დიქლორმეტანში (400 მლ) და N,N-დიმეთილფორმამიდის (40 მლ) სუსპენზიას მორევის პირობებში, ამატებენ დი-მესამეუტილდიკარბონატს (40.5 გ, 185 მმოლი) დიქლორმეტანში (100 მლ). სარეაქციო ნარევს ურევენ ოთახის ტემპერატურაზე, 4 საათის განმავლობაში. ამატებენ ეთილაცეტატს (1.5 ლ) და მიღებულ ხსნარს რეცხავენ ორჯერ წყლით (200 მლ), ნატრიუმის ქლორიდის ნაჯერი წყალხსნარით (50 მლ), ოთხჯერ 10% ლიმონმჟავით წყლიანი ფენის შემჟავებამდე, ორჯერ ნატრიუმის ბიკარბონატით და ნატრიუმის ქლორიდის ნაჯერი წყალხსნარით. ორგანულ ხსნარს აშრობენ ნატრიუმის სულფატზე, ფილტრავენ, აკონცენტრირებენ *ვაკუუმში* და იღებენ 49.6 გ (91%) მიზნობრივ ნაერთს, მოთეთრო მყარი ნივთიერების სახით.

საფეხური b: (S)-2-[4-((E)-2-მეთოქსიკარბონილ-ვინილ)-ფენილ]-პიროლიდინ-1-
კარბონმჟავა მესამეუტილის რთული ეთერის მიღება



[00141] მაღალი წნევის პერმეტულ ჭურჭელში (S)-2-(4-ბრომ-ფენილ)-პიროლიდინ-1-კარბონმჟავა მესაზბუტილის რთულ ეთერის (44.0 გ, 128 მმოლი) დეგაზირებულ ხსნარს 1,4-დიოქსანში (500 მლ) თანამიმდევრობით ამატებენ N-მეთილდიციკლოპექსილამინს (32.9 მლ, 154 მმოლი), (t-Bu)₃HBF₄ (1.19 გ, 4.10 მმოლი), მეთილ აკრილატს (34.8 მლ, 385 მმოლი) და Pd₂(dba)₃ (1.19 გ, 1.29 მმოლი). მაღალი წნევის პერმეტულ ჭურჭელში, სარეაქციო ნარევის აცხელებენ 150°C-მდე, შემდეგ აცივებენ ყინულის აბაზანაში და 16 საათით ათავსებენ მაცივარში. სარეაქციო ნარევის ფილტრავენ ცელიტის ბალიშში, ფილტრაციულ ნალექს რეცხავენ 250 მლ ეთილაცეტატით და კომბინირებულ ორგანულ შრეებს აკონცენტრირებენ ვაკუუმში ყვითელ ზეთამდე. ზეთი გადააქვთ 20% ეთილაცეტატი ჰეპტანში, ადისპერსირებენ ულტრაბგერით, ფილტრავენ და ფილტრატს ისევ აკონცენტრირებენ ვაკუუმში. ნაშთს ხსნიან ეთილაცეტატში და ორგანულ ხსნარს რეცხავენ თანამიმდევრობით 10% ლიმონმჟავით, ნატრიუმის ბიკარბონატის და ნატრიუმის ქლორიდის ნაჯერი ხსნარებით, აშრობენ ნატრიუმის სულფატზე, ფილტრავენ და აკონცენტრირებენ ვაკუუმში. ნაშთს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელის სვეტზე (ეთილაცეტატი/ჰეპტანი) ან ახდენენ რეკრისტალიზაციას 20% ეთილაცეტატიდან ჰეპტანში. მთლიანად იღებენ 42.1 გ (99% გამოსავალი).

საფეხური c: (E)-3-((S)-4-პიროლიდინ-2-ილ-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერის ჰიდროქლორიდის მიღება



[00142] (S)-2-[4-((E)-2-მეთოქსიკარბონილ-ვინილ)-ფენილ]-პიროლიდინ-1-კარბონმჟავა *მესამბუტილის* რთული ეთერის ხსნარს (40.2 გ, 115 მმოლი), მორევის პირობებში, ამატებენ 120 მლ 4 N მარილმჟავას დიოქსანში და სარეაქციო ნარევს ურევენ 16 საათის განმავლობაში. სუსპენზიას ამატებენ დიეთილის რთულ ეთერს (500 მლ) და მიღებულ მყარ ნივთიერებას ფილტრავენ, რეცხავენ ორჯერ დიეთილეთერით და იღებენ 29.0 გ (94%) მიზნობრივ ნაერთს, თეთრი მყარი ნივთიერების სახით.

მაგალითი 2: რთული ეთერების ჰიდროქსამჟავებად გარდაქმნის ტიპური პროცედურა

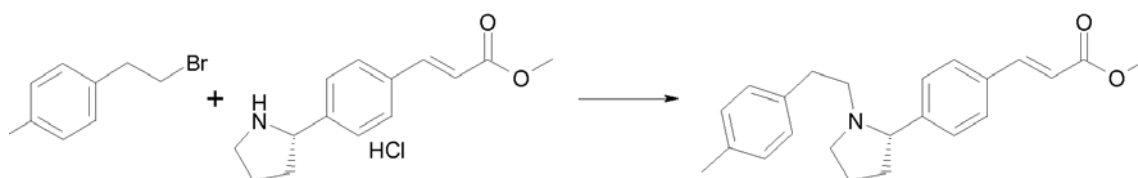
[00143] (E)-3-((S)-4-პიროლიდინ-2-ილ-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერის ხსნარს (4 მმოლი) მეთანოლში (5 მლ), 0°C-ზე, მორევის პირობებში, ამატებენ ნატრიუმის მეთოქსიდს (5 ეკვივალენტი, 20 მმოლი 25% ხსნარი მეთანოლში) და 10 ეკვივალენტ ჰიდროქსილამინს (50% წყალხსნარი). რეაქციის მონიტორინგს ახორციელებენ LCMS-ით და დასრულების შემდეგ, 1 N მარილმჟავით არეგულირებენ pH 7-8-მდე, რის შემდეგაც წარმოიქმნება ნალექი. ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით, აშრობენ *ვაკუუმში* და იღებენ სასურველ ჰიდროქსამჟავას.

მაგალითი 3: (E)-3-((S)-4-პიროლიდინ-2-ილ-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერის ალკილირების ტიპური პროცედურა ალდგენითი ამინირების გზით

[00144] (E)-3-((S)-4-პიროლიდინ-2-ილ-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერის ხსნარს (892მგ, 3.33 მმოლი) ტეტრაჰიდროფურანში ამატებენ ტრიეთილამინს (0.93 მლ, 6.66 მმოლი), შესაბამის ალდეჰიდს (4.99 მმოლი) და ნატრიუმის ტრიაცეტოქსიბორჰიდრიდს (1.64 გ, 7.35 მმოლი). მიღებულ ნარევს ურევენ დაახლოებით 3-24 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევს აზავებენ ეთილაცეტატით, რეცხავენ თანამიმდევრობით ნატრიუმის ბიკარბონატის ნაჯერი წყალხსნარით და ნატრიუმის ქლორიდის ნაჯერი წყალხსნარით, აშრობენ ნატრიუმის სულფატზე, ფილტრავენ, აკონცენტრირებენ *ვაკუუმში* და იღებენ ნედლ პროდუქტს, რომელიც ქრომატოგრაფიით გასუფთავების შემდეგ

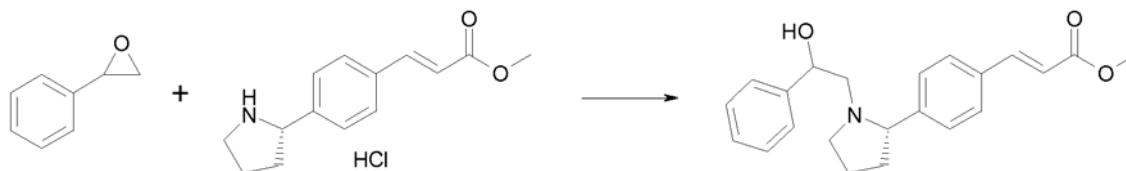
იძლევა ალკილირებულ (E)-3-((S)-4-პიროლიდინ-2-ილ-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერს.

მაგალითი 4: (E)-3-((S)-4-პიროლიდინ-2-ილ-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერის ალკილბრომიდებით ან ალკილმეზიტატებით ალკილირების ტიპური პროცედურა



[00145] (E)-3-((S)-4-პიროლიდინ-2-ილ-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერის ჰიდროქლორიდის (0.3 გ, 1.1 მმოლი) და კალიუმის კარბონატის (0.4 გ, 2.9 მმოლი) აცეტონიტრილში (20 მლ) სუსპენზიას ამატებენ 4- მეთილფენეთილ ბრომიდს (0.2 მლ, 1.3 მმოლი). ნარევს აცხელებენ უკუმაცივრით, 16 საათის განმავლობაში, აცივებენ ოთახის ტემპერატურამდე, ფილტრავენ და აკონცენტრირებენ *ვაკუუმში*. ნაშთს ხსნიან ეთილაცეტატში, რეცხავენ წყლით და ნატრიუმის ქლორიდის ნაჯერი წყალხსნარით, აშრობენ ნატრიუმის სულფატზე, ფილტრავენ, აკონცენტრირებენ *ვაკუუმში* და იღებენ ნედლ პროდუქტს, რომელიც ქრომატოგრაფიით სილიკაგელის სვეტზე გასუფთავების (ეთილაცეტატი/ჰეპტანები) შემდეგ, იძლევა მიზნობრივ ნაერთს (0.32 გ, 82%), ბაცი ყვითელი ზეთის სახით.

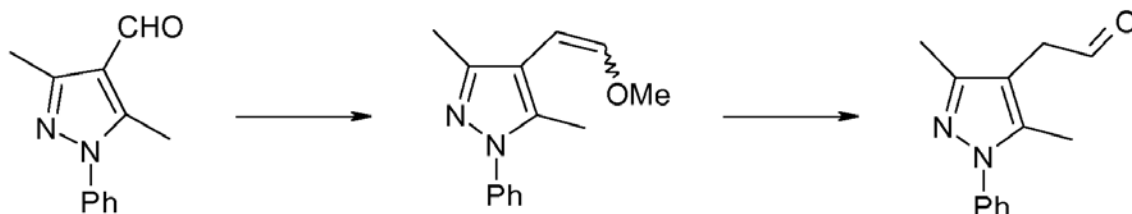
მაგალითი 5: (E)-3-((S)-4-პიროლიდინ-2-ილ-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერის ეპოქსიდებით ალკილირების ტიპური პროცედურა



[00146] (E)-3-((S)-4-პიროლიდინ-2-ილ-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერის ჰიდროქლორიდის ხსნარს (0.2 გ, 0.75 მმოლი) და ტრიეთილამინს (0.15 მლ, 1.1 მმოლი) იზოპროპანოლში (5 მლ) ამატებენ სტიროლის ოქსიდს (0.12 მლ, 1.05 მმოლი) და სარეაქციო ნარევს ურევვენ 90°C-ზე, 16 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევს აკონცენტრირებენ დაბალ

წნევაზე, ნაშთს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელის სვეტზე (0 - 25% ეთილაცეტატი პეტროლეუმეთერში) და იღებენ მიზნობრივ ნაერთს, ყავისფერი ზეთის სახით (0.19 გ, 0.54 მმოლი).

მაგალითი 6: არილ ალდეჰიდების ჰომოლოგიზაციის ტიპური პროცედურა



საფეხური a: 4-(2-მეთოქსი-ვინილ)-3,5-დიმეთილ-1-ფენილ-1H-პირაზოლის მიღება

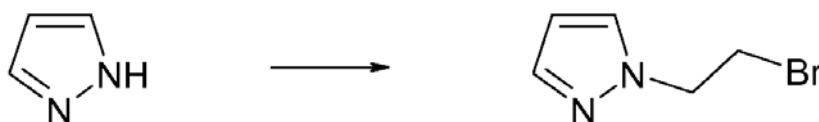
[00147] მეთოქსიმეთილტრიფენილფოსფონიუმ ქლორიდის (26.2 გ, 74.9 მმოლი) ეთილეთერში სუსპენზიას 300 მლ ტეტრაჰიდროფურანში ამატებენ n-ბუტილლითიუმს (31 მლ, 2.5 M ჰექსანში). ნარევის ურევინ 0°C-ზე, 15 წუთი და არეგირებენ 3, 5-დიმეთილ-1-ფენილ-1H-პირაზოლ-4-კარბალდეჰიდთან (7.5 გ, 37.5 მმოლი, რომელიც სუსპენზირებულია 150 მლ ტეტრაჰიდროფურანში). ნარევის ნელ-ნელა აცხელებენ ოთახის ტემპერატურამდე, 2 საათის განმავლობაში და აცივებენ ნატრიუმის ქლორიდის ნაჯერი წყალხსნარის ფრთხილი დამატებით. მიღებულ თეთრ ნალექს აცივებენ ფილტრაციით და ფილტრატს რამდენჯერმე წვლილავენ ეთილაცეტატით. კომბინირებულ ორგანულ შრეებს აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე და აკონცენტრირებენ ვაკუუმში ზეთამდე, რომელსაც ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელის სვეტზე (0 - 20% ეთილაცეტატი ჰექსანში) და იღებენ მიზნობრივ ნაერთს, ყვითელი ზეთის სახით (7.09 გ, 31.1 მმოლი, გამოსავალი 83%), როგორც E:Z იზომერების ნარევის.

საფეხური b: (3,5-დიმეთილ-1-ფენილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-აცეტალდეჰიდის მიღება

[00148] მორევის პირობებში, 4-(2-მეთოქსი-ვინილ)-3,5-დიმეთილ-1-ფენილ-1H-პირაზოლის ხსნარს (7.09 გ, 31.1 მმოლი) 100 მლ იზოპროპანოლი-წყალში (1 : 1 მოც%) ამატებენ p-ტოლუოლსულფონმჟავას მონოჰიდრატს (1.5 გ, 7.76 მმოლი). სარეაქციო ნარევის გაცხელების შემდეგ 60°C-ზე, 16 საათის

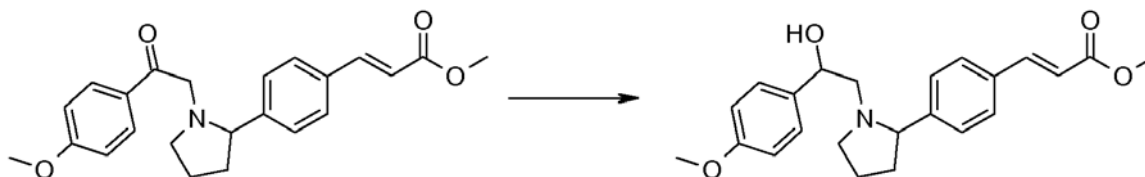
განმავლობაში, ამატებენ 1.9 მლ კონცენტრირებულ მარილმუავას და სარეაქციო ნარევს აცხელებენ 60°C -ზე, 20 საათის განმავლობაში. ორგანულ გამსხნელს აცილებენ *ვაკუუმში*. დარჩენილ წყლიან სუსპენზიას ანეიტრალბენ ნატრიუმის ბიკარბონატის წყალხსნარით და რამდენჯერმე წვლილავენ დიქლორმეთან-ეთილაცეტატის ნარევით. კომბინირებულ ორგანულ ექსტრაქტებს აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, აკონცენტრირებენ *ვაკუუმში* ნაშთამდე, რომელსაც ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელის სვეტზე (0 - 50% ეთილაცეტატი ჰექსანში) და იღებენ მიზნობრივ ნაერთს, ყვითელი მყარი ნივთიერების სახით (4.02 გ, 18.8 მმოლი, გამოსავალი 60%).

**მაგალითი 7: 1-(2-ბრომეთილ)-1H-პირაზოლების 1-H-პირაზოლებიდან
წარმოქმნის ტიპური პროცედურა**



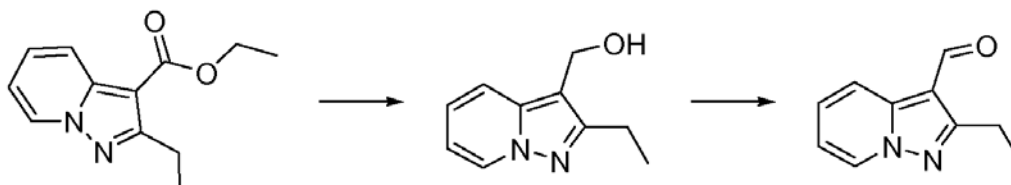
[00149] მორევის პირობებში, პირაზოლის (2 გ, 29.4 მმოლი), 1,2-დიბრომეთანის (25.3 მლ, 294 მმოლი), ტეტრაბუტილამონიუმის ბრომიდის (159 მგ, 2.94 მმოლი) და 40% ნატრიუმის ჰიდროქსიდის (9 მლ, 88 მმოლი) სუსპენზიას აცხელებენ 30°C -ზე, 16 საათის განმავლობაში. მიღებულ ნივთიერებას ორჯერ რეცხავენ წყლით, აშრობენ ნატრიუმის სულფატზე, ფილტრავენ, აკონცენტრირებენ *ვაკუუმში* ზეთის მიღებამდე, რომელსაც ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელის სვეტზე (ეთილაცეტატი/ჰექსანები) და იღებენ სასურველ ალკილბრომიდს.

**მაგალითი 8: კეტონების ჰიდროქსი ანალოგებამდე აღდგენის ტიპური
პროცედურა**



[00150] (E)-3-(4-{1-[2-(4-მეთოქსი-ფენილ)-2-ოქსო-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერის ხსნარს (0.4 გ, 1.05 მმოლი) (რომელიც მიღებულია 2-ბრომ-4'-მეთოქსიაცეტოფენონისგან, მაგალითში 4 აღწერილი პროცედურების ანალოგიურად) მეთანოლში (20 მლ), 0°C-ზე ამატებენ ნატრიუმის ბორჰიდრიდს (0.04 გ, 1.06 მმოლი). მიღებულ ნარევს ათბობენ ოთახის ტემპერატურამდე, ერთი საათის განმავლობაში. ნარევს აკონცენტრირებენ და ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელის სვეტზე (0 - 20% ეთილაცეტატი პეტროლეუმეთერში) და იღებენ პროდუქტს, ყავისფერი ზეთის სახით (0.35 გ, 0.92 მმოლი, გამოსავალი 88%), როგორც დიასტერეომერების ნარევს.

მაგალითი 9: არილური და ჰეტეროარილური აცეტალდეჰიდების წარმოქმნის ტიპური პროცედურა



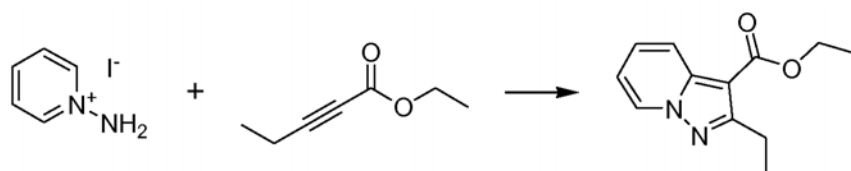
საფეხური a: (2-ეთილ-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ)-მეთანოლის მიღება

[00151] 2-ეთილ-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-კარბონმჟავა ეთილის რთული ეთერის ხსნარს (15 გ, 68.7 მმოლი) ტეტრაჰიდროფურანში (300 მლ) აცივებენ ეინულის აბაზანაში და ამატებენ ლითიუმის ალუმოჰიდრიდს (2.6 გ, 68.7 მმოლი). სარეაქციო ნარევს ურევენ ოთახის ტემპერატურაზე, 16 საათის განმავლობაში. ამატებენ წყალს ბარბოტირების შეწყვეტამდე. შემდეგ, ამატებენ სილიკაგელს და გამსხნელს აორთქლებენ ვაკუუმში. მიღებულ ნაშთს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელის სვეტზე (20 - 100% ეთილაცეტატი/ჰექსანი) და იღებენ მიზნობრივ ნაერთს, ყვითელი/ყავისფერი ზეთის სახით (9.67 გ, გამოსავალი 80%).

საფეხური b: 2-ეთილ-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-კარბალდეჰიდის მიღება

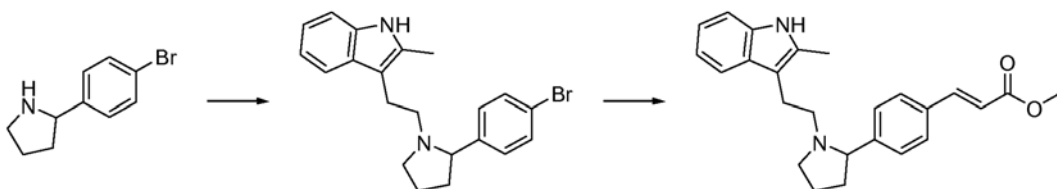
[00152] (2-ეთილ-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ)-მეთანოლის ხსნარს (9.67 გ, 54.9 მმოლი) ტეტრაჰიდროფურანში (500 მლ) ამატებენ MnO_2 (23.88 გ, 274.5 მმოლი, 85%, გამშრალი ღუმელში 120°C -ზე, 16 საათის განმავლობაში) და ურევენ უკუმაცივრით გაცხელების პირობებში 1.5 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევს ფილტრავენ ცელიტის ბალიშში, აკონცენტრირებენ დაბალ წნევაზე და იღებენ 9.4 გ (98%) პროდუქტს, რომელსაც იყენებენ შემდგომი გასუფთავების გარეშე.

მაგალითი 10: 2-ეთილ-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-კარბონმჟავა ეთილის რთული ეთერის მიღება



[00153] ამინო-პირიდინიუმ იოდიდის ხსნარს (22 გ, 99 მმოლი) და უწყლო კალიუმის კარბონატს (17.8 გ, 128.7 მმოლი) დიმეთილფორმამიდში (225 მლ) ამატებენ ეთილ-2-პენტინოატს (24.98 გ, 198 მმოლი). ხსნარს ურევენ ოთახის ტემპერატურაზე, 24 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევს ასხამენ 1.2 ლ ყინულოვან წყალში. მიღებულ ბაც ყავისფერ ნალექს აგროვებენ ვაკუუმური ფილტრაციით, აშრობენ ჰაერზე 16 საათის განმავლობაში და იღებენ ნედლ პროდუქტს (11.9 გ, 55%), რომელსაც იყენებენ შემდგომი გასუფთავების გარეშე.

მაგალითი 11: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{1-[2-(2-მეთილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდის (1) მიღება



[00154] 2-(4-ბრომ-ფენილ)-პიროლიდინის ხსნარს (326 მგ, 1.44 მმოლი) დიქლორომეთანში (20 მლ) ამატებენ (2-მეთილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-აცეტალდეჰიდს (250 მგ, 1.44 მმოლი), ტრიეთილამინს (0.603 მლ, 4.33 მმოლი) და ტიტანიუმ (IV) ქლორიდს დიქლორომეთანში (0.720 მლ, 1 M, 0.72 მმოლი).

მიღებულ ნარევს ურევენ ოთახის ტემპერატურაზე. სარეაქციო ნარევს არეაგირებენ ნატრიუმის ციანობორჰიდრიდთან (286 მგ, 4.32 მმოლი), ურევენ 2 საათის განმავლობაში, აფუძებენ pH 13-მდე 5 N ნატრიუმის ჰიდროქსიდის წყალხსნარით და წვლილავენ ეთილაცეტატით. ორგანულ შრეებს აერთიანებენ, აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ, აკონცენტრირებენ ნედლ პროდუქტამდე, რომელსაც ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელის სვეტზე და იღებენ 3-{2-[2-(4-ბრომ-ფენილ)-პიროლიდინ-1-ილ]-ეთილ}-2-მეთილ-1H-ინდოლს (630 მგ, გამოსავალი 99%). LCMS (m/z): 384.84 (M+1).

[00155] 3-{2-[2-(4-ბრომ-ფენილ)-პიროლიდინ-1-ილ]-ეთილ}-2-მეთილ-1H-ინდოლის ხსნარს (630 მგ, 1.63 მმოლი), მეთილ აკრილატს (286 მგ, 3.26 მმოლი), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (14.9 მგ, 0.0162 მმოლი), $\text{P}(\text{t-Bu})_3\text{HBF}_4$ (18.9 მგ, 0.0652 მმოლი) და Cy_2NMe (414 მკლ, 1.95 მმოლი) დიოქსანში (10 მლ) აცხელებენ 100°C -ზე მიკროტალღურ ღუმელში, 60 წუთის განმავლობაში. ნარევს აზავებენ ეთილაცეტატით, რეცხავენ წყლით და მარილწყლით, აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ და აკონცენტრირებენ ნედლ პროდუქტამდე, რომელსაც ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელის სვეტზე და იღებენ (E)-3-(4-{1-[2-(2-მეთილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (400 მგ, 63%). LCMS (m/z): 388.97 (M+1).

[00156] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით და (E)-3-(4-{1-[2-(2-მეთილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერის (400 მგ) გამოყენებით, იღებენ (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{1-[2-(2-მეთილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდს (1.26 მგ, 6.5%). LCMS (m/z): 389.9 (M+).

მაგალითი 12: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{1-[3-(1H-ინდოლ-3-ილ)-პროპილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდის (2) მიღება

[00157]] მაგალითში 11 აღწერილი პროცედურების მიხედვით იღებენ (E)-3-(4-{1-[3-(1H-ინდოლ-3-ილ)-პროპილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს. LCMS (m/z): 389.18 (M+1).

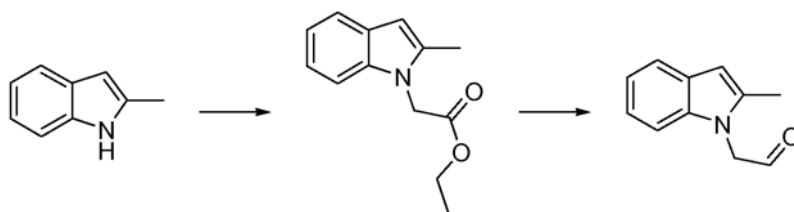
[00158] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით და (E)-3-(4-{1-[1-(3-(1H-ინდოლ-3-ილ)-პროპილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერის (200 მგ) გამოყენებით, იღებენ (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{1-[3-(1H-ინდოლ-3-ილ)-პროპილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდს (1.16 მგ, 8.1%). LCMS (m/z): 390.2166 (M+).

მაგალითი 13: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{1-[2-(1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდის (3) მიღება

[00159]] მაგალითში 11 აღწერილი პროცედურების მიხედვით იღებენ (E)-3-(4-{1-[2-(1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს. LCMS (m/z): 375.15 (M+1).

[00160] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით და (E)-3-(4-{1-[1-(2-(1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერის (180 მგ) გამოყენებით, იღებენ (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{1-[2-(1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდს (3.117 მგ, 65%). LCMS (m/z): 376.1 (M+1).

მაგალითი 14: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{(S)-1-[2-(2-მეთილ-ინდოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდის (4) მიღება



[00161] 2-მეთილ-1H-ინდოლის ხსნარს (1.0 გ, 7.6 მმოლი) აცეტონიტრილში (25 მლ) არეაგირებენ 2-ბრომაცეტატთან (2.54 მლ, 22.9 მმოლი), ცეზიუმის კარბონატთან (2.10 გ, 11.4 მმოლი) და კალიუმის იოდიდთან (253 მგ, 1.52 მმოლი). მიღებულ ნარევს ურევენ ოთახის ტემპერატურაზე, 16 საათის განმავლობაში. ნარევს აზავენ ეთილაცეტატით, რეცხავენ წყლით და მარილწყლით, აშრობენ ნატრიუმის სულფატზე, ფილტრავენ და აკონცენტრირებენ. ნაშთს ასუფთავებენ და იღებენ (2-მეთილ-ინდოლ-1-ილ)-

ძმარმჟავა ეთილის რთულ ეთერს (1.36 გ, გამოსავალი 82%). LCMS (m/z): 218.1 (M+1).

[00162] (2-მეთილ-ინდოლ-1-ილ)-ძმარმჟავა ეთილის რთულ ეთერის ხსნარს (400 მლ, 1.97 მმოლი) დიმეთოქსიეთან-დიქლორმეთანში (1:1, 30 მლ) აცივებენ - 70°C-მდე და არეაგირებენ დიიზობუტილ ალუმინის ჰიდრიდთან ციკლოჰექსანში (3.9 მლ, 1.0 M). სარეაქციო ნარეგს ურევენ 70°C-ზე, 4 საათის განმავლობაში და რეაქციას ახშობენ მარილმჟავას წყალხსნარით (80 მლ, 1 N). წვლილავენ ეთილაცეტატით. ორგანულ შრეებს აერთიანებენ, აშრობენ ნატრიუმის სულფატზე, ფილტრავენ და აკონცენტრირებენ. ნაშთს ასუფთავებენ და იღებენ (2-მეთილ-ინდოლ-1-ილ)-აცეტალდეჰიდს (234 მგ, გამოსავალი 75%). LCMS (m/z): 206.1 (M+1).

[00163] მაგალითში 3 აღწერილი პროცედურების მიხედვით (2-მეთილ-ინდოლ-1-ილ)-აცეტალდეჰიდიდან (100 მგ) იღებენ (E)-3-(4-{1-[2-(2-მეთილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (73 მგ, 50%). LCMS (m/z): 389.2 (M+1).

[00164] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{(S)-1-[2-(2-მეთილ-ინდოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდს (4, 76 მგ, 67%) იღებენ (E)-3-(4-{1-[2-(2-მეთილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერიდან (113 მგ). LCMS (m/z): 390.33 (M+1).

მაგალითი 15: (E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[(S)-1-(2-ინდოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ}-აკრილამიდის (5) მიღება

[00165] მაგალითში 14 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, იღებენ ინდოლ-1-ილ-აცეტალდეჰიდს. LCMS (m/z): 158.1 (M-1).

[00166] მაგალითში 3 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-{(S)-1-(2-ინდოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამჟავა მეთილის რთულ ეთერს (125 მგ, 50%) იღებენ ინდოლ-1-ილ-აცეტალდეჰიდიდან (180 მგ). LCMS (m/z): 375.3 (M+1).

[00167] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[(S)-1-(2-ინდოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-

აკრილამიდს (5.36 მგ, 18%) იღებენ (E)-3-(4-[(S)-1-(2-ინდოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერიდან (197 მგ). LCMS (m/z): 376.2026 (M+1).

მაგალითი 16: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-[(S)-1-[2-(5-მეთოქსი-2-მეთილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ)-აკრილამიდის (6) მიღება

[00168] მაგალითში 3 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, იღებენ (E)-3-(4-[(S)-1-[2-(5-მეთოქსი-2-მეთილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (140 მგ, 50%). LCMS (m/z): 418.8 (M+).

[0100] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-[(S)-1-[2-(5-მეთოქსი-2-მეთილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ)-აკრილამიდს (6.101 მგ, 72%) იღებენ (E)-3-(4-[(S)-1-[2-(5-მეთოქსი-2-მეთილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერიდან (140 მგ). LCMS (m/z): 420.2 (M+).

მაგალითი 17: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{1-[2-(2-ფენილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდის (7) მიღება

[0101] მაგალითში 11 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, იღებენ (E)-3-(4-{1-[2-(2-ფენილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს. LCMS (m/z): 451.15 (M+).

[0102] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{1-[2-(2-ფენილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდს (7.74 მგ, 21%) იღებენ (E)-3-(4-{1-[2-(2-ფენილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერიდან (360 მგ). LCMS (m/z): 451.86 (M+).

მაგალითი 18: (E)-N-ჰიდროქსი-3-[4-(1-{2-[2-(5-მეთილ-იზოქსაზოლ-3-ილ)-1H-ინდოლ-3-ილ]-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილამიდის (8) მიღება

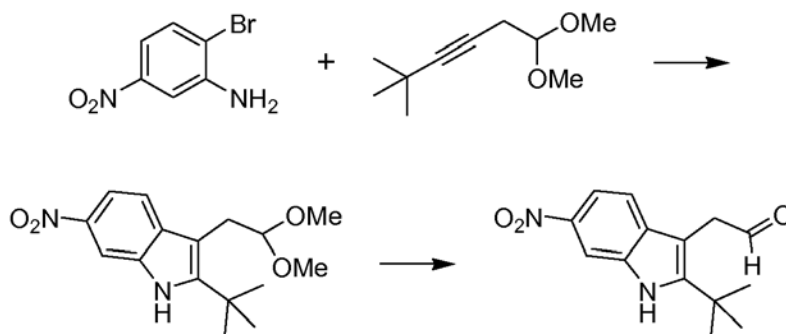
[0103] ენერგიული მორევის პირობებში, POCl_3 -ს (1.4 მლ, 15 მმოლი) ნელ-ნელა ამატებენ დიმეთილფორმამიდში (2 მლ), 0°C -ზე. შემდეგ ამატებენ *N,N*-დიმეთილფორმამიდში (8 მლ) გახსნილ 2-(5-მეთილ-იზოქსაზოლ-3-ილ)-1H-ინდოლს (1.0 გ, 5.04 მმოლი). სარეაქციო ნარეგს ტოვებენ ოთახის ტემპერატურამდე გასათბობად, ურევნ 4 საათის განმავლობაში და აცივებენ ყინულოვანი წყლით, რასაც მოსდევს 10% ნატრიუმის ჰიდროქსიდის ხსნარის დამატება. მიღებულ ნალექს რეცხავენ წყლით, აშრობენ ვაკუუმში და ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელის სვეტზე (30% ეთილაცეტატი პეტროლეუმეთერში. იღებენ 2-(5-მეთილ-იზოქსაზოლ-3-ილ)-1H-ინდოლ-3-კარბალდეჰიდს (0.6 გ, 2.65 მმოლი), თეთრი მყარი ნივთიერების სახით.

[0104] მაგალითში 6 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, [2-(5-მეთილ-იზოქსაზოლ-3-ილ)-1H-ინდოლ-3-ილ]-აცეტალდეჰიდს (0.4გ) იღებენ ზემომოყვანილი აღდგენიდან.

[0105] მაგალითში 3 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-[4-((S)-1-{2-[2-(5-მეთილ-იზოქსაზოლ-3-ილ)-1H-ინდოლ-3-ილ]-ეთილ}-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.16 გ, 0.35 მმოლი) იღებენ ზემომოყვანილი აღდგენიდან (0.3 გ, 1.12 მმოლი, გამოსავალი 31%).

[0106] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, იღებენ (E)-N-ჰიდროქსი-3-[4-(1-{2-[2-(5-მეთილ-იზოქსაზოლ-3-ილ)-1H-ინდოლ-3-ილ]-ეთილ}-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილამიდს (8, 0.12 გ), მყარი ღია ყავისფერი მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 457.2 ($M+1$).

მაგალითი 19: (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-მესაზბუტილ-6-ნიტრო-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (9) მიღება



საფეხური a: 2-მესამბუტილ-3-(2,2-დიმეთოქსი-ეთილ)-6-ნიტრო-1H-ინდოლის მიღება

[0107] 2-ბრომ-5-ნიტრო-ფენილამინს (4.9 გ, 22.6 მმოლი), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (207 მგ, 0.226 მმოლი) და 2-დიციკლოჰექსილფოსფინო-2',4',6'-ტრიიზოპროპილბიფენილი (431 მგ, 0.904 მმოლი) შეაქვთ 500 მლ-იან მრგვალძირა კოლბაში. კოლბიდან ტუმბავენ ჰაერს და სამჯერ აქრევენ აზოტით. ამატებენ 1,1-დიმეთოქსი-5,5-დიმეთილ-ჰექს-3-ინს (4.61 გ, 27.1 მმოლი), დიციკლოჰექსილ-მეთილ-ამინს (14.5 მლ, 67.8 მმოლი) და *N,N*-დიმეთილფორმამიდს (56.5 მლ). სარეაქციო ნარევეს ურევენ 100°C -ზე, 24 საათის განმავლობაში, აცივებენ ოთახის ტემპერატურაზე და ფილტრავენ ცელიტის ბალიშში, რომელსაც რეცხავენ ეთილაცეტატით. ფილტრატს და ჩამონარეცხს აერთიანებენ, რეცხავენ წყლით და ნატრიუმის ქლორიდის ნაჯერი ხსნარით, აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ და აკონცენტრირებენ ვაკუუმში. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელის სვეტზე და იღებენ მიზნობრივ ნაერთს, ნარინჯისფერი ფხვნილის სახით (1.41 გ, 20%). LCMS (*m/z*): 307.1 (*M*+1).

საფეხური b: (2-მესამბუტილ-5-ნიტრო-1H-ინდოლ-3-ილ)-აცეტალდეჰიდის მიღება

[0108] 2-მესამბუტილ-3-(2,2-დიმეთოქსი-ეთილ)-6-ნიტრო-1H-ინდოლის ხსნარს (1.08 გ, 3.54 მმოლი) დიქლორომეთანში (11.8 მლ) წვეთწვეთობით ამატებენ ტრიფთორმმარმეჟას (5.9 მლ, 50% წყლიანი), 0°C -ზე. სარეაქციო ნარევეს ათბობენ ოთახის ტემპერატურამდე და შემდეგ აცივებენ ნატრიუმის ბიკარბონატის ნაჯერი ხსნარით, ნეიტრალური pH მიღწევამდე. ნარევეს ყოფენ და წყლიან ფაზას სამჯერ წვლილავენ დიქლორმეთანით (75 მლ). კომბინირებულ ორგანულ ფაზებს რეცხავენ ნატრიუმის ქლორიდის ნაჯერი ხსნარით, აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ, აკონცენტრირებენ ვაკუუმში და იღებენ მიზნობრივ ნაერთს, ნარინჯისფერი ფხვნილის სახით (546 მგ, 59%). LCMS (*m/z*): 261.0 (*M*+1).

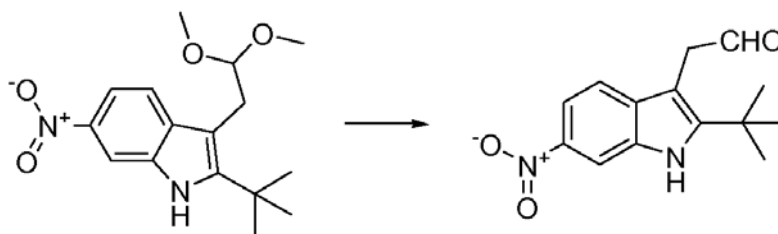
[0109] მაგალითში 3 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-მესამბუტილ-6-ნიტრო-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.11 გ, 0.231 მმოლ, გამოსავალი 40%)

იღებენ (2-მესაზბუტილ-6-ნიტრო-1H-ინდოლ-3-ილ)-აცეტალდეჰიდიდან (0.15 გ, 0.576 მმოლი).

[0110] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-მესაზბუტილ-6-ნიტრო-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს (9, 41 მგ, 0.086 მმოლი, გამოსავალი 37%) იღებენ მყარი ყვითელი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 477.2 (M+1).

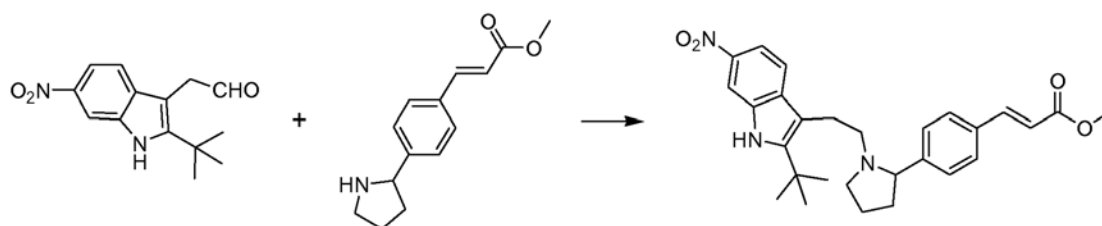
მაგალითი 20: (E)-3-(4-((1-[2-(2-მესაზბუტილ-6-მეთანსულფონილამინო-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (10) მიღება

საფეხური a: (2-მესაზბუტილ-6-ნიტრო-1H-ინდოლ-3-ილ)-აცეტალდეჰიდის მიღება



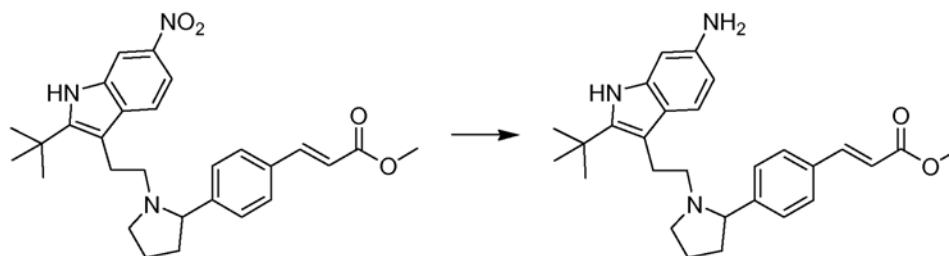
[0111] 2-მესაზბუტილ-3-(2,2-დიმეთოქსი-ეთილ)-6-ნიტრო-1H-ინდოლის ხსნარს (0.80 გ, 2.6 მმოლი) მეთილენ ქლორიდში (10 მლ) ამატებენ ტრიფთორომარმეჟას (5 მლ, 50%) 0°C-ზე და მიღებულ ხსნარს ურევენ ოთახის ტემპერატურაზე, 6 საათის განმავლობაში. ამატებენ ნატრიუმის ბიკარბონატს ნაჯერ ხსნარს, pH>7-მდე. წყლიან შრეს რამდენჯერმე წვლილავენ მეთილენქლორიდით. კომბინირებულ ორგანულ შრეებს აშრობენ ნატრიუმის სულფატზე, ფილტრავენ და აკონცენტრირებენ *ვაკუუმში*. ნაშთს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელის სვეტზე და იღებენ მიზნობრივ ნაერთს (0.62 გ, 91%). LCMS (m/z): 261.0 (M+1).

საფეხური b: (E)-3-(4-((1-[2-(2-მესაზბუტილ-6-ნიტრო-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილმეჟა მეთილის რთული ეთერის მიღება



[0112] (2-მესამბუტილ-6-ნიტრო-1H-ინდოლ-3-ილ)-აცეტალდეჰიდის ხსნარს (0.74 გ, 2.8 მმოლი) ტეტრაჰიდროფურანში (20 მლ) ამატებენ (E)-3-(4-პიროლიდინ-2-ილ-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერის ჰიდროქლორიდს (0.91 გ, 3.4 მმოლი) და ტრიეთილამინს (871 მკლ, 6.26 მმოლი). მიღებულ ნარევს ურევენ ოთახის ტემპერატურაზე, 1 საათის განმავლობაში, აზავენ ეთილაცეტატით და რეცხავენ ნატრიუმის ბიკარბონატის და ნატრიუმის ქლორიდის ნაჯერი წყალხსნარით. ორგანულ შრეს აშრობენ ნატრიუმის სულფატზე, ფილტრავენ და აკონცენტრირებენ *ვაკუუმში*. ნაშთს ასუფთავენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელის სვეტზე და იღებენ მიზნობრივ ნაერთს (0.77 გ, 57%). LCMS (m/z): 476.2539 (M+1).

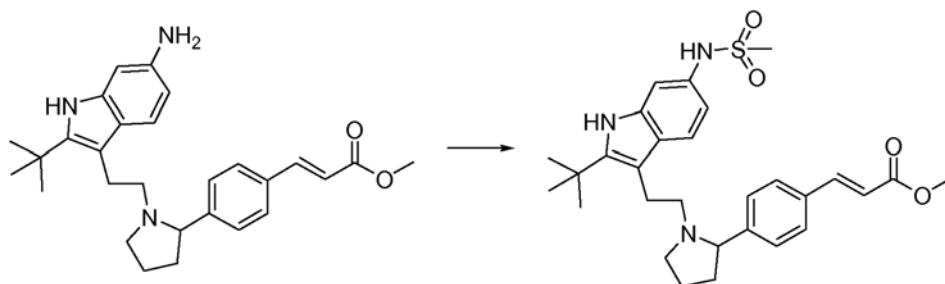
საფეხური c: (E)-3-(4-{1-[2-(6-ამინო-მესამბუტილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერის მიღება



[0113] (E)-3-(4-{1-[2-(2-მესამბუტილ-6-ნიტრო-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერის ხსნარს (0.70 გ, 1.5 მმოლი) ეთანოლში (14 მლ) და წყალში (7 მლ) ამატებენ რკინის ფხვნილს (0.74 გ, 13 მმოლი) და ამონიუმის ქლორიდს (87 მგ, 1.6 მმოლი). მიღებულ ნარევს ურევენ 85°C-ზე, 1 საათის განმავლობაში. შემდეგ კიდევ ამატებენ რკინის ფხვნილს (820 მგ, 14.7 მმოლი), ეთანოლს (6 მლ) და წყალს (3 მლ) და სარეაქციო ნარევს ურევენ 85°C-ზე, 50 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევს ფილტრავენ და აკონცენტრირებენ *ვაკუუმში*. ნაშთი

გადააქვთ წყალში. ვაკუუმური ფილტრაციით იღებენ მიზნობრივ ნაერთს, მყარი ნივთიერების სახით (0.40 გ, გამოსავალი 49%). LCMS (m/z): 446.0 (M+1).

საფეხური d: (E)-3-(4-{1-[2-(2-მესაზბუტილ-6-მეთანსულფონილამინო-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერის მიღება

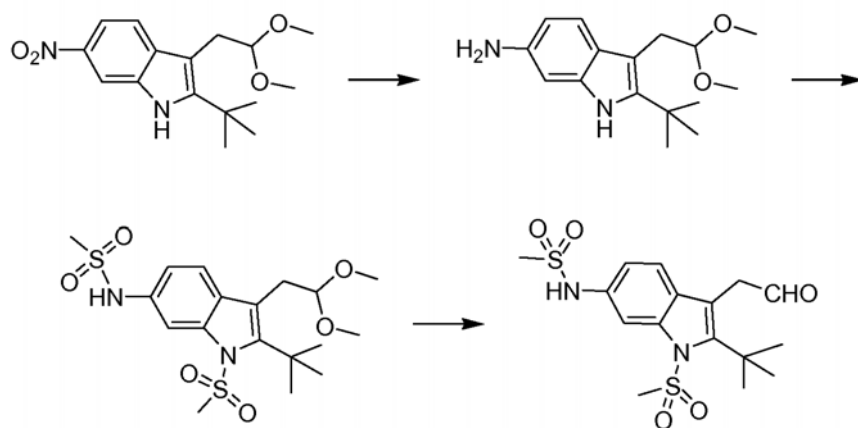


[0114] (E)-3-(4-{1-[2-(6-ამინო-2-მესაზბუტილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერის ხსნარს (0.70 გ, 1.6 მმოლი) დიქლორომეთანში (7 მლ) ამატებენ მეთანსულფონილ ქლორიდს (0.198 გ, 1.73 მმოლი), ტრიეთილამინს (241 მკლ, 1.73 მმოლი). მიღებულ ხსნარს ურევენ ოთახის ტემპერატურაზე, 1 საათის განმავლობაში, აზავენ ეთილაცეტატით და რეცხავენ 1 N მარილმჟავით, ნატრიუმის ბიკარბონატით ნაჯერი ხსნარით და ნატრიუმის ქლორიდის ნაჯერი წყალხსნარით. ორგანულ შრეს აშრობენ ნატრიუმის სულფატზე, ფილტრავენ და აკონცენტრირებენ ვაკუუმში. ნაშთს ასუფთავენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელის სვეტზე და იღებენ მიზნობრივ ნაერთს (0.21 გ, 26%). LCMS (m/z): 523.9 (M+1).

[0115] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-{1-[2-(2-მესაზბუტილ-6-მეთანსულფონილამინო-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (200 მგ) გარდაქმნიან (E)-3-(4-{1-[2-(2-მესაზბუტილ-6-მეთანსულფონილამინო-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდში (10, 83 მგ, გამოსავალი 41%). LCMS (m/z): 525.2535 (M+1).

მაგალითი 21: (E)-3-(4-{1-[2-(2-მესაზბუტილ-1-მეთანსულფონილ-6-მეთანსულფონილამინო-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-

ჰიდროქსი-აკრილამიდის (11) მიღება



საფეხური a: 2-მესაბუტილ-3-(2,2-დიმეთოქსი-ეთილ)-1H-ინდოლ-6-ილამინის მიღება

[0116] 2-მესაბუტილ-3-(2,2-დიმეთოქსი-ეთილ)-6-ნიტრო-1H-ინდოლის ხსნარს (611 მგ, 2 მმოლი) მეთანოლში ამატებენ პალადიუმ ჰიდროქსიდს ნახშირზე (100 მგ). კოლბიდან ტუმბავენ ჰაერს და სამჯერ აქრევენ წყალბადის აირით. სარეაქციო ნარევის ურევს წყალბადის ქვეშ, 16 საათის განმავლობაში და ფილტრავენ ცელიტის ბალიშში, რომელსაც რეცხავენ მეთანოლით. ორგანულ ხსნარს აერთიანებენ და აკონცენტრირებენ ვაკუუმში, ნაშთს ასუფთავებენ ფლემ-ქრომატოგრაფიით და იღებენ სასურველ პროდუქტს (347 მგ, გამოსავალი 63%).

საფეხური b: N-[2-მესაბუტილ-3-(2,2-დიმეთოქსი-ეთილ)-1-მეთანსულფონილ-1H-ინდოლ-6-ილ]-მეთანსულფონამიდის მიღება

[0117] 2-მესაბუტილ-3-(2,2-დიმეთოქსი-ეთილ)-1H-ინდოლ-6-ილამინის ხსნარს (347 მგ, 1.25 მმოლი) და ტრიეთილამინს (0.350 მლ, 2.5 მმოლი) დიქლორომეთანში (6 მლ) ამატებენ მეთანსულფონილ ქლორიდს (0.291 მლ, 3.75 მმოლი), 0°C-ზე. 16 საათის განმავლობაში მორევის შემდეგ, ნარევის ასხამენ წყალში და წყლიან შრეს წვლილავენ დიქლორომეთანით. ორგანულ შრეებს აერთიანებენ, რეცხავენ ნატრიუმის ქლორიდის ნაჯერი წყალხსნარით. ორგანულ შრეს აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ და

აკონცენტრირებენ ვაკუუმში. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელის სვეტზე და იღებენ მიზნობრივ ნაერთს (40 მგ, გამოსავალი 7%). LCMS (m/z): 431 (M+1).

საფეხური c: N-[2-მესაშბუტილ-1-მეთანსულფონილ-3-(2-ოქსო-ეთილ)-1H-ინდოლ-6-ილ]-მეთანსულფონამიდის მიღება

[0118] N-[2-მესაშბუტილ-3-(2,2-დიმეთოქსი-ეთილ)-1-მეთანსულფონილ-1H-ინდოლ-6-ილ]-მეთანსულფონამიდის ხსნარს (110 მგ, 0.25 მმოლი) დიქლორომეთანში (1 მლ), წვეთწვეთობით ამატებენ ტრიფთორმმარმეკას (1 მლ, 50% წყლიანი), 0°C-ზე. 1 საათის შემდეგ, ხსნარს ათბობენ ოთახის ტემპერატურამდე და შემდეგ აცივებენ ნატრიუმის ბიკარბონატის ნაჯერი ხსნარით, ნეიტრალური pH 7 მიღწევამდე. ნარევს ყოფენ და წყლიან ფაზას სამჯერ წვლილავენ დიქლორომეთანით (10 მლ). კომბინირებულ ორგანულ ფაზებს რეცხავენ ნატრიუმის ქლორიდის ნაჯერი ხსნარით, აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ და აკონცენტრირებენ ვაკუუმში. იღებენ ნედლ პროდუქტს რაოდენობრივი გამოსავლით, რომელსაც პირდაპირ იყენებენ შემდეგ საფეხურზე, გასუფთავების გარეშე. LCMS (m/z): 385.1 (M+1).

[0119] **მაგალითში 3** აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-{1-[2-(2-მესაშბუტილ-1-მეთანსულფონილ-6-მეთანსულფონილამინო-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს იღებენ N-[2-მესაშბუტილ-1-მეთანსულფონილ-3-(2-ოქსო-ეთილ)-1H-ინდოლ-6-ილ]-მეთანსულფონამიდიდან, 40% გამოსავლით.

[0120] **მაგალითში 2** აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-{1-[2-(2-მესაშბუტილ-1-მეთანსულფონილ-6-მეთანსულფონილამინო-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს, ბაცი ყვითელი მყარი ნივთიერების სახით (11, 2.6 მგ, 4%) იღებენ და აიზოლირებენ პრეპარაციული HPLC მეშვეობით. LCMS (m/z): 603 (M+1).

მაგალითი 22: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{(S)-1-[2-(2-მეთილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-აცეტილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდის (12) მიღება

[0121] მორევის პირობებში, (E)-3-((S)-4-პიროლიდინ-2-ილ-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერის ჰიდროქლორიდის ხსნარს (0.3 გ, 1.12 მმოლი) *N,N*-დიმეთილფორმამიდში (20 მლ), თანამიმდევრობით ამატებენ ტრიეთილამინს (0.5 მლ, 3.58 მმოლი), 1-ეთილ-3-(3-დიმეთილამინოპროპილ)კარბოდიმიდის ჰიდროქლორიდს (0.24 გ, 1.25 მმოლი), 1-ჰიდროქსიბენზოტრიზოლს (0.17 გ, 1.25 მმოლი) და 2-მეთილინდოლ-3-მმარმჟავას (0.235 გ, 1.24 მმოლი). სარეაქციო ნარევეს ურევვენ 16 საათის განმავლობაში და აზავებენ დიქლორმეთანით. ხსნარს რეცხავენ ნატრიუმის ქლორიდის ნაჯერი ხსნარით, აშრობენ ნატრიუმის სულფატზე, ფილტრავენ და აკონცენტრირებენ დაბალ წნევაზე. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელის სვეტზე (2% მეთანოლი დიქლორმეთანში) და იღებენ (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-მეთილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-აცეტილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს, უფერო ზეთის სახით (0.42 გ, 1.03 მმოლი, გამოსავალი 93%).

[0122] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(2-მეთილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-აცეტილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდს (12, 0.31 გ, 0.768 მმოლი, გამოსავალი 78%) იღებენ მოთეთრო მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 404.1 (M+1).

მაგალითი 23: (E)-3-[4-((S)-1-ბენზილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (13) მიღება

[0123] მაგალითში 3 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-[4-((S)-1-ბენზილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.28 გ, 0.87 მმოლი) იღებენ ბენზალდეჰიდიდან (0.3 მლ, 3.2 მმოლი, გამოსავალი 27%).

[0124] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-[4-((S)-1-ბენზილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს იღებენ (13, 0.12 გ) მოთეთრო მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 323.3 (M+1).

მაგალითი 24: (E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[(S)-1-(2-ფენილ-2H-პირაზოლ-3-ილმეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდის (14) მიღება

[0125] მაგალითში 3 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-{4-[(S)-1-(2-ფენილ-2H-პირაზოლ-3-ილმეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.347 გ, 0.896 მმოლ) იღებენ 2-ფენილ-2H-პირაზოლ-3-კარბალდეჰიდიდან (0.2 გ, 1.16 მმოლი, გამოსავალი 77%).

[0126] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-[(S)-1-(2-ფენილ-2H-პირაზოლ-3-ილმეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ)-აკრილამიდს (14, 0.246 გ, 0.633 მმოლი, გამოსავალი 72%) იღებენ ყავისფერი მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 389.0 (M+1).

მაგალითი 25: (E)-N-ჰიდროქსი-3-[4-((S)-1-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილმეთილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილამიდის (15) მიღება

[0127] მაგალითში 3 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-[4-((S)-1-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილმეთილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.249 გ, 0.689 მმოლი, გამოსავალი 50%) იღებენ პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-კარბალდეჰიდიდან (0.2 გ, 1.37 მმოლი).

[0128] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-N-ჰიდროქსი-3-[4-((S)-1-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილმეთილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილამიდს (15, 0.159 გ, 0.439 მმოლი, გამოსავალი 66%) იღებენ მოთეთრო მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 363.2 (M+1).

მაგალითი 26: (E)-3-{4-[1-(3,5-დიმეთილ-1-ფენილ-1H-პირაზოლ-4-ილმეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (16) მიღება

[0129] მაგალითში 3 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-{4-[(S)-1-(3,5-დიმეთილ-1-ფენილ-1H-პირაზოლ-4-ილმეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.079 გ, 0.19 მმოლი, გამოსავალი 31%) იღებენ 3,5-დიმეთილ-1-ფენილ-1H-პირაზოლ-4-კარბალდეჰიდიდან (0.125 გ, 0.624 მმოლი).

[0130] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-{4-[1-(3,5- დიმეთილ-1-ფენილ-1H-პირაზოლ-4-ილმეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-N-

ჰიდროქსი-აკრილამიდს (16, 10 მგ, 0.024 მმოლი, გამოსავალი 15%) იღებენ მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 417.2 (M+1).

მაგალითი 27: (E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[(S)-1-(3-პირაზოლ-1-ილ-პროპილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდის (17) მიღება

[0131] მაგალითში 3 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-{4-[(S)-1-(3-პირაზოლ-1-ილ-პროპილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდა მეთილის რთულ ეთერს (0.29 გ, 0.85 მმოლი, გამოსავალი 76%) იღებენ 3-პირაზოლ-1-ილ-პროპიონალდეჰიდიდან (0.15 გ, 1.2 მმოლი).

[0132] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[(S)-1-(3-პირაზოლ-1-ილ-პროპილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდს (17, 0.11 გ, 0.323 მმოლი, გამოსავალი 44%) იღებენ ღია ყავისფერი მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 341.1 (M+1).

მაგალითი 28: (E)-N-ჰიდროქსი-3-[4-((S)-1-ფენილაცეტილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილამიდის (18) მიღება

[0133] საშრობ კარადაში გამომშრალ კოლბაში, აზოტის ქვეშ (E)-3-((S)-4-პიროლიდინ-2-ილ-ფენილ)აკრილამიდა მეთილის რთული ეთერის ჰიდროქლორიდს (0.312 გ, 1.16 მმოლი) და ტრიეთილამინს (0.3 მლ, 2.16 მმოლი) ასუსპენზირებენ უწყლო დიქლორმეთანში და ამუშავებენ ულტრაბგერით, 30 წამის განმავლობაში. ამატებენ ფენილაცეტალქლორიდს (0.13 მლ, 0.98 მმოლი) და ნარევს ნელ-ნელა ათბობენ ოთახის ტემპერატურამდე, 16 საათის განმავლობაში. რეაქციას ახშობენ ამონიუმის ქლორიდის წყალხსნარის დამატებით. შემდეგ, ამატებენ ეთილაცეტატს, შრეებს ყოფენ და წყლიან ფაზას რეცხავენ ეთილაცეტატით. კომბინირებულ ორგანულ შრეებს აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ, აკონცენტრირებენ ვაკუუმში და იღებენ ზეთს, რომელსაც ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელის სვეტზე (0-40% ეთილაცეტატი ჰექსანში) და იღებენ (E)-3-[4-((S)-1-ფენილაცეტილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილამიდა მეთილის რთულ ეთერს, უფერო ზეთის სახით (0.262 გ, 0.75 მმოლი, გამოსავალი 76%).

[0134] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-N-ჰიდროქსი-3-[4-((S)-1-ფენილაცეტილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილამიდს (18, 0.177 გ, 0.505 მმოლი, გამოსავალი 78%) იღებენ მოთეთრო მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 351.2 (M+1).

მაგალითი 29: (E)-N-ჰიდროქსი-3-[4-((S)-1-ფენეთილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილამიდის (19) მიღება

[0135] მაგალითში 4 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-[4-((S)-1-ფენეთილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილამუჟა მეთილის რთულ ეთერს იღებენ ფენეთილბრომიდთან.

[0136] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, იღებენ (E)-N-ჰიდროქსი-3-[4-((S)-1-ფენეთილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილამიდს (19). LCMS (m/z): 337.1919 (M+).

მაგალითი 30: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{1-[2-(4-ჰიდროქსი-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდის (20) მიღება

[0137] მაგალითში 4 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-ჰიდროქსი-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამუჟა მეთილის რთულ ეთერს (0.22 გ, 0.63 მმოლი, გამოსავალი 56%) იღებენ 4-ჰიდროქსიფენეთილბრომიდთან (0.23 გ, 1.1 მმოლი).

[0138] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{1-[2-(4-ჰიდროქსი-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდს (20, 0.04 გ, 0.11 მმოლი, გამოსავალი 19%) იღებენ მოთეთრო მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 353.1 (M+1).

მაგალითი 31: (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-ფთორ-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (21) მიღება

[0139] მაგალითში 6 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (4-ფთორ-ფენილ)-აცეტალდეჰიდს (1.2 გ, 8.69 მმოლი) იღებენ 4-ფთორ-ბენზალდეჰიდიდან (2 გ, 16 მმოლი).

[0140] მაგალითში 3 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-{{(S)-1-[2-(4-ფთორ-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს იღებენ (0.25 გ, 0.71 მმოლი, გამოსავალი 63%) ზემოაღნიშნული აცეტალდეჰიდიდან (0.3 გ, 2.17 მმოლი).

[0141] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-{{(S)-1-[2-(4-ფთორ-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს იღებენ (21, 0.19 გ, 0.54 მმოლი, გამოსავალი 83%) მოთეთრო მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 355.1 (M+1).

მაგალითი 32: (E)-3-(4-{{(S)-1-[2-(4-ქლორ-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (22) მიღება

[0142] მაგალითში 6 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, იღებენ (4-ქლორ-ფენილ)-აცეტალდეჰიდს (0.49 გ, 3.17 მმოლი) 4-ქლორ-ბენზალდეჰიდიდან (2 გ, 14 მმოლი).

[0143] მაგალითში 3 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-{{(S)-1-[2-(4-ქლორ-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.18 გ, 0.54 მმოლი, გამოსავალი 44%) იღებენ ზემოაღნიშნული აცეტალდეჰიდიდან (0.25 გ, 1.6 მმოლი).

[0144] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, იღებენ (E)-3-(4-{{(S)-1-[2-(4-ქლორ-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს იღებენ (22, 0.12 გ, გამოსავალი 60%) მოთეთრო მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 371.1 (M+1).

მაგალითი 33: (E)-3-(4-{{1-[2-(3,4-დიქლორ-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (23) მიღება

[0145] მაგალითში 6 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (3,4-

დიქლორ-ფენილ)-აცეტალდეჰიდს (0.62 გ, 3.28 მმოლი) იღებენ 3,4-დიქლორბენზალდეჰიდიდან (1.5 გ, 8.57 მმოლ).

[0146] მაგალითში 3 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,4-დიქლორ-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-ილ)-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.22 გ, 0.54 მმოლი, გამოსავალი 87%) იღებენ ზემოაღნიშნული აცეტალდეჰიდან.

[0147] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-((1-[2-(3,4-დიქლორ-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს იღებენ (23, 0.12 გ, გამოსავალი 60%) ბაცი ყვითელი მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 405.1 (M+1).

მაგალითი 34: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((1-[2-(4-ნიტრო-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდის (24) მიღება

[0148] მაგალითში 4 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-ნიტრო-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.2 გ, 0.657 მმოლი, გამოსავალი 57%) იღებენ 4-ნიტროფენეთილ ბრომიდიდან (0.28 გ, 1.22 მმოლი).

[0149] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((1-[2-(4-ნიტრო-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდს (24, 0.04 გ) იღებენ ბაცი ყვითელი მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 382.1 (M+1).

მაგალითი 35: (E)-3-(4-((1-[2-(2-ქლორ-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (25) მიღება

[0150] მაგალითში 6 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (2-ქლორ-ფენილ)-აცეტალდეჰიდს (1.2 გ, 7.7 მმოლი) იღებენ 2-ქლორბენზალდეჰიდიდან (2 გ, 14 მმოლი).

[0151] მაგალითში 3 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-ქლორ-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის

როულ ეთერს (0.23 გ, 0.62 მმოლი, გამოსავალი 55%) იღებენ ზემოაღნიშნული აცეტალდეჰიდიდან.

[0152] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-{1-[2-(2-ქლორ-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს (25, 0.05 გ, 0.135 მმოლი, გამოსავალი 25%) იღებენ ბაცი ყვითელი მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 371.0 (M+1).

მაგალითი 36: (E)-3-(4-{1-[2-(2,4-დიქლორ-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (26) მიღება

[0153] მაგალითში 4 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(2,4-დიქლორ-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის როულ ეთერს (0.21 გ, 0.52 მმოლი) იღებენ 1-(2-ბრომ-ეთილ)-2,4-დიქლორ-ბენზოლიდან (0.2 გ, 0.75 მმოლი).

[0154] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-{1-[2-(2,4-დიქლორ-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს (26, 0.09 გ, გამოსავალი 47%) იღებენ მოთეთრო მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 405.1 (M+1).

მაგალითი 37: (E)-3-(4-{1-[2-(2-ფთორ-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (27) მიღება

[0155] მაგალითში 6 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (2-ფთორ-ფენილ)-აცეტალდეჰიდს იღებენ 2-ფთორ-ბენზალდეჰიდიდან.

[0156] მაგალითში 3 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(2-ფთორ-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის როულ ეთერს (0.18 გ, 0.51 მმოლი, გამოსავალი 45%) იღებენ (2-ფთორ-ფენილ)-აცეტალდეჰიდიდან (0.2 გ, 1.45 მმოლი).

[0157] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-{1-[2-(2-ფთორ-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს (27, 0.12 გ, გამოსავალი 60%) იღებენ ბაცი ყვითელი მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 355.1 (M+1).

მაგალითი 38: (E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[1-(2-ჰიდროქსი-2-ფენილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდის (28) მიღება

[0158] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[1-(2-ჰიდროქსი-2-ფენილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდს (28, 0.15 გ, 0.43 მმოლი, გამოსავალი 83%) იღებენ მოთეთრო მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 353.1 (M+1).

მაგალითი 39: (E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[1-(2-ჰიდროქსი-2-p-ტოლილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდის (29) მიღება

[0159] მაგალითებში 4 და 8 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-{4-[(S)-1-(2-ჰიდროქსი-2-p-ტოლილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.31 გ, 0.85 მმოლი) იღებენ 2-ბრომ-1-p-ტოლილ-ეთანონიდან (0.35 გ, 1.31 მმოლი).

[0160] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-{4-[(S)-1-(2-ჰიდროქსი-2-p-ტოლილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.33 გ, 0.86 მმოლი) გარდაქმნიან (E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[1-(2-ჰიდროქსი-2-p-ტოლილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდად (29, 0.28 გ, 0.76 მმოლი, გამოსავალი 89%) ბაცი ყვითელი მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 367.1 (M+1).

მაგალითი 40: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{(S)-1-[2-ჰიდროქსი-2-(4-მეთოქსი-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდის (30) მიღება

[0161] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-{(S)-1-[2-ჰიდროქსი-2-(4-მეთოქსი-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.33 გ, 0.86 მმოლი) გარდაქმნიან (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{(S)-1-[2-ჰიდროქსი-2-(4-მეთოქსი-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდად (30, 0.19 გ, 0.5 მმოლი, გამოსავალი 58%), ბაცი ყავისფერი მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 383.1 (M+1).

მაგალითი 41: (E)-3-(4-{1-[2-(4-ქლორ-ფენილ)-2-ჰიდროქსი-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (31) მიღება

[0162] მაგალითებში 4 და 8 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-ქლორ-ფენილ)-2-ოქსო-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.28 გ, 0.73 მმოლი) იღებენ 2-ბრომ-1-(4-ქლორ-ფენილ)-ეთანონიდან (0.3 გ, 1.12 მმოლი).

[0163] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-ქლორ-ფენილ)-2-ოქსო-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.27 გ, 0.70 მმოლი) გარდაქმნიან (E)-3-(4-{1-[2-(4-ქლორ-ფენილ)-2-ჰიდროქსი-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდად (31, 0.22 გ, 0.57 მმოლი, გამოსავალი 81%), ბაცი ყავისფერი მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 387.2 (M+1).

მაგალითი 42: (E)-3-(4-{1-[2-(3,4-დიქლორ-ფენილ)-2-ჰიდროქსი-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (32) მიღება

[0164] მაგალითებში 4 და 8 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3,4-დიქლორ-ფენილ)-2-ჰიდროქსი-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.29 გ, 0.69 მმოლი) იღებენ 2-ბრომ-3,4-დიქლორაცეტოფენონიდან (0.3 გ, 1.12 მმოლი).

[0165] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3,4-დიქლორ-ფენილ)-2-ჰიდროქსი-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.28 გ, 0.66 მმოლი) გარდაქმნიან (E)-3-(4-{1-[2-(3,4-დიქლორ-ფენილ)-2-ჰიდროქსი-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდად (32, 0.25 გ, 0.59 მმოლი, გამოსავალი 89%), მოთეთრო მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 421.1 (M+1).

მაგალითი 43: (E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[1-(3-ფენილ-პროპილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდის (33) მიღება

[0166] მაგალითში 4 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-{4-[(S)-1-(3-ფენილ-პროპილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.23 გ, 0.66 მმოლი, გამოსავალი 61%) იღებენ (3-ბრომ-პროპილ)-ბენზოლიდან (0.24 მლ, 1.6 მმოლი).

[0167] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[1-(3-ფენილ-პროპილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდს (33, 0.043 გ, 0.12 მმოლი, გამოსავალი 27%) იღებენ თეთრი მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 353.36 (M+1).

მაგალითი 44: (E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[1-(2-პირიდინ-2-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდის (34) მიღება

[0168] მაგალითში 4 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-{4-[(S)-1-(2-პირიდინ-2-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.19 გ, 0.57 მმოლი) იღებენ 2-(2-ბრომ-ეთილ)-პირიდინიდან (0.3 გ, 1.1 მმოლი).

[0169] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[1-(2-პირიდინ-2-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდს (34, 0.12 გ, გამოსავალი 67%) იღებენ ბაცი ყვითელი მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 338.1 (M+1).

მაგალითი 45: (E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[(S)-1-(2-თიოფენ-3-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდის (35) მიღება

[0170] მაგალითში 4 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-{4-[(S)-1-(2-თიოფენ-3-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.15 გ, 0.44 მმოლი) იღებენ მეთანსულფონმჟავა 2-თიოფენ-3-ილ-ეთილის რთული ეთერიდან (0.64 გ, 3.1 მმოლი).

[0171] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[(S)-1-(2-თიოფენ-3-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-

აკრილამიდს (35, 0.011 გ, გამოსავალი 9%) იღებენ ბაცი ყვითელი მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 343.1476 (M+1).

მაგალითი 46: (E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[1-(3-მეთილ-ბუტილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდის (36) მიღება

[0172] მაგალითში 4 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-{4-[1-(3-მეთილ-ბუტილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდს მეთილის რთულ ეთერს (0.17 გ, 0.56 მმოლი) იღებენ 1-ბრომ-3-მეთილბუტანიდან (0.3 გ, 1.1 მმოლი).

[0173] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[1-(3-მეთილ-ბუტილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდს (36, 0.16 გ, გამოსავალი 88%) იღებენ მოთეთრო მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 303.1 (M+ 1).

მაგალითი 47: (E)-3-{4-[1-(3,3-დიქლორ-ალილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (37) მიღება

[0174] მაგალითში 4 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-{4-[1-(3,3-დიქლორ-ალილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდს მეთილის რთულ ეთერს (0.34 გ) იღებენ 3-ბრომ-1,1,1-ტრიქლოროპროპანიდან (0.17 მლ, 1.3 მმოლი).

[0175] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-{4-[1-(3,3-დიქლორ-ალილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს (37, 0.29 გ, 0.85 მმოლი, გამოსავალი 88%) იღებენ ბაცი ყვითელი მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 341.1 (M+ 1).

მაგალითი 48: (E)-3-[4-((S)-1-ციკლოპროპილმეთილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (38) მიღება

[0176] მაგალითში 4 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-[4-((S)-1-ციკლოპროპილმეთილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილამიდს მეთილის რთულ ეთერს (0.18 გ, 0.63 მმოლი) იღებენ ბრომმეთილციკლოპროპანიდან (0.16 გ, 1.2 მმოლი).

[0177] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-[4-((S)-1-ციკლოპროპილმეთილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს (38, 0.15 გ, 0.52 მმოლი, გამოსავალი 87%) იღებენ მოთეთრო მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 387.0 (M+1).

მაგალითი 49: (E)-3-[4-((S)-1-ციკლობუტილმეთილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (39) მიღება

[0178] მაგალითში 4 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-[4-((S)-1-ციკლობუტილმეთილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.33 გ, 1.1 მმოლი) იღებენ ბრომმეთილციკლობუტანიდან (0.15 მლ, 1.33 მმოლი).

[0179] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-[4-((S)-1-ციკლობუტილმეთილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს (39, 0.23 გ, გამოსავალი 72%) იღებენ ბაცი ყვითელი მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 301.1 (M+ 1).

მაგალითი 50: (E)-3-[4-(1-ციკლოპენტილმეთილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (40) მიღება

[0180] მაგალითში 4 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-[4-((S)-1-ციკლოპენტილმეთილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.32 გ, 1.0 მმოლი) იღებენ ბრომმეთილ-ციკლოპენტანიდან (0.3 გ, 1.4 მმოლი).

[0181] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-[4-(1-ციკლოპენტილმეთილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს (40, 0.24 გ, გამოსავალი 76%), მოთეთრო მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 315.1 (M+1).

მაგალითი 51: (E)-3-[4-[(S)-1-(2-ციკლოპექსილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ]-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (41) მიღება

[0182] მაგალითებში 4 და 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-{4-[(S)-1-(2-ციკლოპექსილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს (41) იღებენ (2-ბრომ-ეთილ)-ციკლოპექსანიდან. LCMS (m/z): 343.2 (M+1).

მაგალითი 52: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{(S)-1-[2-(ტეტრაჰიდრო-პირან-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდის (42) მიღება

[0183] მაგალითში 3 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(ტეტრაჰიდრო-პირან-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.14 გ, 0.41 მმოლი, გამოსავალი 35%) იღებენ (ტეტრაჰიდრო-პირან-4-ილ)-აცეტალდეჰიდიდან (0.15 გ, 1.17 მმოლი), ყვითელი ზეთის სახით.

[0184] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{(S)-1-[2-(ტეტრაჰიდრო-პირან-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდს (42, 0.044 გ, 0.128 მმოლი, გამოსავალი 36%) იღებენ მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 345.2 (M+1).

მაგალითი 53: (E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[(S)-1-(2-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდის (43) მიღება

[0185] მაგალითებში 2, 3, 6, 9 და 10 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[(S)-1-(2-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდს (43) იღებენ (E)-3-((S)-4-პიროლიდინ-2-ილ-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერიდან და პროპიონმჟავა ეთილის რთული ეთერიდან. LCMS (m/z): 377.1972 (M+1).

მაგალითი 54: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{(S)-1-[2-(2-მეთილ-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდის (44) მიღება

[0186] მაგალითებში 2, 3, 6, 9 და 10 აღწერილი პროცედურების

მიხედვით, (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(2-მეთილ-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდს (44) იღებენ (E)-3-((S)-4-პიროლიდინ-2-ილ-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერიდან და ბუტ-2-ინმჟავა ეთილის რთული ეთერიდან. LCMS (m/z): 391.2126 (M+1). ¹H ბმრ (400 მჰც, CD₃OD) δ 8.21 (d, J= 7.0 ჰც, 1 H), 7.41 (d, J= 15.8 ჰც, 1 H), 7.27 (d, J= 8.0 ჰც, 2 H), 7.16 (d, J= 8.8 ჰც, 1H), 7.07 (d, J= 8.0 ჰც, 2 H), 6.91 (dd, J= 7.8, 6.9 ჰც, 1 H), 6.61 (t, J = 7.8 ჰც, 1 H), 6.30 (d, J= 15.8 ჰც, 1 H), 3.44 (dt, J= 9.0, 2.8 ჰც, 1H), 3.26 (t, J= 8.3 ჰც, 1H), 2.74-2.51 (m, 3 H), 2.40-2.22 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.12-2.01 (m, 1 H), 1.93-1.75 (m, 2 H), 1.62-1.49 (m, 1 H); ¹³C ბმრ (400 მჰც, CD₃OD) δ 166.44, 150.68, 141.41, 140.54, 135.13, 129.17, 128.77, 128.61, 124.10, 117.94, 117.23, 112.36, 71.12, 55.56, 54.79, 35.54, 23.52, 23.01, 11.78

მაგალითი 55: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((R)-1-[2-(2-მეთილ-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდის (45) მიღება

[0187] მაგალითებში 2 და 3 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((R)-1-[2-(2-მეთილ-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდს (45) იღებენ (R)-2-(4-ბრომ-ფენილ)-პიროლიდინ-1-კარბონმჟავა მესამ-ბუტილის რთული ეთერიდან და ბუტ-2-ინმჟავა ეთილის რთული ეთერიდან. LCMS (m/z): 391.2134 (M+1).

მაგალითი 56: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(2-ტრიფთორმეთილ-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდის (46) მიღება

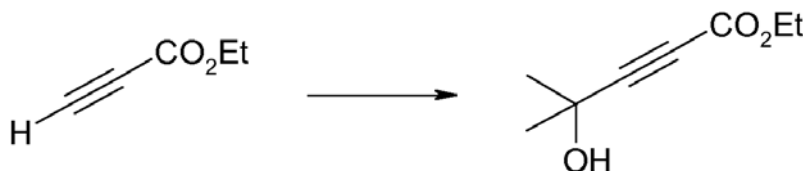
[0188] მაგალითებში 2 და 3 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(2-ტრიფთორმეთილ-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდს (46) იღებენ (E)-3-((S)-4-პიროლიდინ-2-ილ-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერიდან და 4,4,4-ტრიფთორ-ბუტ-2-ინმჟავა ეთილის რთული ეთერიდან. LCMS (m/z): 445.183 (M+1).

მაგალითი 57: (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-ეთილ-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (47) მიღება

[0189] მაგალითებში 2 და 3 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-ეთილ-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს (47) იღებენ (E)-3-((S)-4-პიროლიდინ-2-ილ-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერიდან და პენტ-2-ინმჟავა ეთილის რთული ეთერიდან. LCMS (m/z): 405.2275 (M+1).

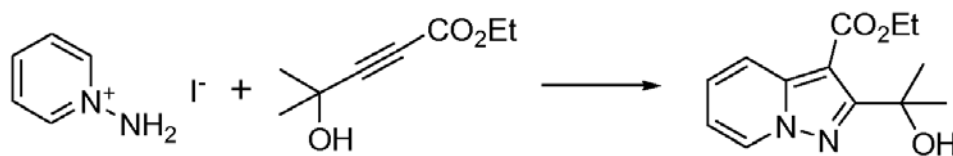
მაგალითი 58: (E)-N-ჰიდროქსი-3-[4-((S)-1-{2-[2-(1-ჰიდროქსი-1-მეთილ-ეთილ)-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ]-ეთილ}-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილამიდის (48) მიღება

საფეხური a: 4-ჰიდროქსი-4-მეთილ-პენტ-2-ინმჟავა ეთილის რთული ეთერის მიღება



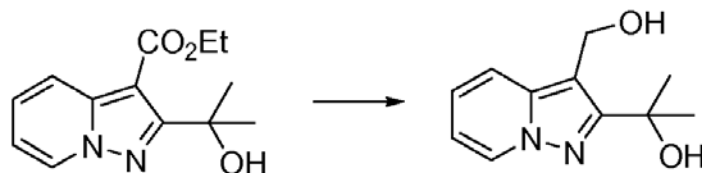
[0190] პროპინმჟავა ეთილის რთულ ეთერს (20 მლ, 197 მმოლი) 300 მლ ტეტრაჰიდროფურანი:ეთერი:პენტანი (4 : 1 : 1 მოც%), რომელიც გაცივებულია მშრალი ყინული/იზოპროპანოლის აბაზანაში, მორევის პირობებში, წვეთწვეთობით ამატებენ n-ბუტილლითიუმს (79 მლ, 197 მმოლი, 2.5 M ჰექსანებში). 15 წუთის შემდეგ, ნელ-ნელა ამატებენ უწყლო აცეტონს (13.1 მლ, 197 მმოლი). სარეაქციო ნარევის აჩერებენ -78°C -ზე, 8 საათის განმავლობაში და რეაქციას ახშობენ ამონიუმის ქლორიდის წყალხსნარით. მიღებულ ნარევის ურევინ 5 წუთის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევის ათბობენ ოთახის ტემპერატურამდე და რამდენჯერვე წვლილავენ ეთილაცეტატით. კომბინირებულ ორგანულ შრეებს აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ და აკონცენტრირებენ ვაკუუმში. ნაშთს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელის სვეტზე (0-15% ეთილაცეტატი ჰექსანში) და იღებენ მიზნობრივ ნაერთს (10.75 გ, 68.8 მმოლი), ყვითელი ზეთის სახით.

საფეხური b: 2-(1-ჰიდროქსი-1-მეთილ-ეთილ)-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-კარბონმჟავა ეთილის ეთერის მიღება



[0191] 1-ამინო-პირიდინიუმ იოდიდის (0.343 გ, 1.54 მმოლი) და კალიუმის კარბონატის (0.278 გ, 2.01 მმოლ) სუსპენზიას 2 მლ *N,N*-დიმეთილფორმამიდში წვეთწვეთობით ამატებენ 4-ჰიდროქსი-4-მეთილ-პენტ-2-ინმჟავა ეთილის რთულ ეთერს (0.262 გ, 1.70 მმოლი) 1 მლ *N,N*-დიმეთილფორმამიდში. ნარევეს ურევენ ოთახის ტემპერატურაზე, 24 საათის განმავლობაში, აზოტის ატმოსფეროში, ასხამენ ყინულზე და ფილტრავენ. მყარ ნივთიერებას რეცხავენ წყლით და იღებენ ნედლ პროდუქტს, ყავისფერი მყარი ნივთიერების სახით. ფილტრატს წვლილავენ ეთილაცეტატით და წინასწარ გაფილტრულ მყარ ნივთიერებას აერთიანებენ ორგანულ ექსტრაქტებთან, რომლებსაც აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ და აკონცენტრირებენ ვაკუუმში. ნაშთს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელის სვეტზე (0-50% ეთილაცეტატი ჰექსანში) და იღებენ პროდუქტს, ყვითელი მყარი ნივთიერების სახით (0.296 გ, 1.19 მმოლი, გამოსავალი 77%).

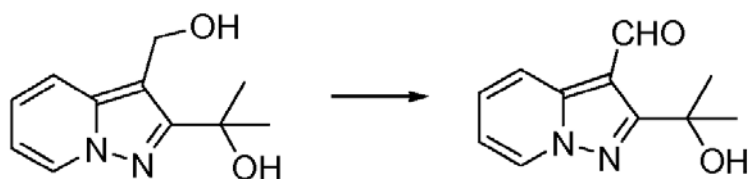
საფეხური c: 2-(3-ჰიდროქსიმეთილ-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-2-ილ)-პროპან-2-ოლის მიღება



[0192] 2-(1-ჰიდროქსი-1-მეთილ-ეთილ)-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-კარბონმჟავა ეთილის რთული ეთერის ხსნარს (1.54 გ, 6.20 მმოლი) ტეტრაჰიდროფურანში (25 მლ) 0°C-ზე ამატებენ ლითიუმის ალუმინოჰიდრიდს (0.27 გ, 6.88 მმოლი). ნარევეს ათბობენ ოთახის ტემპერატურამდე და ურევენ 16

საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარეგს აცივებენ ყინულის აბაზანაში და თანამიმდევრობით ამატებენ 0.27 მლ წყალს, 0.27 მლ 15% ნატრიუმის ჰიდროქსიდის წყალხსნარს და 0.81 მლ წყალს. ნარეგს ფილტრავენ ცელიტის ბალიშში, რომელსაც რეცხავენ მეთანოლით. ფილტრატს და ჩამონარეცხს აერთიანებენ და აკონცენტრირებენ *ვაკუუმში* და იღებენ მიზნობრივ ნაერთს, ყვითელი ზეთის სახით, რომელსაც პირდაპირ იყენებენ შემდეგ საფეხურზე.

საფეხური d: 2-(1-ჰიდროქსი-1-მეთილ-ეთილ)-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-კარბალდეჰიდის მიღება



[0193] 2-(3-ჰიდროქსიმეთილ-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-2-ილ)-პროპან-2-ოლის ხსნარს (1.8 გ, 7.42 მმოლი) ტეტრაჰიდროფურანში (60 მლ), აზოტის ატმოსფეროში, ამატებენ მანგანუმის (IV) ოქსიდს (5.22 გ, 60 მმოლი) და ნარეგს აცხელებენ 65°C-ზე, 40 საათის განმავლობაში. ნარეგს ფილტრავენ ცელიტის ბალიშში, რომელსაც რეცხავენ ჭარბი დიქლორმეთანით. ფილტრატებს აერთიანებენ და აკონცენტრირებენ *ვაკუუმში*. ნაშთს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელის სვეტზე (0-40% ეთილაცეტატი ჰექსანში) და იღებენ მიზნობრივ ნაერთს (1.01 გ, 4.95 მმოლი, გამოსავალი 67%), ღია ყვითელი მყარი ნივთიერების სახით.

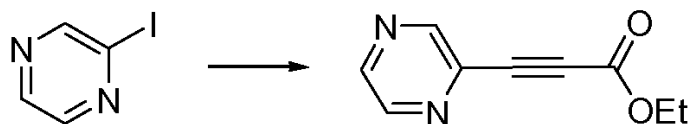
[0194] მაგალითში 6, საფეხური a აღწერილი პროცედურების მიხედვით, 2-(1-ჰიდროქსი-1-მეთილ-ეთილ)-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-კარბალდეჰიდს (3.70 გ, 18.1 მმოლი) გარდაქმნიან 2-[3-(2-მეთოქსი-ვინილ)-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-2-ილ]-პროპან-2-ოლად (3.01 გ, 13.0 მმოლი, გამოსავალი 72%).

[0195] მაგალითში 6, საფეხური b აღწერილი პროცედურების მიხედვით, p-ტოლუოლსულფონმჟავას ნაცვლად, კონცენტრირებული მარილმჟავას გამოყენებით (0.5 მლ, 6 მმოლი), 2-[3-(2-მეთოქსი-ვინილ)-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-2-ილ]-პროპან-2-ოლს (1.23 გ, 5.30 მმოლი) გარდაქმნიან 1,1-დიმეთილ-3,4-დიჰიდრო-1H-2-ოქსა-8a,9-დიაზა-ფლუორენ-3-ოლად (0.697 გ, 3.19 მმოლი, გამოსავალი 60%), ღია ყვითელი მყარი ნივთიერების სახით.

[0196] მაგალითებში 4 და 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, 1,1-დიმეთილ-3,4-დიჰიდრო-1H-2-ოქსა-8a,9-დიაზა-ფლუორენ-3-ოლს გარდაქმნიან (E)-N-ჰიდროქსი-3-[4-((S)-1-{2-[2-(1-ჰიდროქსი-1-მეთილ-ეთილ)-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ]-ეთილ}-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილამიდად (48). LCMS (m/z): 435.2 (M+1).

მაგალითი 59: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(2-პირაზინ-2-ილ-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდის (49) მიღება

საფეხური a: პირაზინ-2-ილ-პროპინმჟავა ეთილის რთული ეთერის მიღება



[0197] თუთიის ბრომიდის ხსნარს (6.49 გ, 28.8 მმოლი) ტეტრაჰიდროფურანში (60 მლ) ამატებენ ტრიეთილამინს (16 მლ, 115.2 მმოლი), იოდპირაზინს (4.95 გ, 24 მმოლი), ეთილ პროპრიონატს (3.66 მლ, 36 მმოლი) და ტეტრაკის(ტრიფენილფოსფინ) პალადიუმს (832 მგ, 0.72 მმოლი). სარეაქციო ნარევეს ურევენ გარემოს ტემპერატურაზე, 16 საათის განმავლობაში, აზავენ დიეთილეთერით, რეცხავენ ამონიუმის ქლორიდის ნაჯერი ხსნარით და ნატრიუმის ქლორიდის ნაჯერი წყალხსნარით, აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ და აკონცენტრირებენ *ვაკუუმში*. ნაშთს ასუფთავენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელის სვეტზე (40% ეთილაცეტატი ჰექსანში) და იღებენ მიზნობრივ ნაერთს (2.19 გ, გამოსავალი 52%), ნარინჯისფერი ზეთის სახით. LCMS (m/z): 176.97 (M+).

საფეხური b: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(2-პირაზინ-2-ილ-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდის მიღება

[0198] მაგალითში 58 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, იღებენ (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(2-პირაზინ-2-ილ-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდს (49). LCMS (m/z): 455.2202 (M+1).

მაგალითი 60: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(2-პირიდინ-3-ილ-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდის (50) მიღება

[0199] საწყის ნივთიერებად 3-იოდპირიდინის გამოყენებით, მაგალითში 69 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, იღებენ (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(2-პირიდინ-3-ილ-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდს (50). LCMS (m/z): 454.2242 (M+1).

მაგალითი 61: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(1H-პიროლო[2,3-b]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდის (51) მიღება

[0200] მაგალითში 4 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1H-პიროლო[2,3-b]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (1.0 გ, 2.7 მმოლი) იღებენ მეთანსულფონმჟავა 2-(1H-პიროლო[2,3-b]პირიდინ-3-ილ)-ეთილის რთული ეთერიდან (1.06 გ, 4.41 მმოლი).

[0201] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(1H-პიროლო[2,3-b]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდს (51, 0.84 გ, გამოსავალი 85%), ბაცი ყვითელი მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 377.1971 (M+1).

მაგალითი 62: (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-მესაზბუტილ-1H-პიროლო[2,3-b]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (52) მიღება

[0202] ფოსფორის ოქსიქლორიდს (4.01 მლ, 43 მმოლი) წვეთწვეთობით ამატებენ N,N-დიმეთილფორმამიდს (9.96 მლ, 129 მმოლი), 0°C-ზე და ნარევეს ურევენ 20 წუთის განმავლობაში. შემდეგ, ამატებენ N,N-დიმეთილფორმამიდში (30 მლ) გახსნილ 2-მესაზბუტილ-1H-პიროლო[2,3-b]პირიდინს (5.0 გ, 28.7 მმოლი) და მიღებულ ნარევეს ათბობენ ოთახის ტემპერატურამდე. ნარევეს ურევენ ოთახის ტემპერატურაზე, 2 საათის განმავლობაში და შემდეგ, 40°C-ზე, 3 საათის განმავლობაში. აცივებენ ყინულის აბაზანაში და ამატებენ 0.5 მლ

წყალს. სარეაქციო ნარეკს ნელ-ნელა ათბობენ 40°C -მდე და ურევენ 20 საათის განმავლობაში. ნარეკს ასხამენ დაახლოებით 100 მლ ყინულზე, ანეიტრალევენ ნატრიუმის ჰიდროქსიდის წყალხსნარით (5%) და წვლილავენ დიქლორმეთანით. ორგანულ შრეებს აერთიანებენ, აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ და აკონცენტრირებენ *ვაკუუმში*. ნაშთს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელის სვეტზე (0-30% ეთილაცეტატი ჰექსანში) და იღებენ 2-მესამბუტილ-1H-პიროლო[2,3-ხ]პირიდინ-3-კარბალდეჰიდს (2.4 გ, 11.9 მმოლი, გამოსავალი 41%), მოთეთრო მყარი ნივთიერების სახით.

[0203] მაგალითში 6 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, 2-მესამბუტილ-1H-პიროლო[2,3-ხ]პირიდინ-3-კარბალდეჰიდს გარდაქმნიან (2-მესამბუტილ-1H-პიროლო[2,3-ხ]პირიდინ-3-ილ)-აცეტალდეჰიდად.

[0204] მაგალითში 3 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-მესამბუტილ-1H-პიროლო[2,3-ხ]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.072 გ, 0.167 მმოლი, გამოსავალი 18%) იღებენ (2-მესამბუტილ-1H-პიროლო[2,3-ხ]პირიდინ-3-ილ)-აცეტალდეჰიდიდან (0.285 გ, 0.92 მმოლი).

[0205] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-მესამბუტილ-1H-პიროლო[2,3-ხ]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს (52, 0.044 გ, 0.102 მმოლი, გამოსავალი 61%), როგორც მყარ ნივთიერებას. LCMS (m/z): 433.3 (M+1).

მაგალითი 63: (E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[1-(2-იმิดაზო[1,2-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდის (53) მიღება

[0206] მაგალითში 4 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-{4-[1-(2-იმიდაზო[1,2-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.46 გ, 0.95 მმოლი) იღებენ მეთანსულფონმჟავა 2-იმიდაზო[1,2-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილის რთული ეთერიდან (1.05 გ, 4.37 მმოლი).

[0207] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[1-(2-იმიდაზო[1,2-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდს (53, 0.20 გ, გამოსავალი 58%) იღებენ ბაცი ყვითელი მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 377.1982 (M+1).

მაგალითი 64: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(2-მეთილ-იმიდაზო[1,2-a]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდის (54) მიღება

[0208] მაგალითში 6 აღწერილი პროცედურების მიხედვით და ტრიფენილ-(2-ტრიმეთილსილანილ-ეთოქსიმეთილ) ფოსფონიუმ ქლორიდის გამოყენებით, 2-მეთილ-იმიდაზო[1,2-a]პირიდინ-3-კარბალდეჰიდს გარდაქმნიან 2-მეთილ-3-[2-(2-ტრიმეთილსილანილ-ეთოქსი)-ვინილ]-იმიდაზო[1,2-a]პირიდინად (გამოსავალი 96%).

[0209] 100 მლ-იან პლასტმასის ჭურჭელში 2-მეთილ-3-[2-(2-ტრიმეთილსილანილ-ეთოქსი)-ვინილ]-იმიდაზო[1,2a]პირიდინის ხსნარს (1.8 გ, 6.56 მმოლი) აცეტონიტრილის და წყლის ნარევში (1 : 1 მოც%, 16 მლ) ამატებენ HF-ს (8 მლ, 48% წყალხსნარი). სარეაქციო ნარევს ურევნებენ ოთახის ტემპერატურაზე, 96 საათის განმავლობაში და ულუფებად ამატებენ მყარ ნატრიუმის ბიკარბონატს, pH 6 მიღწევამდე. ნარევს ორჯერ რეცხავენ ეთერით, მყარი ნატრიუმის ჰიდროქსიდით აფუებენ pH 8-მდე და სამჯერ წვლილავენ დიქლორმეთანით. კომბინირებულ დიქლორმეთანის ექსტრაქტებს აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე და აკონცენტრირებენ *ვაკუუმში*. იღებენ (2-მეთილ-იმიდაზო[1,2-a]პირიდინ-3-ილ)-აცეტალდეჰიდს (922 მგ), მუქი ყავისფერი ნახევრად მყარი ნივთიერების სახით, რომელსაც პირდაპირ იყენებენ შემდგომი გასუფთავების გარეშე.

[0210] მაგალითში 3 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-((1-[2-(2-მეთილ-იმიდაზო[1,2-a]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.096 გ, 0.246 მმოლი, გამოსავალი 12%) იღებენ (2-მეთილ-იმიდაზო[1,2-a]პირიდინ-3-ილ)-აცეტალდეჰიდიდან.

[0211] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(2-მეთილ-იმიდაზო[1,2-a]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდს (54, 0.037 გ, 0.095 მმოლი, გამოსავალი 43%) იღებენ ყვითელი მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 391.1 (M+1).

მაგალითი 65: (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-დიმეთილ-1-ფენილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (55) მიღება

[0212] მაგალითში 6 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (3,5-დიმეთილ-1-ფენილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-აცეტალდეჰიდის ილუბენ 3,5-დიმეთილ-1-ფენილ-1H-პირაზოლ-4-კარბალდეჰიდისგან.

[0213] მაგალითში 3 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-დიმეთილ-1-ფენილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.071 გ, 0.165 მმოლი, გამოსავალი 35%) ილუბენ ზემომოყვანილი ალდეჰიდიდან (0.1 გ, 0.467 მმოლი), ყვითელი ზეთის სახით.

[0214] მაგალითში 3 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-დიმეთილ-1-ფენილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს ილუბენ (55, 0.01 გ, 0.021 მმოლი, გამოსავალი 21%) თეთრი მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 431.2 (M+1).

მაგალითი 66: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(3-მეთილ-5-ფენილ-იზოქსაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდის (56) მიღება

[0215] მაგალითში 3 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3-მეთილ-5-ფენილ-იზოქსაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.20 გ, 0.48 მმოლი, გამოსავალი 22%) ილუბენ (3-მეთილ-5-ფენილ-იზოქსაზოლ-4-ილ)-აცეტალდეჰიდიდან (0.5 გ, 2.5 მმოლი).

[0216] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(3-მეთილ-5-ფენილ-იზოქსაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდს ილუბენ (56, 0.11 გ, 0.26 მმოლი, გამოსავალი 58%) ბაცი ყვითელი მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 418.1 (M+1).

მაგალითი 67: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(5-მეთილ-2-ფენილ-ოქსაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდის (57) მიღება

[0217] მაგალითში 4 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(5-მეთილ-2-ფენილ-ოქსაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-

აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.21 გ, 0.05 მმოლი) იღებენ მეთანსულფონმჟავა 2-(5-მეთილ-2-ფენილ-ოქსაზოლ-4-ილ)-ეთილის რთული ეთერიდან (0.80 გ, 0.28 მმოლი).

[0218] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, იღებენ მიზნობრივ ნაერთს (57, 1.5 მგ, 6.1%) LCMS (m/z): 418.2122 (M+1).

მაგალითი 68: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდის (58) მიღება

[0219] მაგალითში 4 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (1.2 გ, 3.0 მმოლი) იღებენ მეთანსულფონმჟავა 2-(1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილის რთული ეთერიდან (1.2 გ, 4.3 მმოლი).

[0220] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, იღებენ (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(5-მეთილ-2-ფენილ-ოქსაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდს (58, 0.52 გ, გამოსავალი 39%). LCMS (m/z): 327.1823 (M+1).

მაგალითი 69: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(1-მეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდის (59) მიღება

[0221] მაგალითში 4 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, ((E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-მეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.54 გ, 1.6 მმოლი) იღებენ მეთანსულფონმჟავა 2-(1-მეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილის რთული ეთერიდან (0.52 გ, 2.6 მმოლი).

[0222] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, იღებენ (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(1-მეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდს (59, 0.57 გ, გამოსავალი 81%) 341.1975 (M+1).

მაგალითი 70: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(1,3,5-ტრიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდის (60) მიღება

[0223] მაგალითში 6 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (1,3,5-ტრიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-აცეტალდეჰიდს (59, 0.57 გ, გამოსავალი 81%) იღებენ (1,3,5-ტრიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-კარბალდეჰიდიდან).

[0224] მაგალითში 3 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1,3,5-ტრიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.41 გ, 1.12 მმოლ) იღებენ ზემომოყვანილი აცეტალდეჰიდიდან (0.35 გ, 2.3 მმოლი, გამოსავალი 52%).

[0225] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(1,3,5-ტრიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდს იღებენ (60, 0.09 გ, 0.24 მმოლი, გამოსავალი 22%) ბაცი ყვითელი მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 369.0 (M+1). ¹H ბმრ (400 მჰც, DMSO-(d₆) δ 10.73 (s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 7.45 (d, J= 8.2 ჰც, 2 H), 7.42 (d, J= 17.4 ჰც, 1 H), 7.28 (d, J= 7.7 ჰც, 2 H), 6.43 (d, J= 15.8 ჰც, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 3.43-3.23 (m, 2 H), 2.45-2.23 (m, 4 H), 2.18-2.02 (m, 2 H), 1.96 (s, 3 H), 1.89 (s, 3 H), 1.86-1.73 (m, 2 H), 1.57-1.43 (m, 1 H); ¹³C ბმრ (400 მჰც, DMSO-(d₆) δ 162.66, 145.58, 143.62, 137.99, 135.29, 133.26, 127.49, 127.26, 118.26, 113.36, 68.48, 54.44, 52.85, 35.34, 34.62, 22.52, 22.14, 11.32, 8.84; HRMS გამოთვლილი C₂₁H₂₈N₄O₂ [M + 1]⁺ 369.2291, ნაპოვნი 369.2289.

მაგალითი 71: (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-მესაბუტილ-3,5-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (61) მიღება

[0226] მაგალითებში 6, 3 და 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, იღებენ (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-მესაბუტილ-3,5-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი აკრილამიდს (61). LCMS (m/z): 411.2761 (M+).

მაგალითი 72: (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-ციკლოპროპილმეთილ-3,5-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (62) მიღება

[0227] მაგალითში 4 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-ციკლოპროპილმეთილ-3,5-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-

2-ილ)-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.143 გ, 0.351 მმოლი) იღებენ მეთანსულფონმჟავა 2-(1-ციკლოპროპილმეთილ-3,5-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილის რთული ეთერიდან (400 მგ, 1.47 მმოლი, გამოსავალი 24%), ყვითელი ზეთის სახით.

[0228] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1-ციკლოპროპილმეთილ-3,5-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს იღებენ (62, 0.078 გ, 0.191 მმოლი, გამოსავალი 78%), ყავისფერი მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 409.3 (M+1).

მაგალითი 73: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{(S)-1-(2-პირაზოლ-1-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდის (63) მიღება

[0229] მაგალითში 7 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, 1-(2-ბრომ-ეთილ)-1H-პირაზოლს იღებენ 1-პირაზოლიდან.

[0230] მაგალითში 4 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-{4-[(S)-1-(2-პირაზოლ-1-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.27 გ, 0.83 მმოლი) იღებენ 1-(2-ბრომ-ეთილ)-1H-პირაზოლიდან (0.3 გ, 1.1 მმოლი).

[0231] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[(S)-1-(2-პირაზოლ-1-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდს იღებენ (63, 0.11 გ, გამოსავალი 44%), ბაცი ყვითელი მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 327.1 (M+1).

მაგალითი 74: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{(S)-1-[2-(4-მეთილ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდის (64) მიღება

[0232] მაგალითებში 7, 4 და 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{(S)-1-[2-(4-მეთილ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდს (64) იღებენ 4-მეთილ-1H-პირაზოლიდან. LCMS (m/z): 341.1 (M+1).

მაგალითი 75: (E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-ბრომ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (65) მიღება

[0233] მაგალითებში 7, 4 და 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-ბრომ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს (65) იღებენ 4-ბრომ-პირაზოლიდან. LCMS (m/z): 406.8 (M+1).

მაგალითი 76: (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-დიმეთილ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (66) მიღება

[0234] მაგალითებში 7, 4 და 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-დიმეთილ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს (66) იღებენ 3,5-დიმეთილ-პირაზოლიდან. LCMS (m/z): 355.0 (M+1).

მაგალითი 77: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((1-[2-(3,4,5-ტრიმეთილ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდის (67) მიღება

[0235] მაგალითში 7 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, 1-(2-ბრომ-ეთილ)-3,4,5-ტრიმეთილ-1H-პირაზოლს იღებენ 3,4,5-ტრიმეთილ-1H-პირაზოლიდან.

[0236] მაგალითში 4 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,4,5-ტრიმეთილ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამეა მეთილის რთულ ეთერს (0.39 გ, 1.1 მმოლი) იღებენ 1-(2-ბრომ-ეთილ)-3,4,5-ტრიმეთილ-1H-პირაზოლიდან (0.3 გ, 1.12 მმოლი), ყვითელი ზეთის სახით.

[0237] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((1-[2-(3,4,5-ტრიმეთილ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდს იღებენ (67, 0.11 გ, გამოსავალი 44%) ბაცი ყვითელი მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 369.2 (M+1).

მაგალითი 78: (E)-3-[4-((S)-1-{2-[3-(2,2-დიმეთილ-პროპილ)-5-ჰიდროქსი-4-მეთილ-პირაზოლ-1-ილ]-ეთილ}-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (68) მიღება

[0238] მაგალითში 4 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, მეთანსულფონმჟავა 5-(2,2-დიმეთილ-პროპილ)-1-(2-{(S)-2-[4-((E)-3-მეთოქსი-ბუტა-1,3-დიენილ)-ფენილ]-პიროლიდინ-1-ილ}-ეთილ)-4-მეთილ-1-პირაზოლ-3-ილის რთულ ეთერს (0.69 გ, 1.38 მმოლი) იღებენ მეთანსულფონმჟავა 2-[5-(2,2-დიმეთილ-პროპილ)-3-მეთანსულფონილოქსი-4-მეთილ-პირაზოლ-1-ილ]-ეთილის რთული ეთერისგან (0.62 გ, 1.7 მმოლი).

[0239] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, პრეპარაციული HPLC გასუფთავების შემდეგ (0.1% ტრიფთორმმარმჟავა აცეტონიტრილში და წყალში), (E)-3-[4-((S)-1-{2-[3-(2,2-დიმეთილ-პროპილ)-5-ჰიდროქსი-4-მეთილ-პირაზოლ-1-ილ]-ეთილ}-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს იღებენ (68, 0.31 გ, გამოსავალი 43%). LC-MS (m/z): 427.2711(M+1).

მაგალითი 79: (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-ბრომ-3,5-დიმეთილ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (69) მიღება

[0240] მაგალითებში 7, 4 და 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-ბრომ-3,5-დიმეთილ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს (69) იღებენ 4-ბრომ-3,5-დიმეთილ-პირაზოლიდან. LCMS (m/z): 434.8 (M+1).

მაგალითი 80: (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-ბრომ-3-მეთილ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (70) მიღება

[0241] მაგალითში 4 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-ბრომ-3-მეთილ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-

აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.69 გ, 1.7 მმოლი) იღებენ 4-ბრომ-1-(2-ბრომ-ეთილ)-3-მეთილ-1H-პირაზოლიდან (0.69 გ, 1.9 მმოლი).

[0242] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-ბრომ-3-მეთილ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს იღებენ (70, 0.57 გ, გამოსავალი 91%). LCMS (m/z): 420.1048 (M+1).

მაგალითი 81: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(3-მეთილ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდის (71) მიღება

[0243] მაგალითში 4 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3-მეთილ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.81 გ, 2.4 მმოლი) იღებენ 1-(2-ბრომ-ეთილ)-3-მეთილ-1H-პირაზოლიდან (0.65 გ, 3.4 მმოლი).

[0244] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, იღებენ (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(3-მეთილ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდს (71, 0.63 გ, გამოსავალი 87%). LCMS (m/z): 341.1987 (M+1).

მაგალითი 82: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(5-მეთილ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდის (72) მიღება

[0245] მაგალითში 4 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(5-მეთილ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.54 გ, 1.6 მმოლი) იღებენ 1-(2-ბრომ-ეთილ)-5-მეთილ-1H-პირაზოლიდან (0.52 გ, 2.6 მმოლი).

[0246] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, იღებენ (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(5-მეთილ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდს (72, 0.57 გ, გამოსავალი 81%). LCMS (m/z): 341.1976 (M+1).

მაგალითი 83: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(3-ტრიფთორმეთილ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდის (73) მიღება

[0247] მაგალითში 4 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3-ტრიფთორმეთილ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.77 გ, 2.3 მმოლი) იღებენ 1-(2-ბრომ-ეთილ)-3-ტრიფთორმეთილ-1H-პირაზოლიდან (0.50 გ, 2.6 მმოლი).

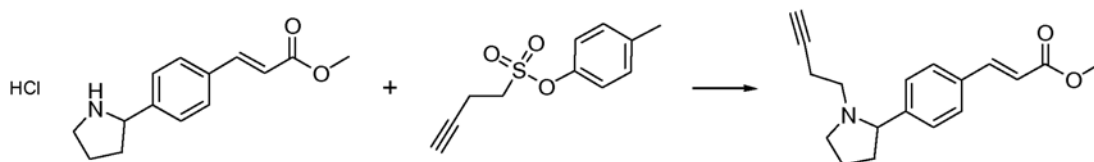
[0248] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, იღებენ (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(3-ტრიფთორმეთილ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდს (73, 0.62 გ, გამოსავალი 89%). LCMS (m/z): 395.1703 (M+1).

მაგალითი 84: (E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[1-(2-იმიდაზოლ-1-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდის (74) მიღება

[0249] მაგალითში 4 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, სადაც კალიუმის კარბონატს ცვლიან ცეზიუმის კარბონატით და 0.5 ეკვივალენტი ტეტრაბუტილ-ამონიუმის ბრომიდით, (E)-3-{4-[(S)-1-(2-იმიდაზოლ-1-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.16 გ, 0.49 მმოლი) იღებენ 1-(2-ქლორ-ეთილ)-1H-იმიდაზოლ ჰიდროქლორიდის მარილიდან (0.30 გ, 1.8 მმოლი).

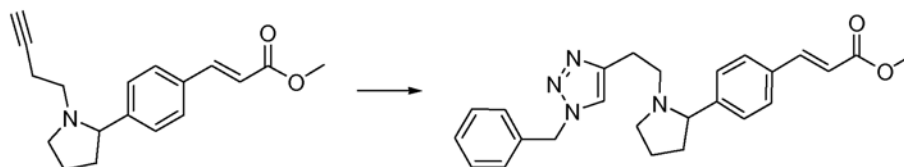
[0250] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, იღებენ (E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[1-(2-იმიდაზოლ-1-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდს (74, 0.011 გ, გამოსავალი 6.3%). LCMS (m/z): 327.1821 (M+1).

მაგალითი 85: ტრიაზოლის ანალოგების სინთეზის ტიპური პროცედურა



[0251] (E)-3-(4-პიროლიდინ-2-ილ-ფენილ)-აკრილმჟავა (5.52 გ, 20.6 მმოლი), 3-ბუტინილ p-ტოლუოლსულფონატს (4.55 მლ, 24.7 მმოლი) და კალიუმის კარბონატს (5.98 გ, 43.3 მმოლი) აცეტონიტრილში (15 მლ) აცხელებენ 65°C-ზე, 9 საათის განმავლობაში. ოთახის ტემპერატურამდე

გაცივების შემდეგ, სარეაქციო ნარევს ფილტრავენ, აკონცენტრირებენ და ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელის სვეტზე. ატარებენ ნაშთის რეკრისტალიზაციას ჰეპტანიდან და იღებენ (E)-3-[4-(1-ბუტ-3-ინილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილმჟავა მეთილის როულ ეთერს (3.68 გ, გამოსავალი 63%). LCMS (m/z): 284.2 (M+1).



[0252] (E)-3-[4-(1-ბუტ-3-ინილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილმჟავა მეთილის როული ეთერის (50 მგ, 0.176 მმოლი) და ბენზილ აზიდის (23.5 მგ, 0.176 მმოლი) სუსპენზიას, წყლისა (0.7 მლ) და მესაზუტანოლის (0.7 მლ) ნარევში, ამატებენ ნატრიუმის ასკორბატის ხსნარს (1 M წყალში, 18 მკლ) და სპილენძის სულფატის პენტაჰიდრატს (4.4 მგ). მიღებულ ნარევს ენერგიულად ურევენ 16 საათის განმავლობაში, აცივებენ 0°C-მდე და ფილტრავენ. მყარ ნივთიერებას რეცხავენ ცივი წყლით, აშრობენ ვაკუუმში და იღებენ (E)-3-[4-{1-[2-(1-ბენზილ-1H-[1,2,3]ტრიაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ]-აკრილმჟავა მეთილის როულ ეთერს (53 მგ, გამოსავალი 72%). LCMS (m/z): 417.2 (M+1).

მაგალითი 86: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{(S)-1-[2-(1-მეთილ-1H-[1,2,3]ტრიაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდის (75) მიღება

[0253] მაგალითებში 85 და 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{(S)-1-[2-(1-მეთილ-1H-[1,2,3]ტრიაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდს (75) იღებენ აზიდომეთანიდან და (E)-3-[4-(1-ბუტ-3-ინილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილმჟავა მეთილის როული ეთერიდან. LCMS (m/z): 342.4 (M+1).

მაგალითი 87: (E)-3-[4-{(S)-1-[2-[1-(2-ბენზილოქსი-ეთილ)-1H-[1,2,3]ტრიაზოლ-4-ილ]-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ]-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (76) მიღება

[0254] მაგალითებში 85 და 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-[4-((S)-1-{2-[1-(2-ბენზილოქსი-ეთილ)-1H-[1,2,3]ტრიაზოლ-4-ილ]-ეთილ}-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს (76) იღებენ (2-აზიდო-ეთოქსიმეთილ)-ბენზოლიდან და (E)-3-[4-(1-ბუტ-3-ინილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერიდან. LCMS (m/z): 462.5 (M+1).

მაგალითი 88: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{(S)-1-[2-(1-ტრიმეთილსილანოლმეთილ-1H-[1,2,3]ტრიაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდის (77) მიღება

[0255] მაგალითებში 85 და 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{(S)-1-[2-(1-ტრიმეთილსილანოლმეთილ-1H-[1,2,3]ტრიაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდს (77) იღებენ აზიდომეთილ-ტრიმეთილ-სილანიდან და (E)-3-[4-(1-ბუტ-3-ინილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერიდან LCMS (m/z): 414.3 (M+1).

მაგალითი 89: (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1-ბენზილ-1H-[1,2,3]ტრიაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (78) მიღება

[0256] მაგალითებში 85 და 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1-ბენზილ-1H-[1,2,3]ტრიაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს (78) იღებენ აზიდომეთილ-ბენზოლიდან და (E)-3-[4-(1-ბუტ-3-ინილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერიდან. LCMS (m/z): 418.5 (M+1).

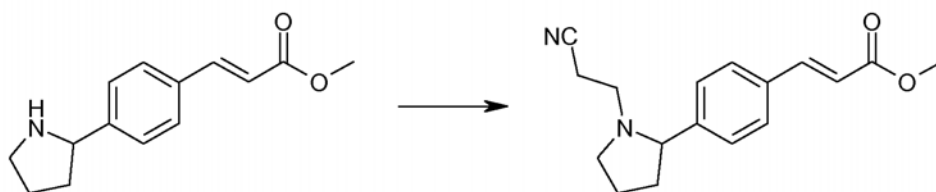
მაგალითი 90: (E)-3-[4-((S)-1-{2-[1-(4-ამინო-ფენილ)-1H-[1,2,3]ტრიაზოლ-4-ილ]-ეთილ}-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (79) მიღება

[0257] მაგალითებში 85 და 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-[4-((S)-1-{2-[1-(4-ამინო-ფენილ)-1H-[1,2,3]ტრიაზოლ-4-ილ]-ეთილ}-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს (79) იღებენ 4-აზიდო-ფენილამინისა და

(E)-3-[4-(1-ბუტ-3-ინილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერიდან. LCMS (m/z): 419.2 (M+1).

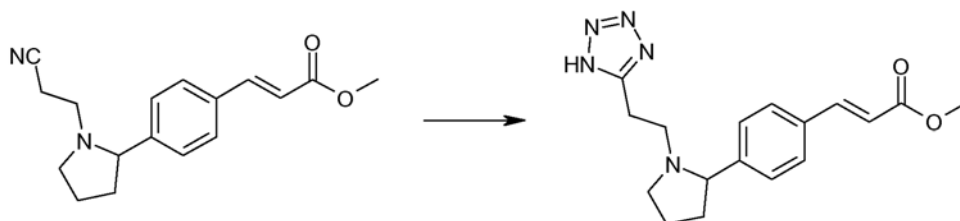
მაგალითი 91: ტეტრაზოლის ანალოგების სინთეზის ტიპური პროცედურები:

საფეხური a: (E)-3-{4-[1-(2-ციანო-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერის მიღება



[0258] (E)-3-(4-პიროლიდინ-2-ილ-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერის (1.0 გ, 4.3 მმოლი), აკრილონიტრილის (1.1 გ, 22 მმოლი) და სილიკაგელის (4 გ, ხარისხი 62 60-200, 150 Å მეშვიანი) ნარევს ურევვენ ოთახის ტემპერატურაზე, 24 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელის სვეტზე და იღებენ (E)-3-{4-[1-(2-ციანო-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (1.2 გ, 98%), უფერო ზეთის სახით. LCMS (m/z): 285.1 (M+1).

საფეხური b: (E)-3-(4-{1-[2-(1H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის ეთერის მიღება



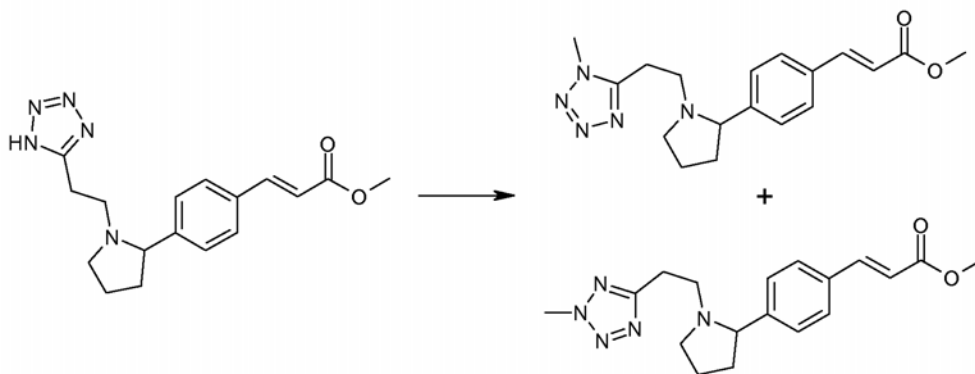
[0259] (E)-3-{4-[1-(2-ციანო-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერის ხსნარს (1.0 გ, 3.5 მმოლი) ქსილენში (35 მლ) ამატებენ აზიდოტრიმეთილკალას (1.09 გ, 5.30 მმოლი) და სარეაქციო ხსნარს

ურევნ 130°C -ზე, 16 საათის განმავლობაში. გამხსნელს აცილებენ დაბალ წნევაზე და ნაშთს ხსნიან ნატრიუმის ჰიდროქსიდის წყალხსნარში, რეცხავენ ეთილაცეტატით და ანეიტრალებენ 1 N ჰიდროქლორიდით. ყვითელ ზეთს ყოფენ წყლიანი ფაზისგან, რომელსაც რამდენჯერმე წვლილავენ მეთილენქლორიდით : ეთანოლით (4 : 1). ორგანულ შრეებს აერთიანებენ ყვითელ ზეთთან, აშრობენ ნატრიუმის სულფატზე, ფილტრავენ და აკონცენტრირებენ ვაკუუმში. იღებენ 1.6 გ ყვითელ ზეთს, რომელსაც იყენებენ შემდგომ საფეხურზე, გასუფთავების გარეშე. LCMS (m/z): 328.0 (M+1).

მაგალითი 92: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{1-[2-(1H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდის (80) მიღება

[0260] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-{1-[2-(1H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამუჟა მეთილის რთულ ეთერს (100 მგ) გარდაქმნიან (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{1-[2-(1H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდად (80, 76 მგ, გამოსავალი 76%). LCMS (m/z): 329.1721 (M+1)

მაგალითი 93: ტეტრაზოლების ალკილირების ტიპური პროცედურა



[0261] (E)-3-(4-{1-[2-(1H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამუჟა მეთილის რთული ეთერის ხსნარს (1.0 გ, 2.1 მმოლი) დიმეთილფორმამიდში (5 მლ) ამატებენ იოდმეთანს (1.91 მლ, 30.6 მმოლი) და ნატრიუმის ჰიდროქსიდს (1.64 გ, 30.7 მმოლი). სარეაქციო ნარეგს ურევნ

ოთახის ტემპერატურაზე, 2 საათის განმავლობაში. ამატებენ ყინულოვან წყალს და მიღებულ ნარევს რამდენჯერმე წვლილავენ ეთილაცეტატით. კომბინირებულ ორგანულ შრეებს რეცხავენ ნატრიუმის ქლორიდის ნაჯერი წყალხსნარით, აშრობენ ნატრიუმის სულფატზე, ფილტრავენ და აკონცენტრირებენ *ვაკუუმში*. ნაშოს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელის სეპტზე და იღებენ (E)-3-(4-{1-[2-(2-მეთილ-2H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.15 გ, 21%, LCMS (m/z): 342.1 (M+1)) და (E)-3-(4-{1-[2-(1-მეთილ-1H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.20 გ, 27%, LCMS (m/z): 342.1 (M+1)).

მაგალითი 94: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{1-[2-(2-მეთილ-2H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდის (81) მიღება

[0262] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-{1-[2-(2-მეთილ-2H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (130 მგ) გარდაქმნიან (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{1-[2-(2-მეთილ-2H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდად (81, 77 მგ, გამოსავალი 59%). LCMS (m/z): 343.1881 (M+1).

მაგალითი 95: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{1-[2-(1-მეთილ-1H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდის (82) მიღება

[0263] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-{1-[2-(1-მეთილ-1H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (140 მგ) გარდაქმნიან (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{1-[2-(1-მეთილ-1H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდად (82, 61 მგ, გამოსავალი 43%). LCMS (m/z): 343.1886 (M+1).

მაგალითი 96: (E)-N-ჰიდროქსი-3-[4-(1-{2-[3-ფენილ-1-(3-ტრიფთორმეთილ-ფენილ)-1H-პირაზოლ-4-ილ]-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდის (83) მიღება

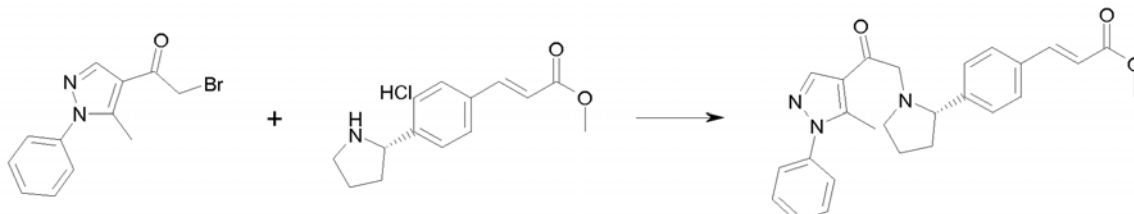
[0264] მაგალითში 6 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, [3-ფენილ-1-(3-ტრიფთორმეთილ-ფენილ)-1H-პირაზოლ-4-ილ]-აცეტალდეჰიდს (0.57 გ) იღებენ 3-ფენილ-1-(3-ტრიფთორმეთილ-ფენილ)-1H-პირაზოლ-4-კარბალდეჰიდთან.

[0265] მაგალითში 3 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-[4-(1-{2-[3-ფენილ-1-(3-ტრიფთორმეთილ-ფენილ)-1H-პირაზოლ-4-ილ]-ეთილ}-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.49 გ, 0.9 მმოლი, გამოსავალი 69%) იღებენ [3-ფენილ-1-(3-ტრიფთორმეთილ-ფენილ)-1H-პირაზოლ-4-ილ]-აცეტალდეჰიდთან (0.35 გ, 1.31 მმოლი).

[0266] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-N-ჰიდროქსი-3-[4-(1-{2-[3-ფენილ-1-(3-ტრიფთორმეთილ-ფენილ)-1H-პირაზოლ-4-ილ]-ეთილ}-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილამიდს იღებენ (83, 0.14 გ, 0.25 მმოლი) ყავისფერი მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 547.1 (M+1).

მაგალითი 97: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{(S)-1-[2-[(Z)-ჰიდროქსიმინო]-2-(5-მეთილ-1-ფენილ-1-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდის (84)

მიღება



[0267] (E)-3-((S)-4-პიროლიდინ-2-ილ-ფენილ)-აკრილმჟავას ხსნარს (45 მგ, 0.17 მმოლი) N,N-დიმეთილფორმამიდში (1 მლ) მორევის პირობებში, ამატებენ ტრიეთილამინს (0.074 მლ, 0.537 მმოლი) და 2-ბრომ-1-(5-მეთილ-1-ფენილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთანონს (50 მგ, 0.179 მმოლი). შემდეგ, ამატებენ წყალს და მიღებულ ნივთიერებას რამდენჯერმე წვლილავენ დიქლორმეთანით. კომბინირებულ ორგანულ შრეებს აშრობენ ნატრიუმის სულფატზე, ფილტრავენ და აკონცენტრირებენ *ვაკუუმში*. ნაშთს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით ალუმინის ტუტე ოქსიდზე (0-20% მეთანოლი დიქლორმეთანში) და იღებენ მიზნობრივ ნაერთს (გამოსავალი 65%), ყვითელი ზეთის სახით.

[0268] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, იღებენ (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-[(S)-1-[2-[(Z)-ჰიდროქსიმიმო]-2-(5-მეთილ-1-ფენილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ)-აკრილამიდს (84). LCMS (m/z): 446.1 (M+1).

მაგალითი 98: (E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[(S)-1-(2-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-პიპერიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდის (85) მიღება

[0269] მაგალითში 3 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-{4-[(S)-1-(2-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-პიპერიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.086 გ, 0.221 მმოლი) იღებენ პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-აცეტალდეჰიდიდან და (E)-3-[(S)-4-პიპერიდინ-2-ილ-ფენილ]აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერიდან, გამოსავალი 47%.

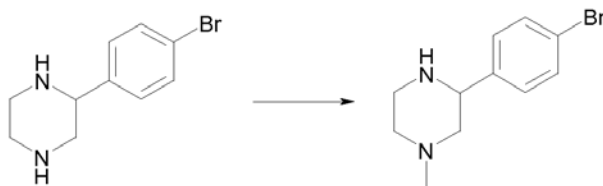
[0270] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-[(S)-1-(2-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-პიპერიდინ-2-ილ]-ფენილ)-აკრილამიდს იღებენ (85, 0.04 გ, 0.102 მმოლი, გამოსავალი 68%) ყვითელი მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 391.2(M+1).

მაგალითი 99: (E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[(S)-1-(2-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-აზეპან-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდის (86) მიღება

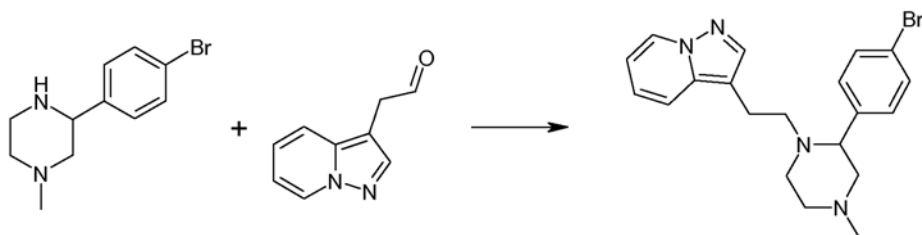
[0271] მაგალითში 3 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-{4-[(S)-1-(2-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-აზეპან-2-ილ]-ფენილ}-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.042 გ, 0.104 მმოლი) იღებენ პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-აცეტალდეჰიდიდან და (E)-3-[(S)-4-აზეპან-2-ილ-ფენილ]-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერიდან, ყვითელი ზეთის სახით, გამოსავალი 22%.

[0272] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-[(S)-1-(2-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-აზეპან-2-ილ]-ფენილ)-აკრილამიდს იღებენ (86, 0.021 გ, 0.052 მმოლი, გამოსავალი 50%) ყვითელი ზეთის სახით. LCMS (m/z): 405.2(M+1).

მაგალითი 100: ფენილ-პიპერაზინის ანალოგების სინთეზის ტიპური პროცედურა

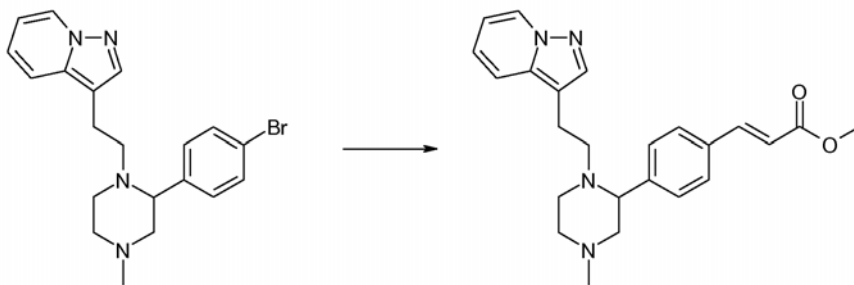


[0273] 2-(4-ბრომფენილ)პიპერაზინის (4.07 გ, 16.0 მმოლი) და ტრიეთილამინის (17 მლ, 122 მმოლი) ცივ ხსნარს აცეტონში (50 მლ) ამატებენ მეთილ იოდიდის ხსნარს (1.4 მლ, 22 მმოლი) აცეტონში (20 მლ), 50 წუთის განმავლობაში და სარეაქციო ნარევს ურევენ 0°C-ზე, 15 წუთი, ათბობენ ოთახის ტემპერატურამდე და ურევენ კიდევ 16 საათი. სარეაქციო ნარევს ფრთხილად ამატებენ ამონიუმის ქლორიდის ნაჯერ ხსნარს (150 მლ) და წვლილავენ ეთილაცეტატით (200 მლ x 3). ორგანულ შრეებს აერთიანებენ, აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ და აკონცენტრირებენ *ვაკუუმში*. ფლემ-ქრომატოგრაფიით სილიკაგელის სვეტზე (ჰეპტანი/ეთილაცეტატი) გასუფთავების შემდეგ, იღებენ 3-(4-ბრომ-ფენილ)-1-მეთილ-პიპერაზინს (1.89 გ, გამოსავალი 46%). LCMS (m/z): 257.00 (M+1).



[0274] 3-(4-ბრომ-ფენილ)-1-მეთილ-პიპერაზინის (1.0 გ, 3.92 მმოლი), პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-აცეტალდეჰიდის (753 მგ, 4.70 მმოლი) და ძმარმუავას (1.2 მგ) ტეტრაჰიდროფურანში (15 მლ) ხსნარს ამატებენ ნატრიუმის ტრიაცეტოოქსიბორჰიდრიდს (1.92 გ, 8.62 მმოლი). მიღებულ ნარევს ურევენ ოთახის ტემპერატურაზე, 4 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევს აზავენ ეთილაცეტატით, რეცხავენ ნატრიუმის ბიკარბონატის ნაჯერი წყალხსნარით, ნატრიუმის ქლორიდის ნაჯერი წყალხსნარით, აშრობენ

მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ და აკონცენტრირებენ ვაკუუმში. ფლუმ-ქრომატოგრაფიით სილიკაგელის სვეტზე (ჰეპტანი/ეთილაცეტატი) გასუფთავების შემდეგ, იღებენ 3-{2-[2-(4-ბრომ-ფენილ)-4-მეთილ-პიპერაზინ-1-ილ]-ეთილ}-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინის (786 მგ, გამოსავალი 50%). LCMS (m/z): 401.00 (M+1).



[0275] 3-{2-[2-(4-ბრომ-ფენილ)-4-მეთილ-პიპერაზინ-1-ილ]-ეთილ}-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინის (1.0 გ, 2.49 მმოლი), მეთილ აკრილატის (0.458 მლ, 4.98 მმოლი), N-მეთილდიციკლოპექსილამინის (584 მგ, 2.99 მმოლი), ტრი-(*მესამ* ბუტილ)ფოსფინ-ტეტრაფთორბორატის (28.9 მგ, 0.0997 მმოლი) და $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22.8 მგ, 0.02 მმოლ) ნარევს 1,4-დიოქსანში (10 მლ) აქრევენ აზოტით და აცხელებენ 100°C -ზე, 1 საათის და 135°C -ზე 1 საათის განმავლობაში, მიკროტალღური დასხივების პირობებში. სარეაქციო ნარევს აცივებენ ოთახის ტემპერატურამდე, ფილტრავენ ცელიტის ბალიშში და აკონცენტრირებენ ვაკუუმში. ფლუმ-ქრომატოგრაფიით სილიკაგელის სვეტზე (ჰეპტანი/ეთილაცეტატი) გასუფთავების შემდეგ, იღებენ (E)-3-{4-[4-მეთილ-1-(2-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-პიპერაზინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.978 გ, გამოსავალი 97%). LCMS (m/z): 405.30 (M+1).

მაგალითი 101: 3-[4-((E)-2-ჰიდროქსიკარბამოილ-ვინილ)-ფენილ]-4-[2-(2-მეთილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიპერაზინ-1-კარბონმჟავა *მესამ*ბუტილის რთული ეთერის (87) მიღება

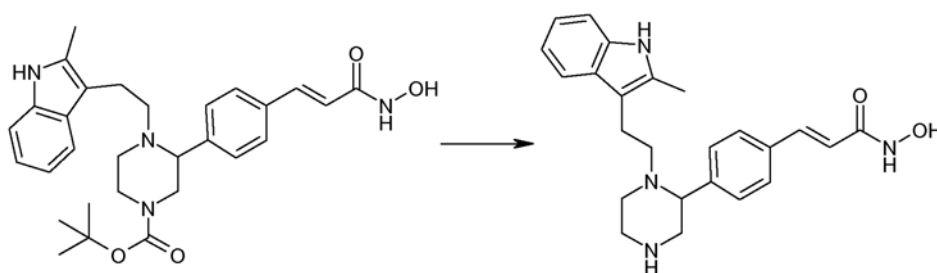
[0276] მაგალითში 100 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, იღებენ 3-[4-((E)-2-მეთოქსიკარბონილ-ვინილ)-ფენილ]-4-[2-(2-მეთილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიპერაზინ-1-კარბონმჟავა *მესამ*ბუტილის რთულ ეთერს. LCMS (m/z): 504.32 (M+1).

[0277] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, 3-[4-((E)-2-ჰიდროქსიკარბამოილ-ვინილ)-ფენილ]-4-[2-(2-მეთილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიპერაზინ-1-კარბონმჟავა მესამბუტილის რთულ ეთერს (87, 65 მგ, 57%) იღებენ 3-[4-((E)-2-მეთოქსიკარბონილ-ვინილ)-ფენილ]-4-[2-(2-მეთილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიპერაზინ-1-კარბონმჟავა მესამბუტილის რთული ეთერიდან (113 მგ). LCMS (m/z): 505.3 (M+1).

მაგალითი 102: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{4-მეთილ-1-[2-(2-მეთილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიპერაზინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდის მიღება (88)

[0278] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{4-მეთილ-1-[2-(2-მეთილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიპერაზინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდს (88, 51 მგ, 65%) იღებენ (E)-3-{4-[4-მეთილ-1-(2-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიპერაზინ-2-ილ}-ფენილ}-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერიდან (78 მგ). LCMS (m/z): 419.3 (M+1).

მაგალითი 103: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{1-[2-(2-მეთილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიპერაზინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდის მიღება (89)



[0279] 3-[4-((E)-2-ჰიდროქსი-კარბამოილ-ვინილ)-ფენილ]-4-[2-(2-მეთილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიპერაზინ-1-კარბონმჟავა მესამბუტილის რთული ეთერის (55.8 მგ, 0.111 მმოლი) ხსნარს დიოქსანში (5 მლ) არეაგირებენ მარილმჟავას ხსნართან დიოქსანში (0.03 მლ, 4 M) და მიღებულ ნარევს ურევვენ ოთახის ტემპერატურაზე. ყავისფერ ნალექს აგროვებენ და ხსნიან წყალში. წყალხსნარს რეცხავენ დიეთილეთერით, აკონცენტრირებენ და იღებენ (E)-N-

ჰიდროქსი-3-(4-{1-[2-(2-მეთილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიპერაზინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდს (89, 49 მგ, გამოსავალი 99%). LCMS (m/z): 405.1 (M+1).

მაგალითი 104: (E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[4-მეთილ-1-(2-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-პიპერაზინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდის მიღება(90)

[0280] მაგალითში 100 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, იღებენ (E)-3-{4-[4-მეთილ-1-(2-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-პიპერაზინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდს მეთილის რთულ ეთერს LCMS (m/z): 405.23 (M+1).

[0281] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[4-მეთილ-1-(2-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-პიპერაზინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდს (90, 32 მგ, 65%) იღებენ (E)-3-{4-[4-მეთილ-1-(2-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-პიპერაზინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდს მეთილის რთულ ეთერს (50 მგ). LCMS (m/z): 406.22 (M+1).

მაგალითი 105: (E)-3-{3-ფთორ-4-[(S)-1-(2-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (91) მიღება

[0282] მაგალითში 3 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-{3-ფთორ-4-[(S)-1-(2-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდს მეთილის რთულ ეთერს (0.07 გ, 0.178 მმოლი, გამოსავალი 18%) იღებენ პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-აცეტალდეჰიდისა და (E)-3-((S)-3-ფთორ-4-პიროლიდინ-2-ილ-ფენილ)-აკრილამიდს მეთილის რთული ეთერიდან, ყვითელი ზეთის სახით.

[0283] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-{3-ფთორ-4-[(S)-1-(2-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს (91, 0.029 გ, 0.074 მმოლ, გამოსავალი 66%) იღებენ ყვითელი მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 394.9(M+1).

მაგალითი 106: (E)-3-{3-ქლორ-4-[(S)-1-(2-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (92) მიღება

[0284] მაგალითში 3 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-{3-ქლორ-4-[(S)-1-(2-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.045 გ, 0.083 მმოლი) იღებენ პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-აცეტალდეჰიდისა და (E)-3-((S)-3-ქლორ-4-პიროლიდინ-2-ილ-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერიდან, ყვითელი ზეთის სახით, გამოსავალი 18%.

[0285] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, იღებენ (E)-3-{3-ქლორ-4-[(S)-1-(2-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს (92, 0.033 გ, 0.08 მმოლი, გამოსავალი 73%) მოთეთრო მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 411.1 (M+1).

მაგალითი 107: (E)-3-{2-ფთორ-4-[(S)-1-(2-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (93) მიღება

[0286] მაგალითში 3 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-{2-ფთორ-4-[(S)-1-(2-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.123 გ, 0.313 მმოლი, გამოსავალი 26%) იღებენ პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-აცეტალდეჰიდისა და (E)-3-((S)-2-ფთორ-4-პიროლიდინ-2-ილ-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერიდან, ყვითელი ზეთის სახით.

[0287] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-{2-ფთორ-4-[(S)-1-(2-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს (93, 0.073 გ, 0.198 მმოლი, გამოსავალი 63%) იღებენ ყვითელი ზეთის სახით. LCMS (m/z): 395.0 (M+1).

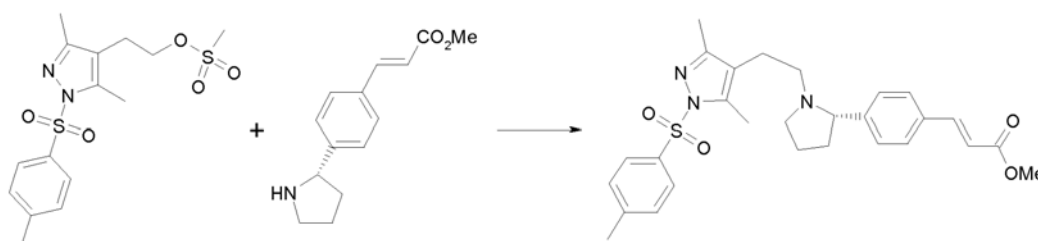
მაგალითი 108: (E)-3-{3,5-დიფთორ-4-[(S)-1-(2-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (94) მიღება

[0288] მაგალითში 3 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-{3,5-დიფთორ-4-[(S)-1-(2-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.082 გ, 0.199 მმოლი) იღებენ

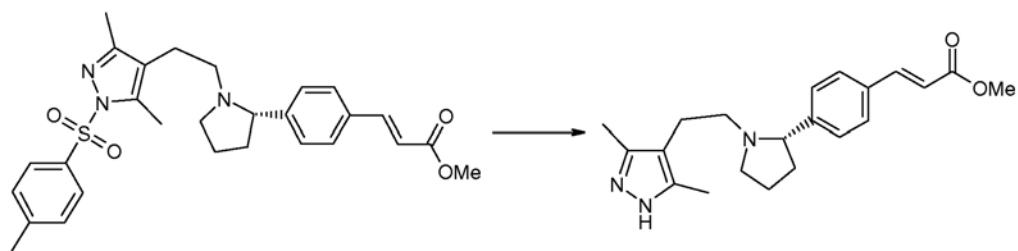
პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-აცეტალდეჰიდსა და (E)-3-((S)-3,5-დიფთორ-4-პიროლიდინ-2-ილ-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერიდან, უფერო მყარი ნივთიერების სახით, გამოსავალი 24%.

[0289] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-{3,5-დიფთორ-4-[(S)-1-(2-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს (**94**, 0.055 გ, 0.133 მმოლი, გამოსავალი 57%) იღებენ ყვითელი მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 413.0 (M+1).

მაგალითი 109: (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3,5-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (95**) მიღება**



[0290] მეთანსულფონმჟავა 2-[3,5-დიმეთილ-1-(ტოლუოლ-4-სულფონილ)-1H-პირაზოლ-4-ილ]-ეთილის რთულ ეთერის (600 მგ, 1.61 მმოლი) და (E)-3-((S)-4-პიროლიდინ-2-ილ-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერის (317 მგ, 1.37 მმოლი) ნარევის, 10 მლ აცეტონიტრილ-N,N-დიმეთილაცეტამიდში (3 : 1 მოც%) ამატებენ კალიუმის კარბონატს (334 მგ, 2.42 მმოლი). ახდენენ ნარევის მიკროტალღურ დასხივებას, 15 წუთის განმავლობაში და ნედლ ნარევის ფილტრავენ ცელიტის ბალიშში, რომელსაც რეცხავენ დიქლორმეთანით. კომბინირებულ ფილტრატებს ნაწილობრივ აკონცენტრირებენ და ანაწილებენ ეთილაცეტატისა და ამონიუმის ქლორიდის წყალხსნარს შორის. ორგანულ შრეს სამჯერ რეცხავენ ერთიდაიგივე მარილის ხსნარით, რომელსაც ერთხელ წვლილავენ შექცევითად. კომბინირებულ ორგანულ შრეებს აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, აკონცენტრირებენ ვაკუუმში და იღებენ ყვითელ ზეთს, რომელსაც ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელის სვეტზე (0-50% ეთილაცეტატი ჰეპტანში) და იღებენ ((E)-3-[4-((S)-1-{2-[3,5-დიმეთილ-1-(ტოლუოლ-4-სულფონილ)-1H-პირაზოლ-4-ილ]-ეთილ}-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (423 მგ, 0.833 მმოლი, გამოსავალი 52%), უფერო მყარი ნივთიერების სახით.



[0291] (E)-3-[4-((S)-1-{2-[3,5-დიმეთილ-1-(ტოლუოლ-4-სულფონილ)-1H-პირაზოლ-4-ილ]-ეთილ}-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერის ხსნარს (200 მგ, 0.394 მმოლი) მეთანოლში (10 მლ) ამატებენ ნატრიუმის მეთოქსიდს მეთანოლში (25 მას%, 1.0 მლ). ახდენენ ნარევის მიკროტალღურ დასხივებას, 10 წუთის განმავლობაში, ანეიტრალბენ 1 N HCl-ით და აკონცენტრირებენ *ვაკუუმში*. დარჩენილ წყლიან შრეს წვლილავენ ეთილაცეტატით და დიქლორმეთანით. ორგანულ ექსტრაქტებს აერთიანებენ, აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, აკონცენტრირებენ *ვაკუუმში* და იღებენ (E)-3-[4-((S)-1-[2-(3,5-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილმჟავა მეთილის ეთერს, ნედლი ყვითელი ზეთის სახით (126 მგ), რომელსაც პირდაპირ იყენებენ შემდეგ საფეხურზე.

[0292] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, იღებენ (E)-3-[4-((S)-1-[2-(3,5-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს იღებენ (95, 26 მგ, 0.073 მმოლი, გამოსავალი 30%), მოთეთრო მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 355.3 (M+1). ¹H ბმრ (400 მჰც, DMSO-(d₆) δ 11.82 (br. s., 1 H), 10.73 (s, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 7.44 (m, 3 H), 7.29 (d, J=7.5 ჰც, 2 H), 6.42 (d, J=16.1 ჰც, 1 H), 3.36 (m, 4 H), 2.41 (m, 2 H), 2.30 (m, 2 H), 2.09 (m, 2 H), 1.94 (s, 6 H), 1.81 (m, 2 H). ¹³C ბმრ (101 მჰც, DMSO-d₆) δ 162.72, 145.58, 138.10, 133.26, 127.49, 127.31, 118.23, 112.32, 68.52, 54.39, 52.87, 34.63, 22.12. HRMS გამოთვლილი C₂₀H₂₆N₄O₂ [M + 1]⁺ 355.2134, ნაპოვნი 355.2128.

მაგალითი 110: (E)-3-[4-((S)-1-[2-(1-ეთილ-3,5-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (96) მიღება

[0293] მაგალითში 4 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-[4-((S)-1-[2-(1-ეთილ-3,5-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (37 მგ, 0.102 მმოლი, გამოსავალი 61%)

იღებენ მეთანსულფონმუჟა 2-(1-ეთილ-3,5-დიმეთილ-1-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილის
 რთული ეთერიდან (53 მგ, 0.194 მმოლი, 90% სუფთა), ყვითელი ზეთის სახით.

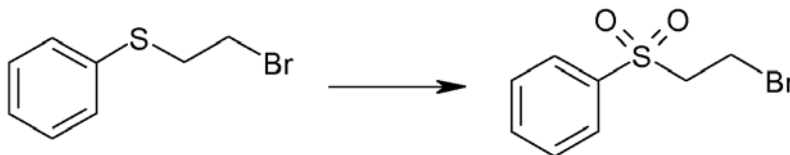
[0294] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-((S)-1-
 [2-(1-ეთილ-3,5-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-
 ჰიდროქსი-აკრილამიდს (96, 42 მგ, 0.110 მმოლი, გამოსავალი 65%) იღებენ ბაცი
 ყვითელი მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 383.3 (M+1).

**მაგალითი 111: (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-ბუტილ-3,5-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-
 ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (97) მიღება**

[0295] მაგალითში 4 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-((S)-1-
 [2-(1-ბუტილ-3,5-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-
 აკრილმუჟა მეთილის რთულ ეთერს (78 მგ, 0.190 მმოლი) იღებენ
 მეთანსულფონმუჟა 2-(1-ბუტილ-3,5-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილის
 რთული ეთერიდან (206 მგ, 0.751 მმოლი, გამოსავალი 25%), ყვითელი ზეთის
 სახით.

[0296] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-((S)-1-
 [2-(1-ბუტილ-3,5-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-
 N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს იღებენ (97, 73 მგ, 0.178 მმოლი, გამოგონება 74%)
 თეთრი მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 411.4 (M+1).

**მაგალითი 112: (E)-3-{4-[(S)-1-(2-ბენზოლსულფონილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-
 ფენილ}-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (98) მიღება**



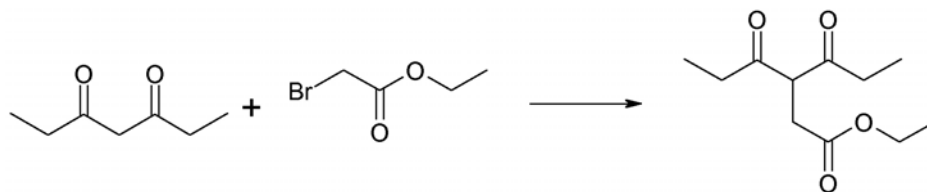
[0297] (2-ბრომ-ეთილსულფანილ)-ბენზოლის (273 მგ, 1.26 მმოლი) და 3-
 ქლორბენზოლკარბოპეროქსიმუჟას (650 მგ, 3.77.მმოლ) ნარეკს მეთილენ
 ქლორიდში (5 მლ) ურევენ ოთახის ტემპერატურაზე, 16 საათის განმავლობაში.
 ამატებენ ნატრიუმის სულფატის ნაჯერ ხსნარს და ნარეკს წვლილავენ
 მეთილენქლორიდით. ორგანულ შრეებს რეცხავენ ნატრიუმის ბიკარბონატის

ნაჯერი ხსნარით, აშრობენ ნატრიუმის სულფატზე, აკონცენტრირებენ ვაკუუმში და იღებენ (2-ბრომ-ეთანსულფონილ)-ბენზოლს (0.24 გ, 76%).

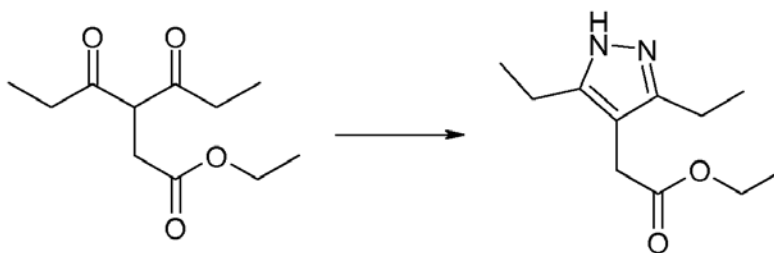
[0298] მაგალითში 4 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-{4-[(S)-1-(2-ბენზოლსულფონილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.31 გ, 0.78 მმოლი, გამოსავალი 90%) იღებენ (2-ბრომ-ეთანსულფონილ)-ბენზოლიდან (0.20 გ, 0.87 მმოლი).

[0299] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-{4-[(S)-1-(2-ბენზოლსულფონილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს იღებენ (98, 0.17 გ, 0.42 მმოლი, გამოსავალი 56%), თეთრი მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 401.1530 (M+1).

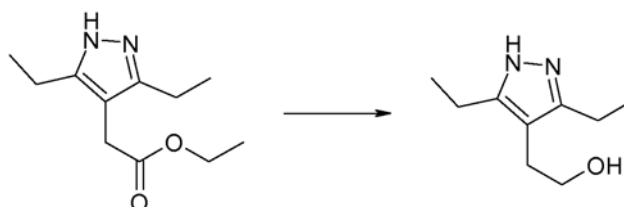
მაგალითი 113: (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3,5-დიეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (99) მიღება



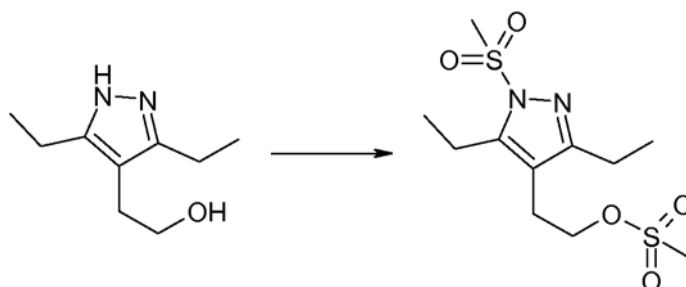
[0300] ნატრიუმის ჰიდრიდის (5.2 გ, 130 მმოლი, 60% მინერალურ ზეთში) სუსპენზიას ტეტრაჰიდროფურანში (100 მლ) 0°C-ზე წვეთწვეთობით ამატებენ ჰეპტან-3,5-დიონის ხსნარს (16.6 გ, 130 მმოლი) ტეტრაჰიდროფურანში (30 მლ). 15 წუთის შემდეგ, ამატებენ ბრომმარმეა ეთილის რთულ ეთერს (14.4 მლ, 130 მმოლი) და სარეაქციო ნარევს ურევენ ოთახის ტემპერატურაზე, 16 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევს ასხამენ ამონიუმის ქლორიდის წყალხსნარში და რამდენჯერმე წვლილავენ ეთილაცეტატით. კომბინირებულ ეთილაცეტატურ შრეებს რეცხავენ წყლით და ნატრიუმის ქლორიდის ნაჯერი წყალხსნარით, აშრობენ ნატრიუმის სულფატზე და აკონცენტრირებენ დაბალ წნევაზე. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელის სვეტზე (0-30% ეთილაცეტატი ჰეპტანში) და იღებენ 4-ოქსო-3-პროპიონილ-კაპრონმჟავა ეთილის რთულ ეთერს (19 გ, 68%), ყვითელი ზეთის სახით.



[0301] 4-ოქსო-3-პროპიონილ-კაპრონმჟავა ეთილის რთული ეთერის (15 გ, 70 მმოლი) და ჰიდრაზინჰიდრატის (3.5 მლ, 71 მმოლი) ნარევს აბსოლუტურ სპირტში (150 მლ) აცხელებენ უკუმაცივრით, 16 საათის განმავლობაში. გამხსნელს აცილებენ დაბალ წნევაზე და ნაშთს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელის სვეტზე (მეთანოლი მეთილენქლორიდში). იღებენ (3,5-დიეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ძმარმჟავა ეთილის რთულ ეთერს, ყვითელი ზეთის სახით (11 გ, 51 მმოლი).



[0302] ლითიუმ ალუმოჰიდრიდს (190 მგ, 4.8 მმოლი) ნელ-ნელა ამატებენ ტეტრაჰიდროფურანს (10 მლ) 0°C-ზე. შემდეგ ნელ-ნელა ამატებენ (3,5-დიეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ძმარმჟავა ეთილის რთულ ეთერს (1.0 გ, 4.8 მმოლი) ტეტრაჰიდროფურანში (5 მლ), აზოტის ატმოსფეროში. სარეაქციო ნარევს ტოვებენ ოთახის ტემპერატურამდე გასათბობად და ურევენ 16 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევის 0°C-მდე გაცივების შემდეგ, ნელ-ნელა ამატებენ წყალს და ურევენ 30 წუთის განმავლობაში, ფილტრავენ სილიკაგელის მოკლე სვეტზე, შემდეგ რეცხავენ ეთილაცეტატით, რასაც მოსდევს 20% მეთანოლი/მეთილენქლორიდით გარეცხვა. ნარევს აკონცენტრირებენ ვაკუუმში და იღებენ 2-(3,5-დიეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთანოლს (0.8 გ, გამოსავალი 100%).



[0303] 2-(3,5-დიეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთანოლის ხსნარს (0.8 გ, 4.8 მმოლი) მეთილენქლორიდში (20 მლ) ამატებენ მეთანსულფონილქლორიდს (0.92 მლ, 12 მმოლი) და ტრიეთილამინს (2.0 მლ, 14 მმოლი). ნარევეს ურევენ ოთახის ტემპერატურაზე, 16 საათის განმავლობაში და პირდაპირ შეაქვთ სილიკაგელის სვეტში. აელუირებენ (მეთილენქლორიდი/ჰეპტანი, შემდეგ ეთილაცეტატი/მეთილენქლორიდი) და იღებენ მეთანსულფონმუავა 2-(3, 5-დიეთილ-1-მეთანსულფონილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილის რთულ ეთერს (940 მგ, გამოსავალი 41%).

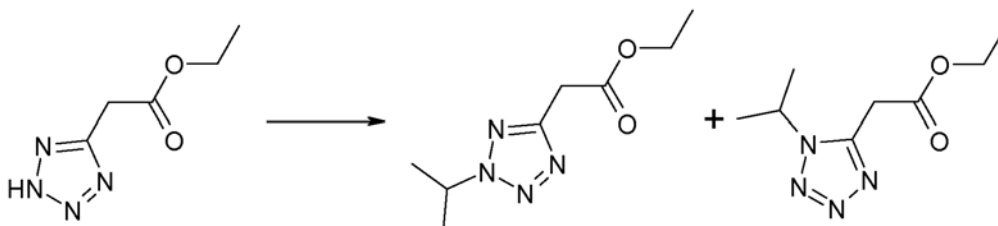
[0304] მაგალითში 4 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, ((E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-დიეთილ-1-მეთანსულფონილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს (0.18 გ, 0.31 მმოლი) იღებენ მეთანსულფონმუავა 2-(3,5-დიეთილ-1-მეთანსულფონილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილის რთული ეთერიდან (940 მგ, 1.94 მმოლი), 16% გამოსავალით.

[0305] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-დიეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს (99, 55 მგ, 0.14 მმოლი, გამოსავალი 46%) იღებენ თეთრი მყარი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 383.2 (M+1).

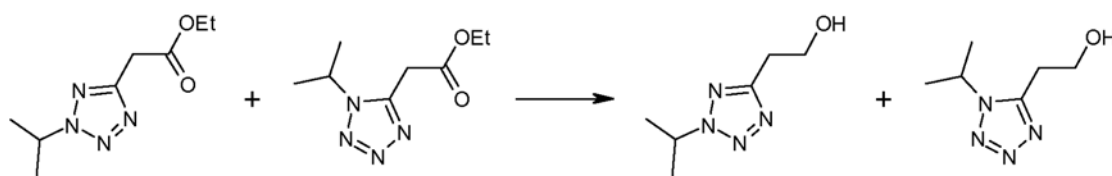
მაგალითი 114: (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3-მესამბუტილ-5-მეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (100) მიღება

[0306] მაგალითებში 113 და 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, იღებენ (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3-მესამბუტილ-5-მეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს (100). LCMS (m/z): 397.3 (M+1).

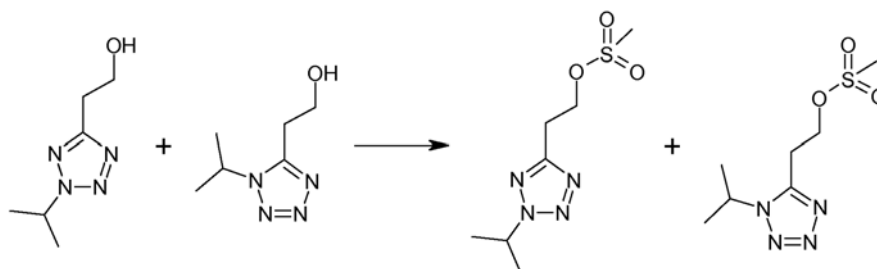
მაგალითი 115: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(2-იზოპროპილ-2H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდის (101) მიღება



[0307] (2H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ძმარმჟავა ეთილის ეთერის ხსნარს (2.0 გ, 13 მმოლი) დიმეთილფორმამიდში (5 მლ) ამატებენ 2-იოდ-პროპანს (11 გ, 64 მმოლი) და ნატრიუმის ჰიდროქსიდს (2.6 გ, 64 მმოლი). ხსნარს ურევინებენ ოთახის ტემპერატურაზე, 2 საათის განმავლობაში. ამატებენ ყინულოვან წყალს და ხსნარს რამდენჯერმე წვლილავენ ეთილაცეტატით. კომბინირებულ ორგანულ შრეებს რეცხავენ ნატრიუმის ქლორიდის ნაჯერი წყალხსნარით, აშრობენ ნატრიუმის სულფატზე, ფილტრავენ და აკონცენტრირებენ ვაკუუმში. ნაშთს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელის სვეტზე და იღებენ (2-იზოპროპილ-2H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ძმარმჟავა ეთილის რთული ეთერის და (1-იზოპროპილ-1H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ძმარმჟავა ეთილის რთული ეთერის ნარევს (2 გ, გამოსავალი 79%).



[0308] ლითიუმ ალუმოჰიდრიდს (2.1 გ, 10 მმოლი) ნელ-ნელა ამატებენ ტეტრაჰიდროფურანს (30 მლ) 0°C-ზე. შემდეგ, აზოტის ატმოსფეროში ნელ-ნელა ამატებენ (2-იზოპროპილ-2H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ძმარმჟავა ეთილის რთული ეთერის და (1-იზოპროპილ-1H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ძმარმჟავა ეთილის რთული ეთერის (2 გ, 10 მმოლი) ნარევს ტეტრაჰიდროფურანში (20 მლ). სარეაქციო ნარევს ტოვებენ ოთახის ტემპერატურამდე გასათბობად და ურევინებენ 16 საათის განმავლობაში. მიღებული ნარევის 0°C-მდე გაცივების შემდეგ, ნელ-ნელა ამატებენ წყალს (0.3 მლ) და ურევინებენ 30 წუთის განმავლობაში, ფილტრავენ სილიკაგელის მოკლე სვეტზე, რომელსაც რეცხავენ ეთილაცეტატით, რასაც მოსდევს 20% მეთანოლი/მეთილენქლორიდით გარეცხვა. ნარევს აკონცენტრირებენ ვაკუუმში და იღებენ 2-(2-იზოპროპილ-2H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთანოლს და 2-(1-იზოპროპილ-1H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთანოლს (1.5 გ, გამოსავალი 95%).



[0309] 2-(2-იზოპროპილ-2H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთანოლის და 2-(1-იზოპროპილ-1H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთანოლის (1.5 გ, 9.6 მმოლი) ნარეკს მეთილენქლორიდში (40 მლ) ამატებენ მეთანსულფონილქლორიდს (0.82 მლ, 11 მმოლი) და ტრიეთილამინს (2.67 მლ, 19.2 მმოლი). ხსნარს ურევენ ოთახის ტემპერატურაზე, 6 საათის განმავლობაში, შემდეგ, ტვირთავენ სილიკაგელის სვეტში და აელუირებენ მეთილენქლორიდი/ჰექსანის და შემდეგ, ეთილ აცეტატი/მეთილენქლორიდის გამოყენებით. იღებენ მეთანსულფონმჟავა 2-(2-იზოპროპილ-2H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთილის რთულ ეთერს (370 მგ, გამოსავალი 17%) და მეთანსულფონმჟავა 2-(1-იზოპროპილ-1H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთილის რთულ ეთერს (80 მგ, გამოსავალი 4%).

[0310] მაგალითში 4 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-იზოპროპილ-2H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.20 გ, 0.85 მმოლი, გამოსავალი 88%) იღებენ მეთანსულფონმჟავა 2-(2-იზოპროპილ-2H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთილის რთული ეთერიდან (0.36 გ, 0.75 მმოლი).

[0311] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(2-იზოპროპილ-2H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდს (101, 0.19 გ, 0.38 მმოლი, გამოსავალი 54%) იღებენ მყარი თეთრი ნივთიერების სახით. LCMS (m/z): 371.2180 (M+1).

მაგალითი 116: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(1-იზოპროპილ-1H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდის (102) მიღება

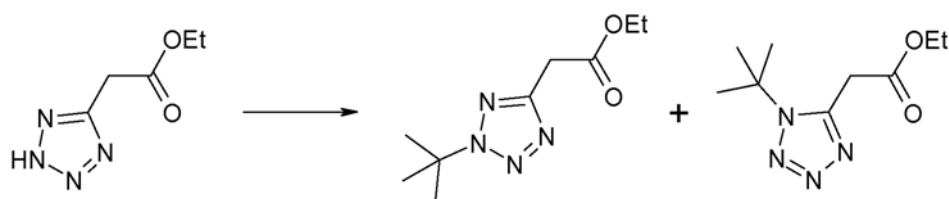
[0312] მაგალითებში 115, 4 და 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(1-იზოპროპილ-1H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდს (102) იღებენ (E)-3-((S)-4-პიროლიდინ-2-ილ-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერიდან და 2-(1-იზოპროპილ-1H-

ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთილის რთული ეთერიდან. LCMS (m/z): 371.2183 (M+1).

მაგალითი 117: (E)-N-ჰიდროქსი-3-[4-{2-[2-(3,3,3-ტრიფთორ-პროპილ)-2H-ტეტრაზოლ-5-ილ]-ეთილ}-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ]-აკრილამიდის (103) მიღება

[0313] მაგალითებში 115, 4 და 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-N-ჰიდროქსი-3-[4-(1-{2-[2-(3,3,3-ტრიფთორ-პროპილ)-2H-ტეტრაზოლ-5-ილ]-ეთილ}-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილამიდს (103) იღებენ (E)-3-((S)-4-პიროლიდინ-2-ილ-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერიდან და 3-ბრომ-1,1,1-ტრიფთორ-პროპანიდან. LCMS (m/z): 425.1912 (M+1).

მაგალითი 118: (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(2-მესამბუტილ-2H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (104) მიღება



[0314] (2H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-მმარმჟავა ეთილის რთული ეთერის (2.0 გ, 13 მმოლი) ხსნარს 2-მეთილ-პროპან-2-ოლში (2.6 მლ) და ტრიფთორმმარმჟავაში (6 მლ) ამატებენ კონცენტრირებულ გოგირდმჟავას (0.35 მლ, 6.4 მმოლი) და სარეაქციო ნარევს ურევენ ოთახის ტემპერატურაზე, 12 საათის განმავლობაში. ამატებენ ეთილაცეტატს და ხსნარს ანეიტრალებენ ნატრიუმის ჰიდროქსიდის წყალხსნარის დამატებით (2 N). ხსნარს რამდენჯერმე წვლილავენ ეთილაცეტატით და ორგანულ შრეებს აერთიანებენ, აშრობენ ნატრიუმის სულფატზე, ფილტრავენ და აკონცენტრირებენ *ვაკუუმში*. ნაშთს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელის სვეტზე და იღებენ (2-მესამბუტილ-2H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-მმარმჟავა ეთილის რთულ ეთერს (2.0 გ, გამოსავალი 52%).

[0315] მაგალითებში 3 და 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(2-მესამბუტილ-2H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს (104) იღებენ (E)-3-((S)-4-პიროლიდინ-2-ილ-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერიდან და (2-მესამბუტილ-2H-

ტეტრაზოლ-5-ილ)-მმარმუავა ეთილის რთული ეთერიდან. LCMS (m/z): 385.2334 (M+1).

მაგალითი 119: (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-ციკლობუტილ-2H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (105) მიღება

[0316] მაგალითებში 115, 4 და 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-ციკლობუტილ-2H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს (105) იღებენ (E)-3-((S)-4-პიროლიდინ-2-ილ-ფენილ)-აკრილმუავა მეთილის რთული ეთერიდან და ბრომ-ციკლობუტანიდან. LCMS (m/z): 383.2200 (M+1).

მაგალითი 120: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-{2-[2-(4-ნიტრო-ფენილ)-2H-ტეტრაზოლ-5-ილ]-ეთილ}-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდის (106) მიღება

[0317] მაგალითებში 115, 4 და 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-{2-[2-(4-ნიტრო-ფენილ)-2H-ტეტრაზოლ-5-ილ]-ეთილ}-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდს იღებენ (E)-3-((S)-4-პიროლიდინ-2-ილ-ფენილ)-აკრილმუავა მეთილის რთული ეთერიდან და 1-ფთორ-4-ნიტრო-ბენზოლიდან. LCMS (m/z): 450.1881 (M+1).

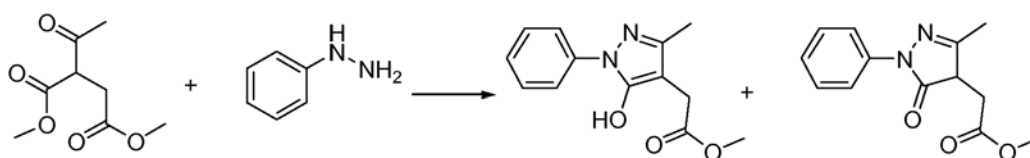
მაგალითი 121: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-{2-[1-(4-ნიტრო-ფენილ)-1H-ტეტრაზოლ-5-ილ]-ეთილ}-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდის (107) მიღება

[0318] მაგალითებში 115, 4 და 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-{2-[1-(4-ნიტრო-ფენილ)-1H-ტეტრაზოლ-5-ილ]-ეთილ}-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდს (107) იღებენ (E)-3-((S)-4-პიროლიდინ-2-ილ-ფენილ)-აკრილმუავა მეთილის რთული ეთერიდან და 1-ფთორ-4-ნიტრო-ბენზოლიდან. LCMS (m/z): 450.1891 (M+1).

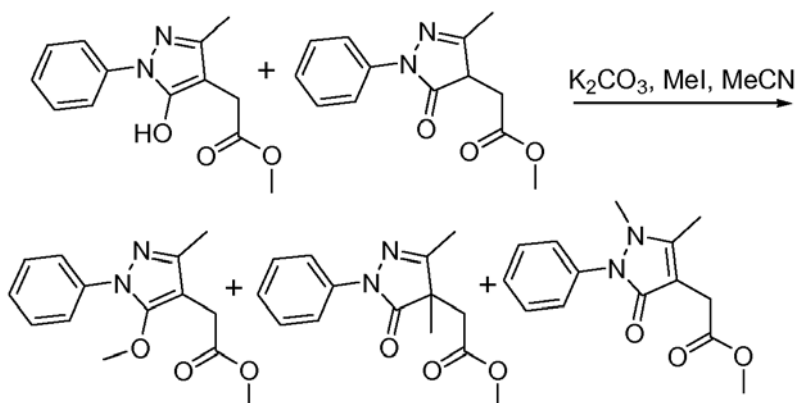
მაგალითი 122: (E)-3-(4-((S)-1-[2-(5-მესამბუტილ-1H-[1,2,3]ტრიაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (108) მიღება

[0319] მაგალითებში 4 და 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(5-მესამბუტილ-1H-[1,2,3]ტრიაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს (108) იღებენ (E)-3-((S)-4-პიროლიდინ-2-ილ-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთული ეთერიდან.

მაგალითი 123: (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1,5-დიმეთილ-3-ოქსო-2-ფენილ-2,3-დიჰიდრო-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (116) მიღება

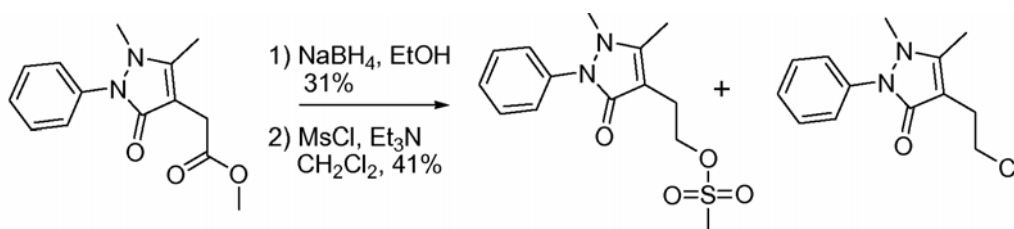


[0320] ფენილჰიდრაზინს (5.2 მლ, 50 მმოლი) ამატებენ აცეტილსუქცინატის ხსნარს (8.1 მლ, 50 მმოლი) ტოლუოლში (80 მლ) და ნარევს აცხელებენ უკუმაცივრით დინ-სტარკის წყლის გაყოფის აპარატში, 8 საათის განმავლობაში. გაცივებით წარმოქმნილ ნალექს აგროვებენ, რეცხავენ და იღებენ (5-ჰიდროქსი-3-მეთილ-1-ფენილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-მმარმჟავა მეთილის რთული ეთერის და (3-მეთილ-5-ოქსო-1-ფენილ-4,5-დიჰიდრო-1H-პირაზოლ-4-ილ)-მმარმჟავა მეთილის რთული ეთერის იზომერების ნარევს, გამოსავლით 91% (11.7 გ). LCMS 247.2 (M+ 1).



[0321] (5-ჰიდროქსი-3-მეთილ-1-ფენილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-მმარმჟავა მეთილის რთული ეთერის და (3-მეთილ-5-ოქსო-1-ფენილ-4,5-დიჰიდრო-1H-პირაზოლ-4-ილ)-მმარმჟავა მეთილის რთული ეთერის (678 მგ, 2.75 მმოლი),

K₂CO₃-ის (დაქუცმაცებული, 1.45 გ, 10.5 მმოლი) და მეთილიოდიდის (0.7 მლ, 11 მმოლი) ნარევეს აცეტონიტრილში (10 მლ) აცხელებენ უკუმაცივრით 1 საათის განმავლობაში და შემდეგ აცივებენ ოთახის ტემპერატურამდე. სარეაქციო ნარევეს აზავენ წყლით (40 მლ) და წვლილავენ ეთილაცეტატით (3 x 100 mL). კომბინირებულ ორგანულ ფაზებს რეცხავენ მარილწყლით, აშრობენ MgSO₄-ზე, ფილტრავენ და აკონცენტრირებენ ვაკუუმში. ნაშთს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელის სვეტზე და იღებენ (5-მეთოქსი-3-მეთილ-1-ფენილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ძმარმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (86.5 მგ, 12%), (3,4-დიმეთილ-5-ოქსო-1-ფენილ-4,5-დიჰიდრო-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ძმარმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (161 მგ, 22%) და (1,5- დიმეთილ-3-ოქსო-2-ფენილ-2,3-დიჰიდრო-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ძმარმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (417 მგ, 58%). LCMS 261.2 (M+1).



[0322] (1,5-დიმეთილ-3-ოქსო-2-ფენილ-2,3-დიჰიდრო-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ძმარმჟავა მეთილის რთულ ეთერის გაცივებულ (0°C) ხსნარს (122 მგ, 0.479 მმოლი) ეთანოლში (5 მლ) ამატებენ CaCl₂·2H₂O-ს (68.9 მგ, 0.469 მმოლი) და ნატრიუმის ბორჰიდრიდს (37.4 მგ, 0.937 მმოლი). მიღებულ ნარევეს ურევნ ოთახის ტემპერატურაზე, 1 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევეს აზავენ ეთილაცეტატით, რეცხავენ წყლით და მარილწყლით, აშრობენ MgSO₄-ზე, ფილტრავენ და აკონცენტრირებენ ვაკუუმში. ნაშთს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელის სვეტზე და იღებენ 4-(2-ჰიდროქსი-ეთილ)-1,5-დიმეთილ-2-ფენილ-1,2-დიჰიდრო-პირაზოლ-3-ონს (33.7 მგ, გამოსავალი 31%). LCMS 233.3 (M+1).

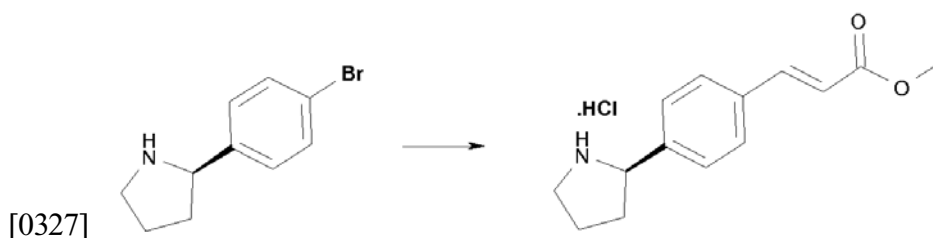
[0323] 4-(2-ჰიდროქსი-ეთილ)-1,5-დიმეთილ-2-ფენილ-1,2-დიჰიდრო-პირაზოლ-3-ონის (700 მგ, 3.01 მმოლი), ტრიეთილამინის (0.84 მლ, 6.0 მმოლი) და მეთილ სულფონილქლორიდის (0.28 მლ, 3.6 მმოლი) ნარევეს დიქლორმეტანში (5.0 მლ) ურევნ ოთახის ტემპერატურაზე, 4 საათის განმავლობაში. სარეაქციო

ნარეკს არეაგირებენ ამონიუმის ქლორიდთან ნაჯერ ხსნართან და წვლილავენ ეთილაცეტატით. კომბინირებულ ორგანულ შრეებს აშრობენ Na_2SO_4 -ზე, ფილტრავენ და აკონცენტრირებენ *ვაკუუმში*. ქრომატოგრაფიით სილიკაგელის სვეტზე გასუფთავების შემდეგ, იღებენ 2-(1,5-დიმეთილ-3-ოქსო-2-ფენილ-2,3-დიჰიდრო-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილის რთულ ეთერს (384 მგ) და 4-(2-ქლორ-ეთილ)-1,5-დიმეთილ-2-ფენილ-1,2-დიჰიდრო-პირაზოლ-3-ონს (310 მგ), საერთო გამოსავლით 41%. LCMS 311.3 (M+1) და LCMS 251.3 (M+1), შესაბამისად.

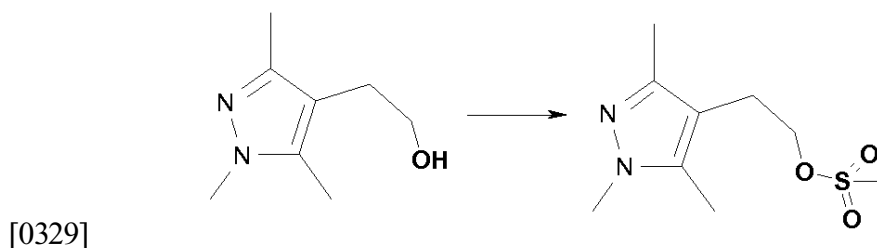
[0324] მაგალითში 4 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, მეთანსულფონმუჟა 2-(1,5-დიმეთილ-3-ოქსო-2-ფენილ-2,3-დიჰიდრო-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილის რთულ ეთერს (384 მგ) და 4-(2-ქლორ-ეთილ)-1,5-დიმეთილ-2-ფენილ-1,2-დიჰიდრო-პირაზოლ-3-ონს (310 მგ) გარდაქმნიან (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1,5-დიმეთილ-3-ოქსო-2-ფენილ-2,3-დიჰიდრო-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილმუჟად (86 მგ, 31%).

[0325] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1,5-დიმეთილ-3-ოქსო-2-ფენილ-2,3-დიჰიდრო-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილმუჟას (100 მგ, 0.224 მმოლი) გარდაქმნიან (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1,5-დიმეთილ-3-ოქსო-2-ფენილ-2,3-დიჰიდრო-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდად (15 მგ, 15%). LCMS 447.5 (M+1).

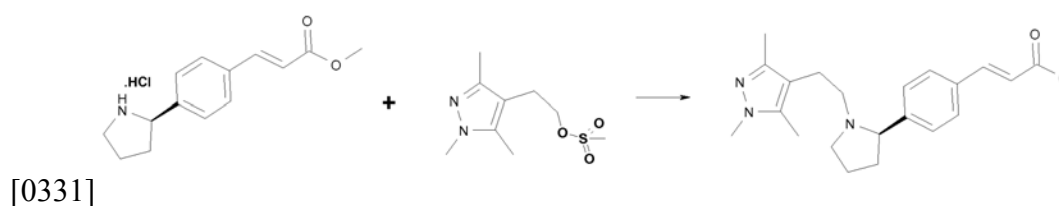
[0326] მაგალითი 124: (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((R)-1-[2-(1,3,5-ტრიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდის (110) მიღება.



[0328] მაგალითში 1 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-((R)-4-პიროლიდინ-2-ილ-ფენილ)-აკრილმუჟა მეთილის რთული ეთერის ჰიდროქლორიდს იღებენ (R)-2-(4-ბრომ-ფენილ)-პიროლიდინიდან.



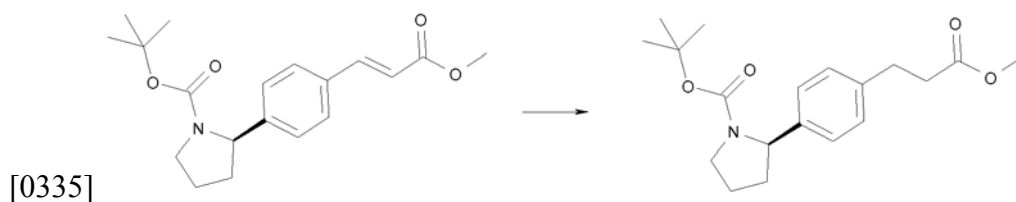
[0330] მაგალითში 113 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, მეთანსულფონმუჟა 2-(1,3,5-ტრიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილის რთულ ეთერს იღებენ 2-(1,3,5-ტრიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთანოლიდან.



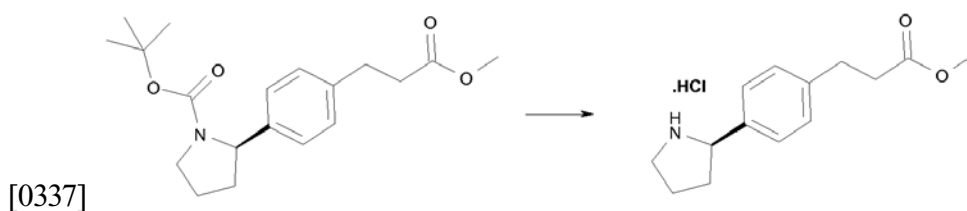
[0332] მაგალითში 4 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-(4-((R)-1-[2-(1,3,5-ტრიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილმუჟა მეთილის რთულ ეთერს იღებენ მეთანსულფონმუჟა 2-(1,3,5-ტრიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილის რთული ეთერიდან და (E)-3-((R)-4-პიროლიდინ-2-ილ-ფენილ)-აკრილმუჟა მეთილის რთული ეთერის ჰიდროქლორიდიდან.

[0333] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((R)-1-[2-(1,3,5-ტრიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდს (110, 0.034 გ, 0.09 მმოლი, გამოსავალი 10%) იღებენ თეთრი მყარი ნივთიერების სახით. LC/MS (m/z): 369.3 (M+1). ¹H-ბმრ(d₆-dmso) δ 8.90 (br s, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.34 (d, 2H); 7.15 (d, 2H); 6.31 (m, 1H); 3.56 (s, 3H); 3.40 (t, 1H); 3.22 (t, 1H); 2.50-2.20 (m, 4H); 2.09 (m, 2H); 1.94 (d, 6H); 1.90 (m, 1H); 1.79 (m, 1H); 1.60 (m, 1H).

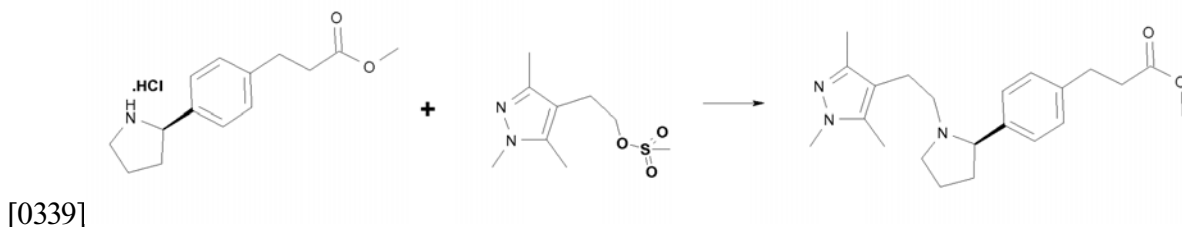
[0334] მაგალითი 125: N-ჰიდროქსი-3-(4-((R)-1-[2-(1,3,5-ტრიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-პროპიონამიდის (111) მიღება.



[0336] (R)-2-[4-((E)-2-მეთოქსიკარბონილ-ვინილ)-ფენილ]-პიროლიდინ-1-კარბონმჟავა მესამ-ბუტილის რთულ ეთერს (2.4გ, 7.242 მმოლი) ხსნიან ეთანოლში (10 მლ) და ამატებენ 10% ტენიან Pd/C. სარეაქციო ნარევეს ათავსებენ წყალბადის ატმოსფეროში, 4 საათის განმავლობაში (პარის აპარატი, 25 პსი), შემდეგ ფილტრავენ ცელიტის ბალიშში და აკონცენტრირებენ მყარ ნივთიერებად. იღებენ (R)-2-[4-(2-მეთოქსიკარბონილ-ეთილ)-ფენილ]-პიროლიდინ-1-კარბონმჟავა მესამ-ბუტილის რთულ ეთერს, უფერო ზეთის სახით (2.4გ, 7.2 მმოლი, გამოსავალი>99%).



[0338] მაგალითში 1c აღწერილი პროცედურების მიხედვით, 3-((R)-4-პიროლიდინ-2-ილ-ფენილ)-პროპიონმჟავა მეთილის რთულ ეთერის ჰიდროქლორიდს იღებენ (R)-2-[4-(2-მეთოქსიკარბონილ-ეთილ)-ფენილ]-პიროლიდინ-1-კარბონმჟავა მესამ-ბუტილის რთული ეთერიდან.



[0340] მაგალითში 4 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, 3-(4-((R)-1-[2-(1,3,5-ტრიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-

პროპიონმჟავა მეთილის რთულ ეთერს იღებენ მეთანსულფონმჟავა 2-(1,3,5-ტრიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილის რთული ეთერიდან და 3-((R)-4-პიროლიდინ-2-ილ-ფენილ)-პროპიონმჟავა მეთილის რთული ეთერის ჰიდროქლორიდიდან.

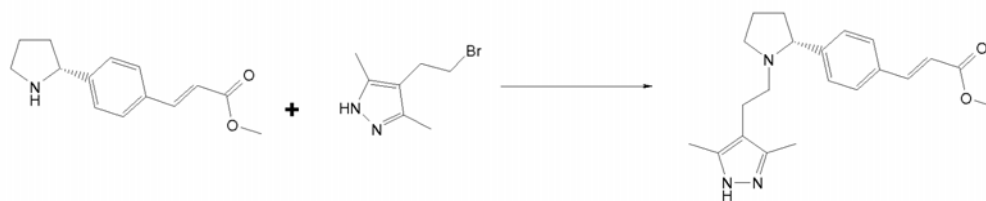
[0341] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, N-ჰიდროქსი-3-(4-((R)-1-[2-(1,3,5-ტრიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-პროპიონამიდს იღებენ (111, 0.07გ, 0.19 მმოლი, გამოსავალი 19%) მყარი თეთრი ნივთიერების სახით. LC/MS (m/z): 371.2 (M+1). ¹H- ბმრ (MeOD) δ 7.17 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.47-3.4 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.88 (t, 2H), 2.52-2.4 (m, 2H), 2.4-2.3 (m, 4H), 2.18-2.07 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.75-1.6 (m, 1H).

[0342] მაგალითი 126: N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(1,3,5-ტრიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-პროპიონამიდის (112) მიღება

[0343] მაგალითში 125 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, იღებენ (S)-2-[4-(2-მეთოქსიკარბონილ-ეთილ)-ფენილ]-პიროლიდინ-1-კარბონმჟავა მესამ-ბუტილის რთულ ეთერს, 3-((S)-4-პიროლიდინ-2-ილ-ფენილ)-პროპიონმჟავა მეთილის რთული ეთერის ჰიდროქლორიდს და 3-(4-((S)-1-[2-(1,3,5-ტრიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-პროპიონმჟავა მეთილის რთულ ეთერს.

[0344] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(1,3,5-ტრიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-პროპიონამიდს (112, 1.15გ, 3.1 მმოლი) იღებენ, თეთრი მყარი ნივთიერების სახით. LC/MS (m/z): 371.0 (M+1). ¹H-ბმრ (CDCl₃) δ 8.2 (br s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.94 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.48-3.42 (m, 1H), 3.18 (t, 1H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.42-2.28 (m, 4H), 2.24-2.15 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.15-2.03 (m, 1H), 1.95-1.78 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.70-1.52 (m, 3H).

[0345] მაგალითი 127: (E)-3-(4-((R)-1-[2-(3,5-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (117) მიღება.



[0346]

[0347] (E)-3-((R)-4-პიროლიდინ-2-ილ-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (697მგ, 3 მმოლი) და 4-(2-ბრომ-ეთილ)-3,5-დიმეთილ-1H-პირაზოლს (734მგ, 3.62 მმოლი) ხსნიან აცეტონიტრილში, ამატებენ კალიუმის კარბონატს (833 მგ, 6 მმოლი) და სარეაქციო ნარევს აცხელებენ 85°C-ზე აზოტის ატმოსფეროში, 14 საათის განმავლობაში. შემდეგ აცივებენ ოთახის ტემპერატურამდე, აზავებენ DCM-ით (20 მლ) და ფილტრავენ ცელიტის ბალიშში. ბალიშს რეცხავენ DCM-ით (30 მლ). ფილტრატს აკონცენტრირებენ 10 მლ-მდე და გადააქვთ სილიკაგელის სვეტზე (EtOAc / ჰექსანი). პროდუქტს აელუირებენ სუფთა EtOAc-ით და კონცენტრირების შემდეგ, იღებენ (E)- 3-(4-((R)-1-[2-(3,5-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს, წებოვანი, ბაცი ყვითელი მყარი ნივთიერების სახით (804მგ, 2.275 მმოლი, 75%).

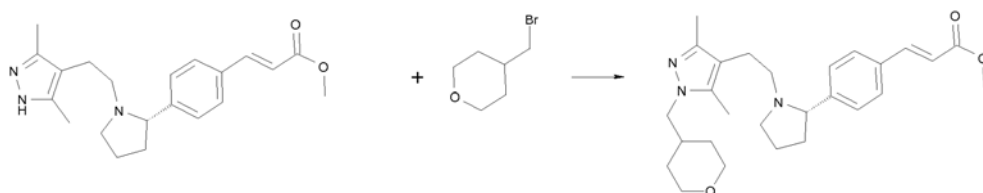
[0348] მაგალითში 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, იღებენ (E)-3-(4-((R)-1-[2-(3,5-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს (**117**, 0.095 გ, 0.27 მმოლი, 24%), თეთრი მყარი ნივთიერების სახით. LC/MS (m/z): 355.0 (M+1). ¹H-ბმრ (MeOD) δ 7.60 (d, 2H); 7.53 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 6.52 (d, 1H), 4.0 (br s, 1H), 3.73 (br s, 1H), 3.1-2.9 (br m, 1H), 2.9-2.75 (br m, 1H), 2.75-2.6 (br m, 2H), 2.6-2.5 (br m, 1H), 2.5-2.33 (br m, 1H), 2.25-2.1 (br m, 3H), 2.04 (s, 6H).

[0349] მაგალითი 128: N-ჰიდროქსი-3-[4-((R)-1-{2-[2-(1-ჰიდროქსი-1-მეთილ-ეთილ)-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ]-ეთილ}-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-პროპიონამიდის მიღება (**120**).

[0350] მაგალითებში 58, 125 და 2 აღწერილი პროცედურების მიხედვით, N-ჰიდროქსი-3-[4-((R)-1-{2-[2-(1-ჰიდროქსი-1-მეთილ-ეთილ)-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ]-ეთილ}-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-პროპიონამიდს იღებენ

თეთრი მყარი ნივთიერების სახით (120, 0.045 მგ, 0.1 მმოლი, გამოსავალი 13%)
LC/MS (m/z): 437.2 (M+1).

მაგალითი 129: (E)-3-[4-((S)-1-{2-[1-(2-ეთილ-4-ჰიდროქსი-ბუტილ)-3,5-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ]-ეთილ}-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდის (109) მიღება



(E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (0.85 გ, 2.4 მმოლი) და კალიუმის ჰიდრიდს (115 მგ, 2.88 მმოლი) 4.0 მლ ტეტრაჰიდროფურანი: დიმეთილ სულფოქსიდში (9:1 მოც%) ამატებენ 4-ბრომმეთილტეტრაჰიდროპირანს (945 მგ, 5.28 მმოლი). ნარეკს ნელ-ნელა ათბობენ ოთახის ტემპერატურამდე და ურევენ აზოტის ატმოსფეროში, 16 საათის განმავლობაში. შემდეგ, ნარეკს აცივებენ ამონიუმის ქლორიდის წყალხსნარით და ამატებენ ეთილაცეტატს. შრეებს ყოფენ და ორგანულ შრეს რეცხავენ წყლიანი ამონიუმის ქლორიდით. წყლიან შრეებს რეცხავენ ეთილაცეტატით და კომბინირებულ ორგანულ ექსტრაქტებს აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე და აკონცენტრირებენ ყვითელ ზეთამდე. ზეთს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელის სვეტზე (100:0 - 0:100 ჰექსანი : ეთილაცეტატი) და იღებენ (E)-3-[4-((S)-1-{2-[3,5-დიმეთილ-1-(ტეტრაჰიდრო-პირან-4-ილმეთილ)-1H-პირაზოლ-4-ილ]-ეთილ}-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილმჟავა მეთილის რთულ ეთერს (160 მგ, 0.35 მმოლი, გამოსავალი 14%), ყვითელი ზეთის სახით. LC/MS (m/z): 452.5 (M+1).

[0351] **მაგალითში 2** აღწერილი პროცედურების მიხედვით, (E)-3-[4-((S)-1-{2-[3,5-დიმეთილ-1-(ტეტრაჰიდრო-პირან-4-ილმეთილ)-1H-პირაზოლ-4-ილ]-ეთილ}-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდს (109, 34 მგ, 0.075 მმოლი, გამოსავალი 28%) იღებენ მოთეთრო მყარი ნივთიერების სახით. LC/MS (m/z): 453.4 (M+1).

მაგალითი 130: HDAC ინჰიბიტორების ანალიზი

[0352] ბაკულოვირუსის დონორ ვექტორს pFB-GSTX3 იყენებენ HDAC პოლიპეპტიდის მაექსპრესირებელი რეკომბინანტული ბაკულოვირუსის გენერირებისთვის. HDAC მაკოდირებელი უბნის შემცველი ტრანსფერულ ვექტორების ტრანსფექციას ასორციელებენ DH10Bac უჯრედულ ხაზში (GIBCO) და თესავენ შერჩევით პლანშეტებზე, აგარიით. კოლონიები, ვირუსულ გენომში (მატარებელ ბაქტერიაში) შერწყმული თანამიმდევრობის ინსერციის გარეშე, ვლინდება ლურჯად. ერთეულ, თეთრ კოლონიებს აგროვებენ და ბაქტერიებიდან პლაზმიდას გასუფთავების პროცედურებით, აიზოლირებენ ვირუსულ DNA-ებს (ბაკმიდა). შემდეგ ახდენენ Sf9 უჯრედების ან Sf21 (ტიპური კულტურების ამერიკული კოლექცია) უჯრედების ტრანსფექციას 25 სმ² კოლბებში ვირუსული DNA-ით, სელფექტინის გამოყენებით.

მცირე რაოდენობის პროტეინების ექსპრესიის განსაზღვრა Sf9 უჯრედებში

[0353] ტრანსფექცირებული უჯრედული კულტურიდან აგროვებენ ვირუსის შემცველ არეს და იყენებენ ინფიცირებისთვის, მათი ტიტრის გაზრდის მიზნით. ორ ეტაპიანი ინფიცირებით მიღებულ ვირუსის შემცველ არეს იყენებენ მცირე რაოდენობის პროტეინის ექსპრესიისთვის. დიდი რაოდენობის პროტეინის ექსპრესიისთვის თესავენ 100 სმ² ქსოვილის კულტურალურ პლანშეტებს 5×10^7 უჯრედით/პლანშეტზე და აინფიცირებენ 1 მლ ვირუსის შემცველი არით (MOI დაახლოებით არის 5). საში დღის შემდეგ, უჯრედებს ფხეკენ პლანშერიდან და აცენტრიფუგებენ 500 ბრ/წთ, 5 წუთის განმავლობაში, 100 სმ²-იანი 10-20 პლანშეტიდან, ახდენენ უჯრედული ნალექის რესუსპენზირებას 50 მლ ლიზისის ყინულოვან ბუფერში ((25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 2 mM EDTA, 1% NP-40, 1 mM DTT, 1 mM P MSF). უჯრედებს ურევვენ ყინულზე 15 წუთის განმავლობაში და შემდეგ აცენტრიფუგებენ 5,000 ბრ/წთ, 20 წუთის განმავლობაში.

GST-ნიშანდებული პროტეინების გასუფთავება

[0354] ცენტრიფუგირების შემდეგ მიღებულ უჯრედების ლიზატს ტვირთავენ გლუტათიონ-სეფაროზას 2 მლ სვეტში (Pharmacia) და სამჯერ რეცხავენ 10 მლ 25 მM tris-HCl, pH 7.5, 2 მM EDTA, 1 მM DTT, 200 მM NaCl. შემდეგ ახდენენ GST-ნიშანდებული პროტეინების ელუირებას 25 მM tris-HCl, pH 7.5, 10 მM აღდგენილი გლუტათიონის, 100 მM NaCl, 1 მM DTT, 10% გლიცერინის 10-ჯერ შეტანით (თითოეული 1 მლ) და აჩერებენ -70°C -ზე.

ფერმენტის აქტიურობის გაზომვა

[0355] HDAC ანალიზს გასუფთავებული GST-HDAC პროტეინით ატარებენ 30 მკლ საბოლოო მოცულობაზე, რომელიც შეიცავს 15 ნგ GST-HDAC პროტეინს, 20 მM tris-HCl, pH 7.5, 1 მM MnCl_2 , 10 მM MgCl_2 , 1 მM DTT, 3 მკგ/მლ პოლი(Glu,Tyr) 4:1, 1% DMSO, 2.0 მკM ATP (γ - ^{33}P)-ATP 0.1 მკკიური). აქტიურობას საზღვრავენ ინჰიბიტორების თანაობისას და მათ გარეშე ანალიზს 96-ფოსოიან პლანშეტებში ატარებენ ქვემოთ აღწერილ პირობებში გარემოს ტემპერატურაზე, 15 წუთის განმავლობაში და ასრულებენ 20 მკლ 125 მM EDTA-ს დამატებით. შემდგომ, 40 მკლ სარეაქციო ნარევი გადააქვთ EMMOBILON-PVDF მემბრანში (Millipore), რომელსაც წინასწარ 5 წუთის განმავლობაში ალბოვენ მეთანოლში, რეცხავენ წყლით, აჩერებენ 5 წუთი 0.5% H_3PO_4 -ში და ათავსებენ ვაკუუმურ მოწყობილობაში, რომელიც არ არის შეერთებული ვაკუუმურ წყაროსთან. ყველა სინჯის იდენტიფიცირების შემდეგ, ვაკუუმს უერთებენ და თითოეულ ფოსოს რეცხავენ 200 მკლ 0.5% H_3PO_4 -ით. მემბრანებს აცილებენ და რეცხავენ შეიკერზე, 1.0% H_3PO_4 -ით და ერთხელ ეთანოლით. მემბრანებს ითვლიან გარემოცველ ტემპერატურაზე გაშრობის შემდეგ, გადააქვთ Packard TopCount 96-ფოსოიან ჩარჩოში და ამატებენ 10 მკლ/ფოსოზე MICROSCINT TM (Packard). IC_{50} მნიშვნელობებს ითვლიან თითოეული ნაერთის პარალელური სინჯების ინჰიბირების პროცენტის ხაზოვანი რეგრესიის ანალიზით, 4 კონცენტრაციაზე (ჩვეულებრივ 0.01, 0.1, 1 და 10 მკლ).

IC_{50} გამოთვლები

საწყისი მონაცემები:	3 x 4 მკლ გაჩერებული ანალიზი IMMOBILON მემბრანაზე, გარეცხვის გარეშე
ფონი (3 ფოსო):	ანალიზი, ფერმენტის ნაცვლად H ₂ O-ს გამოყენებით.
პოზიტიური კონტროლი	ნაერთის ნაცვლად 3% DMSO
რეაქტივების კონტროლი	სარეაქციო ნარევის გარეშე

[0356] თითოეული ნაერთის 4 კონცენტრაციაზე (ჩვეულებრივ, 3- ან 10-ჯერ სერიული გაზავებით, დაწყებული 10 მკM-დან), IC₅₀ მნიშვნელობებს ითვლიან ლოგარითმული რეგრესიის ანალიზით. თითოეულ ექსპერიმენტში, ეტალონური ნაერთით ინჰიბირებას იყენებენ IC₅₀ მნიშვნელობების სტანდარტიზაციისთვის, ეტალონური ინჰიბიტორის საშუალო მნიშვნელობის საფუძველზე:

სტანდარტიზებული IC₅₀=გაზომილი IC₅₀ საშუალო ეტალ.
IC₅₀/გაზომილი ეტალ. IC₅₀

[0357] მაგალითი: ეტალონური ინჰიბიტორი ექსპერიმენტში 0.4 მკM-ით, საშუალო 0.3 მკM,

საცდელი ნაერთი ექსპერიმენტში, 1.0 მკM-ით, სტანდარტიზაცია:
 $0.3/0.4=0.75$ მკM

[0358] მაგალითად, HDAC ცნობილი ინჰიბიტორები ან მისი სინთეზური წარმოებული შეიძლება გამოყენებულ იქნას, როგორც ეტალონური ნაერთები.

[0359] ამ პროტოკოლის გამოყენებით, მოცემული გამოგონების ნაერთები ავლენს IC₅₀ მნიშვნელობებს HDAC ინჰიბირებისთვის, დაახლოებით 0.0003 მკM - დაახლოებით 100 მკM ფარგლებში, დაახლოებით 0.0003 მკM - დაახლოებით 50 მკM ფარგლებში, მაგალითად დაახლოებით 0.0003 მკM - დაახლოებით 2 მკM ან ნაკლების, ფარგლებში.

[0360] ცხრილი 2 აჩვენებს საილუსტრაციო ნაერთების ანალიზის შედეგებს.

ცხრილი 2

ნაერთი №	HDAC-1 IC ₅₀ (ნმ)	HCT116 IC ₅₀ (ნმ)
1	3	1
2	10	50
3	1	1.2
4	10	10
5	6	10
6	2	1.2
7	12	3
8	5	0.9
9	7	0.5
10	3	2
12	4	96
19	3	7
20	3	11
21	8	21
22	7	13
23	19	97
24	8	43
25	5	7
26	7	29
27	6	11
28	25	85
29	8	40
30	14	46
31	5	67
33	5	39
34	21	77
35	5	9
36	10	40

ნაერთი №	HDAC-1 IC ₅₀ (ნმ)	HCT116 IC ₅₀ (ნმ)
40	9	42
41	7	48
42	32	53
43	1	1.1
44	0.6	0.38
45	2.4	8
46	3	0.6
47	1	0.35
48	2	3
49	3	3
50	1	0.4
51	1.2	4
52	2.7	4.3
53	0.9	1
54	3	4
55	2	1.1
56	1.7	5
57	1.4	1
58	7	36
59	8	35
60	1.8	4
61	7	8
62	2	2
63	42	180
64	62	190
65	35	180
66	28	61
67	17	39

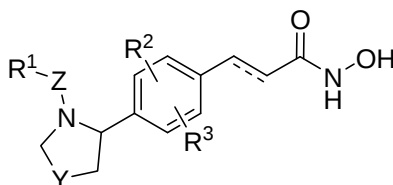
ნაერთი №	HDAC-1 IC ₅₀ (ნმ)	HCT116 IC ₅₀ (ნმ)
68	40	160
69	25	170
70	30	96
71	55	110
72	19	31
73	71	230
76	31	210
77	25	110
78	22	120
79	6	43
81	67	230
85	4	9
86	10	42
87	35	58
88	9	24
89	7	200
90	8	34
91	4	2
92	4	3
93	1.4	1.1
94	1.4	5
95	1.6	3
96	1.7	2

ნაერთი №	HDAC-1 IC ₅₀ (ნმ)	HCT116 IC ₅₀ (ნმ)
97	1.7	1.7
98	36	50
99	0.8	1.4
100	1	0.5
101	58	160
102	25	32
104	42	360
105	120	160
106	67	180
107	170	540
108	7	10
109	3.2	
110	100	180
112	10	30
113	75	
115	25	32
116	20	49
117	12	
119	155	
120	75	510
121	31	180

[0361] როგორც სპეციალისტები აღიარებენ, მრავალრიცხოვანი ცვლილებები და მოდიფიკაციები შეიძლება განხორციელდეს ზემოაღწერილ მეცნიერების სწავლების განხორციელებებში მათი არსის უარყოფის გარეშე. დადგენილია, რომ ყველა ეს ვარიაციები ეთანადება აღნიშნული სწავლების მოცულობას.

გამოგონების ფორმულა

1. ნაერთი, ფორმულით I:



I;

ან მისი ფარმაცევტულად მისაღები მარილი,

სადაც:

--- არის a) ერთმაგი ბმა ან b) ორმაგი ბმა;

Y და Z დამოუკიდებლად არის a) -L-, b) -L-O-L-, c) -L-S(O)_m-L- ან d) -L-NR⁴-L-; L, თითოეულ შემთხვევაში არის a) ორვალენტური C₁₋₁₀ ალკილური ჯგუფი, b) ორვალენტური C₂₋₁₀ ალკენილური ჯგუფი, c) ორვალენტური C₂₋₁₀ ალკინილური ჯგუფი, ან d) კოვალენტური ბმა, სადაც თითოეული a) - c) არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია 1-4 -L'-R⁵-ით;

R¹ არის a) H, b) C₁₋₁₀ ალკილური ჯგუფი, c) C₂₋₁₀ ალკენილური ჯგუფი, d) C₂₋₁₀ ალკინილური ჯგუფი, e) C₃₋₁₄ ციკლოალკილური ჯგუფი, f) C₆₋₁₄ არილური ჯგუფი, g) 3-14 წევრიანი ციკლოჰეტეროალკილური ჯგუფი ან h) 5-14 წევრიანი ჰეტეროარილური ჯგუფი, სადაც თითოეული b) - h) არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია 1-4 -L'-R⁵ ჯგუფებით;

R² და R³ დამოუკიდებლად არის a) H ან b) ჰალოგენი, c) -NO₂, d) -CN, e) C₁₋₁₀ ალკილური ჯგუფი, f) C₂₋₁₀ ალკენილური ჯგუფი, g) C₂₋₁₀ ალკინილური ჯგუფი, h) C₃₋₁₄ ციკლოალკილური ჯგუფი, i) C₆₋₁₄ არილური ჯგუფი, j) 3-14 წევრიანი ციკლოჰეტეროალკილური ჯგუფი, k) 5-14 წევრიანი ჰეტეროარილური ჯგუფი, l) C₁₋₁₀ ალკოქსი ჯგუფი, m) -NC₁₋₁₀ ალკილი, n) -C(O)C₁₋₁₀ ალკილი და o) -C(O)OC₁₋₁₀ ალკილი, სადაც თითოეული e) - o) არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია 1-4 -L'-R⁷ ჯგუფებით;

R⁴ არის a) H, b) -C(O)OR⁶ ან c) C₁₋₁₀ ალკილური ჯგუფი;

R⁵ თითოეულ შემთხვევაში არის a) ჰალოგენი, b) -CN, c) -NO₂, d) ოქსო, e) = N-L'-R⁶, f) - O-L'-R⁶, g) -S(O)_mR⁷, h) C₁₋₁₀ ალკილური ჯგუფი, i) C₂₋₁₀ ალკენილური ჯგუფი, j) C₂₋₁₀ ალკინილური ჯგუფი, k) C₃₋₁₄ ციკლოალკილური

ჯგუფი, l) C₆₋₁₄ არილური ჯგუფი, m) 3-14 წევრიანი ციკლოჰეტეროალკილური ჯგუფი ან n) 5-14 წევრიანი ჰეტეროარილური ჯგუფი, სადაც თითოეული h) - n) არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია 1-4 -L'-R¹⁰ ჯგუფებით;

R⁶ თითოეულ შემთხვევაში არის a) H, b) -OR⁸, c) -S(O)_mR⁸ ან d) C₁₋₁₀ ალკილჯგუფი, რომელიც არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია 1-4-L'-R¹⁰ ჯგუფებით.

R⁷ არის a) H, b) -OR⁸, c) -NR⁸R⁹, d) C₁₋₁₀ ალკილური ჯგუფი, e) C₂₋₁₀ ალკენილური ჯგუფი, f) C₂₋₁₀ ალკინილური ჯგუფი, g) C₃₋₁₄ ციკლოალკილური ჯგუფი, h) C₆₋₁₄ არილური ჯგუფი, i) 3-14 წევრიანი ციკლოჰეტეროალკილური ჯგუფი ან j) 5-14 წევრიანი ჰეტეროარილური ჯგუფი, სადაც თითოეული d) - j) არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია 1-4 -L'-R¹⁰ ჯგუფებით;

R⁸ და R⁹ თითოეულ შემთხვევაში, დამოუკიდებლად არის a) H, b) C₁₋₁₀ ალკილური ჯგუფი, c) C₂₋₁₀ ალკენილური ჯგუფი, d) C₂₋₁₀ ალკინილური ჯგუფი, e) C₃₋₁₄ ციკლოალკილური ჯგუფი, f) C₆₋₁₄ არილური ჯგუფი, g) 3-14 წევრიანი ციკლოჰეტეროალკილური ჯგუფი ან h) 5-14 წევრიანი ჰეტეროარილური ჯგუფი, სადაც თითოეული b) - h) არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია 1-4 -L'-R¹⁰ ჯგუფებით;

R¹⁰ თითოეულ შემთხვევაში არის a) ჰალოგენი, b) -CN, c) -NO₂, d) ოქსო, e) -OH, f) -NH₂, g) -NH(C₁₋₁₀ ალკილი), h) -N(C₁₋₁₀ ალკილი)₂, i) -CHO, j) -C(O)- C₁₋₁₀ ალკილი, k) -C(O)OH, l) -C(O)-O C₁₋₁₀ ალკილი, m) -C(O)SH, n) -C(O)-S C₁₋₁₀ ალკილი, o) -C(O)NH₂, p) -C(O)NH(C₁₋₁₀ ალკილი), q) -C(O)N(C₁₋₁₀ ალკილი)₂, r) -C(S)H, s) -C(S)- C₁₋₁₀ ალკილი, t) -C(S)NH₂, u) -C(S)NH(C₁₋₁₀ ალკილი), v) -C(S)N(C₁₋₁₀ ალკილი)₂, w) -C(NH)H, x) -C(NH) C₁₋₁₀ ალკილი, y) -C(NH)NH₂, z) -C(NH)NH(C₁₋₁₀ ალკილი), aa) -C(NH)N(C₁₋₁₀ ალკილი)₂, ab) -C(N C₁₋₁₀ ალკილი)H, ac) -C(NC₁₋₁₀ ალკილი)- C₁₋₁₀ ალკილი, ad) -C(N C₁₋₁₀ ალკილი)NH(C₁₋₁₀ ალკილი), ae) -C(N C₁₋₁₀ ალკილი)N(C₁₋₁₀ ალკილი)₂, af) -S(O)_mH, ag) -S(O)_m-C₁₋₁₀ ალკილი, ah) -S(O)₂OH, ai) -S(O)_m-OC₁₋₁₀ ალკილი, aj) -S(O)_mNH₂, ak) -S(O)_mNH(C₁₋₁₀ ალკილი), al) -S(O)_mN(C₁₋₁₀ ალკილი)₂, am) -Si(C₁₋₁₀ ალკილი)₃, an) C₁₋₁₀ ალკილური ჯგუფი, ao) C₂₋₁₀ ალკენილური ჯგუფი, ap) C₂₋₁₀ ალკინილური ჯგუფი, aq) C₁₋₁₀ ალკოქსი ჯგუფი, ar) C₁₋₁₀ ჰალოალკილური ჯგუფი, as) C₃₋₁₄ ციკლოალკილური ჯგუფი, at) a C₆₋₁₄ არილური ჯგუფი, au) 3-14 წევრიანი ციკლოჰეტეროალკილური ჯგუფი ან av) 5-14 წევრიანი ჰეტეროარილური ჯგუფი;

L', თითოეულ შემთხვევაში არის a) ორვალენტიანი C₁₋₁₀ ალკილური ჯგუფი, b) ორვალენტიანი C₂₋₁₀ ალკენილური ჯგუფი, c) ორვალენტიანი C₂₋₁₀ ალკინილური ჯგუფი, d) ორვალენტიანი C₁₋₁₀ ჰალოალკილური ჯგუფი, d) ორვალენტიანი C₁₋₁₀ ალკოქსი ჯგუფი ან f) კოვალენტური ბმა; და

m, თითოეულ შემთხვევაში არის 0, 1 ან 2.

2. ნაერთი მ. 1 მიხედვით ან მისი ფარმაცევტულად მისაღები მარილი, სადაც R¹ არის H, C₂₋₁₀ ალკენილური ჯგუფი, C₃₋₁₄ ციკლოალკილური ჯგუფი ან 3-14 წევრიანი ციკლოჰეტეროალკილური ჯგუფი, სადაც თითოეული C₂₋₁₀ ალკენილური ჯგუფი, C₃₋₁₄ ციკლოალკილური ჯგუფი და 3-14 წევრიანი ციკლოჰეტეროალკილური ჯგუფი არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია 1-4-L'-R⁵ ჯგუფებით და სადაც L' და R⁵ აქვთ მუხლში 1 განსაზღვრული მნიშვნელობა.

3. ნაერთი, ნებისმიერი მ. მ. 1 ან 2 მიხედვით ან მისი ფარმაცევტულად მისაღები მარილი, სადაც R¹ არის C₂₋₁₀ ალკენილური ჯგუფი არასავალდებულოდ ჩანაცვლებული 1 - 4 ჯგუფით, რომლებიც დამოუკიდებლად შერჩეულია შემდეგიდან: ჰალოგენი, -CN, -NO₂ და -CF₃.

4. ნაერთი, ნებისმიერი მ. მ. 1 - 3 მიხედვით ან მისი ფარმაცევტულად მისაღები მარილი, სადაც R¹ არის 2,2-დიქლორეთენილი.

5. ნაერთი, ნებისმიერი მ. მ. 1 ან 2 მიხედვით ან მისი ფარმაცევტულად მისაღები მარილი, სადაც R¹ არის C₃₋₁₄ ციკლოალკილური ჯგუფი ან 3-14 წევრიანი ციკლოჰეტეროალკილური ჯგუფი, სადაც თითოეული არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია 1-4 -L'-R⁵ ჯგუფებით და სადაც L' და R⁵ აქვთ მუხლში 1 განსაზღვრული მნიშვნელობა.

6. ნაერთი, მ. 5 მიხედვით ან მისი ფარმაცევტულად მისაღები მარილი, სადაც C₃₋₁₄ ციკლოალკილური ჯგუფი ან 3-14 წევრიანი ციკლოჰეტეროალკილური ჯგუფი შერჩეულია შემდეგიდან: ციკლოპროპილური ჯგუფი, ციკლობუტილური ჯგუფი, ციკლოპენტილური ჯგუფი,

ციკლოჰექსილური ჯგუფი და ციკლოჰექტილური ჯგუფი, პიროლიდილური ჯგუფი, პიპერედილური ჯგუფი, ტეტრაჰიდროფურანილური ჯგუფი და ტეტრაჰიდროპირანილური ჯგუფი.

7. ნაერთი მ. 1 მიხედვით ან მისი ფარმაცევტულად მისაღები მარილი, სადაც R^1 არის C_{6-14} არილური ჯგუფი ან 5-14 წევრიანი ჰეტეროარილური ჯგუფი, სადაც თითოეული არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია 1-4 $-L^1-R^5$ ჯგუფებით და სადაც L^1 და R^5 აქვთ მუხლში 1 განსაზღვრული მნიშვნელობა.

8. ნაერთი, მ. 1 ან მ. 7 მიხედვით ან მისი ფარმაცევტულად მისაღები მარილი, სადაც R^1 არის ფენილური ჯგუფი, არასავალდებულოდ ჩანაცვლებული 1-4 ჯგუფით, რომლებიც დამოუკიდებლად შერჩეულია შემდეგიდან: ჰალოგენი, $-CN$, $-NO_2$, C_{1-10} ალკილური ჯგუფი, C_{3-14} ციკლოალკილური ჯგუფი და C_{6-14} არილური ჯგუფი, სადაც თითოეული C_{1-10} ალკილური ჯგუფი, C_{3-14} ციკლოალკილური ჯგუფი და C_{6-14} არილური ჯგუფი არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია 1-4 $-L^1-R^{10}$ ჯგუფებით და სადაც L^1 და R^{10} აქვთ მუხლში 1 განსაზღვრული მნიშვნელობა.

9. ნაერთი, ნებისმიერი მ.მ. 1, 7 და 8 მიხედვით ან მისი ფარმაცევტულად მისაღები მარილი, სადაც R^1 არის ფენილური ჯგუფი, არასავალდებულოდ ჩანაცვლებული 1-4 ჯგუფით, რომლებიც დამოუკიდებლად შერჩეულია შემდეგიდან: F, Cl, $-NO_2$, $-OH$, $-OCH_3$ და მეთილი.

10. ნაერთი, მ. 1 ან მ. 7 მიხედვით ან მისი ფარმაცევტულად მისაღები მარილი, სადაც R^1 არის 5-14 წევრიანი ჰეტეროარილური ჯგუფი, რომელიც არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია 1-4 $-L^1-R^5$ ჯგუფებით და სადაც L^1 და R^5 აქვთ მუხლში 1 განსაზღვრული მნიშვნელობა.

11. ნაერთი, ნებისმიერი მ.მ. 1, 7 ან 10 მიხედვით ან მისი ფარმაცევტულად მისაღები მარილი, სადაც 5-14 წევრიანი ჰეტეროარილის ჯგუფი შერჩეულია შემდეგიდან:



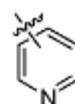
i,



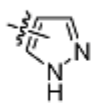
ii,



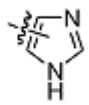
iii,



iv,



v,



vi,



vii,



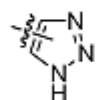
viii,



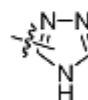
ix,



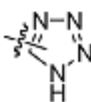
x,



xi,



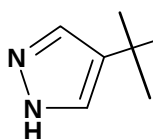
და xii,



xiii

სადაც თითოეული **i-xiii** არასავალდებულოდ კონდენსირებულია ფენილურ ჯგუფთან ან 5-6 წევრიან ჰეტეროარილურ ჯგუფთან და არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია 1-4 -L'-R⁵ ჯგუფებით და სადაც L' და R⁵ აქვთ მუხლში 1 განსაზღვრული მნიშვნელობა.

12. ნაერთი, ნებისმიერი მ. მ. 1, 7, 10 ან 11 მიხედვით ან მისი ფარმაცევტულად მისაღები მარილი, სადაც R¹ არის



13. ნაერთი, ნებისმიერი მ. მ. 1, 7, 10 ან 11 მიხედვით ან მისი ფარმაცევტულად მისაღები მარილი, სადაც R¹ შერჩეულია **i-xiii**-დან, სადაც თითოეული არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია 1-4 ჯგუფით, რომლებიც დამოუკიდებლად შერჩეულია შემდეგიდან: ჰალოგენი, -NO₂, -S(O)_mR⁷, -(C₁₋₁₀ ალკილი)-(C₃₋₁₄ ციკლოალკილი), -(C₁₋₁₀ ალკილი)-(C₆₋₁₄ არილი), -(C₁₋₁₀ ალკილი)-(3-14 წევრიანი ციკლოჰეტეროალკილი), -(C₁₋₁₀ ალკილი)-(5-14 ჰეტეროარილი), -(C₁₋₁₀ ალკოქსი)-(C₃₋₁₄ ციკლოალკილი), -(C₁₋₁₀ ალკოქსი)-(C₆₋₁₄

არილი), $-(C_{1-10} \text{ ალკოქსი})-(3-14 \text{ წვერიანი ციკლოჰეტეროალკილი})$, $-(C_{1-10} \text{ ალკოქსი})-(5-14 \text{ ჰეტეროარილი})$, C_{1-10} ალკილური ჯგუფი, C_{2-10} ალკენილური ჯგუფი, C_{2-10} ალკინილური ჯგუფი, C_{3-14} ციკლოალკილური ჯგუფი, C_{6-14} არილური ჯგუფი, 3-14 წვერიანი ციკლოჰეტეროალკილური ჯგუფი და 5-14 წვერიანი ჰეტეროარილური ჯგუფი, სადაც თითოეული C_{1-10} ალკილური ჯგუფი, C_{2-10} ალკენილური ჯგუფი, C_{2-10} ალკინილური ჯგუფი, C_{1-10} ალკოქსი ჯგუფი, C_{3-14} ციკლოალკილური ჯგუფი, C_{6-14} არილური ჯგუფი, 3-14 წვერიანი ციკლოჰეტეროალკილური ჯგუფი და 5-14 წვერიანი ჰეტეროარილური ჯგუფი, არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია 1-4- L' - R^{10} ჯგუფებით და სადაც L' , R^7 და R^{10} აქვთ მუხლში 1 განსაზღვრული მნიშვნელობა.

14. ნაერთი, ნებისმიერი მ. მ. 1, 7, 10, 11 ან 13 მიხედვით ან მისი ფარმაცევტულად მისაღები მარილი, სადაც R^1 არის პირაზოლილური ჯგუფი, არასავალდებულოდ ჩანაცვლებული 1-4 ჯგუფით, რომლებიც არასავალდებულოდ შერჩეულია შემდეგიდან: F, Cl, Br, -OH, -CF₃, მეთილი, ეთილი, n-პროპილი, i-პროპილი, n-ბუტილი, მესამ-ბუტილი, 2-მეთილ-პროპილი, 2,2-დიმეთილ-პროპილი, პროპინილი, ციანომეთილი, 2-ციანომეთილი, 3-ციანოპროპილი, ციკლოპროპილმეთილი, ტეტრაჰიდროპირანილმეთილი, ფენილი და ტრიფთორფენილი.

15. ნაერთი, ნებისმიერი მ. მ. 1, 7, 10, 11, 13 ან 14 მიხედვით ან მისი ფარმაცევტულად მისაღები მარილი, სადაც R^1 არის მეთილით ორჩანაცვლებული პირაზოლილური ჯგუფი.

16. ნაერთი, ნებისმიერი მ. მ. 1, 7, 10, ან 11 მიხედვით ან მისი ფარმაცევტულად მისაღები მარილი, სადაც R^1 არის თიენილური ჯგუფი, პირიდილის ჯგუფი, იმიდაზოლილის ჯგუფი, ოქსაზოლილის ჯგუფი, იზოქსაზოლილის ჯგუფი, ტრიაზოლილის ჯგუფი ან ტეტრაზოლილის ჯგუფი, სადაც თითოეული ჩანაცვლებულია 1 - 4 ჯგუფით, რომლებიც დამოუკიდებლად შერჩეულია შემდეგიდან: F, Cl, Br, -CF₃, მეთილი, ეთილი, i-პროპილი, მესამ-ბუტილი, (ტრიმეთილსილილ)მეთილი, ბენზილი, 2-ბენზოქსიეთილი, ფენილი და 4-ამინოფენილი.

17. ნაერთი, ნებისმიერი მ. 1 ან მ. 7 მიხედვით ან მისი ფარმაცევტულად მისაღები მარილი, სადაც R^1 არის ინდოლილური ჯგუფი, პირაზოლო[1,5-a]პირიდილის ჯგუფი, პიროლო[2,3-b]პირიდილის ჯგუფი ან იმიდაზოლო[1,2-a]პირიდილის ჯგუფი, სადაც თითოეული არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია 1 - 4 ჯგუფით, რომლებიც დამოუკიდებლად შერჩეულია შემდეგიდან: F, Cl, Br, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, მეთილი, ეთილი, i-პროპილი, მესამ-ბუტილი, 1-ჰიდროქსი-1-მეთილეთილი, ფენილი, პირიდილი და პირაზინილი.

18. ნაერთი, ნებისმიერი ერთ-ერთი მ.მ. 1-17 მიხედვით ან მისი ფარმაცევტულად მისაღები მარილი, სადაც R^2 და R^3 დამოუკიდებლად არის H, F, Cl და Br.

19. ნაერთი, ნებისმიერი ერთ-ერთი მ.მ. 1-18 მიხედვით ან მისი ფარმაცევტულად მისაღები მარილი, სადაც Y არის -L- ან $-\text{L}-\text{NR}^4-\text{L}-$, ხოლო L და R^4 აქვთ მუხლში 1 განსაზღვრული მნიშვნელობა.

20. ნაერთი, ნებისმიერი ერთ-ერთი მ.მ. 1-19 მიხედვით ან მისი ფარმაცევტულად მისაღები მარილი, სადაც Y არის $-\text{L}-\text{NR}^4-\text{L}-$ და სადაც R^4 შერჩეულია შემდეგიდან: H, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ და C_{1-10} ალკილის ჯგუფი, ხოლო L და R^6 აქვს მუხლში 1 განსაზღვრული მნიშვნელობა.

21. ნაერთი, მ.მ. 1-20-დან ნებისმიერის მიხედვით ან მისი ფარმაცევტულად მისაღები მარილი, სადაც Y შერჩეულია შემდეგიდან: $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ და $-\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{მესამ-Bu})\text{CH}_2-$.

22. ნაერთი, ნებისმიერი ერთ-ერთი მ.მ. 1-21 მიხედვით ან მისი ფარმაცევტულად მისაღები მარილი, სადაც Z არის ორვალენტიანი C_{1-10} ალკილის ჯგუფი, არასავალდებულოდ ჩანაცვლებული 1 - 4 ჯგუფით, რომლებიც დამოუკიდებლად შერჩეულია შემდეგიდან: ოქსო, $=\text{N}-R^6$ და $-\text{OH}$, სადაც R^6 აქვს მუხლში 1 განსაზღვრული მნიშვნელობა.

23. ნაერთი, ნებისმიერი ერთ-ერთი მ.მ. 1-22 მიხედვით ან მისი ფარმაცევტულად მისაღები მარილი, სადაც Z შერჩეულია შემდეგიდან: $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ და $-\text{CH}_2\text{C}(\text{=NOH})-$.

24. ნაერთი ან მისი ფარმაცევტულად მისაღები მარილი, სადაც ნაერთი შერჩეულია შემდეგი ჯგუფიდან:

(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{1-[2-(2-მეთილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი,

(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{1-[3-(1H-ინდოლ-3-ილ)-პროპილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი,

(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{1-[2-(1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი,

(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{1-[2-(2-მეთილ-ინდოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი,

(E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[1-(2-ინდოლ-1-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდი

(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{1-[2-(5-მეთოქსი-2-მეთილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი

(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{1-[2-(2-ფენილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი,

(E)-N-ჰიდროქსი-3-[4-(1-{2-[2-(5-მეთილ-იზოქსაზოლ-3-ილ)-1H-ინდოლ-3-ილ]-ეთილ}-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილამიდი,

(E)-3-(4-{1-[2-(2-მესამ-ბუტილ-6-ნიტრო-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,

(E)-3-(4-{1-[2-(2-მესამ-ბუტილ-6-მეთანსულფონილამინო-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,

(E)-3-(4-{1-[2-(2-მესამ-ბუტილ-1-მეთანსულფონილ-6-მეთანსულფონილამინო-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,

(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{1-[2-(2-მეთილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-აცეტილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი,

(E)-3-[4-(1-ბენზილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,

(E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[1-(2-ფენილ-2H-პირაზოლ-3-ილმეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდი,

(E)-N-ჰიდროქსი-3-[4-(1-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილმეთილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილამიდი,

(E)-3-{4-[1-(3,5-დიმეთილ-1-ფენილ-1H-პირაზოლ-4-ილმეთილ)-პიროლიდინ-

- 2-ილ]-ფენილ}-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,
- (E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[(S)-1-(3-პირაზოლ-1-ილ-პროპილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდი,
- (E)-N-ჰიდროქსი-3-[4-((S)-1-ფენილაცეტილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილამიდი,
- (E)-N-ჰიდროქსი-3-[4-(1-ფენეთილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილამიდი,
- (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{1-[2-(4-ჰიდროქსი-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი,
- (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-ფთორ-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,
- (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-ქლორ-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,
- (E)-3-(4-{1-[2-(3,4-დიქლორ-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,
- (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{1-[2-(4-ნიტრო-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი,
- (E)-3-(4-{1-[2-(2-ქლორ-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,
- (E)-3-(4-{1-[2-(2,4-დიქლორ-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,
- (E)-3-(4-{1-[2-(2-ფთორ-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,
- (E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[1-(2-ჰიდროქსი-2-ფენილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდი,
- (E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[1-(2-ჰიდროქსი-2-p-ტოლილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდი,
- (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{1-[2-ჰიდროქსი-2-(4-მეთოქსი-ფენილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი,
- (E)-3-(4-{1-[2-(4-ქლორ-ფენილ)-2-ჰიდროქსი-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,
- (E)-3-(4-{1-[2-(3,4-დიქლორ-ფენილ)-2-ჰიდროქსი-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,
- (E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[1-(3-ფენილ-პროპილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდი,
- (E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[1-(2-პირიდინ-2-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდი,
- (E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[(S)-1-(2-თიოფენ-3-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდი,
- (E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[1-(3-მეთილ-ბუტილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-

აკრილამიდი,

(E)-3-{4-[1-(3,3-დიქლორ-ალკილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,

(E)-3-[4-((S)-1-(ციკლოპროპილმეთილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,

(E)-3-[4-((S)-1-(ციკლოპუტილმეთილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,

(E)-3-[4-(1-(ციკლოპენტილმეთილ-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,

(E)-3-{4-[(S)-1-(2-(ციკლოპექსილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]}- - ჰიდროქსი-აკრილამიდი,

(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{(S)-1-[2-(ტეტრაჰიდრო-პირან-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი,

(E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[(S)-1-(2-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდი,

(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{(S)-1-[2-(2-მეთილ-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი,

(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{(R)-1-[2-(2-მეთილ-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი,

(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{(S)-1-[2-(2-ტრიფთორმეთილ-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი,

(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(2-ეთილ-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,

(E)-N-ჰიდროქსი-3-[4-((S)-1-{2-[2-(1-ჰიდროქსი-1-მეთილ-ეთილ)-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ]-ეთილ}-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილამიდი,

(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{(S)-1-[2-(2-პირაზინ-2-ილ-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი,

(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{(S)-1-[2-(2-პირიდინ-3-ილ-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი,

(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{(S)-1-[2-(1H-პიროლო[2,3-b]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი,

(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(2-მესამ-ბუტილ-1H-პიროლო[2,3-b]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,

(E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[1-(2-იმიდაზო[1,2-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდი,

(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{(S)-1-[2-(2-მეთილ-იმიდაზო[1,2-a]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი,

(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3,5-დიმეთილ-1-ფენილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-

- პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,
- (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{(S)-1-[2-(3-მეთილ-5-ფენილ-იზოქსაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი,
- (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{(S)-1-[2-(5-მეთილ-2-ფენილ-ოქსაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი,
- (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{(S)-1-[2-(1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი,
- (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{(S)-1-[2-(1-მეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი,
- (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{(S)-1-[2-(1,3,5-ტრიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი,
- (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1-მესამ-ბუტილ-3,5-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,
- (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1-ციკლოპროპილმეთილ-3,5-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,
- (E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[(S)-1-(2-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ}-აკრილამიდი,
- (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{(S)-1-[2-(4-მეთილ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი,
- (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-ბრომ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,
- (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3,5-დიმეთილ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,
- (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{1-[2-(3,4,5-ტრიმეთილ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი,
- (E)-3-[4-((S)-1-{2-[3-(2,2-დიმეთილ-პროპილ)-5-ჰიდროქსი-4-მეთილ-პირაზოლ-1-ილ]-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,
- (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-ბრომ-3,5-დიმეთილ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,
- (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-ბრომ-3-მეთილ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,
- (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{(S)-1-[2-(3-მეთილ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი,
- (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{(S)-1-[2-(5-მეთილ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი,
- (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{(S)-1-[2-(3-ტრიფთორმეთილ-პირაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი,
- (E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[1-(2-იმიდაზოლ-1-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-

ფენილ)-აკრილამიდი,

(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(1-მეთილ-1H-[1,2,3]ტრიაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდი,

(E)-3-[4-((S)-1-[2-[1-(2-ბენზილოქსი-ეთილ)-1H-[1,2,3]ტრიაზოლ-4-ილ]-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,

(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(1-ტრიმეთილსილანილმეთილ-1H-[1,2,3]ტრიაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდი,

(E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-ბენზილ-1H-[1,2,3]ტრიაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,

(E)-3-[4-((S)-1-[2-[1-(4-ამინო-ფენილ)-1H-[1,2,3]ტრიაზოლ-4-ილ]-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,

(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(2H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდი,

(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(2-მეთილ-2H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდი,

(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-(1-მეთილ-1H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდი,

(E)-N-ჰიდროქსი-3-[4-(1-[2-[3-ფენილ-1-(3-ტრიფთორმეთილ-ფენილ)-1H-პირაზოლ-4-ილ]-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილამიდი,

(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-((S)-1-[2-[(Z)-ჰიდროქსიიმინო]-2-(5-მეთილ-1-ფენილ-1-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-აკრილამიდი,

(E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[(S)-1-(2-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-პიპერიდინ-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდი,

(E)-N-ჰიდროქსი-3-{4-[(S)-1-(2-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-აზეპან-2-ილ]-ფენილ}-აკრილამიდი,

3-[4-((E)-2-ჰიდროქსიკარბამოილ-ვინილ)-ფენილ]-4-[2-(2-მეთილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიპერაზინ-1-კარბონმჟავა მესამ-ბუტილის რთული ეთერი,

(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{4-მეთილ-1-[2-(2-მეთილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიპერაზინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი,

(E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{1-[2-(2-მეთილ-1H-ინდოლ-3-ილ)-ეთილ]-პიპერაზინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი,

(E)-N-ჰიდროქსი-3-[4-[4-მეთილ-1-(2-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-პიპერაზინ-2-ილ]-ფენილ]-აკრილამიდი,

(E)-3-{3-ფთორ-4-[(S)-1-(2-პირაზოლო[1,5-a]პერიდინ-3-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,

(E)-3-{3-ქლორ-4-[(S)-1-(2-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,

(E)-3-{2-ფთორ-4-[(S)-1-(2-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-

- პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,
- (E)-3-{3,5-დიფთორ-4-[(S)-1-(2-პირაზოლო[1,5-a]პირიდინ-3-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,
- (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3,5-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,
- (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1-ეთილ-3,5-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,
- (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1-ბუტილ-3,5-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,
- (E)-3-{4-[(S)-1-(2-ბენზოლსუფონილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,
- (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3,5-დიეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,
- (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3-მესამ-ბუტილ-5-მეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,
- (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{(S)-1-[2-(2-იზოპროპილ-2H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი,
- (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{(S)-1-[2-(1-იზოპროპილ-1H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი,
- (E)-N-ჰიდროქსი-3-[4-(1-{2-[2-(3,3-ტრიფთორ-პროპილ)-2H-ტეტრაზოლ-5-ილ]-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილამიდი,
- (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(2-მესამ-ბუტილ-2H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,
- (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(2-ცკლობუტილ-2H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,
- (E)-N-ჰიდროქსი-3-[4-((S)-1-{2-[2-(4-ნიტრო-ფენილ)-2H-ტეტრაზოლ-5-ილ]-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილამიდი,
- (E)-N-ჰიდროქსი-3-[4-((S)-1-{2-[1-(4-ნიტრო-ფენილ)-1H-ტეტრაზოლ-5-ილ]-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-აკრილამიდი,
- (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(5-მესამ-ბუტილ-1H-[1,2,3]ტრიაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,
- (E)-3-[4-((S)-1-{2-[3,5-დიმეთილ-1-(ტეტრაჰიდრო-პირან-4-ილმეთილ)-1H-პირაზოლ-4-ილ]-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი,
- (E)-N-ჰიდროქსი-3-(4-{(R)-1-[2-(1,3,5-ტრიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-აკრილამიდი,
- N-ჰიდროქსი-3-(4-{(R)-1-[2-(1,3,5-ტრიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ}-ფენილ)-პროპიონამიდი,
- N-ჰიდროქსი-3-(4-{(S)-1-[2-(1,3,5-ტრიმეთილ-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-

პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-პროპიონამიდი,

N-ჰიდროქსი-3-[4-((S)-1-[2-(1-ჰიდროქსი-1-მეთილ-ეთილ)-პირაზოლ[1,5-a]პირიდინ-3-ილ]-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ]-პროპიონამიდი,

N-ჰიდროქსი-3-{4-[(S)-1-(2-პირაზოლ[1,5-a]პირიდინ-3-ილ-ეთილ)-პიროლიდინ-2-ილ]-ფენილ}-პროპიონამიდი,

N-ჰიდროქსი-3-(4-{(S)-1-[2-(1-იზოპროპილ-1H-ტეტრაზოლ-5-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-პროპიონამიდი და

(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1,5-დიმეთილ-3-ოქსო-2-ფენილ-2,3-დიჰიდრო-1H-პირაზოლ-4-ილ)-ეთილ]-პიროლიდინ-2-ილ)-ფენილ)-N-ჰიდროქსი-აკრილამიდი.

25. ნაერთი, ნებისმიერი ერთ-ერთი მ.მ. 1-24 მიხედვით ან მისი ფარმაცევტულად მისაღები მარილი, სადაც ნაერთი ან მისი ფარმაცევტულად მისაღები მარილი, ჰიდრატი ან რთული ეთერი არის ენანტიომერული ან დიასტერეომერული ფორმით.

26. კომპოზიცია, რომელიც შეიცავს ნაერთს, ნებისმიერი ერთ-ერთი მ.მ. 1-24 მიხედვით ან ფარმაცევტულად მისაღებ მარილს თერაპიულად ეფექტური რაოდენობით, ფარმაცევტულად მისაღებ მატარებლს ან ექსციპიენტს.

27. გამოყენება უჯრედში დეზაცეტილაზას ინჰიბირებისთვის, სადაც გამოყენება მოიცავს უჯრედის კონტაქტირებას ნაერთთან ნებისმიერი მ.მ. 1-24 მიხედვით ან მის ფარმაცევტულად მისაღებ მარილთან, ჰიდრატთან ან რთულ ეთერთან, ისეთი რაოდენობით, რომელიც საკმარისია დეზაცეტილაზას ინჰიბირებისთვის.

28. გამოყენება უჯრედში დეზაცეტილაზას ინჰიბირებისთვის, სადაც გამოყენება მოიცავს უჯრედის კონტაქტირებას კომპოზიციასთან მ. 26 მიხედვით, ისეთი რაოდენობით, რომელიც საკმარისია დეზაცეტილაზას ინჰიბირებისთვის.

29. ნაერთის, ნებისმიერი ერთ-ერთი მ.მ. 1-25 მიხედვით ან ფარმაცევტულად მისაღები მარილის, ჰიდრატის ან რთული ეთერის

გამოყენება, ძუძუმწოვარში დაავადების, დარღვევის მდგომარეობის ან არასასურველი პროცესის სამკურნალოდ.

30. კომპოზიციის, მ. 26 მიხედვით, გამოყენება, ძუძუმწოვრებში დაავადების, დარღვევის, მდგომარეობის ან არასასურველი პროცესის სამკურნალოდ.

31. გამოყენება, მ. 29 ან მ. 30 მიხედვით, სადაც დაავადება, დარღვევა, მდგომარეობა ან არასასურველი პროცესი დეზაცეტილაზით არის განპირობებული.

32. გამოყენება, მ. 31 მიხედვით, სადაც დეზაცეტილაზა არის ჰისტონური დეზაცეტილაზა.

33. გამოყენება, ნებისმიერი ერთ-ერთი მ.მ. 29-32 მიხედვით, სადაც დაავადება, დარღვევა, მდგომარეობა ან არასასურველი პროცესი შერჩეულია შემდეგი ჯგუფიდან: პროლიფერაციული მდგომარეობა, ნეიროდეგენერაციული დაავადება, კარდიოვასკულარული დაავადება, ინსულტი, აუტოიმუნური დაავადება, ანთებითი დაავადება ან არასასურველი იმუნოლოგიური პროცესი, ასევე სოკოვანი ინფექცია.

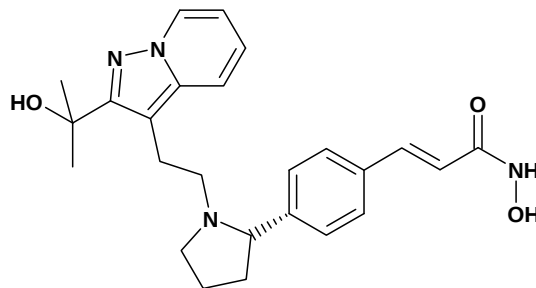
34. გამოყენება, ნებისმიერი ერთ-ერთი მ.მ. 29-33 მიხედვით, სადაც დაავადება, დარღვევა, მდგომარეობა ან არასასურველი პროცესი შერჩეულია შემდეგი ჯგუფიდან: კიბო, სიმსივნე, ფიბროზი, ნეოპლაზია, ფსორიაზი, წინამდებარე ჯირკვლის ჰიპერპლაზია, ალცჰეიმერის დაავადება, ჰანტინგტონის დაავადება, რუბინშტეინ-ტეიბის სინდრომი, პარკინსონის დაავადება, კუნთოვანი დისტროფია, გულის უკმარისობა, გულის ჰიპერტროფია, თრომბოზი, სპინალური კუნთოვანი ატროფია, ინსულტი, რეტის სინდრომი, მგლურა, სკლეროდერმა, ათეროსკლეროზი, ასევე ართრიტი ან ართრიტული მდგომარეობა.

35. გამოყენება, მ. 34 მიხედვით, სადაც კიბო შერჩეულია შემდეგი ჯგუფიდან: ტვინის კიბო, თირკმლის კიბო, ღვიძლის კიბო, თირკმელზედა

ჯირკვლის კიბოს, შარდის ბუშტის კიბო, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნე, კუჭის კიბოს, საყლაპავი მილის კიბო, საკვერცხის კიბო, მსხვილი ნაწლავის კიბო, სწორი ნაწლავის კიბო, წინამდებარე ჯირკვლის კიბო, პანკრეასის კიბო, ფილტვის კიბო, საშოს კიბო, ფარისებრი ჯირკვლის კიბო, სარკომა, გლიობლასტომები, მრავლობითი მიელომა, გასტროინტესტინალური კიბო, სარძევე ჯირკვლის კიბო, შარდის ბუშტის კიბო, ლიმფომა და ლეიკოზი.

36. გამოყენება, ნებისმიერი ერთ-ერთი მ.მ. 29-35 მიხედვით, სადაც ძუძუმწოვარი არის ადამიანი.

37. ნაერთი, ფორმულით:



ან მისი ფარმაცევტულად მისაღები მარილი.

38. ფარმაცევტული კომპოზიცია, რომელიც შეიცავს ნაერთს მ. 37 მიხედვით ან მის ფარმაცევტულად მისაღებ მარილს და ფარმაცევტულად მისაღებ მატარებელს ან ექსციპიენტს.

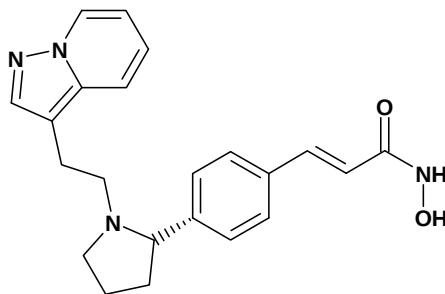
39. ნაერთის ან მისი ფარმაცევტულად მისაღები მარილის მ. 37 მიხედვით, ძუძუმწოვრისთვის საჭიროების შემთხვევაში, ეფექტური რაოდენობით გამოყენება, კიბოს სამკურნალოდ, სადაც კიბო შერჩეულია შემდეგი შემცველობის ჯგუფიდან: ტვინის კიბო, თირკმლის კიბო, ღვიძლის კიბო, თირკმელზედა ჯირკვლის კიბოს, შარდის ბუშტის კიბო, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნე, კუჭის კიბო, საყლაპავი მილის კიბო, საკვერცხის კიბო, მსხვილი ნაწლავის კიბო, სწორი ნაწლავის კიბო, წინამდებარე ჯირკვლის კიბო, პანკრეასის კიბო, ფილტვის კიბო, საშოს კიბო, ფარისებრი ჯირკვლის კიბო, სარკომა, გლიობლასტომები, მრავლობითი მიელომა, გასტროინტესტინალური კიბო, სარძევე ჯირკვლის კიბო, ლიმფომა და

ლეიკოზი.

40. გამოყენება, მ. 39 მიხედვით, სადაც კიბო არის ღიმფომა ან ლეიკოზი.

41. გამოყენება, მ. 40 მიხედვით, სადაც ლეიკოზი არის მწვავე მიელოიდური ლეიკოზი.

42. ნაერთი, ფორმულით:



ან მისი ფარმაცევტულად მისაღები მარილი.

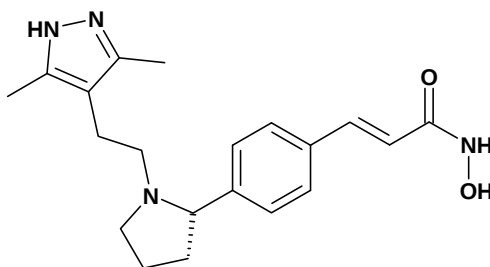
43. ფარმაცევტული კომპოზიცია, რომელიც შეიცავს ნაერთს, მ. 42 მიხედვით ან მის ფარმაცევტულად მისაღებ მარილს და ფარმაცევტულად მისაღებ მატარებლს ან ექსციპიენტს.

44. ნაერთის ან მისი ფარმაცევტულად მისაღები მარილის მ. 42 მიხედვით, ძუძუმწოვრისთვის საჭიროების შემთხვევაში, ეფექტური რაოდენობით გამოყენება, კიბოს სამკურნალოდ, სადაც კიბო შერჩეულია შემდეგი შემცველობის ჯგუფიდან: ტვინის კიბო, თირკმლის კიბო, ღვიძლის კიბო, თირკმელზედა ჯირკვლის კიბოს, შარდის ბუშტის კიბო, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნე, კუჭის კიბო, საელაპავი მილის კიბო, საკვერცხის კიბო, მსხვილი ნაწლავის კიბო, სწორი ნაწლავის კიბო, წინამდებარე ჯირკვლის კიბო, პანკრეასის კიბო, ფილტვის კიბო, საშოს კიბო, ფარისებრი ჯირკვლის კიბო, სარკომა, გლიობლასტომები, მრავლობითი მიელომა, გასტროინტესტინალური კიბო, სარძევე ჯირკვლის კიბო, ღიმფომა და ლეიკოზი.

45. გამოყენება, მ. 44 მიხედვით, სადაც კიბო არის ლიმფომა ან ლეიკოზი.

46. გამოყენება, მ. 45 მიხედვით, სადაც ლეიკოზი არის მწვავე მიელოიდური ლეიკოზი.

47. ნაერთი, ფორმულით:



ან მისი ფარმაცევტულად მისაღები მარილი.

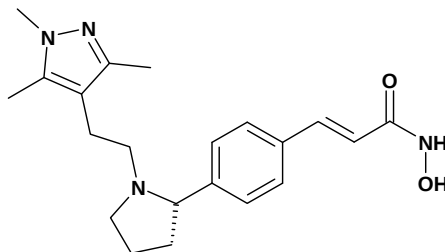
48. ფარმაცევტული კომპოზიცია, რომელიც შეიცავს ნაერთს, მ. 47 მიხედვით ან მის ფარმაცევტულად მისაღებ მარილს და ფარმაცევტულად მისაღებ მატარებლს ან ექსციპიენტს.

49. ნაერთის ან მისი ფარმაცევტულად მისაღები მარილის მ. 47 მიხედვით, ძუძუმწოვრისთვის საჭიროების შემთხვევაში, ეფექტური რაოდენობით გამოყენება, კიბოს სამკურნალოდ, სადაც კიბო შერჩეულია შემდეგი შემცველობის ჯგუფიდან: ტვინის კიბო, თირკმლის კიბო, ღვიძლის კიბო, თირკმელზედა ჯირკვლის კიბოს, შარდის ბუშტის კიბო, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნე, კუჭის კიბო, საყლაპავი მილის კიბო, საკვერცხის კიბო, მსხვილი ნაწლავის კიბო, სწორი ნაწლავის კიბო, წინამდებარე ჯირკვლის კიბო, პანკრეასის კიბო, ფილტვის კიბო, საშოს კიბო, ფარისებრი ჯირკვლის კიბო, სარკომა, გლიობლასტომები, მრავლობითი მიელომა, გასტროინტესტინალური კიბო, სარძევე ჯირკვლის კიბო, ლიმფომა და ლეიკოზი.

50. გამოყენება, მ. 49 მიხედვით, სადაც კიბო არის ლიმფომა ან ლეიკოზი.

51. გამოყენება, მ. 50 მიხედვით, სადაც ლეიკოზი არის მწვავე მიელოიდური ლეიკოზი.

52. ნაერთი, ფორმულით:



ან მისი ფარმაცევტულად მისაღები მარილი.

53. ფარმაცევტული კომპოზიცია, რომელიც შეიცავს ნაერთს, მ. 52 მიხედვით ან მის ფარმაცევტულად მისაღებ მარილს და ფარმაცევტულად მისაღებ მატარებლს ან ექსციპიენტს.

54. ნაერთის ან მისი ფარმაცევტულად მისაღები მარილის მ. 52 მიხედვით, ძუძუმწოვრისთვის საჭიროების შემთხვევაში, ეფექტური რაოდენობით გამოყენება, კიბოს სამკურნალოდ, სადაც კიბო შერჩეულია შემდეგი შემცველობის ჯგუფიდან: ტვინის კიბო, თირკმლის კიბო, ღვიძლის კიბო, თირკმელზედა ჯირკვლის კიბოს, შარდის ბუშტის კიბო, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნე, კუჭის კიბო, საყლაპავი მილის კიბო, საკვერცხის კიბო, მსხვილი ნაწლავის კიბო, სწორი ნაწლავის კიბო, წინამდებარე ჯირკვლის კიბო, პანკრეასის კიბო, ფილტვის კიბო, საშოს კიბო, ფარისებრი ჯირკვლის კიბო, სარკომა, გლიობლასტომები, მრავლობითი მიელომა, გასტროინტესტინალური კიბო, სარძევე ჯირკვლის კიბო, ლიმფომა და ლეიკოზი.

55. გამოყენება, მ. 54 მიხედვით, სადაც კიბო არის ლიმფომა ან ლეიკოზი.

56. გამოყენება, მ. 55 მიხედვით, სადაც ლეიკოზი არის მწვავე მიელოიდური ლეიკოზი.