



(19) **UA** (11) **75 053** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2002043504, 26.09.2000

(24) Дата начала действия патента: 15.03.2006

(30) Приоритет: 28.09.1999 US 09/407 600

(46) Дата публикации: 15.03.2006C07D 401/12
20060101CFI20051220BHUA A61K
31/50 20060101CLI20051220BHUA
A61P 35/00
20060101CLI20051220BHUA C07D
417/14 20060101CLI20051220BHUA
C07D 401/06
20060101CLI20051220BHUA C07D
495/04 20060101CLI20051220BHUA
C07D 491/04
20060101CLI20051220BHUA C07D
513/04 20060101CLI20051220BHUA
C07D 487/04
20060101CLI20051220BHUA C07D
417/12 20060101CLI20051220BHUA

(86) Заявка PCT:
PCT/US00/26500, 20000926

(72) Изобретатель:

Дюма Жак П., US,
Джо Тедди Кайт, US,
Клуэндер Гарольд С.Э., US,
Ли Уэнди, US,
Нагарафнам Дханапалан, US,
Сибли Роберт Н., US,
Шу Нинг, US,
Бойер Стефен Джеймс, US,
Диксон Джули А., US

(73) Патентовладелец:

БАЙЕР КОРПОРЕЙШН, US

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРИДИНЫ И ПИРИДАЗИНЫ, СПОСОБНЫЕ ИНГИБИРОВАТЬ АНГИОГЕНЕЗ

(57) Реферат:

Замещенные пиридины и пиридазины, которые способны ингибировать ангиогенез и являются общей структурной формулой (I), где цикл, который содержит А, В, D, Е и L, означает фенил или азотсодержащий гетероцикл; группы X и Y могут представлять собой одну из множества определенных связующих звеньев; R¹ и R² могут независимо представлять собой определенные заместители или совместно представлять собой образующий цикл мостик; цикл J может означать арильную, пиридинную или циклоалкильную группы и группы G могут представлять собой любой из множества

определенных заместителей. Также раскрыты фармацевтические композиции, которые содержат эти вещества, и способы лечения млекопитающего, у которого наблюдается состояние, характеризующееся аномальными процессами ангиогенеза или возникновения повышенной проницаемости, с использованием этих веществ.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2006, N 3, 15.03.2006. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **75 053** (13) **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2002043504, 26.09.2000

(24) Effective date for property rights: 15.03.2006

(30) Priority: 28.09.1999 US 09/407 600

(46) Publication date: 15.03.2006C07D 401/12
20060101CFI20051220BHUA A61K
31/50 20060101CLI20051220BHUA
A61P 35/00
20060101CLI20051220BHUA C07D
417/14 20060101CLI20051220BHUA
C07D 401/06
20060101CLI20051220BHUA C07D
495/04 20060101CLI20051220BHUA
C07D 491/04
20060101CLI20051220BHUA C07D
513/04 20060101CLI20051220BHUA
C07D 487/04
20060101CLI20051220BHUA C07D
417/12 20060101CLI20051220BHUA

(86) PCT application:
PCT/US00/26500, 20000926

(72) Inventor:

Dumas Jacques P., US,
Joe Teddy Kyte, US,
Kluender Harold C.E., US,
Lee Wendy, US,
Nagarathnam Dhanapalan, US,
Sibly Robert N., US,
Sue Ning, US,
Boyer Stephen James, US,
Dixon Julie A., US

(73) Proprietor:

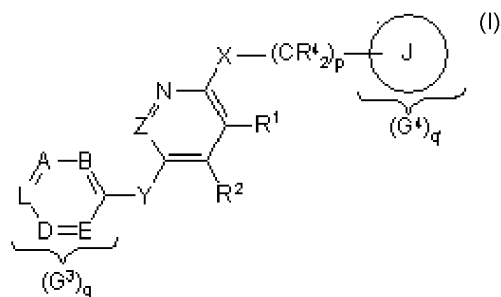
BAYER CORPORATION, US

(54) Substituted pyridines and pyridazines able to inhibit angiogenesis

(57) Abstract:

Substituted pyridines and pyridazines having angiogenesis inhibiting activity and generalized structural formula (I) wherein the ring containing A, B, D, E, and L is phenyl or a nitrogen-containing heterocycle; groups X and Y may be any of a variety of defined linking units; R¹ and R² may be defined independent substituents or together may be a ring-defining bridge; ring J may be an aryl, pyridyl, or cycloalkyl group; and G groups may be any of a variety of defined substituents. Pharmaceutical compositions containing these materials, and methods of treating a mammal having a condition characterized by abnormal angiogenesis or hyper-permeability processes using these

materials are also disclosed.



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2006, N 3, 15.03.2006. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **75 053** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2002043504, 26.09.2000

(24) Дата набуття чинності: 15.03.2006

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 28.09.1999 US 09/407 600

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.03.2006C07D 401/12
20060101CFI20051220BHUA A61K
31/50 20060101CLI20051220BHUA
A61P 35/00
20060101CLI20051220BHUA C07D
417/14 20060101CLI20051220BHUA
C07D 401/06
20060101CLI20051220BHUA C07D
495/04 20060101CLI20051220BHUA
C07D 491/04
20060101CLI20051220BHUA C07D
513/04 20060101CLI20051220BHUA
C07D 487/04
20060101CLI20051220BHUA C07D
417/12 20060101CLI20051220BHUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/US00/26500, 20000926

(72) Винахідник(и):

Дюма Жак П. , US,
Джо Тедді Кайт , US,
Клуендер Гарольд С.Е. , US,
Лі Уенді , US,
Нагарафнам Дханапалан , US,
Сіблі Роберт Н. , US,
Шу Нінг , US,
Бойєр Стефен Джеймс , US,
Діксон Джулі А. , US

(73) Власник(и):

БАЙЄР КОРПОРЕЙШН, US

(54) ЗАМІЩЕНІ ПІРИДИНИ ТА ПІРИДАЗИНИ, ЩО ЗДАТНІ ІНГІБУВАТИ АНГІОГЕНЕЗ

(57) Реферат:

Заміщені піридини і піридазини, що здатні інгібувати ангіогенез і є загальною структурною формулою (I), де цикл, що містить A, B, D, E і L, означає феніл або азотовмісний гетероцикл; групи X і Y можуть являти собою одну з множини визначених єднальних ланок; R¹ і R² можуть незалежно являти собою визначені замісники або спільно являти собою утворюючий цикл місток;

цикл J може означати арильну, піридину або циклоалкільну групи і групи G можуть являти собою будь-який з множини визначених замісників. Також розкриті фармацевтичні композиції, що містять ці речовини, і способи лікування ссавця, у якого спостерігається стан, що характеризується аномальними процесами ангіогенезу або виникнення підвищеної проникності, з використанням цих речовин.

Опис винаходу

Цей винахід стосується фармацевтичних препаратів, які складаються з невеликих гетероциклічних молекул, а більш конкретно, заміщених піридинів та піридазинів, що здатні інгібувати ангиогенез.

Васкулогенез включає утворення нових кровоносних судин з попередників ендотеліальних клітин, або ангиобластів. Перші судинні структури ембріона формуються шляхом васкулогенезу. Ангиогенез включає розвиток капілярів з наявних кровоносних судин і є основним механізмом, за допомогою якого відбувається васкуляризація таких органів, як мозок і нирки. У той час як васкулогенез обмежується ембріональним розвитком, ангиогенез може проходити й у дорослих, наприклад, під час вагітності, менструального циклу чи загоєння ран.

Одним головним регулятором ангиогенезу і васкулогенезу як при ембріональному розвитку, так і при захворюваннях, що залежать від ангиогенезу, є фактор росту ендотелію судин (ФРЕС, що також називається фактором судинної проникності, ФСП). ФРЕС являє собою сімейство ізоформ мітогенів, що виникають шляхом альтернативної зшивки мРНК, які існують у гомодимерних формах. Рецептор ФРЕС РДК є високоспецифічним відносно клітин ендотелію судин [огляди див. у роботах: Farrara et al. *Endocr. Rev.*, 1992, 73, 18; Neufeld et al. *FASEB J.*, 1999, 13, 9].

Експресія ФРЕС індукуюється при гіпоксії [Shweiki et al. *Nature*, 1992, 359, 843], а також різними цитокінами і факторами росту, такими як інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, фактор росту епідермісу та трансформуючий фактор росту А і В.

Нині відомо, що ФРЕС і представники сімейства ФРЕС зв'язуються з одним чи більшою кількістю з трьох рецепторів транспорту тирозинкінази через мембрани [Mustonen et al. *J. Cell Biol.*, 1995, 129, 895], рецептором-1 ФРЕС (також відомим під назвою fit-1 (fms-подібна тирозинкіназа-1)); рецептором-2 ФРЕС, також відомим під назвою рецептора, що містить домен вставки кінази (РДК), мишачим аналогом РДК, відомим під назвою кінази-1 печінки плоду (flk-1), і рецептором-3 ФРЕС (також відомим під назвою fit-4). Показано, що РДК і fit-1 мають різні характеристики трансдукції сигналу [Waltenberger et al. *J. Biol. Chem.*, 1994, 269, 26988; Park et al. *Oncogene*, 1995, 10, 135]. Таким чином, в інтактних клітинах РДК піддається суворо залежному від ліганду фосфорилуванню тирозину, тоді як fit-1 характеризується більш слабкою відповіддю. Таким чином, зв'язування з РДК є обов'язковою умовою одержання повного спектра біологічної відповіді, опосередковуваної ФРЕС.

In vivo ФРЕС відіграє головну роль у васкулогенезі й індукує ангиогенез та надає проникності кровоносним судинам. Дерегульована експресія ФРЕС сприяє розвитку ряду захворювань, що характеризуються аномальними процесами ангиогенезу і/або виникнення підвищеної проникності. Тому регуляція каскаду трансдукції сигналів, опосередковуваних ФРЕС, надає зручний спосіб контролю аномальних процесів ангиогенезу і/або виникнення підвищеної проникності.

Ангиогенез вважають абсолютно необхідним для росту пухлин з розміром понад 1-2 мм. Кисень і живильні речовини можуть надходити в клітини пухлини, менші від зазначеного граничного розміру, шляхом дифузії. Однак після досягнення певного розміру подальший ріст кожної пухлини залежить від ангиогенезу. Онкогенні клітини на гіпоксичних ділянках пухлин реагують на стимуляцію шляхом продукування ФРЕС, який викликає активацію ендотеліальних клітин у стані спокою, що стимулює утворення нових кровоносних судин [Shweiki et al. *Proc. Nat'l. Acad. Sci.*, 1995, 92, 768]. Крім того, продукування ФРЕС на ділянках пухлини, на яких відсутній ангиогенез, може проходити шляхом трансдукції сигналу рефлекторно діючого подразника [Grugel et al. *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 25915; Rak et al. *Cancer Res.*, 1995, 55, 4575]. Дослідження гібридизації in situ показали, що відбувається продукування надлишкової кількості ФРЕС мРНК у різноманітних пухлинах людини, включаючи рак легень [Mattern et al. *Br. J. Cancer*, 1996, 73, 931], щитовидної залози [Viglietto et al. *Oncogene*, 1995, 11, 1569], молочної залози [Brown et al. *Human Pathol.*, 1995, 26, 86], шлунково-кишкового тракту [Brown et al. *Cancer Res.*, 1993, 53, 4727; Suzuki et al. *Cancer Res.*, 1996, 56, 3004], нирок і сечового міхура [Brown et al. *Am. J. Pathol.*, 1993, 1431, 1255], яєчника [Olson et al. *Cancer Res.*, 1994, 54, 1255] і шийки матки [Guidi et al. *J. Nat'l. Cancer Inst.*, 1995, 87, 12137], а також ангиосаркому [Hashimoto et al. *Lab. Invest*, 1995, 73, 859] і деякі внутрішньочерепні пухлини [Plate et al. *Nature*, 1992, 359, 845; Phillips et al. *Int. J. Oncol.*, 1993, 2, 913; Viglietto et al. *J. Clin. Invest*, 1993, 91, 153]. Показано, що нейтралізація моноклональних антитіл проти РДК ефективно веде до блокування ангиогенезу пухлин [Kim et al. *Nature*, 1993, 362, 841; Rockwell et al. *Mol. Cell. Differ.*, 1995, 3, 315].

Надмірне продукування ФРЕС, наприклад, яке відбувається в умовах екстремальної гіпоксії, може призвести до внутрішньоочного ангиогенезу, що викликає гіперпроліферування кровоносних судин, яке, врешті-решт, призводить до сліпоті. Такий каскад явищ спостерігався для цілого ряду типів ретинопатії, включаючи діабетичну ретинопатію, ішемічну закупорку вени сітківки, ретинопатію при недоношеності [Aiello et al. *New Engl. J. Med.*, 1994, 311, 1480; Peer et al. *Lab. Invest*, 1995, 72, 638] і вікову дегенерацію жовтої плями [ВДЖ; див. Lopez et al. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1996, 37, 855].

При ревматоїдному артриті (РА) розростання судинного кератиту може опосередковуватись експресією ангиогенних факторів. Рівні імунореактивного ФРЕС є високими в синовіальній рідині пацієнтів, які страждають на РА, тоді як рівні ФРЕС є низькими в синовіальній рідині пацієнтів, які страждають на інші форми артриту з дегенеративним захворюванням суглобів [Koch et al. *J. Immunol.*, 1994, 152, 4149]. Показано, що інгібітор ангиогенезу AGM-170 запобігає неоваскуляризації суглобів при модельованому на щурах колагеновому артриті [Peacock et al. *J. Exper. Med.*, 1992, 175, 1135].

Також показано, що підвищена експресія ФРЕС може відбуватися при псоріазі, а також при бульозних захворюваннях, які супроводжуються субепідермальним утворенням пухирів, таким як бульозний пемфігоїд, багатоформна еритема та герпетиформний дерматит [Brown et al. J. Invest. Dermatol, 1995, 104, 744].

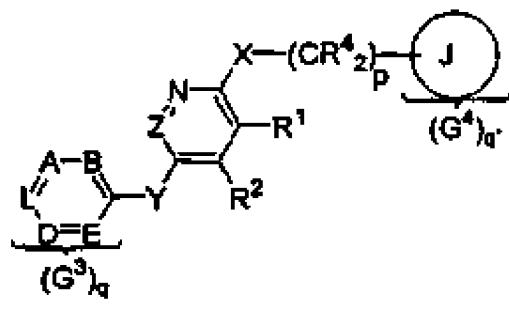
Оскільки інгібування трансдукції сигналу РДК приводить до інгібування ангиогенезу і виникнення підвищеної проникності, опосередковуваних ФРЕС, інгібітори РДК будуть корисні для лікування захворювань, що характеризуються аномальними процесами ангиогенезу і/або виникнення підвищеної проникності, включаючи зазначені вище захворювання.

Приклади фталазинів та інших конденсованих піридазинів, які за структурою подібні до сполук цієї заявки, розкриті в таких [патентах і заявках на патенти: WO 9825958 (Novartis), патенті США 5489741, патенті США 3753988, патенті США 3478028 і патенті Японії 03106875]. Інші публікації щодо фталазинів: [El-Feky, S.A., Bayoumy, B.E., and Abd El-Sami, Z.K., Egypt J. Chem. (1991), Volume Date 1990, 33 (2), 189-197; Duhault, J., Gonnard, P., and Fenard, S., Bull. Soc. Chim. Biol., (1967), 49 (2), 177 0 190; and Holava, H.M. and Jr, Partyka, R.A., J. Med. Chem., (1969), 12, 555-556]. Сполуки за цим винаходом відрізняються від описаних в усіх наведених вище посиланнях і тільки в публікації Novartis описані такі сполуки як інгібітори ангиогенезу.

Як показано вище, сполуки, що інгібують ангиогенез, використовуються при лікуванні різних патологічних станів і тому є необхідними. Такі речовини є предметом цієї заявки.

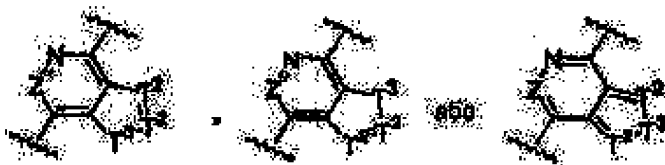
У своєму самому широкому аспекті цей винахід стосується сукупності трьох наборів хімічних сполук або їх прийнятних з фармацевтичної точки зору солей чи пролікарських препаратів, причому в обсязі винаходу кожен набір перекривається з іншими. Загальна структурна формула сполук, що належать до всіх трьох наборів сполук, є однією й тією самою, однак слід зазначити, що визначення різних груп, які входять у загальну структуру, для кожного набору дещо відрізняються. Таким чином, зазначені набори хімічних сполук відрізняються один від одного, але перекриваються за своїми обсягами.

Перший набір сполук має загальну структурну формулу:



де
R¹ і R²

разом утворюють місток, що містить два фрагменти T² і один фрагмент T³, зазначений місток разом з циклом, до якого він приєднаний, утворює біциклічну структуру



де
кожен T² незалежно означає N, CH або CG¹;
T³ означає S, O, CR⁴G¹, C(R⁴)₂ або NR³.

У наведених вище субструктурах G¹ означає замісник, незалежно вибраний із групи, що включає -N(R⁶)₂; -NR³COR⁶; галоген; алкіл; циклоалкіл; нижчий алкеніл; нижчий циклоалкеніл; галогензаміщений алкіл; амінозаміщений алкіл; N-(нижчий алкіл)амінозаміщений алкіл; N,N-ди-(нижчий алкіл)амінозаміщений алкіл; N-(нижчий алканол)амінозаміщений алкіл; гідроксизаміщений алкіл; ціанзаміщений алкіл; карбоксизаміщений алкіл; нижчийалкоксикарбонілзаміщений алкіл; феніл нижчий алкоксикарбонілзаміщений алкіл; галогензаміщену алкіламіно-; амінозаміщену алкіламіно-; N-(нижчий алкіл)амінозаміщену алкіламіно-; N,N-ди-(нижчий алкіл)амінозаміщену алкіламіно-; N-(нижчий алканол)амінозаміщену алкіламіно-; гідроксизаміщену алкіламіно-; ціанзаміщену алкіламіно-; карбоксизаміщену алкіламіно-; нижчийалкоксикарбонілзаміщену алкіламіно-; феніл нижчий алкоксикарбонілзаміщену алкіламіногрупу; -OR⁶; -SR⁶; -S(O)R⁶; -S(O)₂R⁶; галогенований нижчий алкоксил; галогенований нижчий алкілтіол; галогенований нижчий алкілсульфоніл; -OCOR⁶; -COR⁶; -CO₂R⁶; -CON(R⁶)₂; -CH₂OR³; -NO₂; -CN; амідину; гуанідину; сульфогрупу; -B(OH)₂; необов'язково заміщений арил; необов'язково заміщений гетероарил; необов'язково заміщений насичений гетероциклічний фрагмент; необов'язково заміщений насичений гетероциклоалкіл; необов'язково заміщений частково ненасичений

гетероциклічний фрагмент; необов'язково заміщений частково ненасичений гетероциклоалкіл; $-\text{OCO}_2\text{R}^3$; необов'язково заміщений гетероарилалкіл; необов'язково заміщений гетероарилоксил; $-\text{S}(\text{O})_p$ (необов'язково заміщений гетероарил); необов'язково заміщений гетероарил алкоксил; $-\text{S}(\text{O})_p$ (необов'язково заміщений гетероарилалкіл); $-\text{CHO}$; $-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$; $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^6$; і $-\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$.

Група R^3 означає Н або нижчий алкіл. R^6 незалежно вибраний із групи, що включає Н; алкіл; циклоалкіл; необов'язково заміщений арил; необов'язково заміщений арил нижчий алкіл, нижчий алкіл- $\text{N}(\text{R}^3)_2$, і нижчий алкіл-ОН.

У загальній структурній формулі (I) R^4 означає Н, або галоген нижчий алкіл. Нижній індекс Р дорівнює 0, 1 або 2 і Х вибраний із групи, що включає О, S і NR^3 .

Сполучний фрагмент Y вибраний із групи, що включає нижчий алкілен; $-\text{CH}_2\text{-O-}$; $-\text{CH}_2\text{-S-}$; $-\text{CH}_2\text{-NH-}$; $-\text{O-}$; $-\text{S-}$; $-\text{NH-}$; $-\text{O-CH}_2\text{-}$; $-\text{S}(\text{O})\text{-}$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{-}$; $-\text{SCH}_2\text{-}$; $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{-}$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{-}$; $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{-}$; $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{-}$; $-(\text{CR}^4_2)_n\text{-S}(\text{O})_p\text{-(5-членний гетероарил)-}(\text{CR}^4_2)_s\text{-}$ і $-(\text{CR}^4_2)_n\text{-C}(\text{G}^2)(\text{R}^4)\text{-(CR}^4_2)_s\text{-}$. В останніх двох сполучних групах Y n і s незалежно дорівнюють 0 або цілому числу 1-2. Замісник G^2 вибраний із групи, що включає $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$; $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$ і $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$.

Z означає CR^4 або N.

Для циклів A, B, D, E і L кількість можливих замісників G^3 у циклах зазначено нижнім індексом q, що дорівнює 0, 1 або 2.

Фрагменти, що заміщають, G^3 являють собою одновалентні або двовалентні фрагменти, вибрані з групи, що включає: нижчий алкіл; $-\text{NR}^3\text{COR}^6$; карбоксизаміщений алкіл; нижчий алкоксикарбонілзаміщений алкіл; $-\text{OR}^6$; $-\text{SR}^6$; $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$; $-\text{OCOR}^6$; $-\text{COR}^6$; $-\text{CO}_2\text{R}^6$; $-\text{CH}_2\text{OR}^3$; $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^6)_2$; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; необов'язково заміщений арил; необов'язково заміщений гетероарил; необов'язково заміщений насичений гетероциклічний фрагмент; необов'язково заміщений частково ненасичений гетероциклічний фрагмент; необов'язково заміщений гетероарилалкіл; необов'язково заміщений гетероарилоксил; $-\text{S}(\text{O})_p$ (необов'язково заміщений гетероарил); необов'язково заміщений гетероарилалкоксил; $-\text{S}(\text{O})_p$ (необов'язково заміщений гетероарилалкіл); $-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$; $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^6$; $-\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$ і двовалентний місток структури $\text{T}^2=\text{T}^2\text{-T}^3$. У цьому двовалентному містку кожен T^2 незалежно означає N, CH або CG^3 і T^3 означає S, O, CR^4G^3 , $\text{C}(\text{R}^4)_2$ або NR^3 . G^3 означає будь-який з визначених вище фрагментів G^3 , які є одновалентними, і кінцева група T^2 містку зв'язана з L, а T^3 зв'язана з D, утворюючи 5-членний конденсований цикл.

У циклі, наведеному в лівій частині загальної структурної формули (I), A і D незалежно означають N або CH; B і E незалежно означають N або CH; і L означає N або CH, за умови, що а) загальна кількість атомів N у циклі, що містить A, B, D, E і L, дорівнює 0, 1, 2 або 3; б) якщо L означає CH і $q=0$ або будь-який G^3 означає одновалентний замісник, то хоча б один з A і D являє собою атом N і с) якщо L означає CH і G^3 означає двовалентний місток структури $\text{T}^2=\text{T}^2\text{-T}^3$, то A, B, D і E також означають CH.

J означає цикл, вибраний із групи, що включає арил; піридил і циклоалкіл. Нижній індекс q' позначає кількість замісників G^4 у циклі J і дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5.

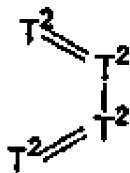
Можливі замісники G^4 у циклі J являють собою одновалентні або двовалентні фрагменти, вибрані з групи, що включає $-\text{N}(\text{R}^6)_2$; $-\text{NR}^3\text{COR}^6$; галоген; алкіл; циклоалкіл; нижчий алкеніл; нижчий циклоалкеніл; галогензаміщений алкіл; амінозаміщений алкіл; N-(нижчий алкіл)амінозаміщений алкіл; N,N-ди-(нижчий алкіл)амінозаміщений алкіл; N-(нижчий алканол)амінозаміщений алкіл; гідроксизаміщений алкіл; ціанзаміщений алкіл; карбоксизаміщений алкіл; нижчий алкоксикарбонілзаміщений алкіл; феніл нижчий алкоксикарбонілзаміщений алкіл; галогензаміщену алкіламіно-; амінозаміщену алкіламіно-; N-(нижчий алкіл)амінозаміщену алкіламіно-; N,N-ди-(нижчий алкіл)амінозаміщену алкіламіно-; N-(нижчий алканол)амінозаміщену алкіламіно-; гідроксизаміщену алкіламіно-; ціанзаміщену алкіламіно-; карбоксизаміщену алкіламіно-; нижчий алкоксикарбонілзаміщену алкіламіно-; феніл нижчий алкоксикарбонілзаміщену алкіламіногрупу; $-\text{OR}^6$; $-\text{SR}^6$; $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$; галогенований нижчий алкоксил; галогенований нижчий алкілтіол; галогенований нижчий алкілсульфоніл; $-\text{OCOR}^6$; $-\text{COR}^6$; $-\text{CO}_2\text{R}^6$; $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$; $-\text{CH}_2\text{OR}^3$; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; амідінову; гуанідінову; сульфогрупу; $-\text{B}(\text{OH})_2$; необов'язково заміщений арил; необов'язково заміщений гетероарил; необов'язково заміщений насичений гетероциклічний фрагмент; необов'язково заміщений частково ненасичений гетероциклічний фрагмент; $-\text{OCO}_2\text{R}^3$; необов'язково заміщений гетероарилалкіл; необов'язково заміщений гетероарилоксил; $-\text{S}(\text{O})_p$ (необов'язково заміщений гетероарил); необов'язково заміщений гетероарилалкоксил; $-\text{S}(\text{O})_p$ (необов'язково заміщений гетероарилалкіл); $-\text{CHO}$; $-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$; $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^6$; $-\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$; і утворюючи конденсований цикл двовалентні містки, приєднані до сусідніх положень циклу J, і які з'єднують ці положення, причому зазначені містки мають структуру:

а)



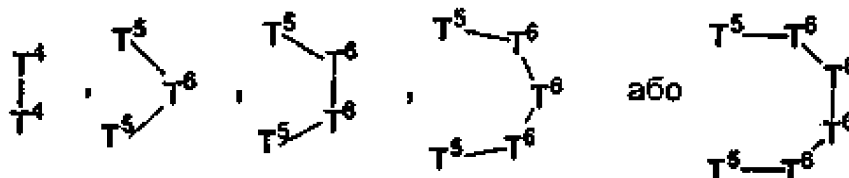
де кожен T^2 незалежно означає N, CH або $CG^{4'}$; T^3 означає S, O, $CR^4G^{4'}$, $C(R^4)_2$ або NR^3 ; $G^{4'}$ означає будь-який з визначених вище фрагментів G^4 , що є одновалентними, і зв'язування з циклом J відбувається по кінцевих атомах T^2 і T^3 ;

b)



де кожен T^2 незалежно означає N, CH або $CG^{4'}$; $G^{4'}$ означає будь-який з визначених вище фрагментів G^4 , що є одновалентними; за умови, що не більше двох місткових атомів T^2 можуть являти собою N; і зв'язування з циклом J відбувається по кінцевих атомах T^2 ; і

c)



де всі T^4 , T^5 і T^6 незалежно означають O, S, $CR^4G^{4'}$, $C(R^4)_2$ або NR^3 ; $G^{4'}$ означає будь-який з визначених вище фрагментів G^4 , що є одновалентними, і зв'язування з циклом J відбувається по кінцевих атомах T^4 або T^5 ; за умов, що:

i) якщо один T^4 означає O, S або NR^3 , то інший T^4 означає $CR^4G^{4'}$ або $C(R^4)_2$;

ii) місток, що включає атоми T^5 і T^6 , може містити не більше двох гетероатомів O, S або N;

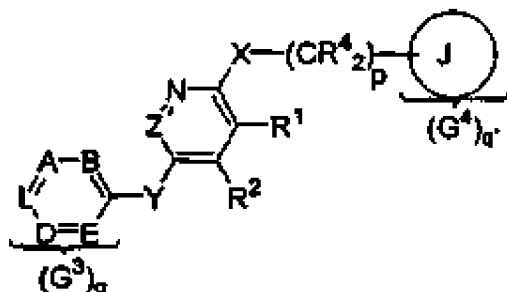
iii) у містку, що включає атоми T^5 і T^6 , якщо одна група T^5 і одна група T^6 являють собою атоми O, або дві групи T^6 являють собою атоми O, зазначені атоми O розділені хоча б одним атомом вуглецю.

Якщо G^4 означає алкільну групу, розташовану в циклі J поруч з містком $-(CR^4)_p-$, і X означає NR^3 , де R^3 означає алкільний замісник, то G^4 і алкільний замісник R^3 при X можуть бути з'єднані один з одним з утворенням місткової структури $-(CR^4)_p-$, де p' дорівнює 2, 3 або 4, за умови, що сума p і p' дорівнює 2, 3 або 4, що веде до утворення 5-, 6- або 7-членного азотовмісного циклу.

Додатковими є такі умови: 1) у G^1 , G^2 , G^3 і G^4 , якщо дві групи R^3 або R^6 означають алкіл і знаходяться при одному і тому самому атомі N, вони можуть бути зв'язані за допомогою зв'язку, O, S або NR^3 з утворенням N-вмісного гетероциклу з 5-7 атомами в циклі; і 2) якщо арильне, гетероарильне або гетероциклічне кільце необов'язково містить замісники, то в кільці може бути до 5 замісників, які незалежно вибрані з групи, що включає аміно-, моно(нижчий алкіл)заміщену аміно-, ди(нижчий алкіл)заміщену аміно-, (нижчий алканоїл)аміногрупу, галоген, нижчий алкіл, галогенований нижчий алкіл, гідроксил, нижчий алкоксил, нижчий алкілтіоїл, галогенований нижчий алкоксил, галогенований нижчий алкілтіоїл, нижчий алканоїлоксил, $-CO_2R^3$, $-CHO$, $-CH_2OR^3$, $-OCO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$, $-OCON(R^6)_2$, $-NR^3CON(R^6)_2$, нітро-, амідінову, гуанідинову, меркапто-, сульфо- і ціаногрупу; та 3) якщо будь-яка алкільна група приєднана до O, S або N і містить гідроксильний замісник, то зазначений гідроксильний замісник відділений від O, S або N, до якого приєднана алкільна група, не менш, ніж двома атомами вуглецю.

Другий набір сполук має загальну структурну формулу:

(I)



(I)

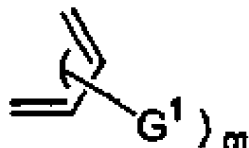
де R^1 і R^2 :

- i) незалежно означають Н або нижчий алкіл;
- ii) разом утворюють місток структури



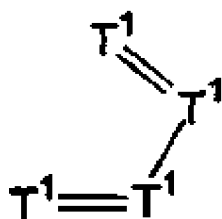
в якому зв'язування здійснюється через кінцеві атоми вуглецю;

- iii) разом утворюють місток структури



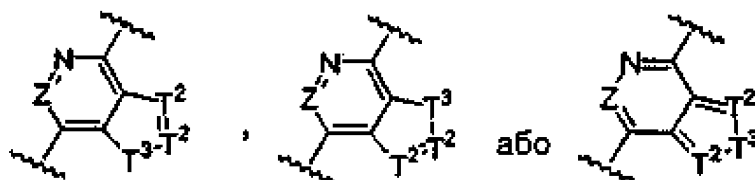
в якому зв'язування здійснюється через кінцеві атоми вуглецю;

- iv) разом утворюють місток структури



де один або два фрагменти T^1 циклу означають N, а решта означають CH або CG^1 і зв'язування здійснюється через кінцеві атоми вуглецю; або

N) разом утворюють місток, що містить два фрагменти T^2 і один фрагмент T^3 , і зазначений місток разом з циклом, до якого він приєднаний, утворює біциклічну структуру



де

кожен T^2 незалежно означає N, CH або CG^1 ;

T^3 означає S, O, CR^4G^1 , $C(R^4)_2$ або NR^3 .

У наведених вище місткових субструктурах нижній індекс m дорівнює 0 або цілому числу 1-4, що показує, що одержані конденсовані цикли необов'язково можуть містити до чотирьох замісників G^1 .

G^1 означає замісник, незалежно вибраний із групи, що включає $-N(R^6)_2$; $-NR^3COR^6$; галоген; алкіл; циклоалкіл; нижчий алкеніл; нижчий циклоалкеніл; галоген заміщений алкіл; амінозаміщений алкіл; N-(нижчий алкіл)амінозаміщений алкіл; N,N-ди-(нижчий алкіл)амінозаміщений алкіл; N-(нижчий алканол)амінозаміщений алкіл; гідроксизаміщений алкіл; ціанзаміщений алкіл; карбоксизаміщений алкіл; нижчий алкоксикарбонілзаміщений алкіл; феніл нижчий алкоксикарбоніл заміщений алкіл; галогензаміщену алкіламіно-; амінозаміщену алкіламіно-; N-(нижчий алкіл)амінозаміщену алкіламіно-; N,N-ди-(нижчий алкіл)амінозаміщену алкіламіно-; N-(нижчий алканол)амінозаміщену алкіламіно-; гідроксизаміщену алкіламіно-; ціанзаміщену алкіламіно-; карбоксизаміщену алкіламіно-; нижчий алкоксикарбонілзаміщену алкіламіно-; феніл нижчий алкоксикарбонілзаміщену алкіламіногрупу; $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $-S(O)_2R^6$; галогенований нижчий алкоксил; галогенований нижчий алкілтіол; галогенований нижчий алкілсульфоніл; $-OCOR^6$; $-COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CON(R^6)_2$; $-CH_2OR^3$; $-NO_2$; $-CN$; амідину; гуанідину; сульфогрупу; $-B(OH)_2$; необов'язково заміщений арил; необов'язково заміщений гетероарил; необов'язково заміщений насичений гетероциклічний радикал; необов'язково заміщений насичений гетероциклоалкіл; необов'язково заміщений частково ненасичений гетероциклічний радикал; необов'язково заміщений частково ненасичений гетероциклоалкіл; $-OCO_2R^3$; необов'язково заміщений гетероарилалкіл; необов'язково заміщений гетероарилорисил; $-S(O)_p$ (необов'язково

заміщений гетероарил); необов'язково заміщений гетероарил алкоксил; $-S(O)_p$ (необов'язково заміщений гетероарилалкіл); $-CHO$; $-OCON(R^6)_2$; $-NR^3CO_2R^6$; і $-NR^3CON(R^6)_2$.

Група R^3 означає Н або нижчий алкіл. R^6 незалежно вибраний із групи, що включає Н; алкіл; циклоалкіл; необов'язково заміщений арил; необов'язково заміщений арилнижчийалкіл, нижчий алкіл- $N(R^3)_2$, і нижчий алкіл-ОН.

У загальній структурній формулі (I) R^4 означає Н, галоген або нижчий алкіл; нижній індекс р дорівнює 0, 1 або 2 і Х вибраний із групи, що включає О, S і NR^3 .

Сполучний фрагмент Y вибраний із групи, що включає нижчий алкілен; $-CH_2-O-$; $-CH_2-S-$; $-CH_2-NH-$; $-O-$; $-S-$; $-NH-$; $-O-CH_2-$; $-S(O)-$; $-S(O)_2-$; $-SCH_2-$; $-S(O)CH_2-$; $-S(O)_2CH_2-$; $-CH_2S(O)-$; $-CH_2S(O)_2-$; $-(CR^4_2)_n-S(O)_p-(5\text{-членний гетероарил})-(CR^4_2)_s-$ і $-(CR^4_2)_n-C(G^2)(R^4)-(CR^4_2)_s-$. В останніх двох сполучних фрагментах Y нижні індекси n і s незалежно дорівнюють 0 або цілому числу 1-2. G^2 вибраний із групи, що включає $-CN$, $-CO_2R^3$; $-CON(R^6)_2$ і $-CH_2N(R^6)_2$.

Z означає N або CR^4 .

Для циклів А, В, D, E і L кількість можливих замісників G^3 у циклах зазначено нижнім індексом q, що дорівнює 0, 1 або 2.

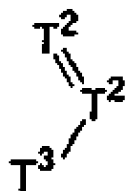
Замісники G^3 являють собою одновалентні або двовалентні фрагменти, вибрані з групи, що включає нижчий алкіл; $-NR^3COR^6$; карбоксизаміщений алкіл; нижчий алкоксикарбонілзаміщений алкіл; $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $-S(O)_2R^6$; $-OCOR^6$; $-COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CH_2OR^3$; $-CON(R^6)_2$; $-S(O)_2N(R^6)_2$; $-NO_2$; $-CN$; необов'язково заміщений арил; необов'язково заміщений гетероарил; необов'язково заміщений насичений гетероциклічний радикал; необов'язково заміщений частково ненасичений гетероциклічний радикал; необов'язково заміщений гетероарил алкіл; необов'язково заміщений гетероарилоксил; $-S(O)_p$ (необов'язково заміщений гетероарил); необов'язково заміщений гетероарилалкоксил; $-S(O)_p$ (необов'язково заміщений гетероарилалкіл); $-OCON(R^6)_2$; $-NR^3CO_2R^6$; $-NR^3CON(R^6)_2$ і двовалентний місток структури $T^2=T^2-T^3$. У цьому двовалентному містку кожен T^2 незалежно означає N, CH або $CG^{3'}$ і T^3 означає S, O, $CR^4G^{3'}$, $C(R^4)_2$ або NR^3 . $G^{3'}$ означає будь-який з визначених вище фрагментів G^3 , що є одновалентними, а кінцевий T^2 зв'язаний з L, а T^3 зв'язаний з D, утворюючи 5-членний конденсований цикл.

У циклі, наведеному в лівій частині загальної структурної формули (I), А і D незалежно означають CH; В і Е незалежно означають CH; і L означає CH, за умови, що в утвореному фенільному кільці замісником G^3 є зазначений двовалентний місток структури $T^2=T^2-T^3$.

J означає цикл, вибраний із групи, що включає арил; піридил і циклоалкіл. Нижній індекс q' позначає кількість замісників G^4 у циклі J і дорівнює 0,1,2,3,4 або 5.

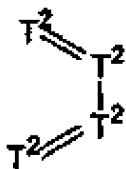
G^4 означає одновалентний або двовалентний фрагмент, вибраний із групи, що включає $-N(R^6)_2$; $-NR^3COR^6$; галоген; алкіл; циклоалкіл; нижчий алкеніл; нижчий циклоалкеніл; галогензаміщений алкіл; амінозаміщений алкіл; N-(нижчий алкіл)амінозаміщений алкіл; N,N-ди-(нижчий алкіл)амінозаміщений алкіл; N-(нижчий алканол)амінозаміщений алкіл; гідроксизаміщений алкіл; ціанзаміщений алкіл; карбоксизаміщений алкіл; нижчий алкоксикарбонілзаміщений алкіл; феніл нижчий алкоксикарбонілзаміщений алкіл; галогензаміщену алкіламіно-; амінозаміщену алкіламіно-; N-(нижчий алкіл)амінозаміщену алкіламіно-; N,N-ди-(нижчий алкіл)амінозаміщену алкіламіно-; N-(нижчий алканол)аміно заміщену алкіламіно-; гідроксизаміщену алкіламіно-; ціанзаміщену алкіламіно-; карбоксизаміщену алкіламіно-; нижчий алкоксикарбонілзаміщену алкіламіно-; фенілнижчий алкоксикарбонілзаміщену алкіламіногрупу; $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $-S(O)_2R^6$; галогенований нижчий алкоксил; галогенований нижчий алкілтіол; галогенований нижчий алкілсульфоніл; $-OCOR^6$; $-COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CON(R^6)_2$; $-CH_2OR^3$; $-NO_2$; $-CN$; амідину; гуанідину; сульфогрупу; $-B(OH)_2$; необов'язково заміщений арил; необов'язково заміщений гетероарил; необов'язково заміщений насичений гетероциклічний радикал; необов'язково заміщений частково ненасичений гетероциклічний радикал; $-OCO_2R^3$; необов'язково заміщений гетероарилалкіл; необов'язково заміщений гетероарилоксил; $-S(O)_p$ (необов'язково заміщений гетероарил); необов'язково заміщений гетероарилалкоксил; $-S(O)_p$ (необов'язково заміщений гетероарилалкіл); $-CHO$; $-OCON(R^6)_2$; $-NR^3CO_2R^6$; $-NR^3CON(R^6)_2$; і утворюючи конденсований цикл двовалентні містки, приєднані до сусідніх положень циклу J і з'єднуючі ці положення, причому зазначені містки мають структуру:

a)



де кожен T^2 незалежно означає N, CH або $CG^{4'}$; T^3 означає S, O, $CR^4G^{4'}$, $C(R^4)_2$ або NR^3 ; $G^{4'}$ означає будь-який з визначених вище фрагментів G^4 , що є одновалентними, і зв'язування з циклом J відбувається по кінцевих атомах T^2 і T^3 ;

b)



де кожен T^2 незалежно означає N, CH або $CG^{4'}$; $G^{4'}$ означає будь-який з визначених вище фрагментів G^4 , які є одновалентними; за умови, що не більше двох місткових атомів T^2 можуть являти собою N; і зв'язування з циклом J відбувається по кінцевих атомах T^2 ; і

c)



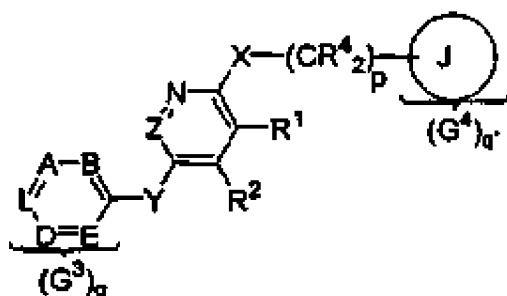
де всі T^4 , T^5 і T^6 незалежно означають O, S, $CR^4G^{4'}$, $C(R^4)_2$ або NR^3 ; $G^{4'}$ означає будь-який з визначених вище фрагментів G^4 , що є одновалентними, і зв'язування з циклом J відбувається по кінцевих атомах T^4 або T^5 ; за умов, що:

- якщо один T^4 означає O, S або NR^3 , то інший T^4 означає $CR^4G^{4'}$ або $C(R^4)_2$;
- місток, що включає атоми T^5 і T^6 , може містити не більше двох гетероатомів O, S або N;
- у містку, що включає атоми T^5 і T^6 , якщо одна група T^5 і одна група T^6 являють собою атоми O, або дві групи T^6 являють собою атоми O, зазначені атоми O розділені хоча б одним атомом вуглецю.

Якщо G^4 означає алкільну групу, розташовану в циклі J поруч з містком $-(CR^4)_p-$, і X означає NR^3 , де R^3 означає алкільний замісник, то G^4 і алкільний замісник R^3 при X можуть бути з'єднані один з одним з утворенням місткової структури $-(CR^4)_p-$, де p' дорівнює 2, 3 або 4, за умови, що сума p і p' дорівнює 2, 3 або 4, що приводить до утворення 5-, 6- або 7-членного азотовмісного циклу.

Додатковими є такі умови: 1) у G^1 , G^2 , G^3 і G^4 , якщо дві групи R^3 або R^6 означають алкіл і знаходяться при тому самому атомі N, вони можуть бути зв'язані за допомогою зв'язку, O, S або NR^3 з утворенням N-вмісного гетероциклу з 5-7 атомами в циклі; і 2) якщо арильне, гетероарильне або гетероциклічне кільце необов'язкове містить замісники, то в кільці може бути до 5 замісників, які незалежно вибрані з групи, що включає аміно-, моно(нижчий алкіл)заміщену аміно-, ди(нижчий алкіл)заміщену аміно-, (нижчий алканойл)аміногрупу, галоген, нижчий алкіл, галогенований нижчий алкіл, гідроксил, нижчий алкоксил, нижчий алкілтіол, галогенований нижчий алкоксил, галогенований нижчий алкілтіол, нижчий алканойлоксил, $-CO_2R^3$, $-CHO$, $-CH_2OR^3$, $-OCO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$, $-OCON(R^6)_2$, $-NR^3CON(R^6)_2$, нітро-, амідинову, гуанідинову, меркапто-, сульфо- і ціаногрупу; і 3) якщо будь-яка алкільна група приєднана до O, S або N і містить гідроксильний замісник, то зазначений гідроксильний замісник відділений від O, S або N, до якого приєднана алкільна група, не менш, ніж двома атомами вуглецю.

Третій набір сполук має загальну структурну формулу:

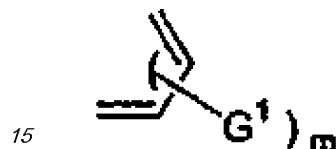


де R^1 і R^2 :

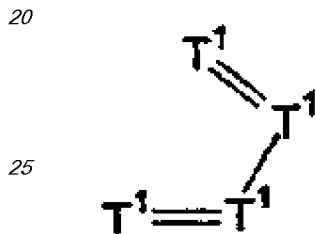
- незалежно означають H або нижчий алкіл;
- разом утворюють місток структури



в якому зв'язування здійснюється через кінцеві атоми вуглецю;
iii) разом утворюють місток структури

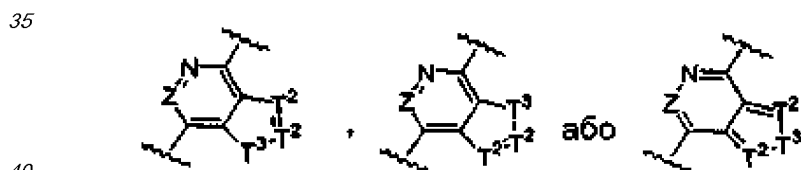


в якому зв'язування здійснюється через кінцеві атоми вуглецю;
iv) разом утворюють місток структури



де один або два фрагменти T^1 циклу означають N, а решта означають CH або CG^1 і зв'язування здійснюється через кінцеві атоми вуглецю; або

N) разом утворюють місток, що містить два фрагменти T^2 та один фрагмент T^3 , і зазначений місток разом з циклом, до якого він приєднаний, утворює біциклічну структуру



де

кожен T^2 незалежно означає N, CH або CG^1 ; T^3 означає S, O, CR^4G^1 , $C(R^4)_2$ або NR^3 .

У наведених вище місткових структурах нижній індекс m дорівнює 0 або цілому числу 1-4, що показує, що отримані конденсовані цикли необов'язково можуть містити до чотирьох замісників G^1 .

G^1 означає замісник, незалежно вибраний із групи, що включає $-N(R^6)_2$; $-NR^3COR^6$; галоген; алкіл; циклоалкіл; нижчий алкеніл; нижчий циклоалкеніл; галогензаміщений алкіл; амінозаміщений алкіл; N-(нижчий алкіл)амінозаміщений алкіл; N,N-ди-(нижчий алкіл)амінозаміщений алкіл; N-(нижчий алканол)амінозаміщений алкіл; гідроксизаміщений алкіл; ціанзаміщений алкіл; карбоксизаміщений алкіл; нижчий алкоксикарбонілзаміщений алкіл; феніл нижчий алкоксикарбонілзаміщений алкіл; галогензаміщену алкіламіно-; амінозаміщену алкіламіно-; N-(нижчий алкіл)амінозаміщену алкіламіно-; N,N-ди-(нижчий алкіл)амінозаміщену алкіламіно-; N-(нижчий алканол)амінозаміщену алкіламіно-; гідроксизаміщену алкіламіно-; ціанзаміщену алкіламіно-; карбоксизаміщену алкіламіно-; нижчий алкоксикарбонілзаміщену алкіламіно-; феніл нижчий алкоксикарбонілзаміщену алкіламіногрупу; $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $-S(O)_2R^6$; галогенований нижчий алкоксил; галогенований нижчий алкілтіол; галогенований нижчий алкілсульфоніл; $-OCOR^6$; $-COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CON(R^6)_2$; $-CH_2OR^3$; $-NO_2$; $-CN$; амідину; гуанідину; сульфогрупу; $-B(OH)_2$; необов'язково заміщений арил; необов'язково заміщений гетероарил; необов'язково заміщений насичений гетероциклічний радикал; необов'язково заміщений насичений гетероциклоалкіл; необов'язково заміщений частково ненасичений гетероциклічний радикал; необов'язково заміщений частково ненасичений гетероциклоалкіл; $-OCO_2R^3$; необов'язково заміщений гетероарилалкіл; необов'язково заміщений гетероарилоксил; $-S(O)_p$ (необов'язково заміщений гетероарил); необов'язково заміщений гетероарилалкоксил; $-S(O)_p$ (необов'язково заміщений гетероарилалкіл); $-CHO$; $-OCON(R^6)_2$; $-NR^3CO_2R^6$; і $-NR^3CON(R^6)_2$.

Група R^3 означає H або нижчий алкіл. R^6 незалежно вибраний із групи, що включає H; алкіл; циклоалкіл; необов'язково заміщений арил; необов'язково заміщений арилнижчийалкіл, нижчий алкіл- $N(R^3)_2$, і нижчий

алкіл-OH.

У загальній структурній формулі (I) R^4 означає H, або галоген нижчий алкіл; нижній індекс p дорівнює 0, 1 або 2 і X вибраний із групи, що включає O, S і NR^3 .

Сполучний фрагмент Y вибраний із групи, що включає нижчий алкілен; $-CH_2-O-$; $-CH_2-S-$; $-CH_2-NH-$; $-O-$; $-S-$; $-NH-$; $-O-CH_2-$; $-S(O)-$; $-S(O)_2-$; $-SCH_2-$; $-S(O)CH_2-$; $-S(O)_2CH_2-$; $-CH_2S(O)-$; $-CH_2S(O)_2-$; $-(CR^4)_n-S(O)_p-(5\text{-членний гетероарил})-(CR^4)_s-$ і $-(CR^4)_n-C(G^2)(R^4)-(CR^4)_s-$. В останніх двох сполучних групах Y нижні індекси n і s незалежно рівні 0 або цілому числу 1-2. G^2 вибраний із групи, що включає $-CN$, $-CO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$ і $-CH_2N(R^6)_2$.

Z означає CR^4 .

Для циклів A, B, D, E і L кількість можливих замісників G^3 у циклах зазначено нижнім індексом q , що дорівнює 0, 1 або 2.

Замісники G^3 являють собою одновалентні або двовалентні фрагменти, вибрані з групи, що включає $-NR^3COR^6$; карбоксизаміщений алкіл; нижчий алкоксикарбонілзаміщений алкіл; $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $-S(O)_2R^6$; $-OCOR^6$; $-COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CH_2OR^3$; $-CON(R^6)_2$; $-S(O)_2N(R^6)_2$; $-NO_2$; $-CN$; необов'язково заміщений арил; необов'язково заміщений гетероарил; необов'язково заміщений насичений гетероциклічний радикал; необов'язково заміщений частково ненасичений гетероциклічний радикал; необов'язково заміщений гетероарилалкіл; необов'язково заміщений гетероарилалкоксил; $-S(O)_p$ (необов'язково заміщений гетероарил); необов'язково заміщений гетероарилалкоксил; $-S(O)_p$ (необов'язково заміщений гетероарилалкіл); $-OCON(R^6)_2$; $-NR^3CO_2R^6$; $-NR^3CON(R^6)_2$ і двовалентний місток структури $T^2=T^2-T^3$. У цьому двовалентному містку кожен T^2 незалежно означає N, CH або $CG^{3'}$ і T^3 означає S, O, CR^4G^3 , $C(R^4)_2$ або NR^3 . $G^{3'}$ означає будь-який з визначених вище фрагментів G^3 , що є одновалентними, а кінцевий T^2 зв'язаний з L, а T^3 зв'язаний з D, утворюючи 5-членний конденсований цикл.

У циклі, наведеному в лівій частині загальної структурної формули (I), A і D незалежно означають N або CH; B і E незалежно означають N або CH; і L означає N або CH, за умов, що а) загальна кількість атомів N у циклі, що містить A, B, D, E і L, дорівнює 0, 1, 2 або 3; б) якщо L означає CH і будь-який G^3 означає одновалентний замісник, то хоча б один з A і D являє собою атом N і с) якщо L означає CH і G^3 означає двовалентний місток структури $T^2=T^2-T^3$, то A, B, D і E також означають CH.

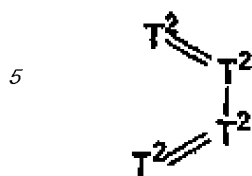
J означає цикл, вибраний із групи, що включає арил; піридил і циклоалкіл. Нижній індекс q^1 позначає кількість замісників G^4 у циклі J і дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5.

G^4 означає одновалентний або двовалентний фрагмент, вибраний із групи, що включає $-N(R^6)_2$; $-NR^3COR^6$; галоген; алкіл; циклоалкіл; нижчий алкеніл; нижчий циклоалкеніл; галогензаміщений алкіл; амінозаміщений алкіл; N-(нижчий алкіл)амінозаміщений алкіл; N,N-ди-(нижчий алкіл)амінозаміщений алкіл; N-(нижчий алканол)амінозаміщений алкіл; гідроксизаміщений алкіл; ціанзаміщений алкіл; карбоксизаміщений алкіл; нижчий алкоксикарбонілзаміщений алкіл; феніл нижчий алкоксикарбонілзаміщений алкіл; галогензаміщену алкіламіно-; амінозаміщену алкіламіно-; N-(нижчий алкіл)амінозаміщену алкіламіно-; N,N-ди-(нижчий алкіл)амінозаміщену алкіламіно-; N-(нижчий алканол)амінозаміщену алкіламіно-; гідроксизаміщену алкіламіно-; ціанзаміщену алкіламіно-; карбоксизаміщену алкіламіно-; нижчий алкоксикарбонілзаміщену алкіламіно-; феніл нижчий алкоксикарбонілзаміщену алкіламіногрупу; $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $-S(O)_2R^6$; галогенований нижчий алкоксил; галогенований нижчий алкілтіол; галогенований нижчий алкілсульфоніл; $-OCOR^6$; $-COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CON(R^6)_2$; $-CH_2OR^3$; $-NO_2$; $-CN$; амідину; гуанідину; сульфогрупу; $-B(OH)_2$; необов'язково заміщений арил; необов'язково заміщений гетероарил; необов'язково заміщений насичений гетероциклічний радикал; необов'язково заміщений частково ненасичений гетероциклічний радикал; $-OCO_2R^3$; необов'язково заміщений гетероарилалкіл; необов'язково заміщений гетероарилалкоксил; $-S(O)_p$ (необов'язково заміщений гетероарил); необов'язково заміщений гетероарилалкоксил; $-S(O)_p$ (необов'язково заміщений гетероарилалкіл); $-CHO$; $-OCON(R^6)_2$; $-NR^3CO_2R^6$; $-NR^3CON(R^6)_2$; і утворюючі конденсований цикл двовалентні містки, приєднані до сусідніх положень циклу J і з'єднуючі ці положення, причому зазначені містки мають структуру:



де кожен T^2 незалежно означає N, CH або $CG^{4'}$; T^3 означає S, O, CR^4G^4 , $C(R^4)_2$ або NR^3 ; $G^{4'}$ означає будь-який з визначених вище фрагментів G^4 , що є одновалентними, і зв'язування з циклом J відбувається по кінцевих атомах T^2 і T^3 ;

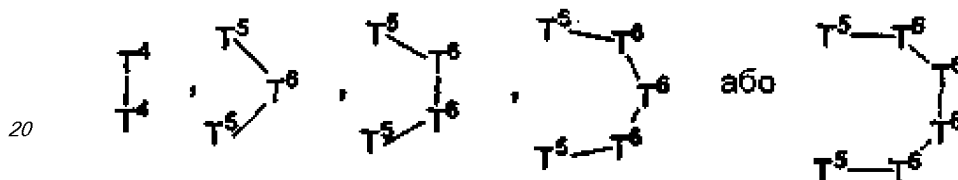
б)



10 де кожен T^2 незалежно означає N, CH або CG^4 ; G^4 означає будь-який з визначених вище фрагментів G^4 , що є одновалентними; за умови, що не більше двох місткових атомів T^2 можуть являти собою N; і зв'язування з циклом J відбувається по кінцевих атомах T^2 ; і

с)

15



25 де всі T^4 , T^5 і T^6 незалежно означають O, S, CR^4G^4 , $C(R^4)_2$ або NR^3 ; G^4 означає будь-який з визначених вище фрагментів G^4 , що є одновалентними, і зв'язування з циклом J відбувається по кінцевих атомах T^4 або T^5 ; за умов, що:

- i) якщо один T^4 означає O, S або NR^3 , то інший T^4 означає CR^4G^4 або $C(R^4)_2$;
- ii) місток, що включає атоми T^5 і T^6 , може містити не більше двох гетероатомів O, S або N;
- 30 iii) у містку, що включає атоми T^5 і T^6 , якщо одна група T^5 і одна група T^6 являють собою атоми O, або дві групи T^6 являють собою атоми O, зазначені атоми O розділені хоча б одним атомом вуглецю.

Якщо G^4 означає алкільну групу, розташовану в циклі J поруч з містком $-(CR^4)_p$, і X означає NR^3 , де R^3 означає алкільний замісник, то G^4 і алкільний замісник R^3 при X можуть бути з'єднані один з одним з утворенням місткової структури $-(CR^4)_p$, де p' дорівнює 2, 3 або 4, за умови, що сума p і p' дорівнює 2, 3 або 4, що приводить до утворення 5-, 6- або 7-членного азотовмісного циклу.

Додатковими є такі умови: 1) у G^1 , G^2 , G^3 і G^4 , якщо дві групи R^3 або R^6 означають алкіл і знаходяться при тому самому атомі N, вони можуть бути зв'язані за допомогою зв'язку, O, S або NR^3 з утворенням N-вмісного гетероциклу з 5-7 атомами в циклі; і 2) якщо арильне, гетероарильне або гетероциклічне кільце необов'язково містить замісники, то в кільці може бути до 5 замісників, які незалежно вибрані з групи, що включає аміно-, моно(нижчий алкіл)заміщену аміно-, ди(нижчий алкіл)заміщену аміно-, (нижчий алканойл)аміногрупу, галоген, нижчий алкіл, галогенований нижчий алкіл, гідроксил, нижчий алкоксил, нижчий алкілтіол, галогенований нижчий алкоксил, галогенований нижчий алкілтіол, нижчий алканойлоксил, $-CO_2R^3$, $-CHO$, $-CH_2OR^3$, $-OCO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$, $-OCON(R^6)_2$, $-NR^3CON(R^6)_2$, нітро-, амідінову, гуанідинову, меркапто-, сульфо- і ціаногрупу; і 3) якщо будь-яка алкільна група приєднана до O, S або N і містить гідроксильний замісник, то зазначений гідроксильний замісник відділений від O, S або N, до якого приєднана алкільна група, не менш, ніж двома атомами вуглецю.

До обсягу цього винаходу також входять прийнятні з фармацевтичної точки зору солі цих сполук, а також звичайно використовувані пролікарські препарати з цих сполук, такі як O-ацилпохідні сполук, що відповідають цьому винаходу, які містять гідроксильні групи.

Даний винахід також стосується фармацевтичних композицій, що включають одну чи більшу кількість сполук, які відповідають цьому винаходу, або їх солей, або пролікарських препаратів у прийнятному з фармацевтичної точки зору носію.

Даний винахід також стосується способу використання цих речовин для лікування ссавця, у якого спостерігається патологічний стан, що характеризується аномальними процесами ангиогенезу або виникнення підвищеної проникності, що включає введення цьому ссавцю кількості сполуки, яка відповідає цьому винаходу, або її солі, або пролікарського препарату, що є ефективним для лікування цього стану.

Визначення:

Прикметник "нижчий" означає радикал, що містить максимально до 7 атомів включно, зокрема, максимально до 5 атомів вуглецю включно, причому зазначені радикали є лінійними або розгалуженими з одним чи множиною розгалужень.

"Алкіл" означає вуглеводневий радикал, максимально до 12 атомів вуглецю включно, який може бути лінійним або розгалуженим з одним чи множиною розгалужень. Більш прийнятним є те, щоб алкіл був нижчим алкілом.

Якщо для позначення сполук, солей і т.і. використовується множина, це також означає одну сполуку, сіль і т.і.

Асиметричний атом вуглецю може знаходитися в (R)-, (S)- або (R,S)-конфігурації, більш прийнятно в (R)- або (S)-конфігурації. Замісники по подвійному зв'язку або циклу можуть знаходитися в цис- (=Z-) або транс- (=E-) формі. Таким чином, сполука може бути наявною у вигляді суміші ізомерів або у вигляді чистих ізомерів, більш прийнятно у вигляді енантімерно чистих діастереоізомерів, та мати цис- або транс-конфігурації подвійних зв'язків.

Нижчий алкілен Y може бути лінійним або розгалуженим, але більш прийнятно лінійним, який більш прийнятно являє собою метилен (-CH₂), етилен (-CH₂-CH₂), триметилен (-CH₂-CH₂-CH₂) або тетраметилен (-CH₂CH₂CH₂CH₂). Якщо Y є нижчим алкіленом, то найбільш прийнятним є те, щоб він являв собою метилен.

"Арил" означає ароматичний радикал, що містить від 6 до 14 атомів вуглецю, такий як феніл, нафтил, флуореніл або фенантреніл.

"Галоген" означає фтор, хлор, бром або йод, але більш прийнятно - фтор, хлор або бром.

"Піридил" означає 1-, 2- або 3-піридил, але більш прийнятно - 2- або 3-піридил.

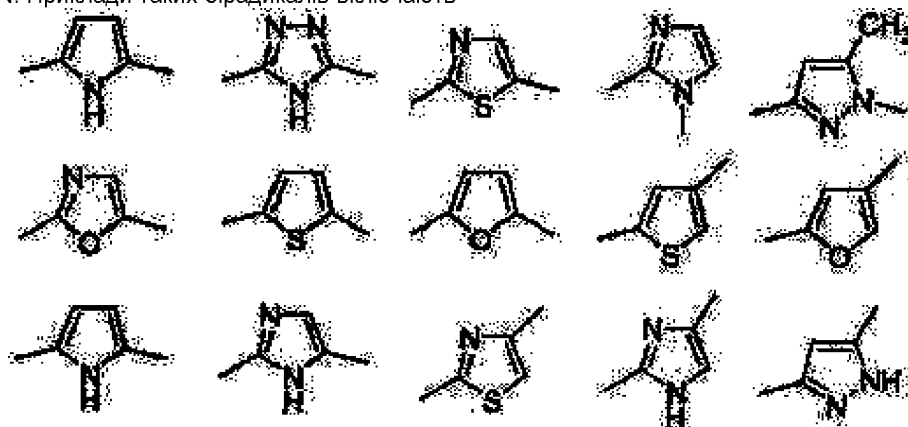
"Циклоалкіл" означає насичений карбоцикл, що містить від 3 до 12 атомів вуглецю, але більш прийнятно - від 3 до 8 атомів вуглецю.

"Циклоалкеніл" означає нереакційноздатний і неароматичний ненасичений карбоцикл, що містить від 3 до 12 атомів вуглецю, але більш прийнятно - від 3 до 8 атомів вуглецю і до трьох подвійних зв'язків. Фахівцям у цій галузі техніки добре відомо, що циклоалкенільні групи, які відрізняються від ароматичних сполук відсутністю лише одного подвійного зв'язку, такі як циклогексадієн, не є достатньою мірою нереакційноздатними, щоб бути прийнятними лікарськими речовинами, і тому їх використання як замісників не входить до обсягу даного винаходу.

Циклоалкільні та циклоалкенільні групи можуть включати точки розгалуження, так що вони можуть містити в якості замісників алкільні або алкенільні групи. Прикладами таких розгалужених циклічних груп є 3,4-диметилциклопентил, 4-алілциклогексил і 3-етилциклопент-3-еніл.

Більш прийнятним є те, щоб солі являли собою прийнятні з фармацевтичної точки зору солі сполук формули I, такі як, наприклад, молекулярні солі кислот, більш прийнятно - органічних і неорганічних кислот, утворених сполуками формули I, що містять основний атом азоту. Придатними неорганічними кислотами є, наприклад, кислоти галогенів, такі як хлористоводнева кислота, сірчана кислота і фосфорна кислота. Придатними органічними кислотами є, наприклад, карбонові, фосфонові, сульфонові і сульфамінові кислоти, наприклад, оцтова кислота, пропіонова кислота, октанова кислота, деканова кислота, додеканова кислота, гліколева кислота, молочна кислота, 2-гідроксимасляна кислота, глюконова кислота, глюкозомонокарбонова кислота, фумарова кислота, бурштинова кислота, адипінова кислота, пімелінова кислота, коркова кислота, азелаїнова кислота, яблучна кислота, винна кислота, лимонна кислота, глутарова кислота, галактарова кислота, амінокислоти, такі як глутамінова кислота, аспарагінова кислота, N-метилглїцин, ацетиламінооцтова кислота, N-ацетиласпарагін або N-ацетилцистеїн, піровиноградна кислота, ацетооцтова кислота, фосфосерин, 2- або 3-гліцерофосфорна кислота.

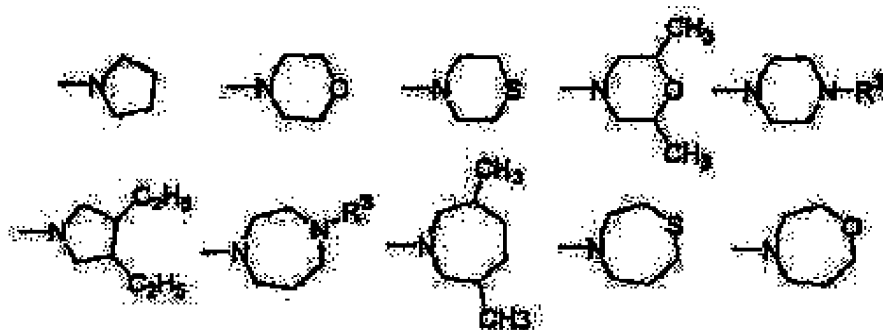
У визначенні Y бірадикал "-(5-членний гетероарил)-" означає 5-членний ароматичний гетероцикл, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з групи, що включає O, S і N, причому кількість атомів N дорівнює 0-3, а кількість кожного з атомів O і S дорівнює 0-1, і приєднаний до атома сірки атомом вуглецю, а до -(CR⁴₂)_S атомами C або N. Приклади таких бірадикалів включають



У визначенні G¹, G², G³ і G⁴ зазначено, що, якщо дві групи R³ або R⁶ приєднані до одного й того самого атома N, вони можуть об'єднатися в гетероцикл, що містить 5-7 атомів. Прикладами таких гетероциклів, що містять атом N, до якого вони приєднані, є:

5

10



15

"Гетероциклічний радикал" або "гетероцикл" означає п'яти- - семи-членну гетероциклічну систему з 1-3 гетероатомами, вибраними з групи, що включає азот, кисень і сірку, яка може бути ненасиченою або повністю чи частково насиченою і незаміщеною або містити замісники, більш прийнятно нижчий алкіл, такий як метил, етил, 1-пропіл, 2-пропіл або трет-бутил.

20

Якщо зазначено, що арильне, гетероарильне або гетероциклічне кільце необов'язково заміщені, то в цьому кільці може знаходитися до 5 замісників, які незалежно вибрані з групи, що включає аміно-, моно- або ди(нижчий алкіл)заміщену аміно-, нижчий алканойламіногрупу, галоген, нижчий алкіл, галогенований нижчий алкіл, такий як трифторметил, гідроксил, нижчий алкоксил, галогенований нижчий алкоксил, такий як трифторметоксил, галогенований нижчий алкілтіол, такий як трифторметилтіол, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{CHO}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^3$, $-\text{OCO}_2\text{R}^3$, $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$, $-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$, $-\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$, нітро-, амідину, гуанідину, меркапто-, сульфо- і ціаногрупу.

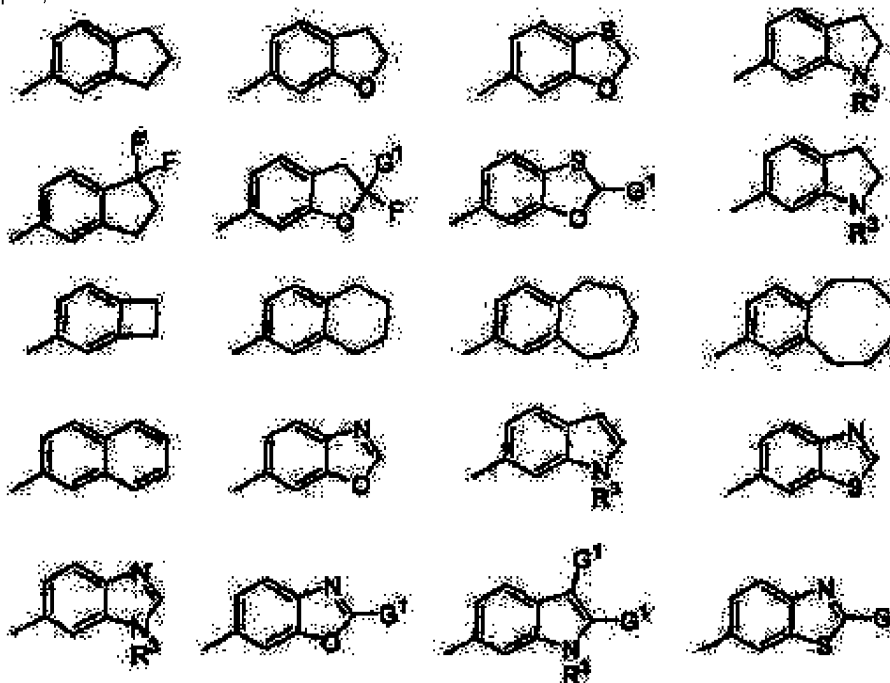
25

У циклі, приєднаному до Y, елементи циклів A, B, D, E і L можуть являти собою N або CH і слід розуміти, що необов'язкові замісники повинні приєднуватися до атома вуглецю, а не до атома азоту, і що якщо в даного атома вуглецю є замісник G^3 , то група G^3 заміняє атом H, який повинний знаходитися у атома вуглецю за відсутності групи G^3 .

30

Прикладами циклу J разом із двома сусідніми фрагментами G^4 , що разом утворюють другий конденсований цикл, є:

35



40

45

50

"Тетероарил" означає моноциклічну або конденсовану біциклічну ароматичну систему, що містить усього від 5 до 10 атомів, 1-4 з яких являють собою гетероатоми, вибрані з групи, що включає азот, кисень і сірку, а решта являють собою атоми вуглецю. Більш прийнятним є те, щоб гетероарил являв собою моноциклічну систему, що містить усього 5 або 6 атомів, 1-3 з яких являють собою гетероатоми.

55

"Алкеніл" означає ненасичений радикал, що містить максимально до 12 атомів вуглецю, який може бути лінійним або розгалуженим з одним або множиною розгалужень і містить до 3 подвійних зв'язків. Більш прийнятним є те, щоб алкеніл являв собою нижчий алкеніл, що містить до 2 подвійних зв'язків.

60

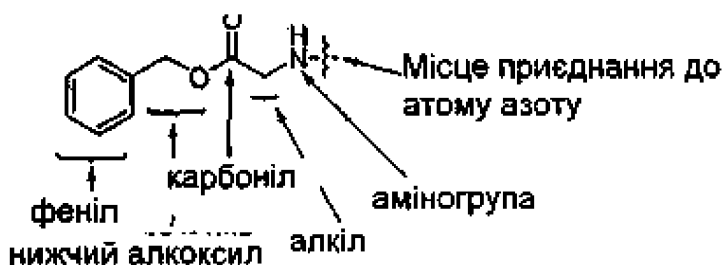
"Алканойл" означає алкілкарбоніл, а більш прийнятно - нижчий алкіл карбоніл.

Галогенований нижчий алкіл, галогенований нижчий алкоксил і галогенований нижчий алкілтіол є замісниками, в яких алкільні фрагменти цілком або частково заміщені на галогени, більш прийнятно - на хлор і/або фтор, а найбільш прийнятно - на фтор. Прикладами таких замісників є трифторметил, трифторметоксил, трифторметилтіол, 1,1,2,2-тетрафторетоксил, дихлорметил, фторметил і дифторметил.

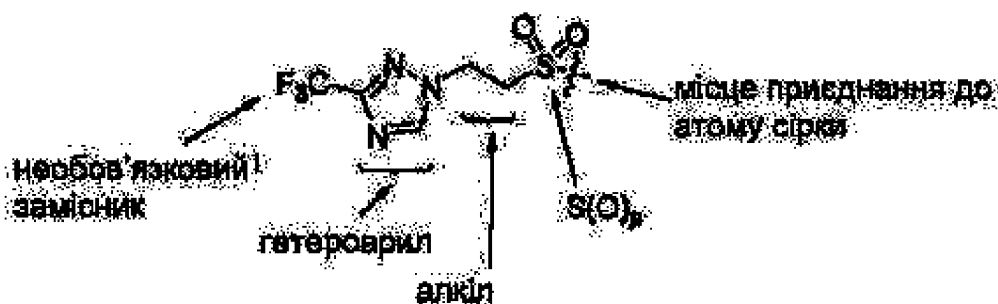
65

Якщо назва замісника наведена у вигляді рядка фрагментів, такого як "фенілний нижчий

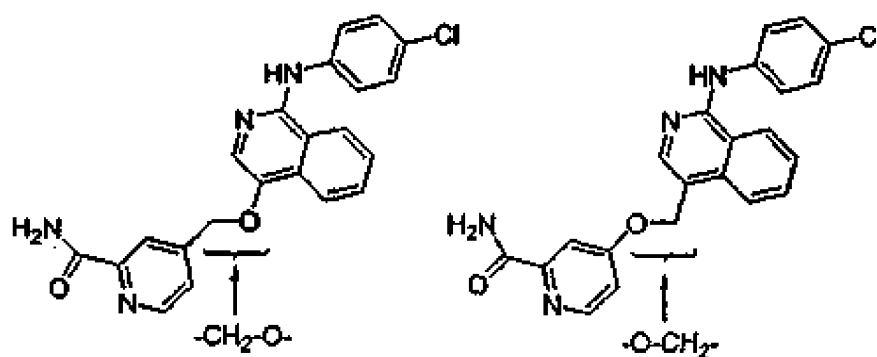
алкоксикарбонілзаміщена алкіламіногрупа", слід розуміти, що місцем приєднання є останній фрагмент цього рядка (у даному випадку аміногрупа), а інші фрагменти цього рядка з'єднані один з одним у тій послідовності, в якій вони названі в рядку. Таким чином, приклад, "фенілний алкоксикарбонілзаміщена алкіламіногрупа", означає:



Якщо назва замісника наведена у вигляді рядка фрагментів зі зв'язком на початку (звичайно зображується у вигляді дефіса), такого як "-S(O)_p" (необов'язково заміщений гетероарилалкіл)", слід розуміти, що місцем приєднання є перший атом цього рядка (у даному випадку S, або сірка), а решта фрагментів цього рядка з'єднані один з одним у тій послідовності, у якій вони названі в рядку. Таким чином, приклад, "-S(O)_p" (необов'язково заміщений гетероарилалкіл)", означає:



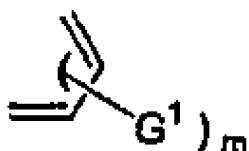
Слід розуміти, що найбільш ліва ділянка у всіх варіантах сполучного фрагмента Y з'єднана з циклом, що містить A, B, D, E і L, і що найбільш права ділянка сполучного фрагмента з'єднана з піридазинним фрагментом загальних формул. Таким чином, приклади використання сполучного фрагмента "-CH₂O-" або сполучного фрагмента "-O-CH₂-" наведені в таких сполуках, що відповідають цьому винаходу:



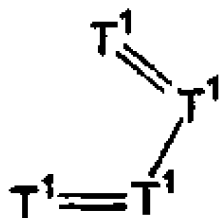
У загальній структурній формулі (I) більш прийнятними і найбільш прийнятними групами є такі.

R¹ і R² більш прийнятно:

i) разом утворюють місток структури

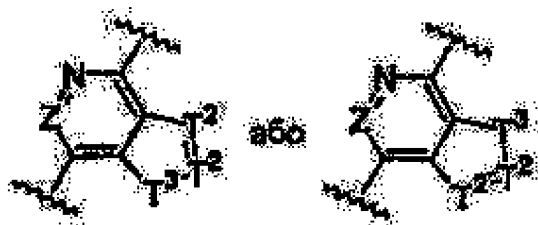


в якому зв'язування здійснюється через кінцеві атоми вуглецю; або
ii) разом утворюють місток структури



де один або два фрагменти T^1 циклу означають N, а інші означають CH і зв'язування здійснюється через кінцеві атоми; або

iii) разом утворюють місток, що містить два фрагменти T^2 і один фрагмент T^3 , і зазначений місток разом з циклом, до якого він приєднаний, утворює біциклічну структуру



де

кожен T^2 незалежно означає N, CH або CG^1 ;

T^3 означає S, O, CH_2 або NR^3 ; і

за умови, що, якщо T^3 означає O або S, то хоча б один T^2 означає CH або CG^1 .

Найбільш прийнятним є те, щоб будь-яка група G^1 знаходилася у некінцевого атома містка. Найбільш прийнятним є те, щоб у містку в iii) кінцевий T^2 означав N або CH, некінцевий T^2 означав CH або CG^1 і T^3 означав S або O.

Більш прийнятним є те, щоб нижній індекс m дорівнював 0 або цілому числу 1-2 і більш прийнятним є те, щоб замісники G^1 були вибрані з групи, що включає $-N(R^6)_2$; $-NR^3COR^6$; галоген; нижчий алкіл; гідроксизаміщений алкіл; амінозаміщену алкіламіно-; N-(нижчий алкіл)амінозаміщену алкіламіно-; N,N-ди-(нижчий алкіл)амінозаміщену алкіламіно-; гідроксизаміщену алкіламіно-; карбоксизаміщену алкіламіно-; нижчий алкоксикарбонілзаміщену алкіламіно-; $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $-S(O)_2R^6$; галогенований нижчий алкоксил; галогенований нижчий алкілтіол; галогенований нижчий алкілсульфоніл; $-OCOR^6$; $-COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CON(R^6)_2$; $-NO_2$; $-CN$; необов'язково заміщений гетероарилалкіл; необов'язково заміщений гетероариллоксил; необов'язково заміщений гетероарилалкоксил; і $-S(O)_p$ (необов'язково заміщений гетероарилалкіл). Найбільш прийнятним є те, щоб m дорівнював 0 і G^1 був замісником, незалежно вибраним із групи, що включає $-N(R^6)_2$; $-NR^3COR^6$; галоген; $-OR^6$, де R^6 означає нижчий алкіл; NO_2 ; необов'язково заміщений гетероариллоксил і необов'язково заміщений гетероарилалкоксил.

Якщо R^6 означає алкільну групу, то більш прийнятним є те, щоб вона являла собою нижчий алкіл. Більш прийнятним є те, щоб група R^4 означала H, більш прийнятним є те, щоб P дорівнював 0 або 1 і більш прийнятним є те, щоб X означав NR^3 .

Більш прийнятним є те, щоб у сполучному фрагменті Y нижні індекси n і s дорівнювали 0 або 1, ще більш прийнятно - 0. Більш прийнятним є те, щоб Y був вибраний із групи, що включає нижчий алкілен; $-CH_2-O-$; $-CH_2-S-$; $-CH_2-NH-$; $-S-$; $-NH-$; $-(CR^4_2)_n-S(O)_p$ (5-членний гетероарил)- $(CR^4_2)_s-$ і $-(CR^4_2)_n-C(G^2)(R^4)-(CR^4_2)_s-$ і $-O-CH_2-$.

Ще більш прийнятним є те, щоб Y був вибраний із групи, що включає $-CH_2-O-$; $-CH_2-NH-$; $-S-$; $-NH-$; $-(CR^4_2)_n-S(O)_p$ (5-членний гетероарил)- $(CR^4_2)_s-$ і $-O-CH_2-$.

Більш прийнятним є те, щоб у циклі, наведеному в лівій частині структури (I), A, D, B і E означали CH, а L означав N або CH, за умови, що, якщо L означає N, то більш прийнятним є те, щоб усі замісники G^3 були одновалентними, а якщо L означає CH, то більш прийнятним є те, щоб усі замісники G^3 були двовалентними.

Більш прийнятним є те, щоб замісники G^3 були вибрані з групи, що включає одновалентні фрагменти: нижчий алкіл; $-NR^3COR^6$; $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $-S(O)_2R^6$; $-CO_2R^6$; $-CON(R^6)_2$; $-S(O)_2N(R^6)_2$; $-CN$; необов'язково заміщений арил; необов'язково заміщений гетероарил; необов'язково заміщений гетероарилалкіл; необов'язково заміщений гетероариллоксил; $-S(O)_p$ (необов'язково заміщений гетероарил); необов'язково заміщений гетероарилалкоксил; $-S(O)_p$ (необов'язково заміщений гетероарилалкіл); і двовалентний місток структури

$T^2=T^2-T^3$, де T^2 означає N або CH. Більш прийнятним є те, щоб T^3 означав S, O, CR^4_2 або NR^3 .

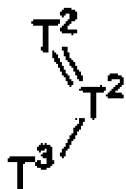
Найбільш прийнятним є те, щоб G^3 були вибрані з групи, що включає одновалентні фрагменти: нижчий алкіл; $-NR^3COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CON(R^6)_2$; $-S(O)_2N(R^6)_2$; і двовалентний місток структури $T^2=T^2-T^3$, де T^2 означає N або CH. Найбільш прийнятним є те, щоб T^3 означав S, O, CH_2 або NR^3 .

Найбільш прийнятним є те, щоб нижній індекс q, що позначає кількість замісників G^3 , дорівнював 1.

Більш прийнятним є те, щоб цикл J означав бензольний цикл і більш прийнятним є те, щоб нижній індекс q', що позначає кількість замісників G^4 у бензольному циклі, дорівнював 0, 1, 2 або 3. Найбільш прийнятним є те, щоб нижній індекс q' дорівнював 1 або 2.

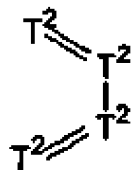
Більш прийнятним є те, щоб фрагменти G^4 були вибрані з групи, що включає $-N(R^6)_2$; $-NR^3COR^6$; галоген; алкіл; галогензаміщений алкіл; гідроксизаміщений алкіл; карбоксизаміщений алкіл; нижчий алкоксикарбонілзаміщений алкіл; амінозаміщену алкіламіно-; N-(нижчий алкіл)амінозаміщену алкіламіно-; N,N-ди-(нижчий алкіл)амінозаміщену алкіламіно-; N-(нижчий алканол)амінозаміщену алкіламіно-; гідроксизаміщену алкіламіно-; карбоксизаміщену алкіламіно-; нижчий алкоксикарбонілзаміщену алкіламіно-; фенолніжчий алкоксикарбонілзаміщену алкіламіногрупу; $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $-S(O)_2R^6$; галогенований нижчий алкоксил; галогенований нижчий алкілтіол; галогенований нижчий алкілсульфоніл; $-OCOR^6$; $-COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CON(R^6)_2$; $-CH_2OR^3$; $-NO_2$; $-CN$; необов'язково заміщений гетероарилалкіл; необов'язково заміщений гетероарилалкоксил; $-S(O)_p$ (необов'язково заміщений гетероарил); необов'язково заміщений гетероарилалкоксил; $-S(O)_p$ (необов'язково заміщений гетероарилалкіл), а також утворюючі конденсований цикл двовалентні містки, приєднані до сусідніх положень циклу J і які з'єднують ці положення, причому зазначені містки мають структуру:

a)



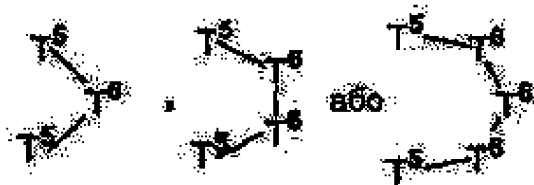
де кожен T^2 незалежно означає N або CH; T^3 означає S або O і зв'язування з бензольним циклом відбувається по кінцевих атомах T^2 і T^3 ;

b)



де кожен T^2 незалежно означає N, CH або CG^4 ; за умови, що не більше двох місткових атомів T^2 можуть являти собою N; і зв'язування з бензольним циклом відбувається по кінцевих атомах T^2 ; і

c)



де всі T^5 і T^6 незалежно означають O, S або CH_2 ; і зв'язування з циклом J відбувається по кінцевих атомах T^5 ; за умов, що:

- місток, що включає атоми T^5 і T^6 , може містити не більше двох гетероатомів O, S або N;
- у містку, що включає атоми T^5 і T^6 , якщо одна група T^5 і одна група T^6 являють собою атоми O, або дві групи T^6 являють собою атоми O, зазначені атоми O розділені хоча б одним атомом вуглецю.

Більш прийнятним є те, щоб алкільні групи, які утворюють весь фрагмент G^4 або його частину, являли собою нижчий алкіл.

Якщо G^4 означає алкільну групу, розташовану в циклі J поруч з містком $-(CR^4_2)_p$, і X означає NR^3 , де R^3 означає алкільний замісник, то G^4 і алкільний замісник R^3 при X можуть бути з'єднані один з одним з утворенням місткової структури $-(CH_2)_p$, де більш прийнятним є те, щоб p' дорівнювало 2 або 3, за умови, що сума p і p' дорівнює 2 або 3, що приводить до утворення 5-, або 6-членного азотовмісного циклу. Найбільш прийнятним є те, щоб сума p і p' дорівнювала 2, що приводить до утворення 5-членного циклу.

Найбільш прийнятним є те, щоб у G^1 , G^2 , G^3 і G^4 , якщо дві групи R^3 або R^6 означають алкіл і знаходяться при тому самому атомі N, вони могли бути зв'язані за допомогою зв'язку, O, S або NR^3 з утворенням N-вмісного гетероциклу з 5-6 атомами в циклі.

Більш прийнятним є те, якщо арильне, гетероарильне або гетероциклічне кільце необов'язкове містить замісники, то в кільці могло бути до 2 замісників, які незалежно вибрані з групи, що включає аміно-, моно(нижчий алкіл)заміщену аміно-, ди(нижчий алкіл)заміщену аміно-, (нижчий алканоїл)аміногрупу, галоген, нижчий алкіл, галогенований нижчий алкіл, гідроксил, нижчий алкоксил, нижчий алкілтіоїл, галогенований нижчий алкоксил, галогенований нижчий алкілтіоїл, $-CH_2OR^3$, нітро- і ціаногрупу.

Спосіб, що відповідає цьому винаходу, призначений для використання при лікуванні опосередковуваних ФРЕС станів у людей та інших ссавців.

Сполуки можна вводити перорально, дермально, парентерально, шляхом ін'єкції, шляхом інгаляції або у вигляді аерозолі, або сублінгвально, ректально чи вагінально у вигляді дозованих композицій. Термін "вводити шляхом ін'єкції" включає внутрішньовенну, внутрішньосуглобну, внутрішньом'язову, підшкірну і парентеральну ін'єкції, а також використання методик вливання. Дермальне введення може включати місцеве нанесення або черезшкірне введення. Одна або більша кількість сполук може бути присутня разом з одним або більшою кількістю нетоксичних фармацевтично прийнятних носіїв та, при необхідності, інших активних компонентів.

Композиції, призначені для перорального введення, можна виготовити відповідно до будь-якого способу, відомого в галузі виготовлення фармацевтичних композицій. Для того, щоб одержати приємні на смак препарати, такі композиції можуть містити один чи більшу кількість реагентів, вибраних із групи, що включає розріджувачі, підсолоджувачі, смакові добавки, барвники і консерванти.

Таблетки містять активний компонент у суміші з нетоксичними фармацевтично прийнятними наповнювачами, що придатні для виготовлення таблеток. Цими наповнювачами можуть бути, наприклад, інертні розріджувачі, такі як карбонат кальцію, карбонат натрію, лактоза, фосфат кальцію і фосфат натрію; гранулюючі та розпушуючі реагенти, наприклад, кукурудзяний крохмаль і альгінову кислоту; та зв'язувальні реагенти, наприклад, стеарат магнію, стеаринову кислоту і тальк. Таблетки можуть не містити покриття або за допомогою відомих способів на них може бути нанесене покриття, яке сповільнює розпад і усмоктування в шлунково-кишковому тракті і, таким чином, забезпечує уповільнену дію протягом більш тривалого періоду. Наприклад, можна використовувати речовину, що сповільнює, таку як гліцерилмоностеарат або гліцерилстеарат. Ці композиції також можна приготувати у твердій формі зі швидким вивільненням.

Композиції, призначені для перорального прийому, також можуть випускатися у вигляді капсул із твердого желатину, в яких активний компонент змішаний з інертним твердим розріджувачем, наприклад, карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або у вигляді капсул з м'якого желатину, в яких активний компонент змішаний з водою або маслом, наприклад, з арахісовою олією, рідким парафіном або маслиною олією.

Також можна використовувати водні суспензії, що містять активні речовини в суміші з наповнювачами, придатними для готування водних суспензій. Такі наповнювачі являють собою суспендувальні реагенти, наприклад, натрієву сіль карбоксиметилцелюлози, метилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, натрієву сіль альгінату, полівінілпіролідон, трагакантову камедь і камедь акації; диспергувальні або змочувальні реагенти, що можуть являти собою природні фосфатиди, наприклад, лецитин або продукти конденсації алкіленоксиду з жирними кислотами, наприклад, поліоксіетиленстеарат, або продукти конденсації етиленоксиду з аліфатичними спиртами, що мають довгий ланцюг, наприклад, гексадекаетиленоксицетанол, або продукти конденсації етиленоксиду з частковими складними ефірами жирних кислот і гекситу, такі як поліоксіетиленсорбітмоноолеат, або продукти конденсації етиленоксиду з частковими складними ефірами жирних кислот і ангідридів гекситу, такі як поліетиленсорбітанмоноолеат. Водні суспензії також можуть містити один або більшу кількість консервантів, наприклад, етил- або н-пропіл-п-гідроксибензоат, одну або більшу кількість забарвлюючих добавок, одну або більшу кількість смакових добавок і один або більшу кількість підсолоджувачів, таких як сахароза і сахарин.

Порошки і гранули, що диспергуються, придатні для приготування водних суспензій шляхом додання води, містять активний компонент у суміші з диспергувальним або змочувальним реагентом, суспендувальним реагентом і одним або більшою кількістю консервантів. Приклади придатних диспергувальних або змочувальних реагентів і суспендувальних реагентів наведені вище. Також можуть бути присутні додаткові наповнювачі, наприклад, підсолоджувачі, смакові і забарвлюючі добавки.

Ці сполуки також можуть знаходитися у вигляді неводних рідких композицій, наприклад, масляних суспензій, які можна приготувати шляхом суспендування активних компонентів у рослинній олії, наприклад, маслиновій олії, кунжутній олії або арахісовій олії, або в мінеральному маслі, такому як рідкий парафін. Масляні суспензії можуть містити загусники, наприклад, бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Для одержання приємних на смак композицій, призначених для перорального прийому, можна додавати підсолоджувачі, такі як зазначені вище, та смакові добавки. Цим композиціям можна надавати здатність до тривалого збереження шляхом додавання антиоксидантів, таких як аскорбінова кислота.

Фармацевтичні композиції, що відповідають цьому винаходу, також можуть являти собою емульсії типу масло-у-воді. Масляною фазою може бути рослинна олія, наприклад, арахісова олія або маслинова олія, або мінеральне масло, наприклад, рідкий парафін, або їх суміші. Придатними емульгувальними реагентами можуть бути природні камеді, наприклад, камедь акації і трагакантова камедь, природні фосфатиди, наприклад, лецитин сої, і складні ефіри або часткові складні ефіри жирних кислот та ангідридів гекситу, наприклад, сорбітанмоноолеат, та продукти конденсації зазначених часткових складних ефірів з етиленоксидом, наприклад, поліоксіетиленсорбітанмоноолеат. Емульсії також можуть містити підсолоджувачі й смакові добавки.

Сиропи й еліксири можна готувати з додаванням підсолоджувачів, наприклад, гліцерину, пропіленгліколю,

сорбіту і сахарози. Такі композиції також можуть містити заспокійливі речовини, консерванти та смакові і забарвлюючі добавки.

Ці сполуки також можна вводити у вигляді супозиторіїв, призначених для ректального або вагінального введення лікарського препарату. Ці композиції можна готувати шляхом змішування лікарського препарату з придатним недратівним наповнювачем, який є твердим за звичайних температур, але рідким при ректальній або вагінальній температурі, і з цієї причини розплавляється в прямій кишці або піхві, виділяючи лікарський препарат. До таких речовин належать олія какао та поліетиленгліколі.

Сполуки за цим винаходом також можна вводити черезшкірно з використанням способів, відомих фахівцям у даній галузі техніки [див., наприклад: Chien, "Transdermal Controlled Systemic Medications", Marcel Dekker, Inc.; Lipp et al. WO 94/04157 від 3 березня 1994р.]. Наприклад, розчин або суспензію сполуки формули I у придатному леткому розчиннику, яка необов'язково містить реагенти, що збільшують проникність, можна об'єднати з додатковими добавками, відовими фахівцям у цій галузі техніки, такими як матричні матеріали і бактерициди. Після стерилізації отриману суміш за допомогою відових способів можна виготовити у вигляді дозувальних форм. Крім того, шляхом обробки за допомогою емульгуювального реагенту і води з розчину або суспензії сполуки формули I можна приготувати лосьйон або мазь.

Придатні розчинники, призначені для готування систем черезшкірного введення, відові фахівцям у цій галузі техніки і включають нижчі спирти, такі як етанол та ізопропіловий спирт, нижчі кетони, такі як ацетон, складні ефіри нижчих карбонових кислот, такі як етилацетат, полярні прості ефіри, такі як тетрагідрофуран, нижчі вуглеводні, такі як гексан, циклогексан і бензол, і галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, трихлортрифторетан і трихлорфторетан. Придатні розчинники також можуть являти собою суміші одного або більшої кількості речовин, вибраних із групи, що включає нижчі спирти, нижчі кетони, складні ефіри нижчих карбонових кислот, полярні прості ефіри, нижчі вуглеводні, галогеновані вуглеводні.

Придатні матеріали, що збільшують проникність, призначені для готування систем черезшкірного введення, відові фахівцям у цій галузі техніки і включають, наприклад, одноосновні і багатоосновні спирти, такі як етанол, пропіленгліколь та бензиловий спирт, насичені і ненасичені жирні спирти з 8-18 атомами вуглецю, такі як лауриловий спирт і цетиловий спирт, насичені і ненасичені жирні кислоти з 8-18 атомами вуглецю, такі як стеаринова кислота, складні ефіри насичених і ненасичених жирних кислот, що містять до 24 атомів вуглецю, такі як метиловий, етиловий, пропіловий, ізопропіловий, н-бутиловий, втор-бутиловий, ізобутиловий, трет-бутиловий або моногліцериновий складні ефіри оцтової кислоти, капронової кислоти, лауринової кислоти, міристинової кислоти, стеаринової кислоти і пальмітинової кислоти, і складні діефіри насичених і ненасичених дикарбонових кислот, що містять усього до 24 атомів вуглецю, такі як діізопропіладипат, діізобутиладипат, діізопропілсебакат, діізопропілмалеат і діізопропілфумарат. Додаткові матеріали, що збільшують проникність, включають фосфатидильні похідні, такі як лецитин і цефалін, терпени, аміди, кетони, сечовини і їх похідні та прості ефіри, такі як диметилізосорбід і моноетиловий ефір діетиленгліколю. Придатні композиції, що збільшують проникність, також можуть включати суміші однієї або кількох речовин, вибраних із групи, що включає одноосновні і багатоосновні спирти, насичені і ненасичені жирні спирти з 8-18 атомами вуглецю, насичені і ненасичені жирні кислоти з 8-18 атомами вуглецю, складні ефіри насичених і ненасичених жирних кислот, що містять до 24 атомів вуглецю, складні діефіри насичених і ненасичених дикарбонових кислот, що містять усього до 24 атомів вуглецю, фосфатидильні похідні, терпени, аміди, кетони, сечовини та їх похідні і прості ефіри.

Придатні зв'язувальні речовини, призначені для приготування систем черезшкірного введення, відові фахівцям у цій галузі техніки і включають поліакрилати, силікони, поліуретани, блок-полімери, бутадієн-стирольні співполімери та натуральний і синтетичні каучуки. Як матричні компоненти також можна використовувати прості ефіри целюлози, заміщені поліетилені та силікати. Для підвищення в'язкості матриці можна додати додаткові добавки, такі як в'язкі смоли або масла.

Для всіх режимів застосування, розкритих у цьому винаході для сполук формули I, більш прийнятним є те, щоб добова пероральна доза становила від 0,01 до 200мг/(кг повної маси тіла). Більш прийнятним є те, щоб добова доза при введенні шляхом ін'єкції, включаючи внутрішньовенну, внутрішньом'язову, підшкірну і парентеральну ін'єкції, а також при використанні процедур вливання, становила від 0,01 до 200мг/(кг повної маси тіла). Більш прийнятним є те, щоб добова ректальна доза становила від 0,01 до 200мг/(кг повної маси тіла). Більш прийнятним є те, щоб добова вагінальна доза становила від 0,01 до 200мг/(кг повної маси тіла). Більш прийнятним є те, щоб добова доза при місцевому нанесенні становила від 0,1 до 200мг при нанесенні від одного до чотирьох разів на добу. Більш прийнятним є те, щоб концентрація при черезшкірному введенні була такою, щоб підтримувати добову дозу на рівні від 0,01 до 200мг/кг. Більш прийнятним є те, щоб добова інгаляційна доза становила від 0,01 до 10мг/(кг повної маси тіла).

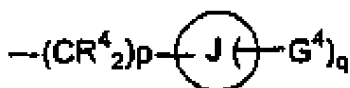
Фахівцям у цій галузі техніки має бути зрозуміло, що конкретний спосіб введення буде залежати від різних факторів, кожний з яких звичайно приймається до уваги лікуючим лікарем. Однак також повинно бути зрозуміло й те, що конкретна доза для кожного пацієнта залежатиме від численних факторів, включаючи (але не обмежуючись лише ними) активність конкретної сполуки, що використовується, вік пацієнта, масу тіла пацієнта, загальний стан здоров'я пацієнта, стать пацієнта, харчовий раціон пацієнта, час прийому, шлях введення, швидкість виведення, поєднання лікарських препаратів і тяжкість патологічного стану, що піддається лікуванню. Крім того, фахівцю в цій галузі техніки має бути зрозуміло, що оптимальний курс лікування, тобто спосіб введення і добова кількість доз сполуки формули I або її прийнятої з фармацевтичної точки зору солі, прийнятих протягом визначеної кількості днів, повинні встановити фахівці в цій галузі техніки з використанням звичайних методів випробувань лікування.

ЗАГАЛЬНІ МЕТОДИКИ СИНТЕЗУ

Сполуки за цим винаходом можуть бути отримані за допомогою відомих хімічних реакцій і процедур. Проте, подані нижче загальні методики синтезу наведені, щоб допомогти читачеві в синтезі інгібіторів РДК, а більш докладні конкретні приклади наведені нижче в експериментальному розділі, де описані практичні приклади.

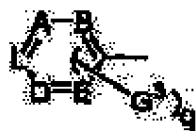
У цих методиках усі змінні групи описані за допомогою родових назв, якщо вони спеціально не визначені нижче. Якщо в даній структурі змінна група або замісник, позначена символом (тобто R^3 , R^4 , G^1 , G^2 , G^3 або G^4), використовується більше одного разу, слід розуміти, що кожна з цих груп або замісників може незалежно набувати будь-якого значення з діапазону визначення відповідного символу. Як визначено вище, сполуки за цим винаходом містять циклічні фрагменти, кожен з яких незалежно може містити від 0 до 5 замісників G^1 , G^3 або G^4 , що не визначені, як Н. Слід зазначити, що на відміну від цього на наведених нижче загальних схемах замісники G^1 , G^3 і G^4 використовуються таким чином, як якби їх визначення включало Н, щоб показати, в яких положеннях цих структур можуть знаходитися такі замісники G^1 , G^3 і G^4 , і спростити креслення. Однак таке нестандартне використання не має на увазі будь-яких змін у визначенні G^1 , G^3 і G^4 . Таким чином, тільки на наведених нижче схемах загальних методик G^1 , G^3 і G^4 вони можуть означати Н на доповнення до структур, зазначених у визначеннях G^1 , G^3 і G^4 .

У рамках цих загальних методик змінна М еквівалентна фрагменту



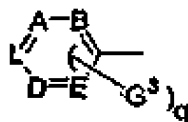
в якому будь-яка змінна група і замісник можуть незалежно змінюватись в межах визначень, наведених вище для цього символу.

У рамках цих загальних методик змінна Q^1 еквівалентна фрагменту



в якому L і N та будь-яка інша змінна група і замісник можуть незалежно змінюватись в межах визначень, наведених вище для цього символу.

У рамках цих загальних методик змінна Q^2 еквівалентна фрагменту



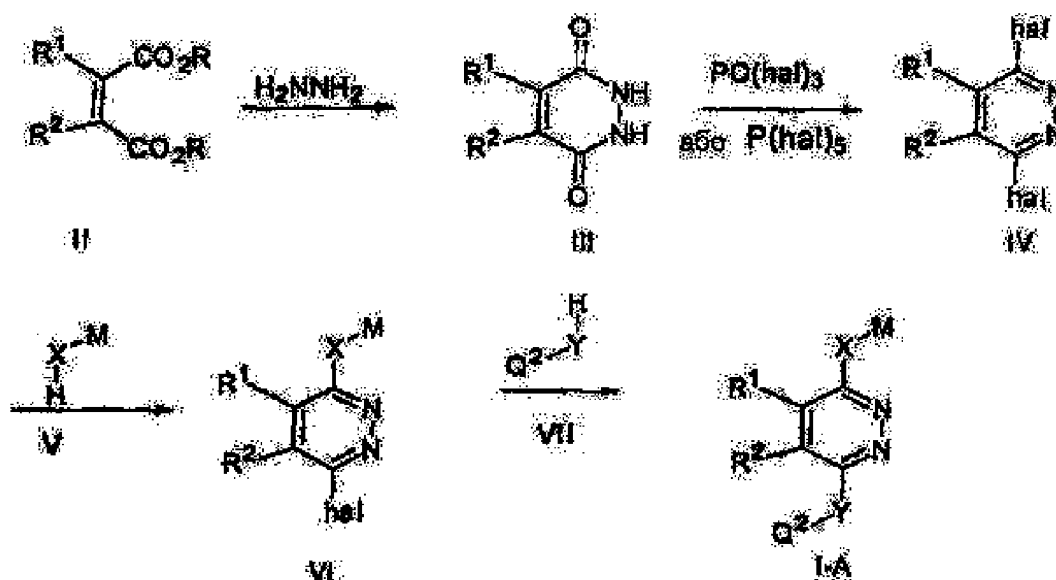
в якому будь-яка змінна група і замісник можуть незалежно змінюватись в межах визначень, наведених вище для цього символу.

Слід розуміти, що сполуки, які відповідають цьому винаходу, з кожною заявленою необов'язковою функціональною групою не можна одержати за допомогою кожної з наведених нижче методик. У межах обсягу кожної методики використовуються необов'язкові замісники, що стабільні в умовах проведення реакції, або функціональні групи, які можуть брати участь у реакції і які при необхідності представлені в захищеній формі, і вилучення відповідних захисних груп здійснюється на відповідних стадіях у способи, відомі фахівцям у цій галузі техніки.

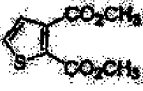
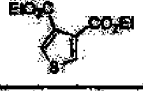
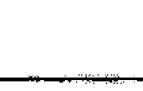
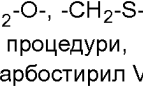
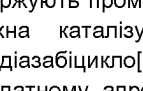
Загальна методика А - Сполуки формули 1-А, в яких X, M, Q^1 і Q^2 є такими, як визначено вище, Y означає $-CH_2-O-$, $-CH_2-S-$, $-CH_2-NH-$, $-O-$, $-S-$ або $-NH-$ і R^1 і R^2 разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють конденсований 5-членний ароматичний гетероцикл, hal означає галоген (Cl, Br, F або I, більш прийнятно - Cl, Br або F), звичайно одержують відповідно до послідовності реакцій, наведеної нижче із назвою Методика А. Таким чином, фахівець у цій галузі техніки може одержати гетероцикл формули II, в якій R означає нижчий алкіл, відповідно до опублікованої процедури, зазначеної в довідковій таблиці. У випадках тіофен-2,3-дикарбонової кислоти (рядок 1 таблиці) і піразол-3,4-дикарбонової кислоти (рядок 10 таблиці) карбонові кислоти перетворюють на метилові або етилові ефіри шляхом обробки відповідним спиртом і каталізатором - неорганічною кислотою (звичайно сірчаною кислотою) - при кип'ятінні із зворотним холодильником. Для одержання проміжного продукту III дієфір формули II обробляють гідразингидратом (конкретні умови проведення реакції [див. у роботі Robba, M.; Le Guen, Y., Bull. Soc. Chem. Fr., 1970 12 4317]). Сполуку III обробляють галогенуючим реагентом, таким як оксихлорид фосфору, оксидобромід фосфору, пентабромід фосфору або пентахлорид фосфору, і одержують дигалогенідний проміжний продукт IV. Дихлоридний або дибромідний проміжні продукти можна перетворити на дифторидний проміжний продукт (при

необхідності) за реакцією з фторидом водню. При використанні на наступних стадіях йодвмісних реагентів, таких як йодид калію або тетрабутиламоніййодид, у реакційних сумішах без виділення чистої речовини утворюється йодидний проміжний продукт. Дигалогенідний проміжний продукт IV обробляють нуклеофільним реагентом формули V при кип'ятінні із зворотним холодильником з спиртом або іншим придатним розчинником, таким як тетрагідрофуран (ТГФ), диметоксетан (ДМЕ), диметилформамід (ДМФ), диметилсульфоксид (ДМСО) і т.і., та одержують проміжний продукт формули VI. Таку конденсацію також можна провести в розплаві без розчинника і можна каталізувати кислотами, такими як HCl, або основами, такими як триетиламін або 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (ДБУ). Сполуку формули VI вводять у реакцію зі сполуками формули VII у придатному апротонному розчиннику, такому як ДМСО, ДМФ, або без розчинника, часто в присутності основного каталізатора, такого як ДБУ або CsCO₄, або краун-ефіру, такого як 18-краун-6, при температурах звичайно в діапазоні від кімнатної до температури флегми з одержанням сполуки формули I-A, що відповідає цьому винаходу. Фахівець у цій галузі техніки має розуміти, що природа вихідних сполук буде визначати вибір придатних розчинників, каталізатора (якщо він використовується) і температури. Проміжні продукти формули V і VII часто наявні в продажу або їх легко можна одержати за методиками, добре відомими фахівцям у цій галузі техніки. Одержання VII, в якому Y означає -CH₂-O-, а Q² означає 4-піридил, що містить в якості замісника 2-амінокарбонільну групу (2-CONH₂), зокрема, [описано в роботі Martin, I., et al. Acta Chem. Scand. 1995 49 230].

Методика A



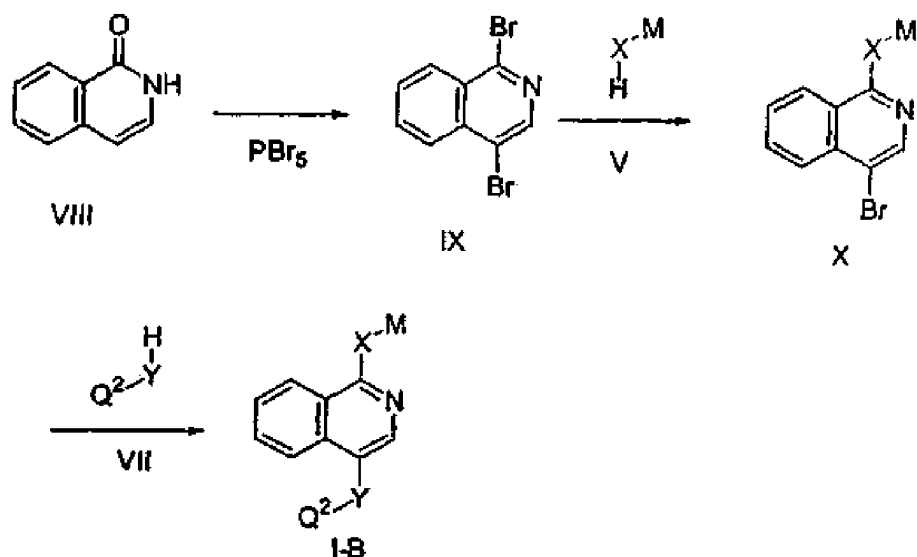
ДОВІДКОВА ТАБЛИЦЯ З ОДЕРЖАННЯ ВИХІДНИХ РЕЧОВИН II

5		Одержання двоосновної кислоти: Heffner, R.; Joullie, M. <i>Synth. Commun.</i> 1991 21 (8&9) 1055. Двоосновну кислоту можна перетворити на диметилловий ефір шляхом кип'ятіння із зворотним холодильником у метанолі з використанням сірчаної кислоти як каталізатора.
10		Erlenmeyer, H.; von Meyenburg, H. <i>Helv. Chim. Acta.</i> 1937 20 204.
		Наявна у продажу.
15		Bickel, H. <i>Helv. Chim. Acta.</i> 1953 36 664.
20		Nicolaus, Mangoni. <i>Gazz. Chim. Ital.</i> 1956 86 757.
		Alder, Rickert. <i>Chem. Ber.</i> 1937 70 1354.
25		Nicolaus, Mangoni. <i>Gazz. Chim. Ital.</i> 1956 86 757.
		Sica, J. <i>J. Org. Chem.</i> 1954 19 70.
30		Tanaka, Y. <i>Tetrahedron.</i> 1973 29 3271.
35		Двоосновна кислота: Tyupalo, N.; Semenyuk, T.; Kolbasina, O. <i>Russ. J. Phys. Chem.</i> 1992 66 463. Двоосновну кислоту можна перетворити на диметилловий ефір шляхом кип'ятіння із зворотним холодильником у метанолі з використанням сірчаної кислоти як каталізатора. Альтернативно, дієфір одержують по реакції диметилацетилендикарбоксилату з діазометаном.

40 Загальна методика В - Сполуки формули I-B, в яких M, X і Q² є такими, як визначено вище, Y означає -CH₂-O-, -CH₂-S-, -CH₂-NH-, -O-, -S- або -NH-, легко одержують так, як це показано в методиці В. Відповідно до процедури, описаної в літературі [Tomisawa and Wang, *Chem. Pharm. Bull.*, 21,1973, 2607, 2612], ізокарбостирил VIII вводять у реакцію з PBr₅ у розплаві й одержують 1,4-дибромізохінолін IX. Проміжний продукт IX обробляють нуклеофільним реагентом формули V при кип'ятінні зі спиртом із зворотним холодильником і одержують проміжний продукт формули X. Таку конденсацію також можна провести в розплаві без розчинника і можна каталізувати кислотами, такими як HCl, або основами, такими як триетиламін або 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (ДБУ). Сполуку формули X вводять у реакцію зі сполукою формули VII у придатному апротонному розчиннику, такому як ДМСО, ДМФ, або без розчинника, часто з використанням основного каталізатора, такого як ДБУ або CsCO₄, при підвищеній температурі й одержують сполуку за цим винаходом, формули I-B. Ця методика є найбільш придатною, коли Y означає -CH₂-S- або -S-.

Методика В

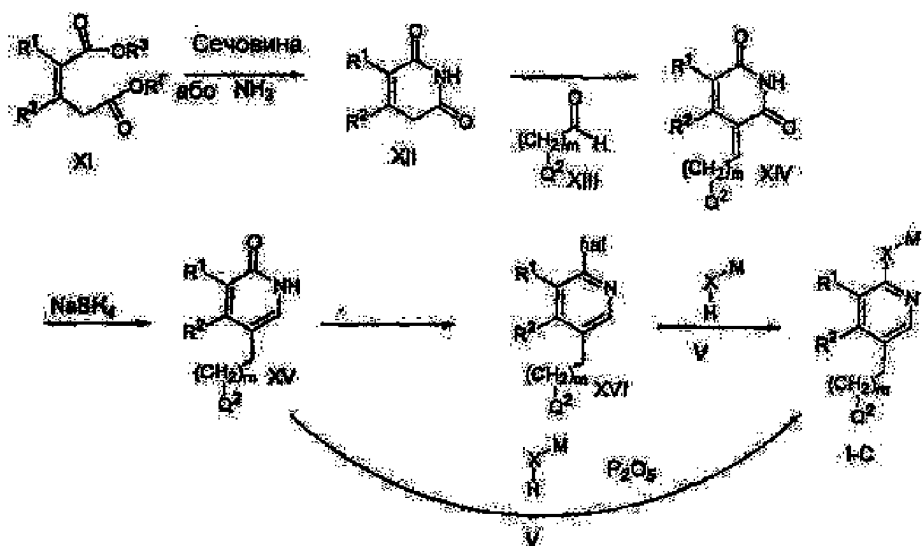
Методика В



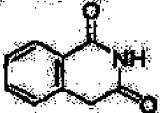
Загальна методика С - Сполуки формули I-C, у яких М, Х, R¹, R², m і Q² є такими, як визначено вище, легко одержують за допомогою послідовності реакцій, описаної в методиці С. У цій методиці більш прийнятним є те, щоб m дорівнювало 0, а R¹ і R² разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворювали бензольний цикл або 5-членний ароматичний гетероцикл. Вихідна речовина XI або наявна у продажу, або фахівець у цій галузі техніки одержує її так, як це зазначено в наведеній нижче довідковій таблиці. Вихідну речовину XI вводять у реакцію з сечовиною або аміаком, як правило при підвищених температурі і тиску (у випадку аміаку), і одержують імід XII. Імід вводять у реакцію з альдегідом XIII в оцтовій кислоті і піперидині при кип'ятінні із зворотним холодильником та одержують проміжний продукт XIV. Реакція XIV з борогідридом натрію в метанолі або інших придатних розчинниках відповідно до загальної методики, [описаної I.W. Elliott and Y. Takekoshi (J. Heterocycl. Chem. 1976, 13, 597)], дає проміжний продукт XV. Обробка XV придатним галогенувальним реагентом, таким як POCl₃, POBr₃, PCI₅, PBr₅ або тіонілхлорид, дає галогенідний проміжний продукт XVI, який вводять у реакцію з нуклеофільним реагентом формули V при кип'ятінні зі спиртом із зворотним холодильником і одержують сполуку за цим винаходом формули I-C. Таку конденсацію також можна провести в розплаві без розчинника і можна каталізувати кислотами, такими як HCl, або основами, такими як триетиламін або 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (ДБУ). Альтернативно, реагент V можна сконденсувати з проміжним продуктом XV шляхом нагрівання цих двох компонентів з P₂O₅ у розплаві й одержати сполуку структури I-C. Ця остання методика особливо ефективна, якщо Х означає амінну сполучну ланку.

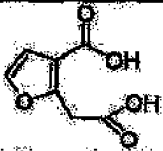
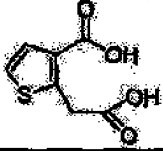
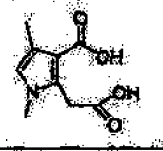
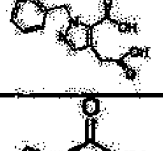
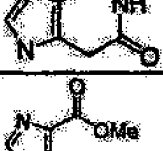
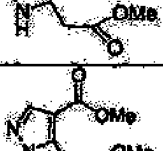
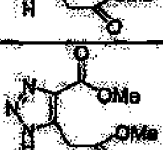
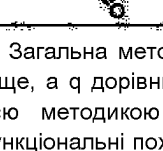
Методика С

Методика С



ДОВІДКОВА ТАБЛИЦЯ З ОДЕРЖАННЯ ВИХІДНИХ РЕЧОВИН

	Наявна у продажу.
--	-------------------

5		Наявна у продажу.
10		D.E. Ames and O. Riubeiro, <i>J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1</i> 1975 1390.
15		J.R. Carson and S. Wong, <i>J. Med. Chem.</i> 1973, 16, 172.
20		K. Yasuyuki, et. al., <i>J. Org. Chem.</i> 1986, 51, 4150.
25		Schneller, et. al., <i>J. Med. Chem.</i> 1978, 21, 990.
30		R.K. Robins, et. al., <i>J. Org. Chem.</i> 1963, 28, 3041.
35		P. Gupta, et. al., <i>J. Heterocycl. Chem.</i> 1986, 23, 59.
40		R. B. Meyer, et. al., <i>J. Heterocycl. Chem.</i> 1980, 17, 159.

Загальна методика D - Сполуки формули I-D-1, в яких R^1 , R^2 , R^6 , M, X, Y, G^3 і Z є такими, як визначено вище, а q дорівнює 0 або 1, легко одержують за допомогою послідовності реакцій, описаної в методиці D. За цією методикою піридинзаміщені піридазини або піридини (I-D-1) перетворюють на 2-амінокарбонільні функціональні похідні піридинів формули (I-D-2) шляхом використання формамідів (XVII) у присутності пероксиду водню і солей заліза відповідно до методики, описаної в літературі [Minisci et al., *Tetrahedron*, 1985, 41, 4157]. Ця методика дає найкращі результати, якщо R^1 і R^2 разом утворюють конденсований ароматичний гетероцикл або конденсований ароматичний карбоцикл. У тих випадках, коли Z означає CH та R^1 і R^2 не утворюють конденсований ароматичний цикл, може утворитися ізомерний побічний продукт, у якому Z означає CCONHR⁶, і, якщо він утворився, його вилучають із бажаного продукту за допомогою хроматографії.

Методика D

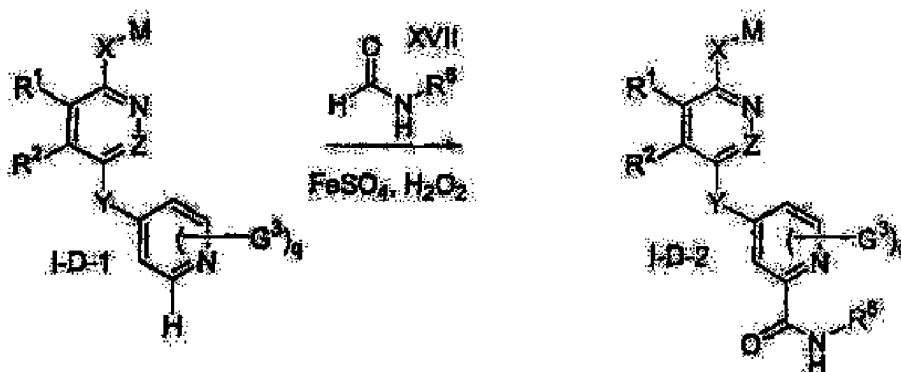
Методика D

5

10

15

20



25

30

35

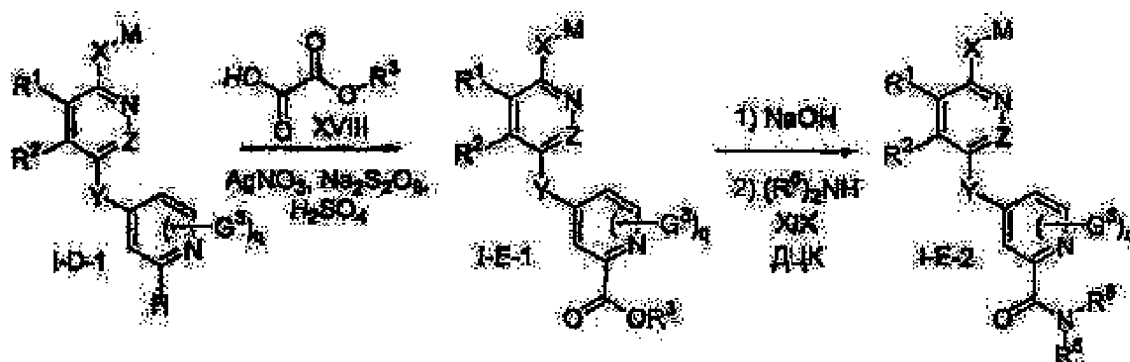
Загальна методика E - Сполуки формули I-E-1 і I-E-2, в яких R^1 , R^2 , R^6 , M, X, Y, G^3 і Z є такими, як визначено вище, а q дорівнює 0 або 1 і R^3 означає нижчий алкіл, легко одержують за допомогою послідовності реакцій, описаної в методиці E. За цією методикою піридинзаміщені піридазини або піридини (I-D-1) перетворюють на 2-амінокарбонільні функціональні похідні піридинів формули (I-E-1) шляхом використання моноалкілоксалатів (XVIII) у присутності $S_2O_8^{2-}$, кислоти і каталітичних кількостей $AgNO_3$ відповідно до методики, описаної в літературі [Coppa, F. et al., Tetrahedron Letters, 1992, 33 (21), 3057]. Потім сполуки формули I-E-1, в яких R^3 означає H, одержують гідролізом складного ефіру за допомогою основи, такої як гідроксид натрію, у суміші метанол/вода. Сполуки формули I-E-2, в яких групи R^6 незалежно є такими, як визначено вище, але, зокрема, включаючи такі сполуки, в яких жоден з R^6 не означає H, легко одержують з кислоти (I-E-1, $R^3=H$) шляхом обробки аміном XIX у присутності зв'язувального реагенту, такого як ДЦК (дициклогексилкарбодіімід). Ця методика дає найкращі результати, якщо R^1 і R^2 разом утворюють конденсований ароматичний гетероцикл або конденсований ароматичний карбоцикл. У тих випадках, коли Z означає CH та R^1 і R^2 не утворюють конденсований ароматичний цикл, на першій стадії може утворитися ізомерний побічний продукт, у якому Z означає CCO_2R^3 , і, якщо він утворився, його вилучають із бажаного продукту за допомогою хроматографії.

Методика E

40

45

50



55

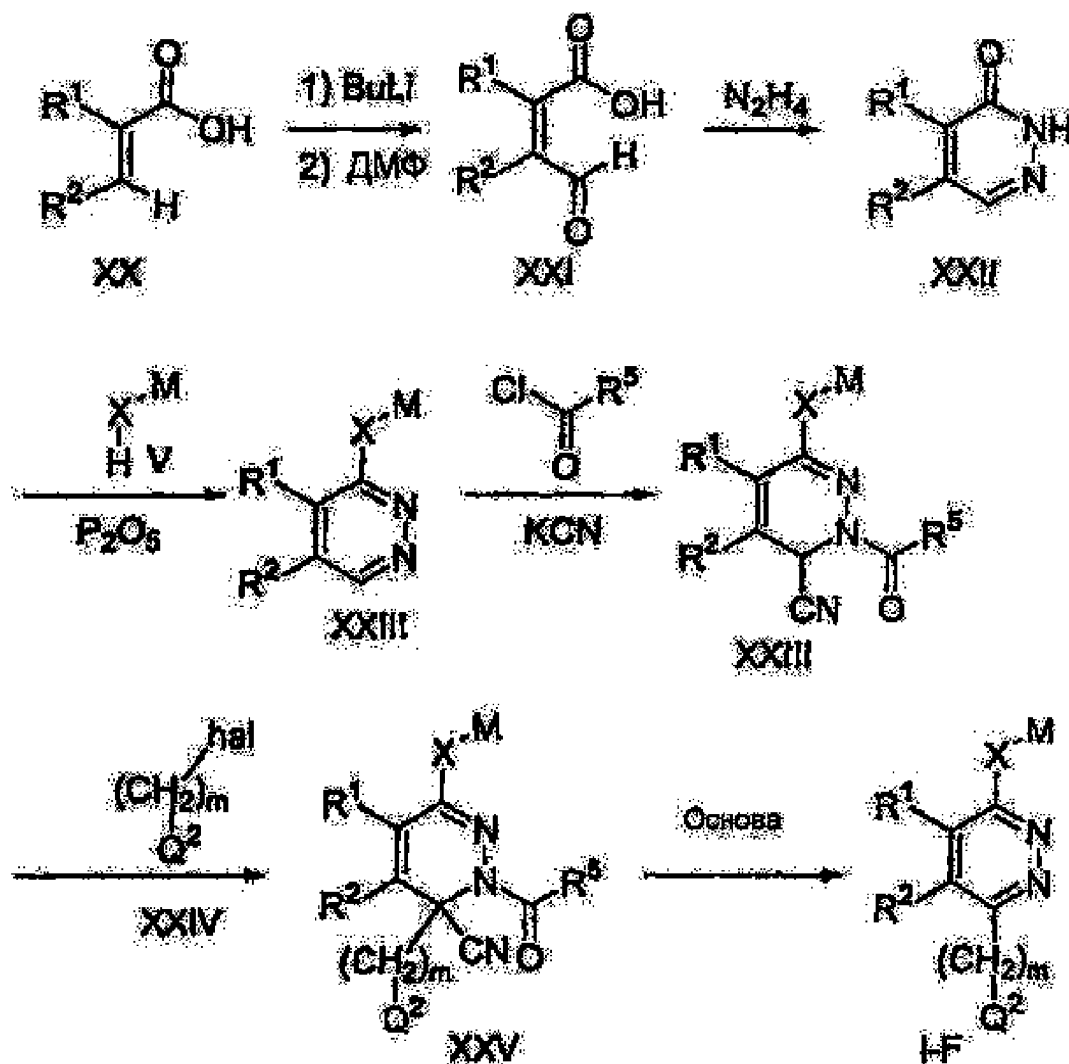
60

65

Загальна методика F - Сполуки формули I-F, в яких M, Q^2 і X є такими, як визначено вище, m є цілим числом, що дорівнює 1-5, та R^1 і R^2 разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють конденсований 5-членний ароматичний гетероцикл, можна одержати за допомогою послідовності реакцій, описаної в методиці F. Легко одержувану вихідну гетероциклічну карбонову кислоту XX вводять у реакцію з бутиллітієм, а потім з диметилформамідом і одержують альдегід структури XXI. Реакція XXI з гідразинном дає піридазинон XXII. Обробка XXII придатним галогенувальним реагентом, таким як $POCl_3$, $POBr_3$, PCl_5 , PBr_5 або тіонілхлоридом, дає галогенідний проміжний продукт, який вводять у реакцію з нуклеофільним реагентом формули V при кип'ятінні зі спиртом із зворотним холодильником і одержують проміжну сполуку формули XXIII. Таку конденсацію також можна провести в розплаві без розчинника і можна каталізувати кислотами, такими як HCl, або основами, такими як триетиламін або 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (ДБУ). Альтернативно, реагент V можна сконденсувати з проміжним продуктом XXII шляхом нагрівання цих двох компонентів з P_2O_5 у розплаві й одержати XXIII. Ця остання методика особливо ефективна, якщо X означає амінну сполучну ланку.

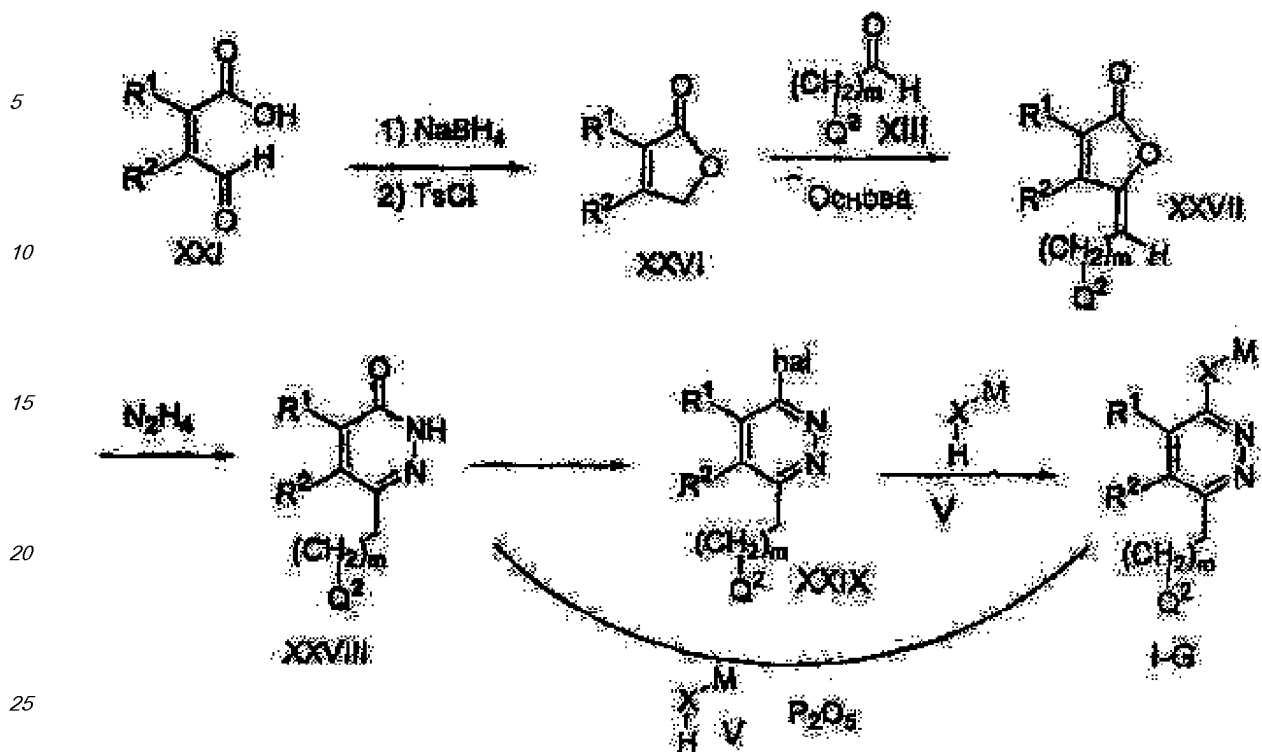
Формілування й алкілювання сполуки Рейсера XXIII за допомогою галогеніду XXIV проводять так, як це описано в загальній методиці, запропонованій F.D. Popp, Heterocycles, 1980, 14, 1033, і одержують проміжний продукт структури XXV. Подальша обробка XXV основою дає сполуку за цим винаходом I-F.

Методика F



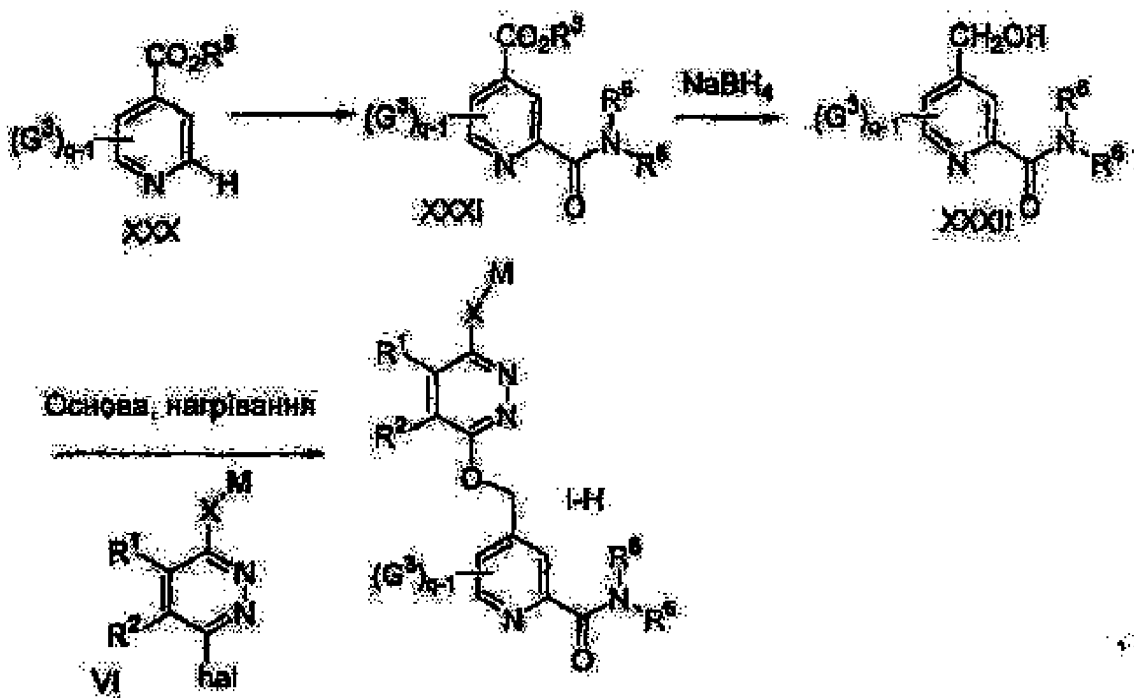
Загальна методика G - Сполуки формули I-G, в яких M, Q² і X є такими, як визначено вище, m є цілим числом, що дорівнює 1-4, та R¹ і R² разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють конденсований 5-членний ароматичний гетероцикл, можна одержати за допомогою послідовності реакцій, описаної в методиці G. Альдегід XXI, отриманий за методикою F, можна відновити борогідридом натрію й одержати гідроксикислоту, яка перетворюється на лактон за допомогою способів, відомих фахівцям у цій галузі техніки, наприклад, за допомогою толуолсульфонілхлориду виходить лактон XXVI. Конденсація проміжного продукту XXVI з альдегідом XIII у присутності основи, такої як метоксид натрію, як правило в розчиннику, такому як метанол, при кип'ятінні із зворотним холодильником дає проміжний продукт структури XXVII. Реакція XXVII з гіdraзином або, більш прийнятно, з гіdraзингидратом при температурі 100 -150 °C дає проміжний продукт структури XXVIII. Перетворення проміжного продукту XXVIII на сполуку за цим винаходом структури I-G проводиться за процедурами, описаними у методиці C, з використанням XXVIII замість XV.

Методика G



Загальна методика Н - Сполуки формули I-H, в яких R^1 , R^2 , M, X, R^6 , q і G^3 є такими, як визначено вище, легко одержують за допомогою послідовності реакцій, описаної в методиці Н. Таким чином, методики, [описані в роботі Martin, I.; Anvelt, J.; Vares, L; Kuehn, I.; Claesson, A., Ada. Chem. Scand. 1995, 49, 230–232], або описані вище методики D або E із заміною I-D-1 на легко доступний складний ефір піридин-4-карбонової кислоти XXX використовують для перетворення XXX на XXXI. Відновлення цього складного ефіру відповідно до зазначеного вище опису Martin, et al. після цього проводять за допомогою м'якого відновлюючого реагенту, такого як $NaBH_4$, так що амідний замісник залишається незмінним, та одержують спирт XXXII. Потім цей спирт нагрівають з основою, такою як ДБУ або $CsCO_4$, з галогенпіридазином VI, отриманим за методикою А в безводному середовищі, і одержують сполуку за цим винаходом формули I-H.

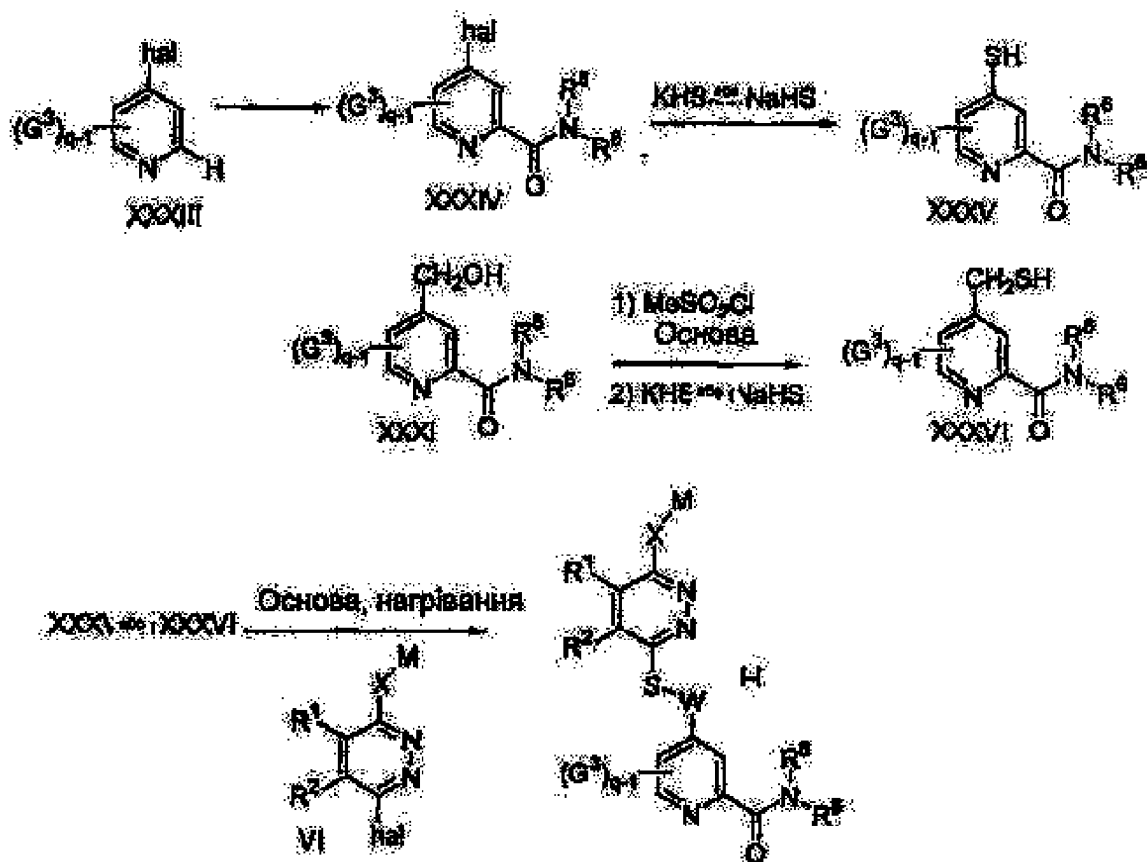
Методика Н



Загальна методика І - Сполуки за цим винаходом формули I-I, в яких R^1 , R^2 , M, X, R^6 , q і G^3 є такими, як визначено вище, і W означає зв'язок або $-CH_2-$, легко одержують за допомогою послідовності реакцій, описаної в методиці І. Ця методика є особливо придатною, якщо q дорівнює 1 і XXXIII означає 4-хлорпіридин. Альтернативно, у цій методиці можна використовувати інші 4-галогенпіридини, такі як 4-фторпіридин або

4-бромпіридин. Таким чином, легко одержувані 4-галогенпіридини XXXIII перетворюють на проміжні продукти формули XXXIV з використанням загальних методик D або E із заміною I-D-1 на 4-галогенпіридин. Реакція XXXIV з гідросульфідом калію або натрію дає тиол, що має формулу XXXV. Альтернативно, спиртову групу проміжного продукту XXXII, отриманого за методикою H, перетворюють на групу, що відходить, за реакцією з метансульфонілхлоридом і придатною основою, такою як триетиламін, на холоді, так щоб зводилося до мінімуму утворення полімерної речовини, і проміжний продукт, що утворився, вводять у реакцію з гідросульфідом калію або натрію з одержанням тиолу, що має формулу XXXVI. Тиол формули XXXV або формули XXXVI вводять у реакцію з проміжним продуктом VI, отриманим за методикою A, і придатною основою, такою як діізопропілетиламін або CsCO₄, у ДМФ або іншому придатному безводному розчиннику або за відсутності розчинника з одержанням I-D-9.

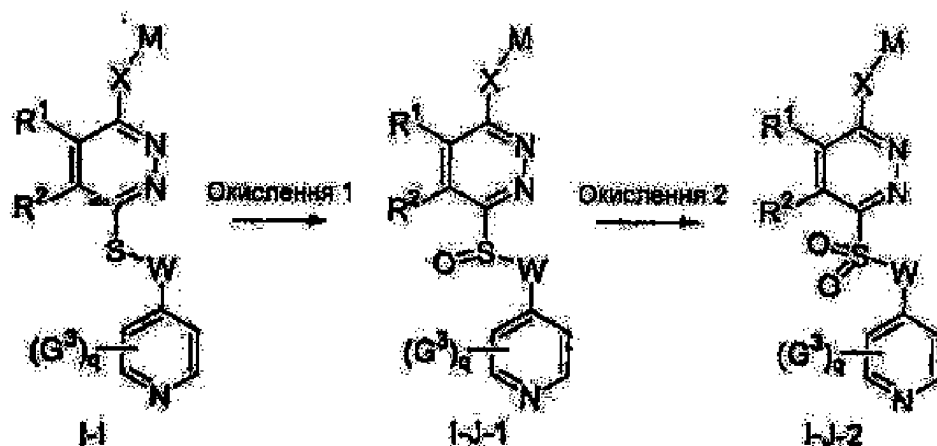
Методика I



Загальна методика J - Сполуки за цим винаходом формули I-J-1 або I-J-2, в яких R¹, R², M, X, W і G³ є такими, як визначено вище, і містять у своїй структурі сульфоксидний або сульфонний фрагмент, легко одержують за допомогою послідовності реакцій, описаної в методиці J. Сполуки за цим винаходом, що містять тіоефірну групу як частину замісника G¹, G³ або G⁴ або в якості частини Y, як це показано в типовій структурі I-I у методиці I, можна перетворити на сполуки за цим винаходом, що містять сульфоксидний фрагмент, такі як I-J-1, шляхом обробки одним еквівалентом м-хлорпербензойної кислоти (МХПБК) у метиленхлориді або хлороформі [МХПБК, Synth. Commun., 26,10, 1913-1920, 1996] або шляхом обробки періодатом натрію в суміші метанол/вода при температурі від 0 °C до кімнатної [J. Org. Chem., 58, 25, 6996-7000, 1993]. Очікувані побічні продукти, що являють собою суміш різних N-оксидів і сульфону I-J-2, можна вилучити за допомогою хроматографії. Сульфону I-J-2 одержують шляхом додавання додаткової кількості МХПБК або, більш прийнятно, шляхом використання перманганату калію в суміші оцтова кислота/вода [Eur. Med. Chem. Ther., 21, 1,5-8,1986], або шляхом використання пероксиду водню в оцтовій кислоті [Chem. Heterocycl. Compd., 15,1085-1088,1979]. У випадках, коли небажані N-оксиди є продуктами, що утворюються у великих кількостях, їх можна перетворити назад на необхідні сульфоксиди або сульфони шляхом гідрування в суміші етанол/оцтова кислота за допомогою каталізаторів з паладію на вугіллі [Yakugaku Zasshi, 69, 545-548,1949, Chem. Abstr. 1950,4474].

Методика J

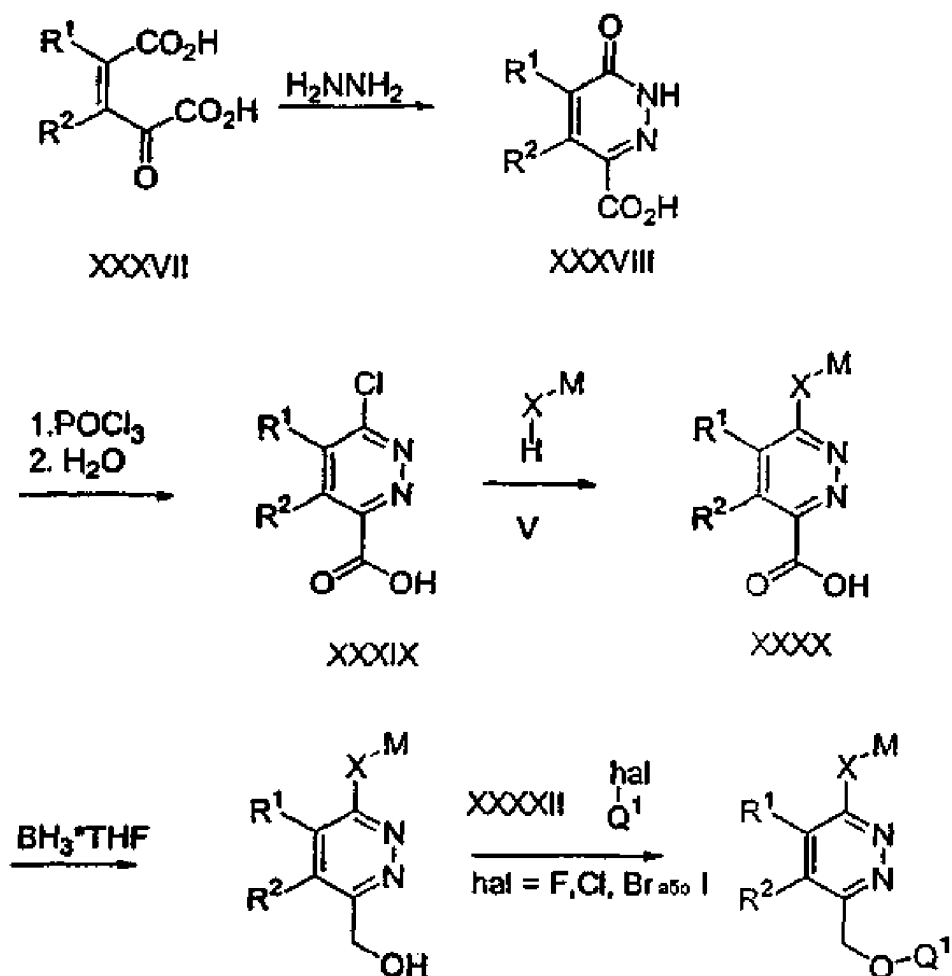
Методика J



Загальна методика К - Сполуки за цим винаходом формули I-K, в яких R^1 , R^2 , M, X і Q^1 є такими, як визначено вище, легко одержують за допомогою послідовності реакцій, описаної в методиці К. Фахівець у цій галузі техніки одержує вихідну речовину структури XXXVII у способи, відомі в літературі. Наприклад, XXXVII, у якому R^1 і R^2 разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 2,3-заміщений тіофен, фуран, пірол, цикlopentадієніл, оксазол або тіазол, одержують з використанням загальної схеми синтезу, [наведеної в J. Org. Chem. 1981, 46, 211], і з проведенням гідролізу трет-бутильного складного ефіру, що спочатку утворюється, за допомогою трифтороцтової кислоти. Вихідний піразол можна одержати шляхом реакції 2-оксо-3-пентин-1,5-діоевої кислоти [J. Chem. Phys. 1974, 60, 1597] з діазометаном. Вихідна речовина, у якій R^1 і R^2 разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють феніл, одержують [за методиками роботи Cymerman-Craig et al., Aust. J. Chem. 1956, 9, 222, 225]. Сполуки формули XXXVII, у яких R^1 і R^2 означають нижчий алкіл, легко одержують відповідно до методик, наведених [в патенті CH 482415 Chem. Abstr. 120261u, 1970]. Неочищену дикарбонову кислоту формули XXXVII потім обробляють гіdraзином і одержують піридазинон XXXVIII (умови проведення реакції докладно описані [в роботі Vaughn, W. R.; Baird, S. L. J. Am. Chem. Soc. 1946, 68, 1314]). Піридазинон XXXVIII обробляють реагентом, що хлорує, таким як оксихлорид фосфору, і одержують проміжну дихлорпохідну, яку шляхом обробки водою піддають гідролізу з одержанням хлорпіридазину XXXIX. Хлорзаміщену кислоту XXXIX обробляють нуклеофільним реагентом формули V у присутності основи, такої як гідрид натрію, у розчиннику, такому як ДМФ, або за відсутності розчинника. Отриману кислоту XXXX відновлюють за допомогою відновлювального реагенту, такого як BP_3 .ТГФ, відповідно [до методики, запропонованої Tilley, J. W.; Coffen, D. L.; Schaer, B. H.; Lind, J. J. Org. Chem. 1987, 52, 2469]. Отриманий спирт XXXXI вводять у реакцію з основою і необов'язково заміщеним 4-галогенпіридилом, необов'язково заміщеним 4-галогенпіримідилом або необов'язково заміщеним 4-галогенпіридазилом (XXXXII) і одержують сполуку за цим винаходом формули I-K (конкретні умови проведення реакції [див. у роботі Barlow, J. J.; Block, M. H.; Hudson, J. A.; Leach, A.; Longridge, J. L.; Main, B. G.; Nicholson, S. J. Org. Chem. 1992, 57, 5158]).

Методика К

Методика К



Загальна методика L - Сполуки за цим винаходом формули I-L, у яких R¹, R², M, X і Q¹ є такими, як визначено вище, легко одержують за допомогою послідовності реакцій, описаної в методиці L. Таким чином, спирт формули XXXXI, отриманий за методикою K, вводять у реакцію з метансульфонілхлоридом у присутності придатної основи, а потім з гідросульфідом калію або натрію й одержують тіол XXXXIII. Потім тіол вводять у реакцію з 4-галогенпіридином XXXXII, отриманим за методикою K, у присутності придатної основи, такої як триетиламін, і одержують сполуку за цим винаходом I-K. Альтернативно, XXXXI перетворюють на галогенований проміжний продукт формули XXXXIV способами, відомими фахівцям у цій галузі техніки, і галогенід вводять у реакцію з тіолом XXXXV та одержують I-K. Проміжний продукт XXXXIV також можна перетворити на проміжний продукт XXXXIII шляхом обробки за допомогою KHS або NaHS. Реагенти XXXXV або наявні у продажу, наприклад, 4-меркаптопіридин, або фахівець у цій галузі техніки може його одержати, наприклад, за описаною вище методикою I.

Методика L

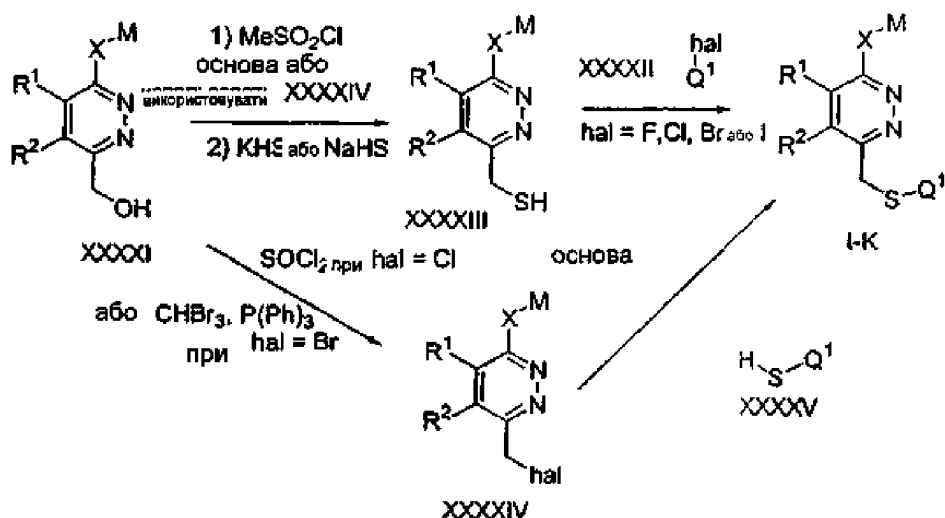
Методика L

5

10

15

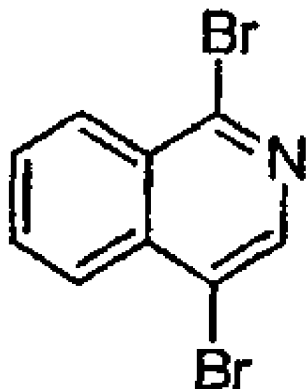
20



25

Позначення в спектра ЯМР: s - синглет, d - дублет, t - триплет, q - квадруплет, m - мультиплет, b - широкий.
Приклад 1: Одержання 1-(4-хлорфеніламіно)-4-піридилтіо-ізохіноліну

30

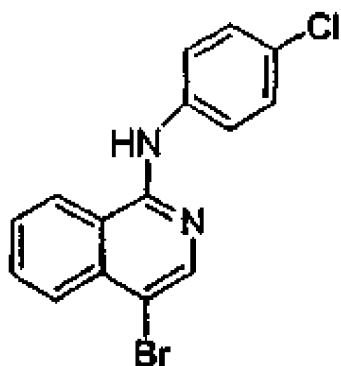


35

40

Стадія 1: Одержання проміжного продукту А: Суміш 2,90г, 19,07ммоль ізокарбостирилу і 14,40г, 33,68ммоль пентаброміду фосфору сплавляють при 140°C. Розплав перетворюється на червону рідину і приблизно через 10хв. реакційна суміш твердіє і її охолоджують. Реакційну суміш подрібнюють і висипають у крижану воду. Отриману тверду речовину відфільтровують і сушать на повітрі. Маса 5,50г, вихід 96%, т. пл. 94-96°. $R_f=0,66$ у 40% розчині етилацетату в гексанах.

45



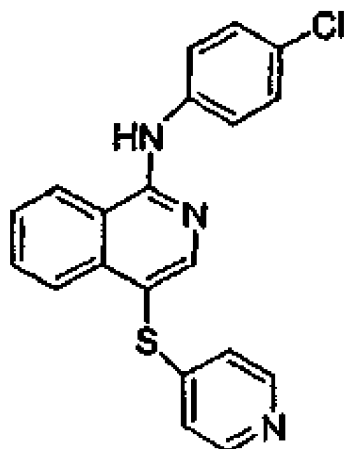
50

55

60

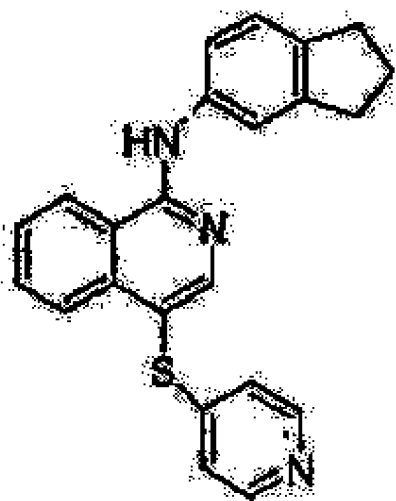
Стадія 2: Суміш 1,00г, 3,49ммоль 1,4-дібромізохіноліну (проміжний продукт А), отриманого на стадії 1, з 4-хлораніліном сплавляють при 140°C. Реакційна суміш перетворюється на темно-червону рідину і приблизно через 10хв. реакційна суміш твердіє і готова для подальшої обробки. Реакційну суміш подрібнюють і розтирають із сумішшю метанол/ТГФ, 50/50, потім фільтрують і сушать на повітрі без додаткового очищення. Маса 0,75г, вихід 64,4%, т. пл. 260-263°. $R_f=0,58$ у 40% розчині етилацетату в гексанах.

65



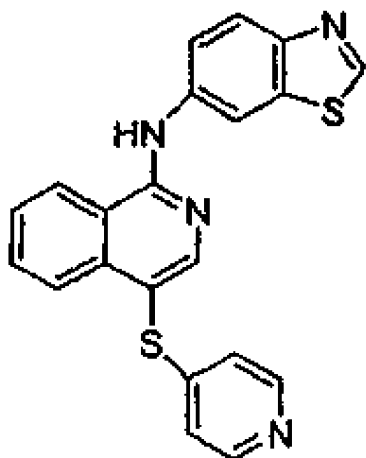
Стадія 3: Суміш 0,05г, 0,1498ммоль 1-(4-хлоранілін)-4-бромізохіноліну з 0,02г, 0,18ммоль 4-меркаптопіридину сплавляють 140°C протягом приблизно 10хв. Отриману реакційну суміш очищають через пластинку з отворами розміром 1000мкм із використанням 5% розчину метанолу в гексанах в якості розчинника. Маса 0,0103г, вихід 19%, т. пл. 192-195°. $R_f=0,50$ у 40% розчині етилацетату в гексанах.

Приклад 2: Одержання 1-(індан-5-іламіно)-4-(4-піридилтіо)-ізохіноліну



Для одержання шуканої сполуки застосовують методику, використану для одержання в Прикладі 1, але з заміною 4-хлораніліну на 5-аміноіндан на стадії 2. Т. пл. 100-103°, ТШХ (тонкошарова хроматографія) $R_f=0,40$ (40% розчин етилацетату в гексанах).

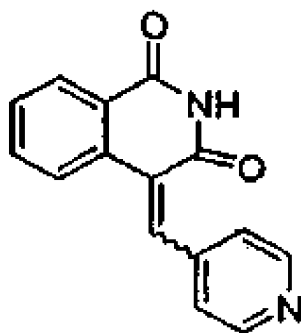
Приклад 3: Одержання 1-(бензотіазол-5-іламіно)-4-(4-піридилтіо)-ізохіноліну



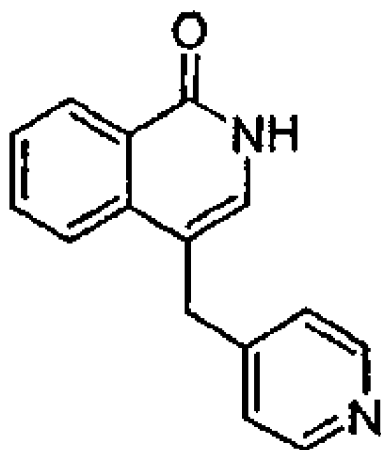
Для одержання шуканої сполуки застосовують методику, використану для одержання в Прикладі 1, але з

заміною 4-хлораніліну на 6-амінобензотіазол на стадії 2. ТШХ $R_f=0,36$ (5% метанол/метиленхлорид); МС (мас-спектроскопія)=387.

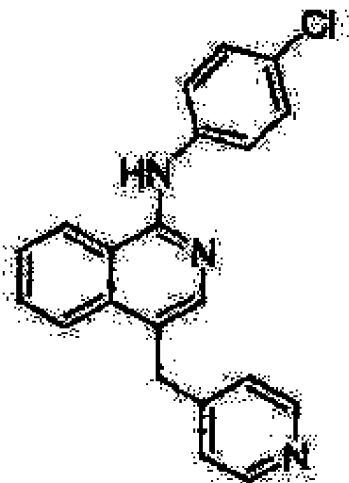
Приклад 4: Одержання 1-(4-хлорфеніламіно)-4-(4-піридилметил)-ізохіноліну



Стадія 1: Суміш гомофталіміду (770мг, 4,78ммоль), 4-піридинкарбоксальдегіду (0,469мл, 4,78ммоль) і піперидину (0,5мл) в оцтовій кислоті (25мл) 1год. кип'ятять із зворотним холодильником. Отриманий розчин охолоджують до кімнатної температури. Твердий продукт відділяють фільтруванням, промивають водою (4×10мл), сушать у вакуумі й одержують 920мг (3,67ммоль, вихід 77%) суміші Z- і E-ізомерів наведеної вище сполуки. У ^1H ЯМР (DMCO-d_6) в області ароматичних сполук спостерігаються складні сигнали протонів, обумовлені наявністю Z- і E-ізомерів. МС ЕР (електророзпилення) 251 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 252 ($\text{M}+2\text{H}$) $^+$.

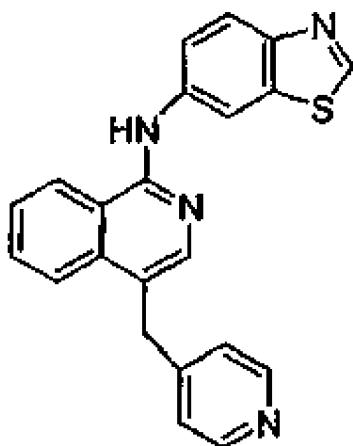


Стадія 2: До суспензії вихідної речовини (1,70г, 6,8ммоль) у метанолі (250мл) при 0°C повільно додають борогідрид натрію (3,0г, 79ммоль). Суміші дають нагрітись до кімнатної температури і продовжують перемішування протягом 1год. Отриману суміш концентрують для вилучення розчинника. До залишку додають воду з льодом (100мл) і за допомогою 2н. розчину HCl доводять рН до 2. Перемішують 10хв., додають 2н. розчин NaOH , доки рН розчину не дорівнюватиме приблизно 11. Отриманий розчин екстрагують за допомогою CH_2Cl_2 (4×100мл). Органічні шари збирають, сушать над MgSO_4 і концентрують. Залишок очищають за допомогою хроматографії на колонці (1:10об./об. метанол-дихлорметан) і одержують 400мг шуканої сполуки у вигляді твердої речовини (1,70ммоль, вихід 25%). ^1H ЯМР (MeOH-d_4) 8,33-8,39 (m, 4H), 7,50-7,68 (m, 3H), 7,30-7,31 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 4,15 (s, 2H); МС ЕР 237 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 238 ($\text{M}+2\text{H}$) $^+$; ТШХ (1:10об./об. метанол-дихлорметан) $R_f=0,40$.



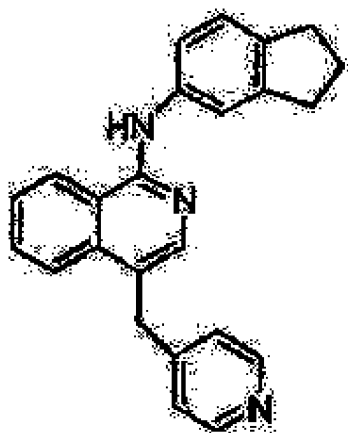
Стадія 3: Суміш 4-хлораніліну (178мг, 1,40ммоль), пентаоксиду фосфору (396мг, 1,40ммоль) і триетиламінідгідрохлориду (193мг, 1,40ммоль) нагрівають до 200°C в атмосфері аргону і перемішують 1,5год. до одержання однорідного розплаву. До розплаву додають вихідну речовину (82мг, 0,35ммоль). Реакційну суміш перемішують 2год. при 200°C. Отриману чорну тверду масу охолоджують до 100°C. Додають метанол (5мл) і воду (10мл) і реакційну суміш обробляють ультразвуком, доки чорна маса не стане розчинною. Додають дихлорметан (40мл) і для доведення рН суміші до 10 додають концентрований розчин аміаку (приблизно 2мл). Органічний шар відділяють, водний шар екстрагують дихлорметаном (3×20мл). Об'єднані органічні шари сушать над MgSO₄, фільтрують і концентрують. Очищення на пластині для препаративної ТШХ (1:10об./об. метанол-дихлорметан) дає 26мг (0,08ммоль, вихід 22%) шуканої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (MeOH-d₄) 8,37 (d, J=7,8Гц, 3H), 7,86 (s, 1H), 7,55-7,77 (m, 5H), 7,27-7,33 (m, 4H), 4,31 (s, 2H); МС ЕР 346 (M+H)⁺; ТШХ (1:10об./об. метанол-дихлорметан) R_f=0,45.

Приклад 5: Одержання 1-(бензотіазол-6-іламіно)-4-(4-піридилметил)-ізохіноліну



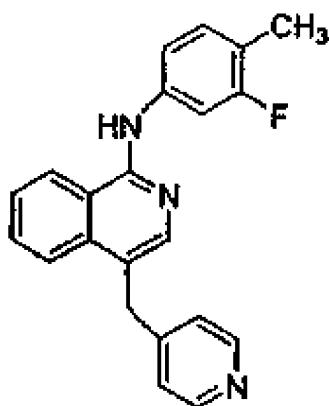
Для одержання шуканої сполуки застосовують методику, використану для одержання в Прикладі 4, але з заміною 4-хлораніліну на 6-амінобензотіазол на стадії 3. ¹H ЯМР (MeOH-d₄) 9,08 (s, 1H), 8,37-8,59 (m, 4H), 7,79-8,01 (m, 2H), 7,60-7,78 (m, 4H), 7,30 (d, 2H), 4,34 (s, 2H); МС ЕР 369 (M+H)⁺; ТШХ (1:4об./об. гексан-етилацетат) R_f=0,20.

Приклад 6: Одержання 1-(індан-5-іламіно)-4-(4-піридилметил)-ізохіноліну



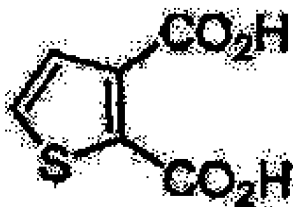
Для одержання шуканої сполуки застосовують методику, використану для одержання в Прикладі 4, але з заміною 4-хлораніліну на 6-аміноіндан на стадії 3. ^1H ЯМР (MeOH-d_4) 8,35 (m, 3H), 7,46-7,77 (m, 5H), 7,15-7,27 (m, 4H), 4,26 (s, 2H), 2,87-2,90 (m, 4H), 2,05-2,10 (m, 2H); МС ЕР 352 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; ТШХ (1:4об./об. гексан-етилацетат) $R_f=0,25$.

Приклад 7: Одержання 1-(3-фтор-4-метилфеніламіно)-4-(4-піридилметил)-ізохіноліну



Для одержання шуканої сполуки застосовують методику, використану для одержання в Прикладі 4, але з заміною 4-хлораніліну на 3-фтор-4-метиланілін на стадії 3. ^1H ЯМР (MeOH-d_4) 8,34 (d, 3H), 7,87 (s, 1H), 7,54-7,69 (m, 4H), 7,10-7,31 (m, 4H), 2,22 (s, 3H); МС ЕР 344 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; ТШХ (1:4об./об. гексан-етилацетат) $R_f=0,20$.

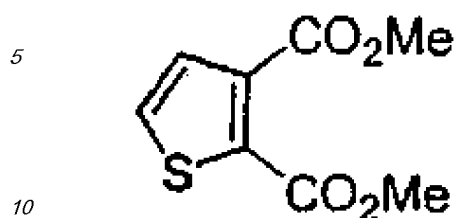
Приклад 8: Одержання 4-(4-хлорфеніламіно)-7-(4-піридилметокси)-тієно[2,3-d]піридазину



Стадія 1: До сухої 3-горлої круглодонної колби об'ємом 2л приєднують механічну мішалку і краплинну лійку. У колбу в атмосфері аргону поміщають 2-тіофенкарбонову кислоту (25г, 195ммоль) і безводний ТГФ (500мл). Суміш охолоджують до -78°C в бані з твердою вуглекислою і ізопропанолом і перемішують 30хв. Протягом 30хв. краплями додають н-бутиллітій у гексанах (2,5М, 172мл). Реакційну суміш ще 1год. перемішують при -78°C , а потім поміщають в атмосферу сухого діоксиду вуглецю. Після додання діоксиду вуглецю реакційна суміш гусне. Реакційну суміш ще 1год. витримують при -78°C , а потім нагрівають до -10°C . Реакцію зупиняють за допомогою 2н. HCl (213мл) і суміші дають нагрітися до кімнатної температури. Шари поділяють і водний шар екстрагують за допомогою EtOAc ($3 \times 200\text{мл}$). Органічні шари об'єднують, сушать (Na_2SO_4) і концентрують на роторному випарнику. Коричневу тверду речовину кристалізують з гарячого ізопропанолу і протягом ночі сушать у вакуумі. Одержують шукану тіофен-2,3-дикарбонову кислоту (27,3г, 159ммоль; вихід 82%). ^1H ЯМР (DMCO-d_6) 7,69 (d, $J=1,5$, 1), 7,38 (d, $J=4,8$, 1); МС ЕР ($\text{M}+\text{H}$) $^+=173$; ТШХ (хлороформ- MeOH -вода, 6:4:1); $R_f=0,74$.

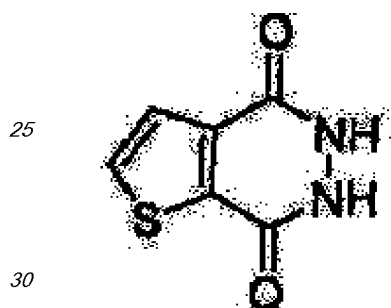
Стадія 1А: Для одержання цього ж продукту альтернативно на стадії 1 слід замість 2-тіофенкарбонової

кислоти використовувати 3-тіофенкарбонову кислоту.



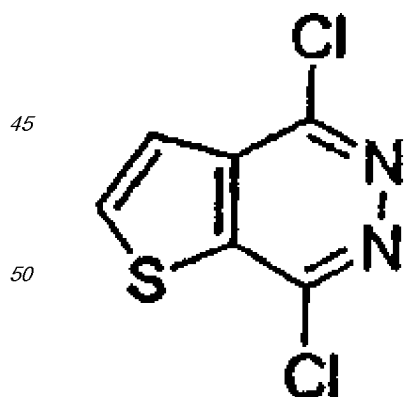
15 Стадія 2: До круглодонної колби об'ємом 1л приєднують зворотний холодильник і в неї приміщують стержень, що перемішує. У колбу поміщають продукт, отриманий на стадії 1 (62г, 360ммоль), у MeOH (500мл) і каталітичну кількість H_2SO_4 (~5мл). Реакційну суміш 24год. кип'ятять із зворотним холодильником при перемішуванні. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і концентрують на роторному випарнику. Коричневу суміш очищають за допомогою хроматографії на силікагелі (гексан-EtOAc, градієнтний режим від 80:20 до 60:40). Одержують шуканий диметилтіофен-2,3-дикарбоксилат (21,2г, 106ммоль; вихід 31%). 1H ЯМР (DMCO- d_6) 7,93 (d, J=4,8, 1), 7,35 (d, J=4,8, 1), 3,8 (d, J=1, 6); МС ЕР (M+H) $^+$ =201; ТШХ (гексан-EtOAc, 70:30); R_f =0,48.

20



35 Стадія 3: До круглодонної колби об'ємом 250мл приєднують зворотний холодильник і в неї встановлюють стержень, що перемішує. У колбу приміщують продукт, отриманий на стадії 2 (16г, 80ммоль), гідразингідрат (6,6мл, 213ммоль) і EtOH (77мл) та 2,5год. кип'ятять із зворотним холодильником. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і концентрують на роторному випарнику. Додають воду (50мл) і фільтрат відділяють від нерозчинних твердих речовин. Водний шар концентрують на роторному випарнику й одержують блідо-жовту тверду речовину. Тверду речовину протягом ночі сушать у вакуумній шафі при 50 °С. Одержують шуканий тієно[2,3-d]піридазин-4,7-діон (12г, 71ммоль; вихід 89%). 1H ЯМР (DMCO- d_6) 7,85 (d, J=5,1, 1), 7,42 (d, J=5,1, 1); МС ЕР (M+H) $^+$ =169; ТШХ (дихлорметан-MeOH, 60:40); R_f =0,58.

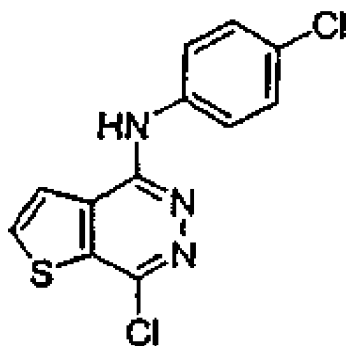
40



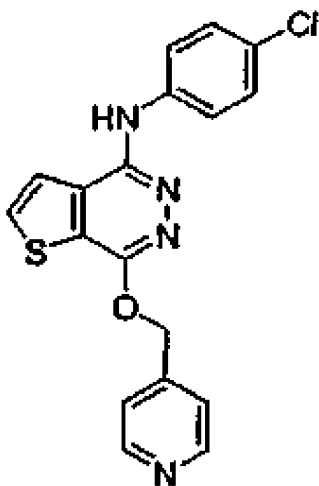
55 Стадія 4: Одержання проміжного продукту В: До круглодонної колби об'ємом 250мл приєднують зворотний холодильник і в неї встановлюють стержень, що перемішує. У колбу поміщають продукт, отриманий на стадії 3 (2,5г, 14,8ммоль), оксихлорид фосфору (45мл, 481ммоль) і піридин (4,57мл, 55ммоль) і 2,5год. кип'ятять із зворотним холодильником. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і виливають на лід. Суміш розділяють і водний шар екстрагують хлороформом (4 x 75мл). Органічні шари об'єднують, сушать (Na_2SO_4) і концентрують на роторному випарнику, одержуючи темно-жовту тверду речовину. Одержують шуканий 4,7-дихлортієно[2,3-d]піридазин (проміжний продукт В; 1,5г, 7,3ммоль; вихід 49%); т. пл. 260-263°C. 1H ЯМР (DMCO- d_6) 8,55 (d, J=5,7, 1), 7,80 (d, J=5,1, 1); МС ЕР (M+H) $^+$ =206; ТШХ (гексан-EtOAc, 70:30); R_f =0,56. Див. також Robba, M.; Bull. Soc. Chim. Fr.; 1967, 4220-4235.

60

65

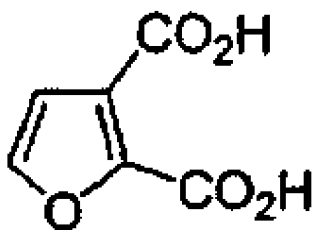


Стадія 5: До круглодонної колби об'ємом 250мл приєднують зворотний холодильник і в неї встановлюють стержень, що перемішує. У колбу приміщують продукт, отриманий на стадії 4 (7,65г, 37,3ммоль), 4-хлоранілін (4,76г, 37,3ммоль) у EtOH (75мл). Суміш 3год. кип'ятять із зворотним холодильником. Через 3год. з реакційної суміші випадає осад жовтогарячої твердої речовини. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і тверду речовину відділяють фільтруванням та промивають гексаном. Одержують шуканий 7-хлор-4-(4-хлорфеніламіно)-тієно[2,3-d]піридазин (6,5г, 21,9ммоль; вихід 60%); т. пл. 139-142°C; МС ЕР (М+Н)⁺=297; ТШХ (гексан-EtOAc, 60:40); R_f=0,48.



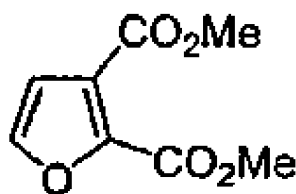
Стадія 6: До круглодонної колби об'ємом 150мл приєднують зворотний холодильник і в неї встановлюють стержень, що перемішує. У колбу поміщають продукт, отриманий на стадії 5 (0,33г, 1,1ммоль), 4-піридинкарбінол (1,2г, 11,2ммоль) у ДБУ (2,5мл, 16,7ммоль) і суміш 24год. нагрівають при 125°C. До гарячої реакційної суміші додають EtOAc (10мл) і потім реакційну суміш виливають у воду (10мл). Шари поділяють і водний шар екстрагують за допомогою EtOAc (3×10мл). Органічні шари об'єднують, сушать (MgSO₄) і концентрують на роторному випарнику. Отриману суміш очищають за допомогою хроматографії на силікагелі (дихлорметан-метанол-ацетон, 90:5:5) і одержують блідо-жовту тверду речовину. Одержують шукану сполуку (0,03г, 0,08ммоль; вихід 7,3%); т. пл. 203-205°C, з розкладанням; МС ЕР (М+Н)⁺=369; ТШХ (дихлорметан-метанол-ацетон, 95:2,5:2,5); R_f=0,56.

Приклад 9: Одержання 4-(4-хлорфеніламіно)-7-(4-піридилметокси)-фуоро[2,3-d]піридазину

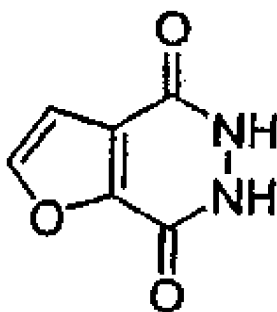


Стадія 1: У суху 3-горлу колбу об'ємом 3л, що має краплинну лійку, патрубок для подачі аргону і механічну мішалку, поміщають н-бутиллітій (2,5М в гексанах, 196мл, 491ммоль). Суміш розбавляють сухим ТГФ (500мл) і охолоджують до -78°C. Краплями додають 2-фуранкарбонову кислоту (25г, 223ммоль) у вигляді розчину в ТГФ (500мл). Суміш перемішують 1,5год., а потім протягом 1год. через реакційну суміш продувають сухий діоксид вуглецю. Поступово нагрівають до -10°C и потім отриману густу білу суспензію обробляють водним розчином HCl

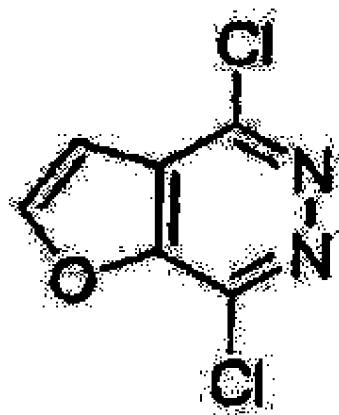
(2н., 446мл). Два шари поділяють і водний шар екстрагують за допомогою EtOAc (3×300мл). Об'єднані органічні шари сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують, одержуючи неочищену фуран-2,3-дикарбонову кислоту у вигляді жовтогарячої твердої речовини (44г), яку використовують без додаткового очищення. ¹H ЯМР (300МГц, d₆-ацетон) δ 7,06 (d, J=1,7, 1), 7,97 (d, J=1,7, 1), 10,7 (bs, 2H); ТШХ (CHCl₃/MeOH/H₂O 6:4:1); R_f=0,56.



Стадія 2: До сухої круглодонної колби об'ємом 500мл приєднують патрубок для подачі аргону й у ній встановлюють стержень, що перемішує. У колбу поміщають неочищену кислоту, отриману на стадії 1 (44г) і розчинену в MeOH (250мл). До реакційної суміші порціями додають хлортриметилсилан (80мл, 630ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 15,5год. розчин концентрують до одержання масла і додають діоксид кремнію (5г). Суміш суспендують у MeOH (100мл) і вилучення летких речовин повторюють ще два рази. Залишок уводять безпосередньо у верхню частину хроматографічної колонки та елюють сумішшю гексани/EtOAc 60:40, одержуючи диметилфуран-2,3-дикарбоксилат у вигляді жовтогарячого масла (38г, сумарний вихід стадії 1 і стадії 2 дорівнює 93%). ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 3,81 (s, 3), 6,71 (d, J=2,8, 1), 7,46 (d, J=2,8, 1); ТШХ (гексани/EtOAc 60:40); R_f=0,46.

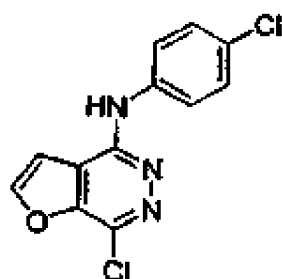


Стадія 3: У круглодонну колбу об'ємом 500мл, забезпечену патрубком для подачі аргону, стрижнем, що перемішує, і зворотним холодильником, поміщають диметилфуран-2,3-дикарбоксилат (44г, 236ммоль), розчинений у EtOH (250мл). До розчину додають гідразингідрат (55% N₂H₄, 40мл, 3,0ммоль) і реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником. Протягом 5,5год. повільно осаджується жовта тверда речовина і по закінченні цього часу суміш охолоджують до кімнатної температури. Леткі речовини вилучають за пониженого тиску й одержують жовту пасту, яку суспендують у воді й відфільтровують. Жовту тверду речовину промивають водою і переносять у круглодонну колбу об'ємом 500мл, що має патрубок для подачі аргону, зворотний холодильник і стержень, що перемішує. Тверду речовину суспендують у водному розчині HCl (2н., 200мл) і суміш кип'ятять із зворотним холодильником. Після кип'ятіння протягом 4год. жовтогарячу суспензію охолоджують до кімнатної температури й відфільтровують. Тверду речовину ретельно промивають водою і сушать у вакуумі, одержуючи 4,7-діоксо[2,3-d]фторпіридазин у вигляді жовтогарячої твердої речовини (21,5г, 60%). ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 7,00 (d, J=2,1, 1H), 8,19 (d, J=2,1, 1H), 11,7 (bs, 2H).

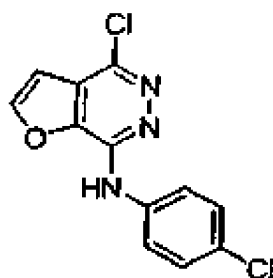


Стадія 4: Одержання проміжного продукту С: До круглодонної колби об'ємом 1л приєднують зворотний холодильник, патрубок для подачі аргону й у ній встановлюють стержень, що перемішує. Фуран, отриманий на

стадії 3 (15,5г, 102ммоль), додають до суміші оксихлориду фосфору (300мл) і піридину (30мл) та отриману жовтогарячу суспензію кип'яють із зворотним холодильником. Після кип'ятіння реакційної суміші протягом 4год. леткі речовини вилучають на роторному випарнику. Залишок виливають на лід і водну суміш екстрагують за допомогою CHCl_3 (4×250мл). Об'єднані органічні шари промивають фізіологічним розчином, сушать (MgSO_4) і концентрують, одержуючи 4,7-дихлор[2,3-d]фторпіридазин (проміжний продукт С, 11,3г, 59%) у вигляді оранжево-червоної твердої речовини, яку використовують без додаткового очищення. ТШХ (гексани/ EtOAc 60:40); $R_f=0,352$. ^1H ЯМР (300МГц, DMCO-d_6): δ 7,40 (d, J=2,0, 1), 8,63 (d, J=2,0, 1).

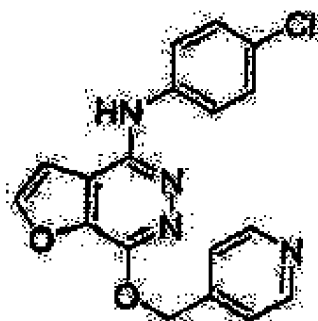


A



B

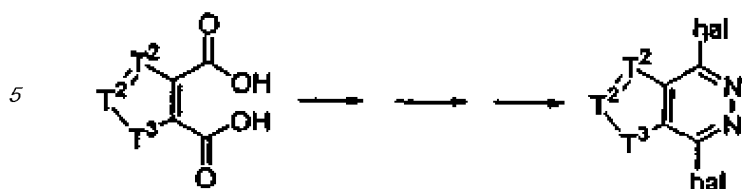
Стадія 5: У круглодонну колбу об'ємом 100мл, забезпечену стержнем, що перемішує, патрубком для подачі аргону і зворотним холодильником, поміщають продукт, отриманий на стадії 4 (1,50г, 7,98ммоль), розчинений в етанолі (100мл). До цієї суміші додають хлоранілін (1,02г, 7,98ммоль) і отриману суспензію кип'яють із зворотним холодильником. Після кип'ятіння протягом 4год. реакційну суміш концентрують на роторному випарнику. Неочищену жовтогарячу тверду речовину вводять безпосередньо у верхню частину хроматографічної колонки і елюють сумішшю $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97:3, одержуючи суміш 4-хлор-7-[N-(4-хлорфеніл)-аміно]-[2,3-d]фуропіридазину і 7-хлор-4-[N-(4-хлорфеніл)-аміно]-[2,3-d]фуропіридазину у вигляді жовтого порошку (1,2г, 55%). ТШХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97:3); $R_f=0,7$; ^1H ЯМР (300МГц, DMCO-d_6): δ , наявний в більшій кількості ізомер (A) 7,40 (d, J=8,9, 2), 7,45 (d, J=8,9, 2), 7,87 (d, J=9,2, 2), 8,34 (d, J=2,0, 1), 9,62 (s, 1); наявний в меншій кількості ізомер (B) 7,28 (d, J=2,0, 1), 7,40 (d, J=8,9, 2), 7,87 (d, J=9,2, 2), 8,48 (d, J=2,1, 1), 9,88 (s, 1).



Стадія 6: До круглодонної колби об'ємом 25мл приєднують патрубок для подачі аргону, зворотний холодильник і в ній встановлюють стержень, що перемішує. Продукт, отриманий на стадії 5 (400мг, 1,4ммоль), змішують з 4-піридинкарбінолом (782мг, 7,17ммоль) і 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-еном (2,5мл, 16,7ммоль) і зав'язь нагрівають до 125°C. Після перемішування протягом 24год. реакційну суміш охолоджують, уводять безпосередньо у верхню частину флеш-колонки і елюють сумішшю $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5. Отримане жовте масло повторно хроматографують за тих самих умов і одержують шукану сполуку у вигляді частини суміші трьох компонентів. Поділ за допомогою ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія) (колонка C_{18} , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ градієнтний режим від 10:90 до 100:0) дає шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини (13,7мг, 3%). ТШХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) $R_f=0,19$; т. пл. 198°C; ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 5,60 (s, 2), 6,5 (d, J=2,1, 1), 7,18-7,20 (m, 2), 7,35-7,43 (m, 6), 7,66 (d, J=2,1, 1), 8,54 (d, J=5,6, 2).

Стадії 5A і 6A: Альтернативно 4,7-дибром[2,3-d]фуропіридазин (проміжний продукт G, зазначений нижче) використовують для одержання шуканої сполуки, здійснюючи стадію 5, але використовуючи дибромований проміжний продукт замість дихлорованого. Стадію 6A проводять шляхом сплавки двох компонентів у присутності CsCO_4 , а не 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену. Неочищений продукт очищають так, як це описано вище.

Проміжні продукти від D до G: Одержання інших біциклічних 4,5-конденсованих-3,6-дигалогенпіридазинів



10 Використовують загальну методику Прикладу 9, стадії 2-4, замінюючи фуран-2,3-дикарбонову кислоту на придатну гетероциклічну дикарбонову кислоту, і одержують заміщені дихлорпіридазини від D до G, представлені в наведеній нижче таблиці. Дибромфуропіридазин G одержують, проводячи стадії 2-3 Прикладу 9 і потім проводячи стадію 4' у такий спосіб: до 0,50г (3,287ммоль) продукту, отриманого на стадії 3, додають 2,83г (6,57ммоль) пентаброміду фосфору. Цю суміш нагрівають до 125°C. При температурі близько 115°C реакційна суміш плавиться і повторно твердіє до того, коли її температура сягне 125°C. Реакційну суміш охолоджують і твердий залишок подрібнюють і висипають у крижану воду. Отриману тверду речовину відфільтровують і сушать у вакуумі. Маса=0,75г (вихід 82%). У деяких випадках, як це показують наведені посилання, дихлорпіридазини є відомими речовинами. Усі ці дигалогенпохідні гетероциклів можна використовувати для одержання заявлених сполук, що відповідають цьому винаходу.

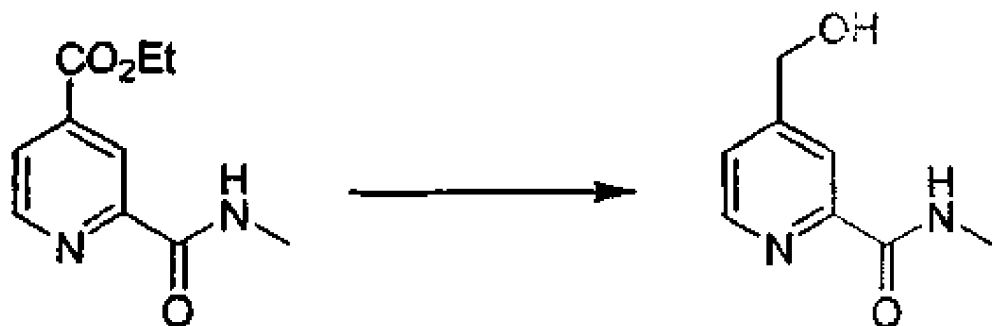
ТАБЛИЦЯ

25	D		Отримано відповідно до методик, наведених в роботі: Robba, M.; Bull. Soc. Chim. Fr.; 263, 1966, 1385 - 1387. ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆) 9,94 (s, 1); МС ЕР (M+H) ⁺ = 207.
30	E		Отримано: ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆) 8,85 (s, 1); МС ЕР (M+H) ⁺ = 189.
35	F		Можна одержати з використанням методик, наведених у роботі: Robba, M., et al.; Bull. Soc. Chim. Fr.; 1957, 4220 - 4235.
40	G		ТШХ R _f = 0,76 (5 % MeOH/метиленхлорид).

Проміжний продукт H: Одержання (2-метиламінокарбоїл-4-піридил)-метанолу



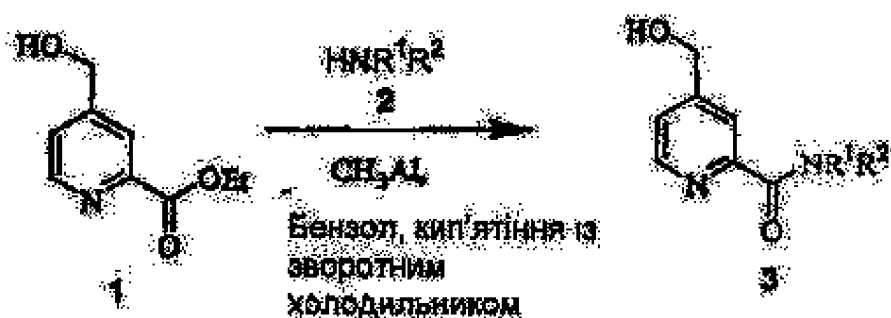
50 Стадія 1: Перемішуваний розчин етилзонікотинату (250мл, 1,64моль) і концентрованої сірчаної кислоти (92мл, 1,64моль) у N-метилформаміді (2,0л) охолоджують до 0°C в бані з льодом. Додають гептагідрат сульфату заліза(II) (22,8г 0,0812моль, розмелений товчачиком у ступці), а потім краплями додають 30% водний розчин пероксиду водню (56мл, 0,492моль). При підтримуванні температури реакційної суміші нижче 22°C ще чотири рази додають сульфат заліза(II) і пероксид водню. Після перемішування реакційної суміші протягом тридцяти хвилин додають розчин цитрату натрію (2л, 1М) (pH отриманої суміші становить близько 5). Суміш екстрагують дихлорметаном (1л, 2×500мл). Об'єднані органічні екстракти промивають водою (2×500мл), 5% водним розчином бікарбонату натрію (3×100мл) і фізіологічним розчином (500мл). Отриманий органічний розчин потім сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи тверду речовину. Неочищену тверду речовину розтирають з гексанами, фільтрують, промивають гексанами і сушать у вакуумі, одержуючи 270,35г (79,2%) пастельно-жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300МГц): δ 8,9 (d, 1H), 8,3 (m, 1H), 8,0 (dd, 1H), 4,4 (q, 2H), 2,8 (d, 3H), 1,3 (t, 3H).



Проміжний продукт - Н

Стадія 2: До зависі продукту, що перемішується механічно, отриманої на стадії 1 (51,60г, 0,248моль), у EtOH (1,3л) додають борогідрид натрію (18,7г, 0,495моль). Реакційну суміш 18год. перемішують при кімнатній температурі. Реакцію в отриманому розчині обережно зупиняють шляхом додавання насиченого водного розчину гідрохлориду амонію (2л). Під час припинення реакції спостерігається виділення газу. Отриману суміш підлогувають концентрованим розчином гідроксиду амонію (200мл) до pH=9. Потім екстрагують за допомогою EtOAc (8×400мл). Об'єднані органічні шари сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи проміжний продукт Н у вигляді прозорого ясно-жовтого масла (36,6г, вихід 89%). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300МГц): δ 8,74 (q, 1H), 8,53 (dd, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 5,53 (t, 1H), 4,60 (d, 2H), 2,81 (d, 3H); MS m/z 167 [M+H]⁺.

Проміжні продукти від I до N: Загальна методика одержання
[2-(N-заміщених)-амінокарбоніл-4-піридил]-метанольних проміжних продуктів

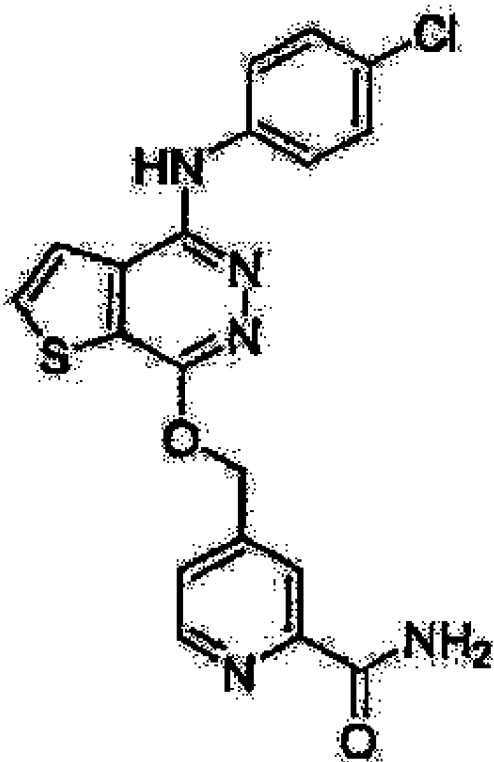


При 0°C до розчину аміну 2 (Зекв.) у бензолі додають триметилалюміній (Зекв.). Спостерігається виділення газу і потім реакційній суміші дають нагрітись до кімнатної температури і перемішують 1 год. [Upton, M. F. et al. Org. Synth. Coll. Vol.6, 1988, 492 або Levin, J. I. et al. Synth. Comm., 1982, 12, 989]. Відомий карбінол 1 [1екв., Hadri, A. E., Leclerc, G. Heterocyclic Chem., 1993, 30, 631] додають до алюмінієвого реагенту і суміш 1 год. кип'ятять із зворотним холодильником. Реакцію зупиняють водою і реакційну суміш концентрують. Неочищений продукт звичайно очищають шляхом хроматографії на колонці із силікагелем (20/1 EtOAc/MeOH) і одержують сполуку 3. Сполуку кінцевого продукту звичайно підтверджують за допомогою РХ/МС (РХ-рідинна хроматографія) і ЯМР спектроскопії.

Приклад	Використаний амін 2	Характеристики сполуки 3
I		(M+H) ⁺ 223; R _f = 0,17 (100 % EtOAc)
J		(M+H) ⁺ 181; R _f = 0,2 (9:1 EtOAc/MeOH)
K		(M+H) ⁺ 224; R _f = 0,14 (1:1 EtOAc/CH ₂ Cl ₂)
L		(M+H) ⁺ 193; R _f = 0,58 (100 % EtOAc)
M		(M+H) ⁺ 311; R _f = 0,34 (3/2 EtOAc/гексан)
N		(M+H) ⁺ 181; R _f = 0,46 (100 % EtOAc)

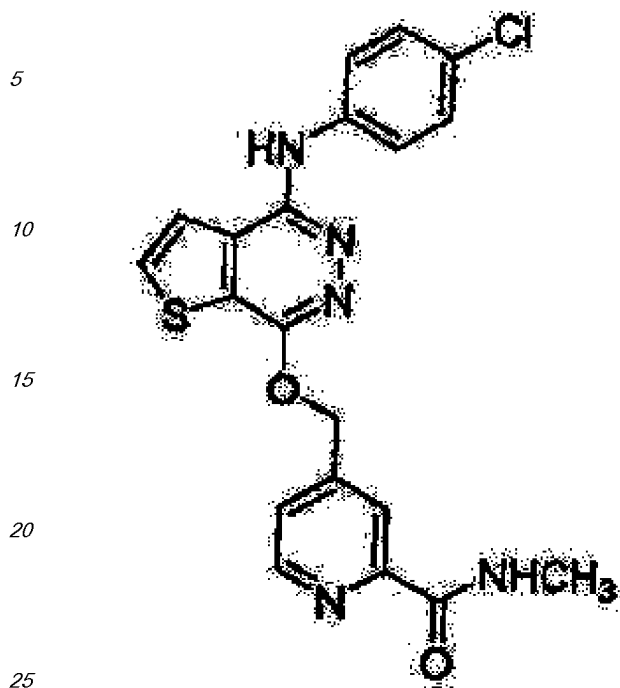
*Замість бензолу в якості розчинника використовують CH₂Cl₂.

Приклад 10: Одержання 4-(4-хлорфеніламіно)-7-(2-амінкарбоніл-4-піридилметокси)-тієно[2,3-d]піридазину



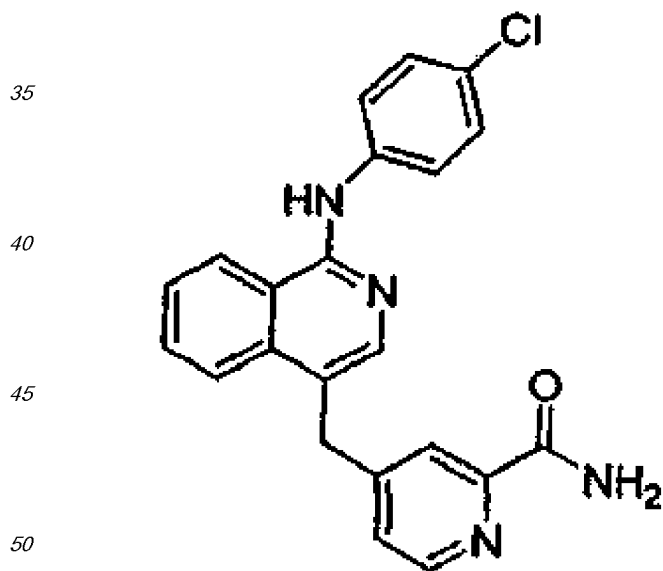
До 3-горлої круглодонної колби об'ємом 25мл приєднують термометр і в ній встановлюють стержень, що перемішує. У колбу поміщають продукт, отриманий у Прикладі 8 (0,475г, 1,29ммоль), гептагідрат сульфату заліза (0,179г, 0,64ммоль), формамід (11,15мл, 281ммоль) і концентровану H₂SO₄ (0,14мл). Суміш 30хв. перемішують при кімнатній температурі й у цей час до суміші краплями додають H₂O₂ (0,2мл, 6,44ммоль). Реакційну суміш ще 1год. перемішують при кімнатній температурі і потім протягом 30хв. нагрівають до 55°C. Реакційну суміш 3год. витримують при цій температурі, а потім охолоджують до кімнатної температури. До реакційної суміші додають водний розчин цитрату натрію (0,27М, 1мл) а потім шари поділяють і водний шар екстрагують за допомогою EtOAc (4x5мл). Органічні шари об'єднують, сушать (MgSO₄) і концентрують на роторному випарнику. Отриману тверду речовину розчиняють у гарячому ацетоні і фільтруванням відділяють від твердих речовин, що залишилися. Потім фільтрат концентрують на роторному випарнику, залишок розчиняють у гарячому MeOH і білу тверду речовину збирають шляхом фільтрування. Одержують шукану сполуку (0,014г, 0,034ммоль; вихід 2,7%); т. пл.=233°C; МС ЕР (M+H)⁺=412. ТШХ (дихлорметан-метанол-ацетон, 95:2,5:2,5); R_f=0,20.

Приклад 11: Одержання 4-(4-хлорфеніламіно)-7-(2-метиламінокарбоніл-4-піридилметокси)-тієно[2,3-d]піридазину



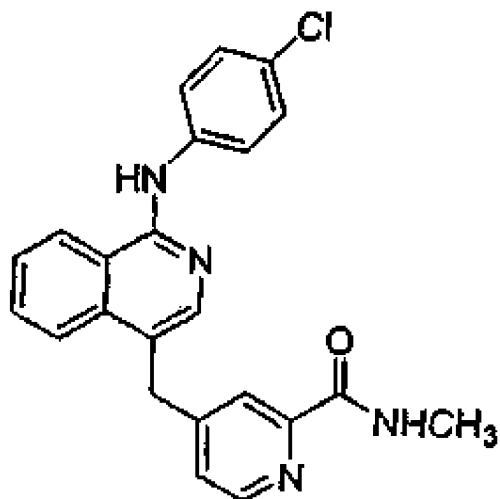
Для одержання шуканої сполуки застосовують методику, використану для одержання в Прикладі 10, але з заміною формаміду на метилформамід. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) 8,80 (d, 1), 8,62 (d, 1), 8,31 (d, 1), 8,09 (d, 2), 7,86 (d, 2), 7,65 (d, 1), 7,35 (d, 2), 5,74 (s, 2), 2,84 (d, 3); МС ЕР (M+H) $^+$ =426. R_f (95/2,5/2,5, дихлорметан/MeOH/ацетон)=0,469.

Приклад 12: Одержання 1-(4-хлорфеніламіно)-4-(2-амінскарбоніл-4-піридилметил)-ізохіноліну



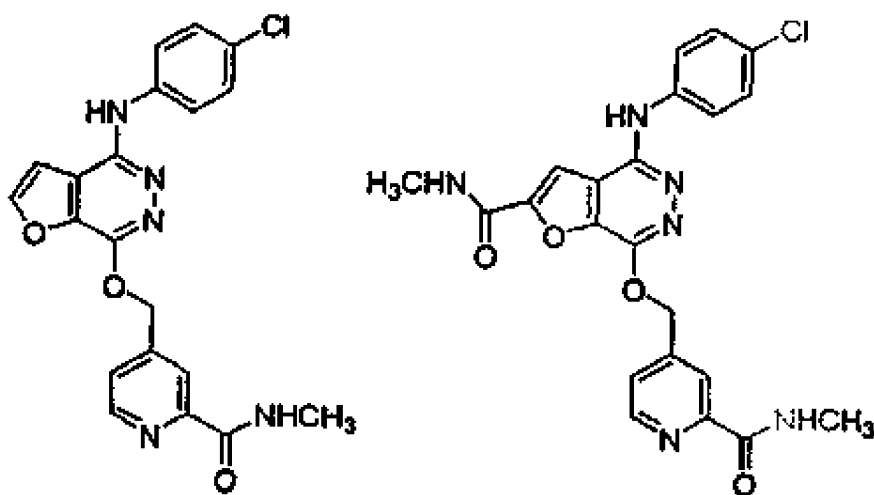
Для одержання шуканої сполуки застосовують методику, використану для одержання в Прикладі 10, але з заміною продукту Прикладу 8 на продукт Прикладу 4. Неочищений продукт очищають за допомогою пластинки для препаративної ТШХ (1:4об./об. гексан-етилацетат, вихід 19%) і одержують шукану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (MeOH- d_4) 8,42 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,55-7,76 (m, 5H), 7,26-7,36 (m, 3H), 4,34 (s, 2H); МС ЕР 389 (M+H) $^+$; ТШХ (1:4об./об. гексан-етилацетат) R_f =0,44.

Приклад 13: Одержання 1-(4-хлорфеніламіно)-4-(2-метиламінокарбоніл-4-піридилметил)-ізохіноліну



Для одержання шуканої сполуки застосовують методику, використану для одержання в Прикладі 11, але з заміною продукту Прикладу 8 на продукт Прикладу 4. Неочищений продукт очищають за допомогою хроматографії на колонці (2:3об./об. гексан-етилацетат, вихід 20%) і одержують шукану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (MeOH-d_4) 8,42 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,55-7,77 (m, 5H), 7,28-7,36 (m, 3H), 4,34 (s, 2H), 2,89 (s, 3H); МС ЕР 403 (M+H) $^+$; ТШХ (2:3об./об. гексан-етилацетат) $R_f=0,30$.

Приклади 14 і 15: Одержання
4-(4-хлорфеніламіно)-7-(2-метиламінокарбоніл-4-піридилметокси)-фуро[2,3-d]піридазину і
4-(4-хлорфеніламіно)-2-метиламінокарбоніл-7-(2-метиламінокарбоніл-4-піриди метокси)-фуро[2,3-ci]піридазину



До суспензії кінцевого продукту, отриманого в Прикладі 9 (19,20г, 54,4ммоль), у N-метилформаміді (200мл) і дистильованій воді (20мл) при кімнатній температурі краплями додають концентровану H_2SO_4 (2,9мл, 54,4ммоль). Суміш перемішують, доки вона не перетвориться на прозорий розчин. До цього розчину однією порцією додають $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1,51г, 5,43ммоль), а потім додають гідроксиламін-О-сульфонову кислоту (ГОСК, 1,84г, 16,3ммоль). Додавання $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ і ГОСК повторюють 11 разів з 10-хвилинними інтервалами. Аналіз за допомогою ВЕРХ свідчить про використання більшої частини вихідної речовини. Реакційну суміш охолоджують у бані з льодом. При енергійному перемішуванні додають розчин цитрату натрію (600мл, 1М, 600ммоль). Отриману суспензію енергійно перемішують ще 10хв. Тверду речовину збирають шляхом фільтрування, промивають водою (3×100мл) і 16год. сушать у вакуумі при 50°C. Неочищений продукт (21г) очищають шляхом фільтрування через шар силікагелю, елюючи за допомогою 5% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Отримані 3,7г продукти перекристалізують зі CH_3CN (125мл, кип'яють протягом 1,5год.). Тверду речовину збирають шляхом фільтрування, промивають за допомогою CH_3CN (2×15мл) і 16год. сушать у вакуумі при 50°C. Кінцевий продукт (4-(4-хлорфеніламіно)-7-(2-метиламінокарбоніл-4-піридилметокси)-фуро[2,3-d]піридазин) являє собою ясно-жовту тверду речовину (3,38г, 15,2%). Т. пл.-223-224°C.

Головний побічний продукт виділяють за допомогою зазначеного вище фільтрування через шар силікагелю. Структуру побічного продукту (4-(4-хлорфеніламіно)-2-метиламінокарбоніл-7-(2-метиламінокарбоніл-4-піридилметокси)-фуро[2,3-d]піридазину) характеризують за допомогою ^1H ЯМР, двовимірного ЯМР, елементного аналізу і МС. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 ,

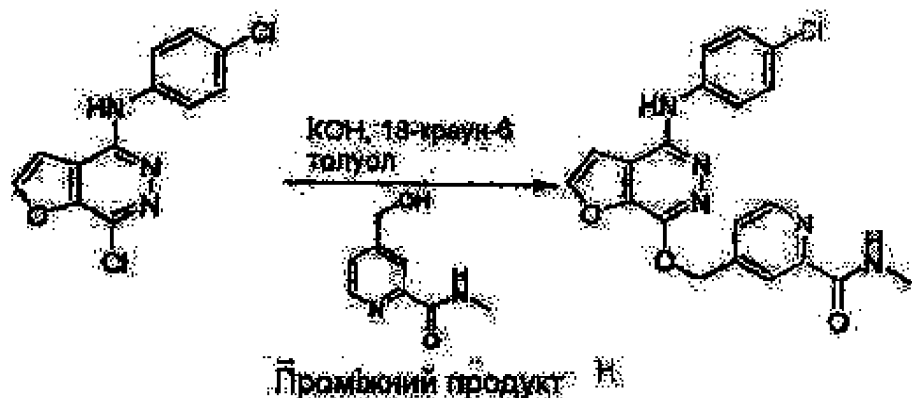
300МГц): δ 9,32 (brs, 1H), 8,93 (q, 1H), 8,79 (q, 1H), 8,63 (dd, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,91 (m, 3H), 7,70 (dd, 1H), 7,35 (m, 2H), 5,76 (br s, 2H), 2,81 (d, 6H). МС m/z 467 [M+H]⁺.

Приклад

14А:

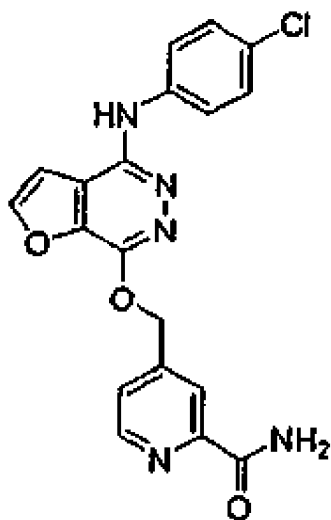
Одержання

4-(4-хлорфеніламіно)-7-(2-метиламінокарбоніл-4-піридилметокси)-фууро[2,3-d]піридазину-Методика 2



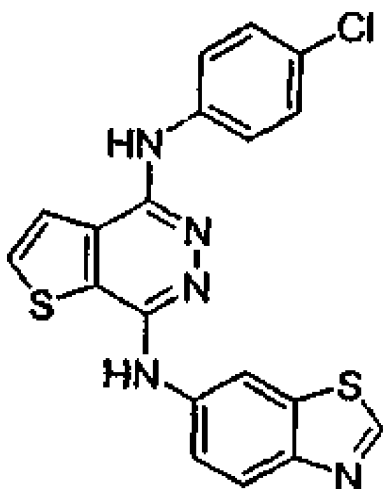
До суміші проміжного продукту, отриманого в Прикладі 9, стадія 5 (10,0г, 35,7ммоль), проміжного продукту Н (12,4г, 74,6ммоль) і 18-краун-6 (0,42г, 1,59ммоль) у толуолі (100мл) однією порцією при кімнатній температурі додають порошкоподібний КОН (4,4г, 85%, 66,7ммоль). Потім реакційну суміш при енергійному перемішуванні нагрівають до 85±2°C. Реакційну суміш енергійно перемішують при цій температурі протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури толуольний шар декантують і до смолистого залишку додають воду (100мл). Отриману суміш енергійно перемішують, доки вона не перетвориться на текучу суспензію. Тверді речовини збирають шляхом фільтрування, промивають водою (2 × 10мл) і 16год. сушать у вакуумі при 45°C. Коричнево-жовто-коричневу тверду речовину суспендують в ацетонітрилі (70мл) і суспензію 2год. кип'ятять із зворотним холодильником. Після охолодження до кімнатної температури тверді речовини збирають шляхом фільтрування, промивають невеликою кількістю ацетонітрилу і протягом ночі сушать у вакуумі при 45°C. Шукану сполуку виглядають з виходом 46% (6,73г) у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 16: Одержання 4-(4-хлорфеніламіно)-7-(2-амінокарбоніл-4-піридилметокси)-фууро[2,3-d]піридазину



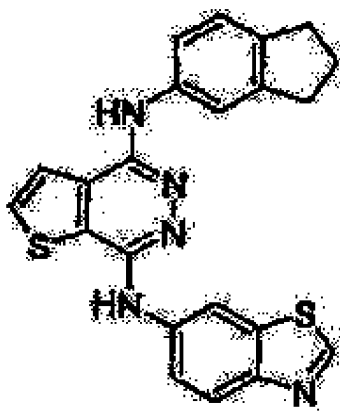
Для одержання шуканої сполуки застосовують методику, використану для одержання в Прикладі 14, але з заміною N-метилформаміду на формамід. Реакцію проводять з використанням 500мг кінцевого продукту, отриманого в Прикладі 9, і пропорційних кількостей розчинників і реагентів. Неочищений продукт очищають за допомогою ВЕРХ на колонці 75×30 див С18 з використанням лінійного градієнтного режиму елюювання від 10 до 100% ацетонітрилу у воді з додаванням 0,1% трифтороцтової кислоти зі швидкістю 10мл/хв протягом 10хв. і одержують 18мг шуканої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини: ВЕРХ (колонка 50 × 4,6мм УМС CombiScreen® С18 з використанням лінійного градієнтного режиму елюювання від 10 до 100% ацетонітрилу у воді з додаванням 0,1% трифтороцтової кислоти зі швидкістю 3мл/хв. протягом 5хв., УФ детектування при 254нм) 2,35хв. пік; МС ЕР 396 (M+H)⁺.

Приклад 17: Одержання 4-(4-хлорфеніламіно)-7-(бензотіазол-6-іламіно)-тієно[2,3-d]піридазину



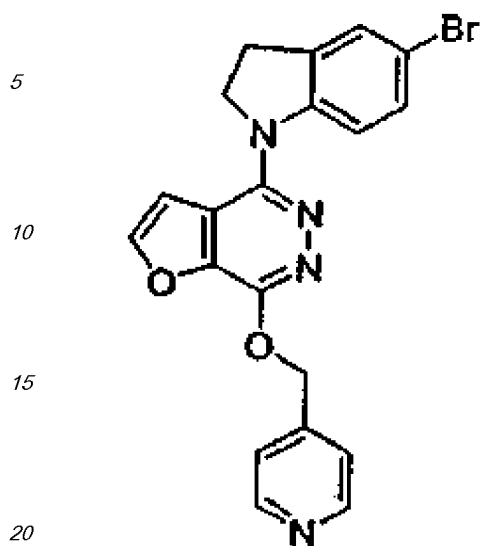
До дихлориду, отриманого в Прикладі 8, стадія 4 (1,00г, 4,90ммоль), додають п-хлоранілін (622мг, 4,90ммоль) і абсолютний етиловий спирт (10,0мл). Суміш 2год. кип'ять із зворотним холодильником при 95°C, а потім охолоджують до кімнатної температури. Жовтий осад, що утворився, (2) відфільтровують і промивають ізопропіловим спиртом, 4,0н. розчином КОН, H₂O и потім гексаном. Потім фільтрат (2) змішують з 6-амінобензотіазолом (883мг, 5,88ммоль) у 10мл н-бутанолу і протягом ночі нагрівають при 150°C. Реакційній суміші дають охолонути до кімнатної температури, а потім розчинник вилучають на роторному випарнику. Залишок послідовно обробляють 4,0н. водним розчином КОН і екстрагують дихлорметаном (50мл), сушать (MgSO₄) і випарюють розчинник. Неочищений продукт очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з використанням 95% дихлорметан/метанол в якості елюенту. Структуру чистої шуканої сполуки підтверджують за допомогою РХ/МС і ЯМР: ТШХ (30% EtOAc/гексани) R_f (3)=0,20; ¹Н ЯМР (ДМСО): δ 7,2 (dd, 3Н), 7,38 (dd, 3Н), 7,65 (d, 1Н), 8,0 (d, 1Н), 8,45 (d, 1Н), 8,8 (s, 1Н); РХ/МС m/z 410, ЧУ (час утримання)=4,21хв.

Приклад 18: Одержання 4-(індан-5-іламіно)-7-(бензотіазол-6-іламіно)-тієно[2,3-*d*]піридазину



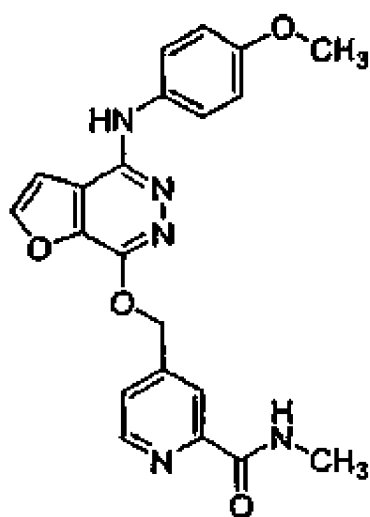
Для одержання шуканої сполуки застосовують методику, використану для одержання в Прикладі 17, але з заміною 4-хлораніліну на 5-аміноіндан. Неочищений продукт очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з використанням 30% етилацетат/гексан у якості елюенту. Структуру чистої шуканої сполуки підтверджують за допомогою РХ/МС і ЯМР: ТШХ (30% EtOAc/гексани) R_f (3)=0,20; ¹Н ЯМР (ДМСО): δ 2,0 (m, 2Н), 2,85 (m, 4Н), 7,18 (d, 1Н), 7,8 (d, 1Н), 7,95 (d, 1Н), 8,10 (d, 1Н), 8,18 (d, 1Н), 8,7 (d, 2Н), 9,1 (d, 2Н); РХ/МС m/z 414, ЧУ=4,43хв.

Приклад 19: Одержання 4-(5-броміндолін-1-іл)-7-(4-піридилметокси)-фуоро[2,3-*d*]піридазину



4,7-Дихлор[2,3-d]фуропіридазин, отриманий у Прикладі 9, стадія 4 (95мг, 0,50ммоль), і 5-броміндолін (100мг, 0,50ммоль) 2год. нагрівають із зворотним холодильником з 60мл абсолютного етанолу при 95°C. Реакційній суміші дають охолонути до кімнатної температури й осад, що утворився, відфільтровують і промивають ізопропіловим спиртом, 4,0н. розчином КОН, Н₂О и гексаном, а потім сушать. Одержують проміжний продукт чистоти приблизно 95% (ЧУ=4,72, (М+Н)⁺ 350), який використовують на наступній стадії без додаткового очищення. 4-Піридилкарбінол (28мг, 0,26ммоль) і гідрід натрію (60%, 50мг, 1,25ммоль) 20хв. перемішують у 20мл безводного тетрагідрофурану при 0°C в атмосфері аргону, а потім додають 44мг зазначеного вище проміжного продукту (0,13ммоль). Реакційну суміш 2год. перемішують при 0°C, а потім температурі дають підвищитися до кімнатної. Суміш перемішують ще 12год. і розчинник випарюють за пониженого тиску. Отриману тверду речовину розчиняють у 50мл дихлорметану і промивають розчином К₂СО₃ і Н₂О. Органічний шар відділяють, сушать (MgSO₄) і випарюють за пониженого тиску. Неочищений продукт очищають за допомогою ТШХ (R_f=0,3) на силікагелі з використанням суміші дихлорметан/метанол (95:5) у якості елюенту. Структуру чистої шуканої сполуки підтверджують за допомогою РХ/МС і ЯМР: ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 3,20 (m, 2H), 4,30-4,50 (m, 2H), 5,60 (s, 2H), 6,9-8,0 (m, 6H), 8,60 (m, 2H); РХ/МС (М+Н)⁺ 423, ЧУ=4,49хв.

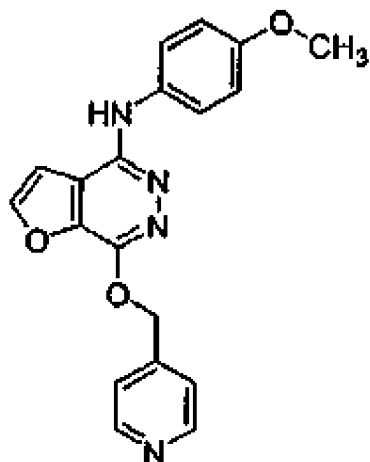
Приклад 20: Одержання
4-(4-метоксифеніламіно)-7-(2-метиламінокарбоніл-4-піридилметокси)-фуро[2,3-d]піридазину



До суспензії 4,7-дихлор[2,3-d]фуропіридазину, отриманого в Прикладі 9, стадія 4 (400мг, 2,12ммоль, 1екв.), і п-анізидину (п-MeOC₆H₄NH₂) (260мг, 2,12ммоль, 1екв.) у ДМЕ (5мл) додають воду (1мл). Отриманий розчин 48год. нагрівають при 50°C. Після охолодження до кімнатної температури коричневий осад вилучають шляхом фільтрування і фільтрат концентрують у вакуумі, одержуючи неочищений продукт у вигляді коричневої твердої речовини. Розтирання коричневої твердої речовини з СН₂Cl₂ дає 292мг (50%) проміжного продукту 4-(4-метоксифеніламіно)-7-хлорфтор[2,3-d]піридазину, структуру якого підтверджують за допомогою РХ/МС і ЯМР. Суспензію цього проміжного продукту (292мг, 1,06ммоль, 1екв.),

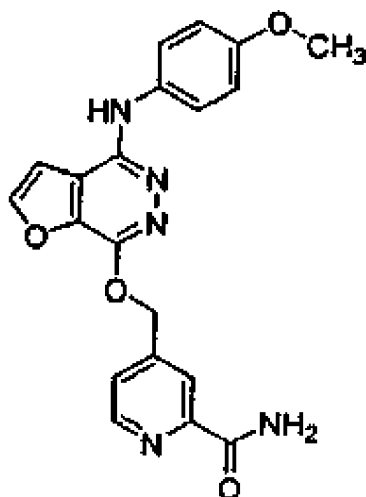
(2-метиламінокарбоніл-4-піридил)-метанолу (проміжний продукт Н, 529мг, 3,18ммоль, 3екв.) і 18-краун-6 (42мг, 0,16ммоль, 15мл.%) у толуолі (4мл) 20хв. перемішують при кімнатній температурі. Потім додають КОН (178мг, 3,18ммоль, 3екв.) і реакційну суміш 36год. нагрівають при 80°C. Після охолодження до кімнатної температури додають воду (10мл) і суміш енергійно перемішують, доки не утворюється біла суспензія. Суспензію фільтрують і промивають водою і діетиловим ефіром та одержують 125мг (29%) шуканого продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини: (M+H)⁺ 406; R_f=0,50 (100% EtOAc).

Приклад 21: Одержання 4-(4-метоксифеніламіно)-7-(4-піридилметокси)-фууро[2,3-d]піридазину



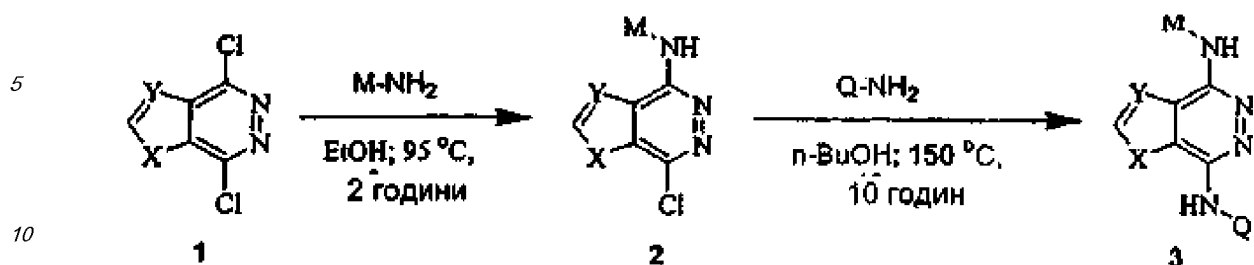
Для одержання шуканої сполуки застосовують методику, використану для одержання в Прикладі 20, але з заміною (2-метиламінокарбоніл-4-піридил)-метанолу на 4-піридилметанол. Чистий продукт виділяють за допомогою хроматографії на флеш-колонці: (M+H)⁺ 349; R_f=0,3 (95:5 CH₂Cl₂/CH₃OH).

Приклад 22: Одержання 4-(4-метоксифеніламіно)-7-(2-амінокарбоніл-4-піридилметокси)-фууро[2,3-d]піридазину



Для одержання шуканої сполуки застосовують методику, використану для одержання в Прикладі 16, але з заміною продукту, отриманого в Прикладі 9, на продукт, отриманий у Прикладі 21. Реакцію проводять з використанням 250мг вихідної речовини і пропорційних кількостей розчинників і реагентів. Неочищений продукт очищають за допомогою ВЕРХ на колонці 75×30мм С18 з використанням лінійного градієнтного режиму елювання від 10 до 100% ацетонітрилу у воді з додаванням 0,1% трифтороцтової кислоти зі швидкістю 10мл/хв. протягом 10хв. і одержують 16мг шуканої сполуки у вигляді білої твердої речовини: ВЕРХ (колонка 50×4,6мм YMC CombiScreen® С18 з використанням лінійного градієнтного режиму елювання від 10 до 100% ацетонітрилу у воді з додаванням 0,1% трифтороцтової кислоти зі швидкістю 3мл/хв. протягом 5хв., УФ детектування при 254нм) 1,98хв. пік; МС ЕР 392 (M+H)⁺.

Приклади 23-80: Одержання сполук відповідно до цього винаходу за методиками А-1, А-2 і А-3

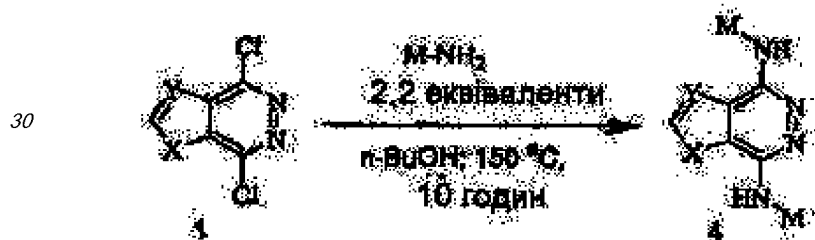


15

20

25

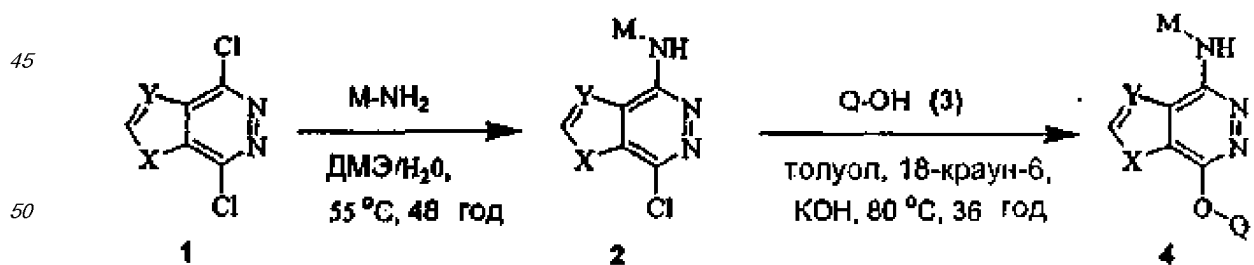
Методика А-1: Рівні кількості еквівалентів дихлориду (1) і $M-NH_2$ 2 год. кип'ять із зворотним холодильником при $95^\circ C$ з придатною кількістю абсолютного етанолу. Реакційній суміші дають остудитися до кімнатної температури й осад, що утворився, (2) відфільтровують і послідовно промивають ізопропіловим спиртом, 4,0н. розчином KOH , H_2O и гексаном, а потім сушать. Потім при $150^\circ C$ протягом 10 год. проводять реакцію фільтрату (2) з 1,2 еквівалентами $Q-NH_2$ у придатній кількості н-бутилового спирту. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, а потім розчинник випарюють за пониженого тиску. Залишок обробляють 4,0н. водним розчином KOH і екстрагують дихлорметаном. Органічний шар сушать ($MgSO_4$) і випарюють. Неочищений продукт (3) очищують за допомогою препаративної тонкошарової хроматографії (ТШХ) або флеш-хроматографії на силікагелі з використанням суміші дихлорметан/метанол (95:5) у якості елюенту. Структуру кінцевого продукту підтверджують за допомогою РХ/МС і/або ЯМР. Сполуки за цим винаходом Прикладів 23-25, 48 і 76-80, що наведені нижче в таблиці, одержують за методикою А-1.



40

45

Методика А-2: Один еквівалент дихлориду (1) і 2,2 еквіваленти $M-NH_2$ 10 год. кип'ять із зворотним холодильником при $150^\circ C$ з підхожою кількістю н-бутанолу. Реакційній суміші дають остудитися до кімнатної температури й осад, що утворився, (4) відфільтровують і послідовно промивають ізопропіловим спиртом, 4,0н. розчином KOH , H_2O и гексаном, а потім сушать. Неочищений продукт (4) очищують за допомогою препаративної ТШХ або флеш-хроматографії на силікагелі з використанням суміші дихлорметан/метанол (95:5) в якості елюенту. Структуру кінцевого продукту підтверджують за допомогою РХ/МС і/або ЯМР. Сполуки за цим винаходом Прикладів 26-33 і 75, що наведені нижче в таблиці, одержують за методикою А-2.



55

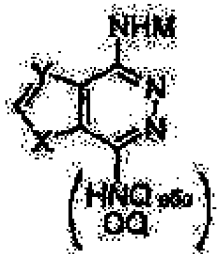
60

65

Методика А-3: Один еквівалент дихлориду (1) і один еквівалент $M-NH_2$ суспендують у ДМЕ (0,3М) і додають воду до утворення розчину. Реакційну суміш 48 год. нагрівають при $65^\circ C$. Після охолодження до кімнатної температури осад, що утворився, відфільтровують і промивають за допомогою ДМЕ з одержанням проміжного продукту (2), структуру якого підтверджують за допомогою РХ/МС і ЯМР. У деяких випадках проміжний продукт (2) додатково очищують за допомогою препаративної ТШХ або промивають іншими розчинниками. Суспензію (2) (1екв.), карбінолу (3) (3екв.) і 18-краун-6 (10мл.%) у толуолі (0,3М) 10хв. перемішують при кімнатній температурі. Потім додають KOH (3екв.) і реакційну суміш 24 год. нагрівають при $80^\circ C$. Після охолодження до кімнатної температури додають воду і суміш енергійно перемішують до утворення суспензії. Суспензію фільтрують і промивають і одержують шуканий продукт (4). У деяких Прикладах для додаткового очищення кінцевих продуктів використовують препаративну ТШХ і/або промивання іншими розчинниками. Кінцеві продукти характеризують за допомогою РХ/МС і ЯМР спектроскопії. Структуру кінцевого продукту підтверджують за допомогою РХ/МС і/або ЯМР. Сполуки за цим винаходом Прикладів 34-47, 49-74 і 81-82D, що наведені нижче в

таблиці, одержують за методикою А-3.

Сполуки, що одержують за аналогічними методиками А-1, А-2 або А-3



15

20

25

30

35

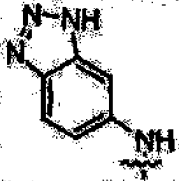
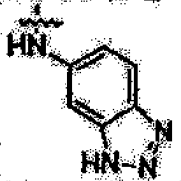
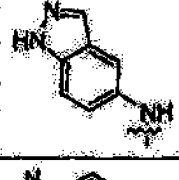
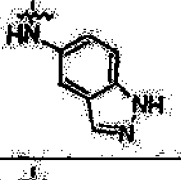
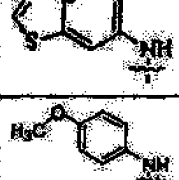
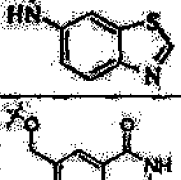
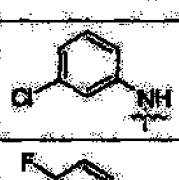
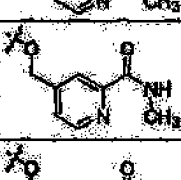
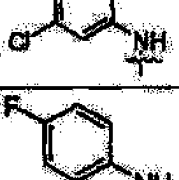
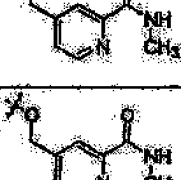
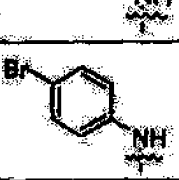
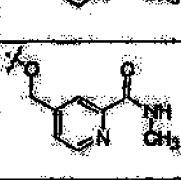
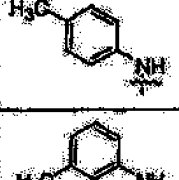
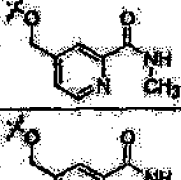
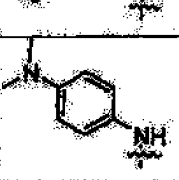
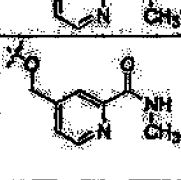
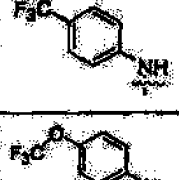
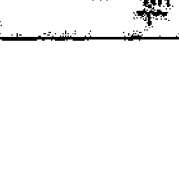
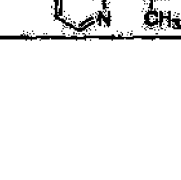
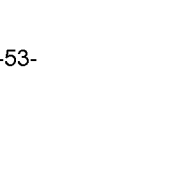
40

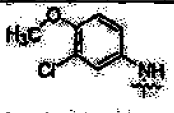
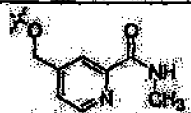
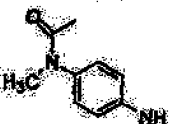
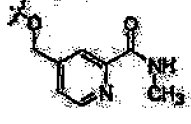
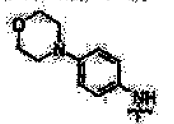
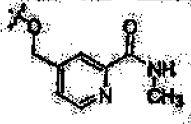
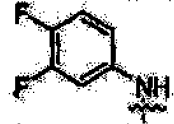
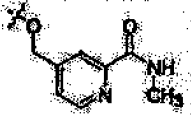
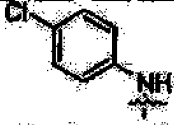
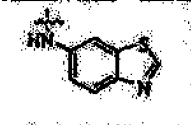
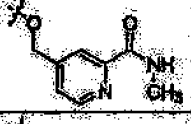
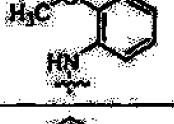
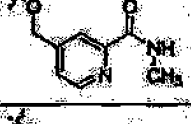
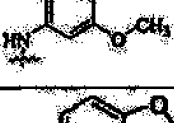
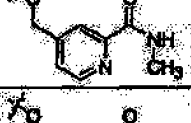
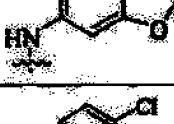
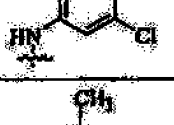
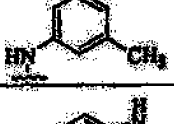
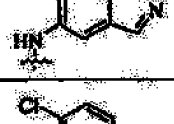
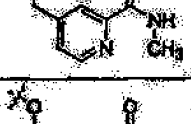
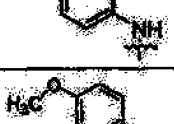
45

50

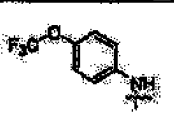
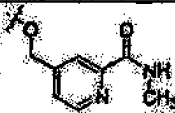
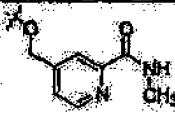
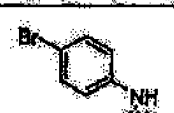
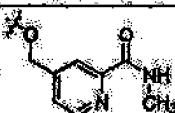
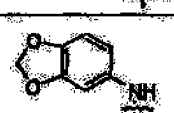
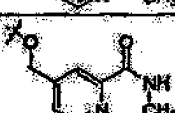
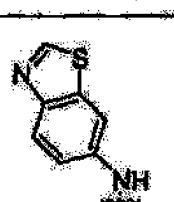
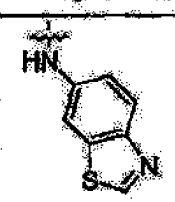
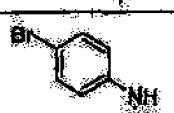
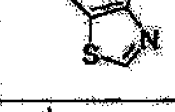
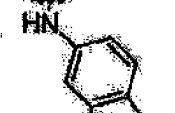
55

Приклад №	X	Y	MNH	NHQ або OQ	Методика	Характеристики*
23	S	CH			A-1	m/z = 410 ЧУ = 4,21 хвил. ^а
24	S	CH			A-1	m/z = 414 ЧУ = 4,43 хвил. ^а
25	O	CH			A-1 ^а	(M+H) ⁺ 423 ЧУ = 4,49 хвил. ^а
26	S	CH			A-2	(M+H) ⁺ 401 ЧУ = 2,01 хвил. ^а
27	S	CH			A-2	(M+H) ⁺ 399 ЧУ = 2,27 хвил. ^а
28	O	CH			A-2	(M+H) ⁺ 417 ЧУ = 2,47 хвил. ^а
29	O	CH			A-2	(M+H) ⁺ 385 ЧУ = 1,75 хвил. ^а
30	O	CH			A-2	(M+H) ⁺ 383 ЧУ = 1,83 хвил. ^а

31	N	N			A-2	(M+H) ⁺ 385 ЧУ = 1,62 хвил. ^а
32	N	N			A-2	(M+H) ⁺ 383 ЧУ = 1,88 хвил. ^а
33	N	N			A-2	(M+H) ⁺ 417 ЧУ = 2,47 хвил. ^а
34	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 406 R _f = 0,50 (100 % EtOAc)
35	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 410 R _f = 0,51 (100 % EtOAc)
36	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 428 R _f = 0,55 (100 % EtOAc)
37	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 394 R _f = 0,57 (100 % EtOAc)
38	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 455 R _f = 0,56 (100 % EtOAc)
39	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 390 R _f = 0,53 (100 % EtOAc)
40	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 390 R _f = 0,68 (100 % EtOAc)
41	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 419 R _f = 0,12 (3:2 CH ₂ Cl ₂ /EtOAc)
42	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 444 R _f = 0,60 (100 % EtOAc)
43	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 460 R _f = 0,57 (100 % EtOAc)

44	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 440 R _f = 0,43 (100 % EtOAc)
45	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 447 R _f = 0,07 (EtOAc)
46	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 461 R _f = 0,38 (100 % EtOAc)
47	O	OH			A-3	(M+H) ⁺ 412 R _f = 0,43 (100 % EtOAc)
48	O	CH			A-1	(M+H) ⁺ 394 R _f = 0,37 (100 % EtOAc)
49	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 416 R _f = 0,64 (100 % EtOAc)
50	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 406 R _f = 0,55 (100 % EtOAc)
51	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 406 R _f = 0,52 (100 % EtOAc)
52	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 420 R _f = 0,37 (4:1 EtOAc/рексан)
53	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 444 R _f = 0,47 (100 % EtOAc)
54	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 404 R _f = 0,49 (100 % EtOAc)
55	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 416 R _f = 0,23 (100 % EtOAc)
14	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 410 ЧУ = 2,38 хвил.*
56	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 349 R _f = 0,3 (95:5 CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH)

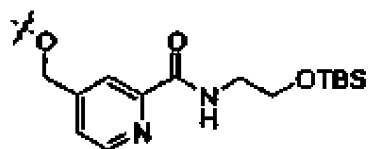
57	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 392 R _f = 0,43 (4/1 EtOAc/CH ₂ Cl ₂)
58	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 335 R _f = 0,37 (4/1 EtOAc/CH ₂ Cl ₂)
59	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 376 R _f = 0,32 (4/1 EtOAc/гексан)
60	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 420 R _f = 0,43 (100 % EtOAc)
61	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 466 R _f = 0,25 (100 % EtOAc)
62	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 447 R _f = 0,11 (4:1 EtOAc/гексан)
63 ^a	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 435 R _f = 0,35 (100 % EtOAc)
64	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 383 ЧУ = 1,77 хвил. ^b
65	O	CH			A-3 ^a	(M+H) ⁺ 418 R _f = 0,50 (100 % EtOAc)
66	S	CH			A-3 ^a	(M+H) ⁺ 434 R _f = 0,50 (100 % EtOAc)
67	S	CH			A-3	(M+H) ⁺ 410 ЧУ = 2,04 хвил. ^b
68	S	CH			A-3	(M+H) ⁺ 406 ЧУ = 2,36 хвил. ^b
69	S	CH			A-3	(M+H) ⁺ 422 ЧУ = 2,31 хвил. ^b

70	S	CH			A-3	(M+H) ⁺ 476 ЧУ = 2,72 хвил. ^b
71	S	CH			A-3	(M+H) ⁺ 460 ЧУ = 2,39 хвил. ^b
72	S	CH			A-3	(M+H) ⁺ 472 ЧУ = 2,53 хвил. ^b
73	S	CH			A-3	(M+H) ⁺ 432 ЧУ = 2,63 хвил. ^b
74	S	CH			A-3	(M+H) ⁺ 436 ЧУ = 2,26 хвил. ^b
75	S	CH			A-2	(M+H) ⁺ 433 ЧУ = 2,61 хвил. ^a
76	S	CH			A-1	(M+H) ⁺ 455 ЧУ = 3,43 хвил. ^a
77	S	CH			A-1	(M+H) ⁺ 432 ЧУ = 4,05 хвил. ^a
78	S	CH			A-1	(M+H) ⁺ 404 ЧУ = 3,08 хвил. ^a
79	S	CH			A-1	(M+H) ⁺ 408 ЧУ = 3,07 хвил. ^a

80	S	CH			A-1	(M+H) ⁺ 466 ЧУ = 2,86 хвип. ^a
81	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 424 R _f = 0,38 (100 % EtOAc)
82A	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 467 R _f = 0,19 (1:1 EtOAc/CH ₃ OH)
82B	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 438 R _f = 0,78 (100 % EtOAc)
82C	O	CH			A-3 ^f	(M+H) ⁺ 440 R _f = 0,35 (100 % EtOAc)
82D	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 424 R _f = 0,70 (100 % EtOAc)

* Усі сполуки, наведені в цій таблиці, можна охарактеризувати за допомогою ВЕРХ-мас-спектроскопії з електророзпиленням позитивних іонів (ВЕРХ ЕР-МС, умови зазначені нижче). Крім цього, деякі сполуки охарактеризовані за допомогою ТШХ на пластинах із силікагелем і наведені значення R_f та розчинники. Для інших прикладів, поданих у цій таблиці, наведені часи утримання для ВЕРХ; ^a ВЕРХ-мас-спектроскопію з електророзпиленням (ВЕРХ ЕР-МС) проводять з використанням приладу для ВЕРХ Hewlett-Packard 1100, що має четвертий насос, детектор з довжиною хвилі, що змінюється, колонку YMC Pro C18 2,0мм × 23мм і мас-спектрометр з іонною пасткою й іонізацією електророзпиленням Finnigan LCQ. Для ВЕРХ використовують елювання в градієнтному режимі від 90% А до 95% В протягом 4хв. Буферний розчин А включає 98% води, 2% ацетонітрилу і 0,02% ТФК (трифтороцтова кислота). Буферний розчин В включає 98% ацетонітрилу, 2% води і 0,018% ТФК. Спектри сканують у діапазоні 140-1200 ат.од. маси з змінним часом іонів відповідно до кількості іонів у джерелі. ^b На доповнення до експерименту ВЕРХ ЕР-МС проводять аналіз за допомогою ВЕРХ із детектуванням за УФ піком за таких умов: колонка 50×4,6мм YMC CombiScreen® C18 з використанням лінійного градієнтного режиму елювання від 10 до 100% ацетонітрилу у воді з додаванням 0,1% трифтороцтової кислоти зі швидкістю 3мл/хв. протягом 5хв., УФ детектування при 254нм. ^c Продукт очищають за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою на колонці C18 з використанням градієнтного режиму елювання сумішшю вода/ацетонітрил з додаванням трифтороцтової кислоти, так щоб при випарюванні чистого продукту залишався трифторацетат. ^d Як зазначено, на стадії 2 методики А-1 замість аміну використовують 4-піридилметанол; ^e Одержання 5-аміно-2,3-дигідробензофурану [див. у роботі Mitchell, H., Leblanc, Y. J. Org. Chem. 1994, 59, 682-687]. ^f Посилання, в якій описане одержання відомого проміжного продукту-спирту з захисною трет-бутилдиметилсилільною групою (TBS): [Parsons, A. F., Pettifer, R. M. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 11998, 651].

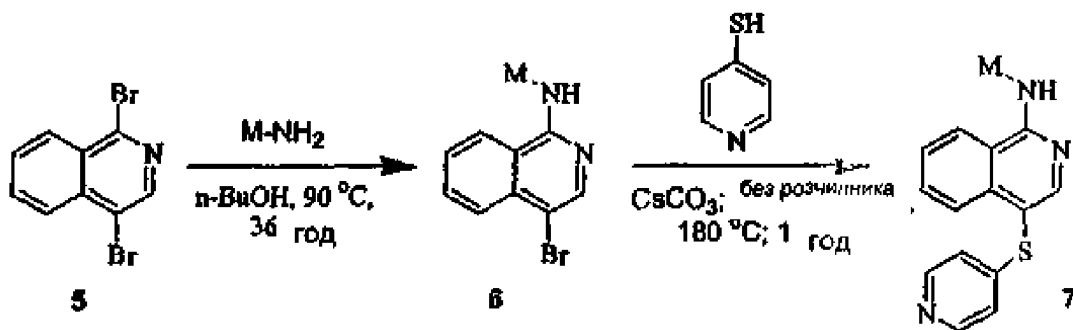
Вилучення захисної групи від



здійснюють у такий спосіб:

При кімнатній температурі до розчину спирту з захисною групою в ТГФ (0,05М) додають три еквіваленти 1,0М розчину тетрабутиламоніюфториду в ТГФ. Реакційну суміш 1год. перемішують при кімнатній температурі, а потім реакцію зупиняють водою й екстрагують за допомогою EtOAc.

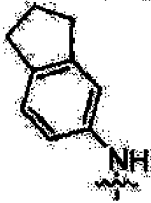
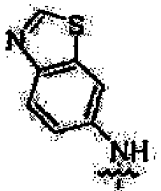
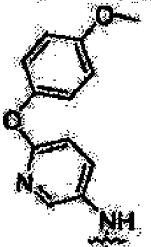
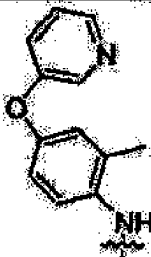
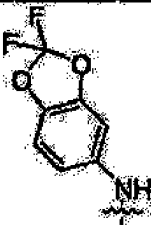
Приклади 83-92: Одержання ізохінолінів за методикою В-1



Методика В-1: Дибромізохінолін (5, 29мг, 0,1ммоль), отриманий у Прикладі 1, стадія 1, і $M-NH_2$ (0,2ммоль) 36год. нагрівають при 90°C в 1мл н-бутанолу у флаконі об'ємом 8мл. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, а потім розчинник випарюють за пониженого тиску. В флакон додають 4-меркаптопіридин (23мг, 0,2ммоль) і карбонат цезію (67мг, 0,2ммоль). Суміш нагрівають 1год. при 180°C та дають їй охолонути до кімнатної температури. В флакон додають метанол (2мл) і суміш 10хв. обробляють ультразвуком і фільтрують. Метанольний розчин реакційної суміші збирають і випарюють за пониженого тиску. Утворення продукту підтверджують за допомогою РХ/МС. Сполуки за цим винаходом Прикладів 83-92, що наведені нижче в таблиці, одержують за методикою В-1.

Сполуки, що одержують за методикою В-1

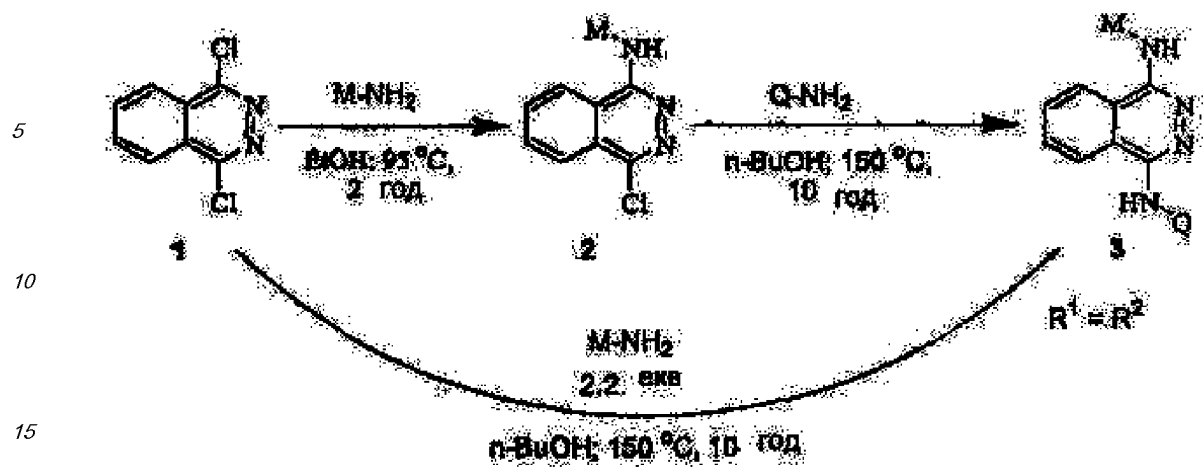
Приклад №	MNH	Характеристики*
83		(M+H) ⁺ 412 ЧУ = 3,46 хв
84		(M+H) ⁺ 388 ЧУ = 2,89 хв
85		(M+H) ⁺ 364 ЧУ = 3,41 хв
86		(M+H) ⁺ 346 ЧУ = 1,88 хв
87		(M+H) ⁺ 401 ЧУ = 2,52 хв

88		(M+H) ⁺ 370 ЧУ = 3,17 хв
89		(M+H) ⁺ 387 ЧУ = 3,02 хв
90		(M+H) ⁺ 453 ЧУ = 3,39 хв
91		(M+H) ⁺ 437 ЧУ = 3,33 хв
92		(M+H) ⁺ 401 ЧУ = 2,52 хв

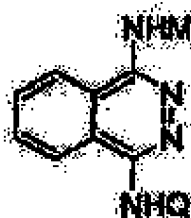
* ВЕРХ-мас-спектроскопія з електророзпиленням (ВЕРХ ЕР-МС) проводять з використанням приладу для ВЕРХ Hewlett-Packard 1100, забезпеченого четверним насосом, детектором з довжиною хвилі, що змінюється, колонкою YMC Pro C18 2,0мм×23мм і мас-спектрометром з іонною пасткою й іонізацією електророзпиленням Finnigan LCQ. Для ВЕРХ використовують елюювання в градієнтному режимі від 90% А до 95% В протягом 4хв. Буферний розчин А включає 98% води, 2% ацетонітрилу і 0,02% ТФК. Буферний розчин В включає 98% ацетонітрилу, 2% води і 0,018% ТФК. Спектри сканують у діапазоні 140-1200ат.од. маси з змінним часом іонів відповідно до кількості іонів у джерелі.

Приклади 93-105: Одержання нових фталазинових сполук, що відповідають цьому винаходу, за аналогічними методиками синтезу

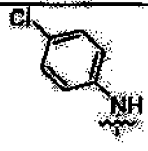
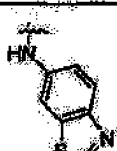
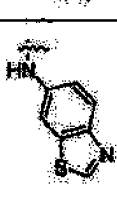
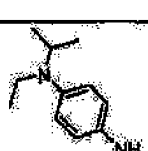
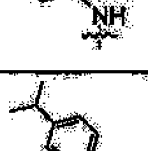
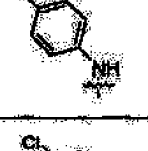
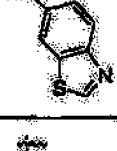
Для одержання відповідних цьому винаходу нових фталімідних сполук 93-105 з 1,4-дихлорфталазину (методику його одержання [див. у патенті WO98/35958], виданому компанії Novartis 11.02.98), а не з дихлорпохідних гетероциклічних піридазинів разом із придатними біциклічними і заміщеними анілінами використовують методики А-1 або А-2, зазначені в таблиці.



Нові фталазини, які одержують за методиками А-1 або А-2



Приклад №	MNH	QNH	Методика	Характеристики
93			A-2	m/z = 427 ЧУ = 3,13 хв
94			A-2	m/z = 395 ЧУ = 2,52 хв
95			A-1	m/z = 387 ЧУ = 2,77 хв

96			A-1	$m/z = 368$ $\chi_Y = 2,51$ хв
97			A-1	$m/z = 474$ $\chi_Y = 3,67$ хв
98			A-1	$m/z = 450$ $\chi_Y = 3,54$ хв
99			A-1	$m/z = 453$ $\chi_Y = 2,70$ хв
100			A-1	$m/z = 455$ $\chi_Y = 2,58$ хв
101			A-1	$m/z = 448$ $\chi_Y = 3,02$ хв
102			A-1	$m/z = 412$ $\chi_Y = 3,27$ хв
103			A-1	$m/z = 400$ $\chi_Y = 2,70$ хв
104			A-1	$m/z = 402$ $\chi_Y = 2,96$ хв
105			A-1	$m/z = 404$ $\chi_Y = 3,03$ хв

* ВЕРХ-мас-спектроскопія з електророзпиленням (ВЕРХ ЕР-МС) проводять з використанням приладу для ВЕРХ Hewlett-Packard 1100, забезпеченого четверним насосом, детектором з довжиною хвилі, що змінюється, колонкою YMC Pro C18 2,0ммх23мм і мас-спектрометром з іонною пасткою й іонізацією електророзпиленням Finnigan LCQ. Для ВЕРХ використовують елювання в градієнтному режимі від 90% А до 95% В протягом 4хв.

Буферний розчин А включає 98% води, 2% ацетонітрилу і 0,02% ТФК. Буферний розчин В включає 98% ацетонітрилу, 2% води і 0,018% ТФК. Спектри сканують у діапазоні 140-1200 ат.од. маси з змінним часом іонів відповідно до кількості іонів у джерелі.

Приклади 106-114: Одержання солей сполук Прикладу 14

Продукт, отриманий у Прикладі 14 (1,50г, 3,66ммоль), перемішують у вигляді зависі в метанолі (20мл) і краплями швидко додають розчин гідрату толуолсульфонової кислоти (0,701г, 3,67ммоль) у метанолі (5мл плюс 5мл для промивання). Усі матеріали розчиняються протягом 5хв. з утворенням жовтого розчину. Додають безводний ефір (30мл) і перемішування продовжують ще 5хв., доки не почне утворюватися твердий осад.

Отриману суміш протягом 45хв. при перемішуванні охолоджують у бані з води з льодом і потім тверду шукану речовину (приклад 104) збирають шляхом фільтрування, промивають ефіром і сушать при 55 °С у вакуумній сушильній шафі, доки аналіз за допомогою ЯМР не вкаже на відсутність розчинників (1,5год.). Інші сполуки одержують аналогічним образом з використанням різних кислот замість толуолсульфонової кислоти. Масштабування і використання меншої кількості метанолу на першій стадії звичайно приводить до більш швидкого осадження солей і для сприяння кристалізації відповідних солей замість ефіру використовують різні розчинники відповідно до вказівок у таблиці. У деяких випадках спочатку вилучають метанол шляхом випарювання у вакуумі. Для остаточного сушіння залежно від якості матеріалу і конкретної використаної кислоти необхідно від 1,5год. до кількох діб.

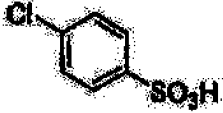
Отримані солі сполук Прикладу 14

Отримані солі сполук Прикладу 14

Приклад №	Використана кислота	Масштаб: (кількість сполуки з Прикладу 14, г)	Доданий розчинник	Характеристики (температура плавлення, °С)
-----------	---------------------	---	-------------------	--

U A 7 5 0 5 3 C 2

U A 7 5 0 5 3 C 2

106		1,5	Ефір	167 - 168, з розкладанням
107		0,7	Ефір	157 - 159
108	$\text{H}_3\text{C-SO}_3\text{H}$	0,6	Ефір	180 - 182, з розкладанням
109	$\text{C}_2\text{H}_5\text{-SO}_3\text{H}$	0,7	Ефір	153 - 154
110	$(\text{HCl})_2^*$ в ефірі	1,5	Ефір	128 - 131, з розкладанням
111	HBr	0,7	Більшу частину MeOH випарюють, потім ацетон/бензол	137 - 139, з розкладанням
112	H_2SO_4	0,6	Більшу частину MeOH випарюють, потім ацетон/ефір	177 - 179, з розкладанням
113	HNO_3	0,5	Ефір	135 (розкладається), плавиться при 150 - 152
114		0,5	Ефір, тривале сушіння, гігроскопічний	123 - 128
115		4,5	Ефір	148 - 149

* Виділяють сіль, що містить дві молекули HCl , а не сіль сполуки 1:1. Це відбувається навіть якщо використовувати менше 2 еквівалентів кислоти.

Біологічні методики і дані досліджень *in vitro*

Аналіз РДК:

Домен цитозольної кінази РДК-кінази експресують у клітинах Sf9 комах у вигляді ф'южн-білка 6His. Ф'южин-білок домену РДК-кінази очищають на хелатній колонці Ni^{++} . Планшети з 96 лунками для ферментного імуносорбентного аналізу покривають 5мкг poly(Glu;Tyr1) (Sigma Chemical Co., St Louis, MO) у 100мкл буферного розчину HEPES (4-(2-гідроксіетил)-1-піперазинетансульфокислота) (20мм HEPES, pH7,5, 150мм NaCl, 0,02% Thimerosal) при 4° і витримують протягом ночі. Перед використанням планшети промивають за допомогою HEPES, NaCl буферного розчину і планшети блокують за допомогою 1% бичачого сироваткового альбуміну, 0,1% Tween 20 у HEPES, NaCl буферного розчину.

Досліджувані сполуки піддають послідовному розведенню в 100% ДМСО від 4мМ до 0,12мМ із використанням напівлогарифмічної схеми розведення. Ці розведення додатково в 20 разів розбавляють водою й одержують розчини сполук у 5% ДМСО. Після приміщення в лунки 85мкл буферного розчину для аналізу (20мм HEPES, pH7,5, 100мм KCl, 10мм MgCl_2 , 3мм MnCl_2 , 0,05% гліцерину, 0,005% Triton X-100, 1мм меркаптоетанолу з додаванням або без додавання 3,3мм АТФ), додають 5мкл розведених сполук, так що кінцевий аналізований об'єм складає 100мкл. Кінцеві концентрації складають від 10мкм до 0,3нм у 0,25% ДМСО. Аналіз ініціюють шляхом додавання 10мкл (3нг) домену РДК-кінази.

Зразки інкубують з досліджуваною сполукою або тільки розчином при обережному перемішуванні протягом 60хв. Лунки промивають і проводять пробу на фосфотирозини (ФТ) за допомогою антифосфотирозину (анти-ФТ), mAb клон 4G10 (Upstate Biotechnology, Lake Placid, NY). Комплекси ФТ/анти-ФТ детектують за допомогою кон'югату пероксидази хрину з антитілом до мишачого IgG (Amersham International pic,

Buckinghamshire, England). Фосфотирозин кількісно визначають шляхом інкубації з 100мкл розчину 3,3',5,5'-тетраметилбензидину (Kirkegaard and Perry, TMB Microwell Component 1 субстрат пероксидази). Розвиток забарвлення зупиняють шляхом додавання 100мкл 1% розчину, що зупиняє, на основі HCl (Kirkegaard and Perry, TMB Component 1 розчин, що зупиняє).

Оптичні щільності визначають спектрофотометично при 450нм за допомогою зчитувального пристрою для планшета з 96 лунками, SpectraMax 250 (Molecular Devices). З усіх значень ОЩ (оптичної щільності) віднімають фонові значення ОЩ (без АТФ у зразку) і інгібування у відсотках розраховують за рівнянням:

Інгібування, % = $\frac{[\text{ОЩ}(\text{контрольний розчин}) - \text{ОЩ}(\text{з додаванням сполуки})]}{[\text{ОЩ}(\text{контрольний розчин}) - \text{ОЩ}(\text{без додавання АТФ})]} \times 100$

Значення IC₅₀ визначають за допомогою програми методу найменших квадратів з використанням залежності концентрації сполуки від інгібування у відсотках. Сполуки, які за даними цього аналізу мають значення IC₅₀ ≤ 100нМ, включають сполуки Прикладів 1, 2, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 34, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 44, 47, 49, 51, 52, 53, 54, 56, 57, 59, 60, 62, 63, 65, 66, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 78, 82В, 82С, 82D, 85, 88, 93, 96, 97, 98, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111 і 112. Сполуки, що мають значення IC₅₀, яку дорівнює від 100нМ до 1000нМ, включають сполуки Прикладів 3, 5, 7, 21, 27, 28, 35, 36, 45, 46, 48, 50, 55, 58, 61, 64, 67, 76, 79, 82А, 89, 95, 99 і 100. Сполуки, для яких виміряні значення IC₅₀ > 1000нМ, включають сполуки Прикладів 26, 29, 30, 31, 32, 33, 41, 77, 80, 81 і 94. Номери Прикладів, не включені до цього переліку, відповідають сполукам, для яких можна припустити, що вони малоактивні і мають значення IC₅₀, що перевищують 1мкм.

Вивчення клітинного механізму інгібування фосфорилування 3ТЗ РДК:

Клітини NIH3Т3, які експресують повноланцюжковий рецептор РДК, вирощують у DMEM (модифікованому у спосіб Дульбекко середовищу Ігла) (Life Technology, Inc., Grand Island, NY), до якого додають 10% сироватки новонароджених телят, трохи глюкози, 25мМ/л пірувату натрію, піридоксингідрохлорид і 0,2мг/мл G418 (Life Technology, Inc., Grand Island, NY). Клітини зберігають при 37°C в покритих колагеном-I флаконах T75 (Becton Dickinson Labware, Bedford, MA) у зволоженій атмосфері, що містить 5% CO₂.

П'ятнадцять тисяч клітин приміщують у кожну лунку покритих колагеном-I планшетів, що містять 96 лунок, у середовище для вирощування DMEM. Через шість годин лунки промивають і середовище заміняють на DMEM без сироватки. Після культивування протягом ночі для переведення клітин у стан спокою середовище заміняють на фізіологічний розчин з фосфатним буферним розчином Дульбекко (Life Technology, Inc., Grand Island, NY), що містить 0,1% бичачого альбуміну (Sigma Chemical Co., St Louis, MO). Після додавання до клітин досліджуваних сполук у різних концентраціях (0-300нМ) у розчинах з кінцевою концентрацією ДМСО, що дорівнює 1%, клітини 30хв. інкубують при кімнатній температурі. Потім клітини при кімнатній температурі протягом 10хв. обробляють за допомогою ФРЕС (30нг/мл). Після стимуляції за допомогою ФРЕС буферний розчин вилучають і клітини протягом 30хв. при 4°C піддають лізису шляхом додавання 150мкл екстракційного буферного розчину (50мМ Tris [трис(гідроксиметиламіно)метан], рН7,8, до якого додано 10% гліцерин, 50мМ BGP (бета-гліцерилфосфат), 2мМ ЕДТК (етилендіамінтетраоцтова кислота), 10мМ Na, 0,5мМ NaVO₄ і 0,3% TX-100).

Для оцінки фосфорилування рецептора 100мкл лізату кожних клітин додають у лунки планшета для ферментного імуносорбентного аналізу, попередньо покриті за допомогою 300нг антитіл 320 (Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, CA). Після 60хв. інкубації планшет промивають і виконують пробу на фосфотирозини для зв'язаного РДК за допомогою анти-фосфотирозинового mAb клону 4G10 (Upstate Biotechnology, Lake Placid, NY). Планшет промивають і лунки інкубують з кон'югатом пероксидази хрому з антитілом до мишачого IgG (Amersham International pic, Buckinghamshire, England). Лунки промивають і кількісне визначення фосфотирозину проводять шляхом додавання в кожну лунку по 100мкл 3,3',5,5'-тетраметилбензидину (Kirkegaard and Perry, TMB Microwell Component 1 субстрат пероксидази). Розвиток забарвлення зупиняють шляхом додавання 100мкл 1% розчину, що зупиняє, на основі HCl (Kirkegaard and Perry, TMB Component 1 розчин, що зупиняє).

Оптичні щільності визначають спектрофотометично при 450нм за допомогою зчитувального пристрою для планшета з 96 лунками (SpectraMax 250, Molecular Devices). З усіх значень ОЩ (оптичної щільності) віднімають фонові значення ОЩ (без ФРЕС у зразку) і інгібування у відсотках розраховують за рівнянням:

Інгібування, % = $\frac{[\text{ОЩ}(\text{контрольний розчин ФРЕС}) - \text{ОЩ}(\text{з додаванням досліджуваної сполуки})]}{[\text{ОЩ}(\text{контрольний розчин ФРЕС}) - \text{ОЩ}(\text{без додавання ФРЕС})]} \times 100$

Значення IC₅₀ для деяких типових матеріалів визначають за допомогою програми методу найменших квадратів з використанням залежності концентрації сполуки від інгібування у відсотках. Сполуки, що за даними цього аналізу мають значення IC₅₀ ≤ 20нМ, включають сполуки Прикладів 2, 6, 10, 11, 14, 23, 96, 101, 102, 103, 104, 105. Сполуки, що мають значення IC₅₀, що дорівнює від 20нМ до 50нМ, включають сполуки Прикладів 1, 4, 8, 9, 12, 13, 17, 24, 93, 98. Сполуки, що мають значення IC₅₀, що дорівнює від 50нМ до 400нМ, включають сполуки Прикладів 97, 99 і 100.

Модель ангіогенезу Matriqel®:

Приготування макромолекулярних комплексів ферментів, що формують пори в клітинній мембрані Matriqel і фази in vivo:

Matriqel® (Collaborative Biomedical Products, Bedford, MA) являє собою екстракт базальної мембрани пухлини мишей, в основному складається з ламініну, колагену IV і гепарансульфатпротеоглікану. Він поставляється у вигляді стерильної рідини при 4°C, але при 37°C швидко утворює твердий гель.

Рідкий Matriqel при 4°C змішують із клітинами пухлини людини SK-MEL2, що піддані трансфекції плазмідом,

яка містить ген мишачого ФРЕС із селектованим маркером. Клітини пухлини вирощують in vitro зі штучним добром і клітини змішують з холодним рідким Matrigel у співвідношенні 2×10^6 на 0,5мл. За допомогою голки №25 0,5мл імплантують підшкірно поблизу середньої лінії живота. Досліджувані сполуки дозують у вигляді розчинів в етанолі/Crephor EL/фізіологічному розчині (12,5%/12,5%/75%) по 30, 100 і 300мг/кг перорально один раз у добу, починаючи з дня імплантації. Мишей умертвляють через 12 діб після імплантації і гранули Matrigel витягають для визначення вмісту гемоглобіну.

Визначення гемоглобіну: Гранули Matrigel при 4°C приміщують у 4 об'єми (мас/об.) буферний розчин для лізису (20мм Tris, 1мм ЕГТК (етилєнглїкольтетраоцтова кислота), 1мм ЕДТК, 1% Triton X-100 [EM Science, Gibbstown, N.J.] і повна суміш інгібітору протеази, що не містить ЕДТК [Mannheim, Germany]), та гомогенізують при 4°C. Гомогенізати інкубують на льоді протягом 30хв. при струшуванні і центрифугують при $14K \times g$ протягом 30хв. при 4°C. Надосадову рідину переносять в охолоджені пробірки для мікроцентрифуги і до визначення вмісту гемоглобіну зберігають при 4°C.

Мишачий гемоглобін (Sigma Chemical Co., St Louis, MO) суспендують в обробленій в автоклаві воді (BioWhittaker, Inc., Walkersville, MD) у кількості 5мг/мл. Одержують калібровану криву для діапазону від 500мкг/мл до 30мкг/мл у буферному розчині для лізису (див. вище). Кількості, що відповідають каліброваній кривій, і зразки лізату по 5мкл приміщують кожний у дві лунки стандартного планшета з 96 лунками, виготовленого з полістиролу. З використанням набору для аналізу гемоглобіну в плазмі Sigma Plasma Hemoglobin Kit (Sigma Chemical Co., St Louis, MO) субстрат ТМВ відновлюють при кімнатній температурі в 50мл розчину оцтової кислоти. У кожну лунку при кімнатній температурі додають 100мкл субстрату, а потім по 100мкл розчину пероксиду водню. Планшет 10хв. інкубують при кімнатній температурі.

Оптичні щільності визначають спектрофотометично при 600nm за допомогою зчитувального пристрою для планшета з 96 лунками SpectraMax 250 Microplate Spectrophotometer System (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). З усіх значень оптичної щільності віднімають фонові значення для буферного розчину для лізису.

Повний вміст гемоглобіну в зразку розраховують за таким рівнянням:

Повний вміст гемоглобіну = (Об'єм проби лізату) $\times$ (концентрація гемоглобіну).

З кожного значення вмісту гемоглобіну в зразку Matrigel із клітинами віднімають середній повний вміст гемоглобіну в зразках Matrigel без клітин. Інгібування у відсотках розраховують за таким рівнянням:

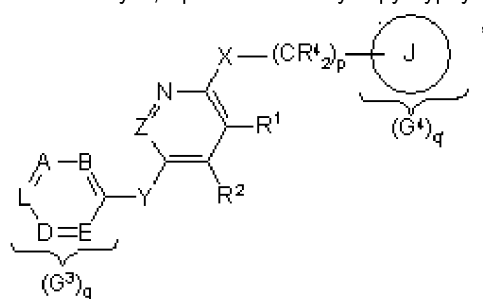
Інгібування, % = $\left[\frac{\text{Середній повний вміст гемоглобіну в лізатах пухлин, оброблених лікарським препаратом}}{\text{Середній повний вміст гемоглобіну в лізатах необроблених пухлин}} \times 100 \right]$

Сполука Прикладу 8 при проведенні цього аналізу виявляє значну активність при дозах 100 і 300мг/кг перорально один раз на добу з інгібуванням >60% повного вмісту гемоглобіну в зразках Matrigel, узятих від заражених тварин, у порівнянні з контрольними тваринами, яким вводять тільки розчин. Інші типові матеріали в цій моделі не досліджували.

З розгляду цього опису або розкритої тут практичної реалізації цього винаходу фахівцю в даній галузі техніки будуть очевидні інші варіанти втілення цього винаходу. Мається на увазі, що даний опис і приклади розглядаються тільки як ілюстративні, а справжній обсяг і суть даного винаходу зазначені в наведеній нижче формулі винаходу.

Формула винаходу

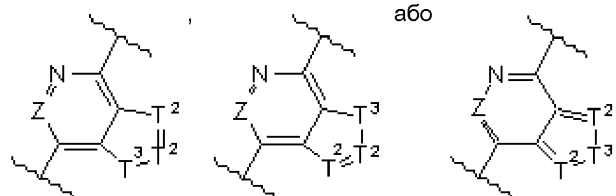
1. Сполука, що має загальну структурну формулу:



де
R¹ і R²

разом утворюють місток, що містить два фрагменти T² і один фрагмент T³,
зазначений місток разом з циклом, до якого він приєднаний, утворює біциклічну структуру

або



де кожен T² незалежно означає N, CH або CG¹;

T^3 означає S, O, CR^4G^1 , $C(R^4)_2$ або NR^3 ;

і де

G^1 означає замісник, незалежно вибраний із групи, що включає

- $N(R^6)_2$,

- NR^3COR^6 ;

галоген;

алкіл;

циклоалкіл;

нижчий алкеніл;

нижчий циклоалкеніл;

галогензаміщений алкіл;

амінозаміщений алкіл;

N-(нижчий алкіл)амінозаміщений алкіл;

N,N-ди-(нижчий алкіл)амінозаміщений алкіл;

N-(нижчий алканол)амінозаміщений алкіл;

гідроксизаміщений алкіл;

ціанзаміщений алкіл;

карбоксизаміщений алкіл;

нижчий алкоксикарбонілзаміщений алкіл;

фенілнижчий алкоксикарбонілзаміщений алкіл;

галогензаміщену алкіламіно-;

амінозаміщену алкіламіно-;

N-(нижчий алкіл)амінозаміщену алкіламіно-;

N,N-ди-(нижчий алкіл)амінозаміщену алкіламіно-;

N-(нижчий алканол)амінозаміщену алкіламіно-;

гідроксизаміщену алкіламіно-;

ціанзаміщену алкіламіно-;

карбоксизаміщену алкіламіно-;

нижчий алкоксикарбонілзаміщену алкіламіно-;

фенілнижчий алкоксикарбонілзаміщену алкіламіногрупу;

- OR^6 ;

- SR^6 ;

- $S(O)R^6$;

- $S(O)_2R^6$;

галогенований нижчий алкоксил;

галогенований нижчий алкілтіол;

галогенований нижчий алкілсульфоніл;

- $OCOR^6$;

- COR^6 ;

- CO_2R^6 ;

- $CON(R^6)_2$;

- CH_2OR^3 ;

- NO_2 ;

-CN;

амідинову;

гуанідинову;

сульфогрупу;

- $B(OH)_2$;

необов'язково заміщений арил;

необов'язково заміщений гетероарил;

необов'язково заміщений насичений гетероциклічний фрагмент;

необов'язково заміщений насичений гетероциклоалкіл;

необов'язково заміщений частково ненасичений гетероциклічний фрагмент;

необов'язково заміщений частково ненасичений гетероциклоалкіл;

- OCO_2R^3 ;

необов'язково заміщений гетероарилалкіл;

необов'язково заміщений гетероарилалкоксил;

- $S(O)_p$ (необов'язково заміщений гетероарил);

необов'язково заміщений гетероарилалкоксил;

- $S(O)_p$ (необов'язково заміщений гетероарилалкіл);

-CHO;

- $OCON(R^6)_2$;

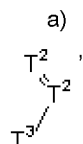
- $NR^3CO_2R^6$; і

- 5 -NR³CON(R⁶)₂;
R³ означає Н або нижчий алкіл;
R⁶ незалежно вибраний із групи, що включає
Н;
алкіл;
циклоалкіл;
необов'язково заміщений арил; і
10 необов'язково заміщений арилнижчий алкіл;
нижчий алкіл-N(R³)₂; і
нижчий алкіл-OH;
R⁴ означає Н, галоген або нижчий алкіл;
р дорівнює 0, 1 або 2;
15 Х вибраний із групи, що включає О, S і NR³;
Y вибраний із групи, що включає нижчий алкілен;
-CH₂-O-;
-CH₂-S-;
-CH₂-NH-;
20 -O-;
-S-;
-NH-;
-(CR⁴₂)_n-S(O)_p-(5-членний гетероарил)-(CR⁴₂)_s-;
-(CR⁴₂)_n-C(G²)(R⁴)-(CR⁴₂)_s-;
25 де
n і s незалежно дорівнюють 0 або цілому числу 1-2; і
G² вибраний із групи, що включає -CN, -CO₂R³, -CON(R⁶)₂ і -CH₂N(R⁶)₂;
-O-CH₂-;
-S(O)-;
30 -S(O)₂-;
-SCH₂-;
-S(O)CH₂-;
-S(O)₂CH₂-;
-CH₂S(O)-; і
35 -CH₂S(O)₂-;
Z означає N або CR⁴;
q дорівнює 0, 1 або 2;
G³ означає одновалентний або двовалентний фрагмент, вибраний із групи, що включає:
40 нижчий алкіл;
-NR³COR⁶;
карбоксизаміщений алкіл;
нижчий алкоксикарбонілзаміщений алкіл;
-OR⁶;
45 -SR⁶;
-S(O)R⁶;
-S(O)₂R⁶;
-OCOR⁶;
-COR⁶;
50 -CO₂R⁶;
-CH₂OR³;
-CON(R⁶)₂;
-S(O₂)N(R⁶)₂;
55 -NO₂;
-CN;
необов'язково заміщений арил;
необов'язково заміщений гетероарил;
необов'язково заміщений насичений гетероциклічний фрагмент;
60 необов'язково заміщений частково ненасичений гетероциклічний фрагмент;
необов'язково заміщений гетероарилалкіл;
необов'язково заміщений гетероарилалоксил;
-S(O)_p(необов'язково заміщений гетероарил);
необов'язково заміщений гетероарилалкоксил;
65 -S(O)_p(необов'язково заміщений гетероарилалкіл);
-OCON(R⁶)₂;

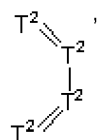
- 5 -NR³CO₂R⁶;
-NR³CON(R⁶)₂; і
двовалентний місток структури T²=T²-T³,
де
кожен T² незалежно означає N, CH або CG^{3'}; і
T³ означає S, O, CR⁴C^{3'}, C(R⁴)₂ або NR³; де
G^{3'} означає будь-який з визначених вище фрагментів G³, що є одновалентними; і
10 кінцева група T² містка зв'язана з L, а T³ зв'язана з D, утворюючи 5-членний конденсований цикл;
A і D незалежно означають N або CH;
B і E незалежно означають N або CH;
L означає N або CH; і
за умов, що
15 а) загальна кількість атомів N у циклі, що містить A, B, D, E і L, дорівнює 0, 1, 2 або 3; і
б) якщо L означає CH і q=0 або будь-який G³ означає одновалентний замісник, то хоча б один з A і D являє собою атом N; і
с) якщо L означає CH і G³ означає двовалентний місток структури T²=T²-T³, то A, B, D і E також означають CH;
20 J означає цикл, вибраний із групи, що включає
арил;
піридил; і
циклоалкіл;
q' означає кількість замісників G⁴ у циклі J і дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5, і
25 G⁴ означає одновалентний або двовалентний фрагмент, вибраний із групи, що включає:
-N(R⁶)₂;
-NR³COR⁶;
галоген;
алкіл;
30 циклоалкіл;
нижчий алкеніл;
нижчий циклоалкеніл;
галогензаміщений алкіл;
амінозаміщений алкіл;
35 N-(нижчий алкіл)амінозаміщений алкіл;
N,N-ди-(нижчий алкіл)амінозаміщений алкіл;
N-(нижчий алканоїл)амінозаміщений алкіл;
гідроксизаміщений алкіл;
40 ціанзаміщений алкіл;
карбоксизаміщений алкіл;
нижчий алкоксикарбонілзаміщений алкіл;
фенілнижчий алкоксикарбонілзаміщений алкіл;
галогензаміщену алкіламіно-;
амінозаміщену алкіламіно-;
45 N-(нижчий алкіл)амінозаміщену алкіламіно-;
N,N-ди-(нижчий алкіл)амінозаміщену алкіламіно-;
N-(нижчий алканоїл)амінозаміщену алкіламіно-;
гідроксизаміщену алкіламіно-;
50 ціанзаміщену алкіламіно-;
карбоксизаміщену алкіламіно-;
нижчу алкоксикарбонілзаміщену алкіламіно-;
фенілнижчу алкоксикарбонілзаміщену алкіламіногрупу;
-OR⁶;
55 -SR⁶;
-S(O)R⁶;
-S(O)₂R⁶;
галогенований нижчий алкоксил;
галогенований нижчий алкілтіоїл;
60 галогенований нижчий алкілсульфоніл;
-OCOR⁶;
-COR⁶;
-CO₂R⁶;
-CON(R⁶)₂;
65 -CH₂OR³;

- NO₂;
 -CN;
 амідінову;
 гуанідинову;
 сульфогрупу;
 -B(OH)₂;
 необов'язково заміщений арил;
 необов'язково заміщений гетероарил;
 необов'язково заміщений насичений гетероциклічний фрагмент;
 необов'язково заміщений частково ненасичений гетероциклічний фрагмент;
 -OCO₂R³;
 необов'язково заміщений гетероарилалкіл;
 необов'язково заміщений гетероариллоксил;
 -S(O)_p(необов'язково заміщений гетероарил);
 необов'язково заміщений гетероарилалкоксил;
 -S(O)_p(необов'язково заміщений гетероарилалкіл);
 -CHO;
 -OCON(R⁶)₂;
 -NR³CO₂R⁶;
 -NR³CON(R⁶)₂; і

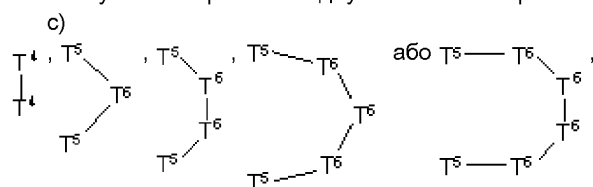
утворюючи конденсований цикл двовалентні містки, приєднані до сусідніх положень циклу J і з'єднуючі ці положення, причому зазначені містки мають структуру:



де
 кожен T² незалежно означає N, CH або CG^{4'};
 T³ означає S, O, CR⁴G^{4'}, C(R⁴)₂ або NR³; де
 G⁴ означає будь-який з визначених вище фрагментів G⁴, що є одновалентними; і
 зв'язування з циклом J відбувається по кінцевих атомах T² і T³;



де
 кожен T² незалежно означає N, CH або CG^{4'}; де
 G^{4'} означає будь-який з визначених вище фрагментів G⁴, що є одновалентними; і
 за умови, що не більше двох місткових атомів T² можуть являти собою N;
 зв'язування з циклом J відбувається по кінцевих атомах T²; і



де
 усі T⁴, T⁵ і T⁶ незалежно означають O, S, CR⁴G^{4'}, C(R⁴)₂ або NR³; де
 G⁴ означає будь-який з визначених вище фрагментів G⁴, що є одновалентними; і
 зв'язування з циклом J відбувається по кінцевих атомах T⁴ або T⁵;
 за умов, що:

i) якщо один T⁴ означає O, S або NR³, то інший T⁴ означає CR⁴G^{4'} або C(R⁴)₂;
 ii) місток, що включає атоми T⁵ і T⁶, може містити не більше двох гетероатомів O, S або N; і

iii) у містку, що включає атоми T⁵ і T⁶, якщо одна група T⁵ і одна група T⁶ являють собою атоми O, або дві групи T⁶ являють собою атоми O, зазначені атоми O розділені хоча б одним атомом вуглецю;

якщо G⁴ означає алкільну групу, розташовану в циклі J поруч з містком -(CR⁴)_p-, і X означає NR³, де R³ означає алкільний замісник, то G⁴ і алкільний замісник R³ при X можуть бути з'єднані один з одним з утворенням

містової структури $-(CR^4_2)_p-$, де p' дорівнює 2, 3 або 4, за умови, що сума p і p' дорівнює 2, 3 або 4, що приводить до утворення 5-, 6- або 7-членного азотовмісного циклу;

і з додатковими умовами, які полягають у тому, що:

- 5 у G^1 , G^2 , G^3 і G^4 , якщо дві групи R^3 або R^6 означають алкіл і знаходяться при тому самому атомі N, вони можуть бути зв'язані за допомогою зв'язку, O, S або NR^3 з утворенням N-вмісного гетероциклу з 5-7 атомами в циклі;

- якщо арильне, гетероарильне або гетероциклічне кільце необов'язково містить замісники, то в кільці може бути до 5 замісників, які незалежно вибрані з групи, що включає аміно-, моно(нижчий алкіл)заміщену аміно-, 10 ди(нижчий алкіл)заміщену аміно-, (нижчий алканойл)аміногрупу, галоген, нижчий алкіл, галогенований нижчий алкіл, гідроксил, нижчий алкоксил, нижчий алкілтіол, галогенований нижчий алкоксил, галогенований нижчий алкілтіол, нижчий алканойлоксил, $-CO_2R^3$, $-CHO$, $-CH_2OR^3$, $-OCO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$, $-OCON(R^6)_2$, $-NR^3CON(R^6)_2$, нітро-, амідінову, гуанідинову, меркапто-, сульфо- і ціаногрупу; і

- якщо будь-яка алкільна група приєднана до O, S або N і містить гідроксильний замісник, то зазначений гідроксильний замісник відділений від O, S або N, до якого приєднана алкільна група, не менше, ніж двома атомами вуглецю,

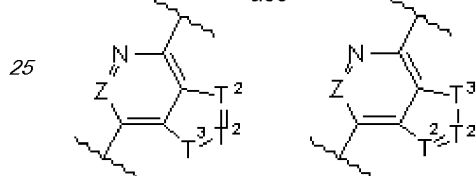
або її фармацевтично прийнятна сіль чи проліки.

2. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що

R^1 і R^2 :

- 20 разом утворюють місток, що містить два фрагменти T^2 і один фрагмент T^3 , і зазначений місток разом з циклом, до якого він приєднаний, утворює біциклічну структуру

або



- 30 де кожен T^2 незалежно означає N, CH або CG^1 ;

T^3 означає S, O, CH_2 або NR^3 ;

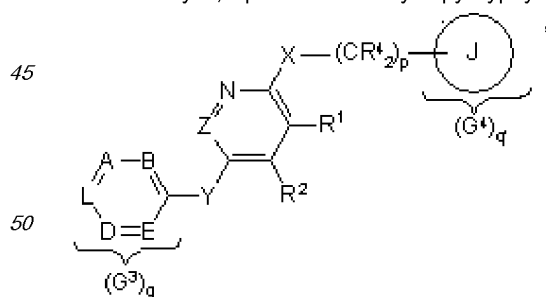
за умови, що, якщо T^3 означає O або S, то хоча б один T^2 означає CH або CG^1 .

3. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за п. 1 і фармацевтично прийнятний носій.

- 35 4. Спосіб лікування ссавця, у якого спостерігається стан, що характеризується аномальними процесами ангіогенезу або виникнення підвищеної проникності, при якому вводять зазначеному ссавцю кількість сполуки за п. 1, ефективну для лікування зазначеного стану.

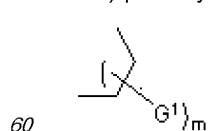
- 40 5. Спосіб за п. 4, який відрізняється тим, що зазначений стан являє собою ріст пухлини; ретинопатію, включаючи діабетичну ретинопатію, ішемічну закупорку вени сітківки, ретинопатію при недоношеності та вікову дегенерацію жовтої плями; ревматоїдний артрит; псоріаз або бульозне захворювання, що супроводжується субепідермальним утворенням пухирів, включаючи бульозний пемфігоїд, багатоформну еритему і герпетиформний дерматит.

6. Сполука, що має загальну структурну формулу:



де R^1 і R^2 :

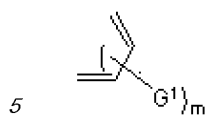
- 55 i) незалежно означають H або нижчий алкіл;
ii) разом утворюють місток структури



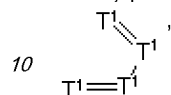
в якому зв'язування здійснюється через кінцеві атоми вуглецю;

iii) разом утворюють місток структури

65

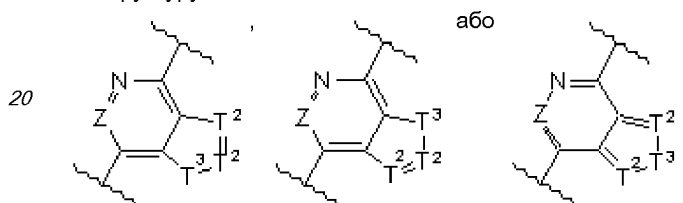


в якому зв'язування здійснюється через кінцеві атоми вуглецю;
iv) разом утворюють місток структури



де один або два фрагменти T^1 циклу означають N, а інші означають CH або CG^1 і зв'язування здійснюється через кінцеві атоми вуглецю; або

15 v) разом утворюють місток, що містить два фрагменти T^2 і один фрагмент T^3 , і зазначений місток разом з циклом, до якого він приєднаний, утворює біциклічну структуру

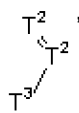
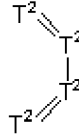


25 де
кожен T^2 незалежно означає N, CH або CG^1 ; і
 T^3 означає S, O, CR^4G^1 , $C(R^4)_2$ або NR^3 ;
і де
m дорівнює 0 або цілому числу 1-4; і
30 G^1 означає замісник, незалежно вибраний із групи, що включає

- $N(R^6)_2$,
- NR^3COR^6 ;
галоген;
алкіл;
35 циклоалкіл;
нижчий алкеніл;
нижчий циклоалкеніл;
галогензаміщений алкіл;
амінозаміщений алкіл;
40 N-(нижчий алкіл)амінозаміщений алкіл;
N,N-ди-(нижчий алкіл)амінозаміщений алкіл;
N-(нижчий алканол)амінозаміщений алкіл;
гідроксизаміщений алкіл;
45 ціанзаміщений алкіл;
карбоксизаміщений алкіл;
нижчий алкоксикарбонілзаміщений алкіл;
фенілнижчий алкоксикарбонілзаміщений алкіл;
галогензаміщену алкіламіно-;
амінозаміщену алкіламіно-;
50 N-(нижчий алкіл)амінозаміщену алкіламіно-;
N,N-ди-(нижчий алкіл)амінозаміщену алкіламіно-;
N-(нижчий алканол)амінозаміщену алкіламіно-;
гідроксизаміщену алкіламіно-;
55 ціанзаміщену алкіламіно-;
карбоксизаміщену алкіламіно-;
нижчу алкоксикарбонілзаміщену алкіламіно-;
фенілнижчу алкоксикарбонілзаміщену алкіламіногрупу;
- OR^6 ;
60 - SR^6 ;
- $S(O)R^6$;
- $S(O)_2R^6$;
галогенований нижчий алкоксил;
галогенований нижчий алкілтіол;
65 галогенований нижчий алкілсульфоніл;
- $OCOR^6$;

- 5 -COR⁶;
-CO₂R⁶;
-CON(R⁶)₂;
-CH₂OR³;
-NO₂;
-CN;
амідинову;
гуанідинову;
10 сульфогрупу;
-B(OH)₂;
необов'язково заміщений арил;
необов'язково заміщений гетероарил;
необов'язково заміщений насичений гетероциклічний фрагмент;
15 необов'язково заміщений насичений гетероциклоалкіл;
необов'язково заміщений частково ненасичений гетероциклічний фрагмент;
необов'язково заміщений частково ненасичений гетероциклоалкіл;
-OCO₂R³;
20 необов'язково заміщений гетероарилалкіл;
необов'язково заміщений гетероариллоксил;
-S(O)_p(необов'язково заміщений гетероарил);
необов'язково заміщений гетероарилалкоксил;
-S(O)_p(необов'язково заміщений гетероарилалкіл);
-CHO;
25 -OCON(R⁶)₂;
-NR³CO₂R⁶; і
-NR³CON(R⁶)₂;
R³ означає H або нижчий алкіл;
30 R⁶ незалежно вибраний із групи, що включає
H;
алкіл;
циклоалкіл;
необов'язково заміщений арил; і
35 необов'язково заміщений арилнижчий алкіл;
нижчий алкіл-N(R³)₂; і
нижчий алкіл-OH;
R⁴ означає H, або галогеннижчий алкіл;
р дорівнює 0, 1 або 2;
40 X вибраний із групи, що включає O, S і NR³;
Y вибраний із групи, що включає нижчий алкілен;
-CH₂-O-;
-CH₂-S-;
-CH₂-NH-;
45 -O-;
-S-;
-NH-;
-(CR⁴)₂_n-S(O)_p-(5-членний гетероарил)-(CR⁴)₂_s-;
50 -(CR⁴)₂_n-C(G²)(R⁴)-(CR⁴)₂_s-;
де
п і s незалежно дорівнюють 0 або цілому числу 1-2; і
G² вибраний із групи, що включає -CN, -CO₂R³, -CON(R⁶)₂ і -CH₂N(R⁶)₂;
-O-CH₂-;
55 -S(O)-;
-S(O)₂-;
-SCH₂-;
-S(O)CH₂-;
-S(O)₂CH₂-;
60 -CH₂S(O)-; і
-CH₂S(O)₂-;
Z означає N або CR⁴;
q дорівнює 1 або 2;
G³ означає одновалентний або двовалентний фрагмент, вибраний із групи, що включає:
65 нижчий алкіл;

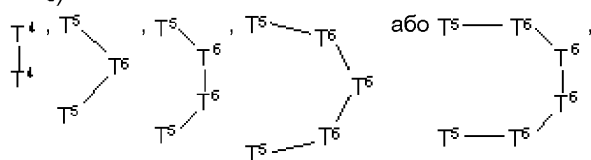
- 5 -NR³COR⁶;
карбоксизаміщений алкіл;
нижчий алкоксикарбонілзаміщений алкіл;
- 10 -OR⁶;
-SR⁶;
-S(O)R⁶;
-S(O)₂R⁶;
-OCOR⁶;
-COR⁶;
-CO₂R⁶;
-CH₂OR³;
-CON(R⁶)₂;
- 15 -S(O)₂N(R⁶)₂;
-NO₂;
-CN;
необов'язково заміщений арил;
необов'язково заміщений гетероарил;
- 20 необов'язково заміщений насичений гетероциклічний фрагмент;
необов'язково заміщений частково ненасичений гетероциклічний фрагмент;
необов'язково заміщений гетероарилалкіл;
необов'язково заміщений гетероариллоксил;
-S(O)_p(необов'язково заміщений гетероарил);
- 25 необов'язково заміщений гетероарилалкоксил;
-S(O)_p(необов'язково заміщений гетероарилалкіл);
-OCON(R⁶)₂;
-NR³CO₂R⁶;
-NR³CON(R⁶)₂ і
- 30 двовалентний місток зі структурою T²=T²-T³,
де
кожен T² незалежно означає N, CH або CG^{3'}; і
T³ означає S, O, CR⁴R^{3'}, C(R⁴)₂ або NR³; де
- 35 G^{3'} означає будь-який з визначених вище фрагментів G³, що є одновалентними; і кінцева група T² зв'язана з L, а T³ зв'язана з D, утворюючи 5-членний конденсований цикл;
A і D незалежно означають CH;
B і E незалежно означають CH;
L означає CH; і
- 40 за умови, що
в утвореному фенільному кільці замісником G³ є зазначений двовалентний місток структури T²=T²-T³;
J означає цикл, вибраний із групи, що включає
арил;
піридил; і
- 45 циклоалкіл;
q' означає кількість замісників G⁴ у циклі J і дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5, і
G⁴ означає одновалентний або двовалентний фрагмент, вибраний із групи, що
включає
- 50 -N(R⁶)₂;
-NR³COR⁶;
галоген;
алкіл;
циклоалкіл;
- 55 нижчий алкеніл;
нижчий циклоалкеніл;
галогензаміщений алкіл;
амінозаміщений алкіл;
N-(нижчий алкіл)амінозаміщений алкіл;
- 60 N,N-ди-(нижчий алкіл)амінозаміщений алкіл;
N-(нижчий алканоліл)амінозаміщений алкіл;
гідроксизаміщений алкіл;
ціанзаміщений алкіл;
карбоксизаміщений алкіл;
- 65 нижчий алкоксикарбонілзаміщений алкіл;
фенілнижчий алкоксикарбонілзаміщений алкіл;

- галогензаміщену алкіламіно-;
амінозаміщену алкіламіно-;
N-(нижчий алкіл)амінозаміщену алкіламіно-;
5 N,N-ди-(нижчий алкіл)амінозаміщену алкіламіно-;
N-(нижчий алканол)амінозаміщену алкіламіно-;
гідроксизаміщену алкіламіно-;
ціанзаміщену алкіламіно-;
карбоксизаміщену алкіламіно-;
10 нижчу алкоксикарбонілзаміщену алкіламіно-;
фенілнижчу алкоксикарбонілзаміщену алкіламіногрупу;
-OR⁶;
-SR⁶;
-S(O)R⁶;
15 -S(O)₂R⁶;
галогенований нижчий алкоксил;
галогенований нижчий алкілтіол;
галогенований нижчий алкілсульфоніл;
-OCOR⁶;
20 -COR⁶;
-CO₂R⁶;
-CON(R⁶)₂;
-CH₂OR³;
25 -NO₂;
-CN;
амідинову;
гуанідинову;
сульфогрупу;
30 -B(OH)₂;
необов'язково заміщений арил;
необов'язково заміщений гетероарил;
необов'язково заміщений насичений гетероциклічний фрагмент;
необов'язково заміщений частково ненасичений гетероциклічний фрагмент;
35 -OCO₂R³;
необов'язково заміщений гетероарилалкіл;
необов'язково заміщений гетероарилалкоксил;
-S(O)_p(необов'язково заміщений гетероарил);
необов'язково заміщений гетероарилалкоксил;
40 -S(O)_p(необов'язково заміщений гетероарилалкіл);
-CHO;
-OCON(R⁶)₂;
-NR³CO₂R⁶;
-NR³CON(R⁶)₂; і
45 утворюючі конденсований цикл двовалентні містки, приєднані до сусідніх положень циклу J і з'єднуючі ці
положення, причому зазначені містки мають структуру:
а)
50 
де
кожен T² незалежно означає N, CH або CG⁴;
55 T³ означає S, O, CR⁴G⁴, C(R⁴)₂ або NR³; де
G⁴ означає будь-який з визначених вище фрагментів G⁴, що є одновалентними; і
зв'язування з циклом J відбувається по кінцевих атомах T² і T³;
б)
60 
де
65 кожен T² незалежно означає N, CH або CG⁴; де

G^4 означає будь-який з визначених вище фрагментів G^4 , що є одновалентними; і за умови, що не більше двох місткових атомів T^2 можуть являти собою N;

і зв'язування з циклом J відбувається по кінцевих атомах T^2 ; і

с)



де

усі T^4 , T^5 і T^6 незалежно означають O, S, $CR^4G^{4'}$, $C(R^4)_2$ або NR^3 ; де

$G^{4'}$ означає будь-який з визначених вище фрагментів G^4 , що є одновалентними; і зв'язування з циклом J відбувається по кінцевих атомах T^4 або T^5 ;

за умов, що:

i) якщо один T^4 означає O, S або NR^3 , то інший T^4 означає $CR^4G^{4'}$ або $C(R^4)_2$;

ii) місток, що включає атоми T^5 і T^6 , може містити не більше двох гетероатомів O, S або N; і

iii) у містку, що включає атоми T^5 і T^6 , якщо одна група T^5 і одна група T^6 являють собою атоми O або дві групи T^6 являють собою атоми O, зазначені атоми O розділені хоча б одним атомом вуглецю;

якщо G^4 означає алкільну групу, розташовану в циклі J поруч з містком $-(CR^4)_p-$, і X означає NR^3 , де R^3 означає алкільний замісник, то G^4 і алкільний замісник R^3 при X можуть бути з'єднані один з одним з утворенням місткової структури $-(CH_2)_{p'}$, де p' дорівнює 2, 3 або 4, за умови, що сума p і p' дорівнює 2, 3 або 4, що приводить до утворення 5-, 6- або 7-членного азотовмісного циклу;

і з додатковими умовами, які полягають у тому, що:

- у G^1 , G^2 , G^3 і G^4 , якщо дві групи R^3 або R^6 означають алкіл і знаходяться при тому самому атомі N, вони можуть бути зв'язані за допомогою зв'язку, O, S або NR^3 з утворенням N-вмісного гетероциклу з 5-7 атомами в циклі;

якщо арильне, гетероарильне або гетероциклічне кільце необов'язково містить замісники, то в кільці може бути до 5 замісників, що незалежно вибрані з групи, яка включає аміно-, моно(нижчий алкіл)заміщену аміно-, ди(нижчий алкіл)заміщену аміно-, (нижчий алканол)аміногрупу, галоген, нижчий алкіл, галогенований нижчий алкіл, гідроксил, нижчий алкоксил, нижчий алкілтіол, галогенований нижчий алкоксил, галогенований нижчий алкілтіол, нижчий алканолілоксил, $-CO_2R^3$, $-CHO$, $-CH_2OR^3$, $-OCO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$, $-OCON(R^6)_2$, $-NR^3CON(R^6)_2$, нітро-, амідінову, гуанідинову, меркапто-, сульфо- і ціаногрупу; і

якщо будь-яка алкільна група приєднана до O, S або N і містить гідроксильний замісник, то зазначений гідроксильний замісник відділений від O, S або N, до якого приєднана алкільна група, не менше, ніж двома атомами вуглецю або її фармацевтично прийнятна сіль чи проліки.

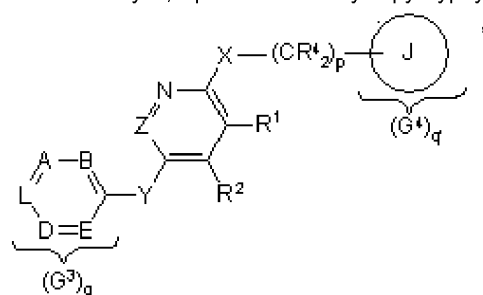
7. Сполука за п. 6, яка відрізняється тим, що, у циклі, який містить A, B, D, E і L і двовалентний місток структури $T^2=T^2-T^3$, кінцевий T^2 означає N і фрагмент T^3 зазначеного містка означає S, O, CR^4_2 або NR^3 .

8. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 6 і прийнятий з фармацевтичної точки зору носій.

9. Спосіб лікування ссавця, у якого спостерігається стан, що характеризується аномальними процесами ангіогенезу або виникнення підвищеної проникності, при якому вводять зазначеному ссавцю кількість сполуки за п. 6, що є ефективною для лікування зазначеного стану.

10. Спосіб за п. 9, який відрізняється тим, що зазначений патологічний стан являє собою ріст пухлини; ретинопатію, включаючи діабетичну ретинопатію, ішемічну закупорку вени сітківки, ретинопатію при недоношеності і вікову дегенерацію жовтої плями; ревматоїдний артрит; псоріаз або бульозне захворювання, що супроводжується субепідермальним утворенням пухирів, включаючи бульозний пемфігоїд, багатоформну еритему і герпетичний дерматит.

11. Сполука, що має загальну структурну формулу:

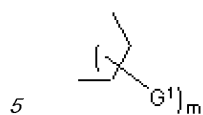


де

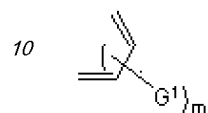
R^1 і R^2 :

i) незалежно означають H або нижчий алкіл;

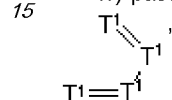
ii) разом утворюють місток структури



в якому зв'язування здійснюється через кінцеві атоми вуглецю;
iii) разом утворюють місток структури

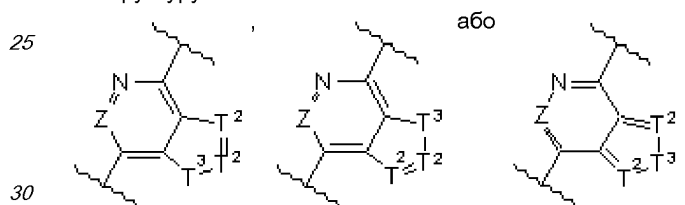


в якому зв'язування здійснюється через кінцеві атоми вуглецю;
iv) разом утворюють місток структури



20 де один або два фрагменти T¹ циклу означають N, а інші означають CH або CG¹ і зв'язування здійснюється через кінцеві атоми вуглецю; або

v) разом утворюють місток, що містить два фрагменти T² і один фрагмент T³, і зазначений місток разом з циклом, до якого він приєднаний, утворює біциклічну структуру



30 де
кожен T² незалежно означає N, CH або CG¹; і
T³ означає S, O, CR⁴G¹, C(R⁴)₂ або NR³;

і де

m дорівнює 0 або цілому числу 1-4; і

G¹ означає замісник, незалежно вибраний із групи, що включає

-N(R⁶)₂;
-NR³COR⁶;

галоген;
алкіл;

циклоалкіл;
нижчий алкеніл;

нижчий циклоалкеніл;
галогензаміщений алкіл;

амінозаміщений алкіл;
N-(нижчий алкіл)амінозаміщений алкіл;

N,N-ди-(нижчий алкіл)амінозаміщений алкіл;

N-(нижчий алканол)амінозаміщений алкіл;

гідроксизаміщений алкіл;

ціанзаміщений алкіл;

карбоксизаміщений алкіл;

нижчий алкоксикарбонілзаміщений алкіл;

фенілнижчий алкоксикарбонілзаміщений алкіл;

галогензаміщену алкіламіно-;

амінозаміщену алкіламіно-;

N-(нижчий алкіл)амінозаміщену алкіламіно-;

N,N-ди-(нижчий алкіл)амінозаміщену алкіламіно-;

N-(нижчий алканол)амінозаміщену алкіламіно-;

гідроксизаміщену алкіламіно-;

ціанзаміщену алкіламіно-;

карбоксизаміщену алкіламіно-;

нижчу алкоксикарбонілзаміщену алкіламіно-;

фенілнижчу алкоксикарбонілзаміщену алкіламіногрупу;

-OR⁶;

- 5 -SR⁶;
-S(O)R⁶;
-S(O)₂R⁶;
галогенований нижчий алкоксил;
галогенований нижчий алкілтіол;
галогенований нижчий алкілсульфоніл;
10 -OCOR⁶;
-COR⁶;
-CO₂R⁶;
-CON(R⁶)₂;
-CH₂OR³;
-NO₂;
15 -CN;
амідинову;
гуанідинову;
сульфогрупу;
-B(OH)₂;
20 необов'язково заміщений арил;
необов'язково заміщений гетероарил;
необов'язково заміщений насичений гетероциклічний фрагмент;
необов'язково заміщений насичений гетероциклоалкіл;
необов'язково заміщений частково ненасичений гетероциклічний фрагмент;
25 необов'язково заміщений частково ненасичений гетероциклоалкіл;
-OCO₂R³;
необов'язково заміщений гетероарилалкіл;
необов'язково заміщений гетероариллоксил;
-S(O)_p(необов'язково заміщений гетероарил);
30 необов'язково заміщений гетероарилалкоксил;
-S(O)_p(необов'язково заміщений гетероарилалкіл);
-CHO;
-OCON(R⁶)₂;
-NR³CO₂R⁶; і
35 -NR³CON(R⁶)₂;
R³ означає H або нижчий алкіл;
R⁶ незалежно вибраний із групи, що включає
H;
40 алкіл;
циклоалкіл;
необов'язково заміщений арил; і
необов'язково заміщений арилнижчий алкіл;
нижчий алкіл-N(R³)₂; і
45 нижчий алкіл-OH;
R⁴ означає H, або галогеннижчий алкіл;
p дорівнює 0, 1 або 2;
X вибраний із групи, що включає O, S і NR³;
Y вибраний із групи, що включає нижчий алкілен;
50 -CH₂-O-;
-CH₂-S-;
-CH₂-NH-;
-O-;
-S-;
55 -NH-;
-(CR⁴)₂_n-S(O)_p-(5-членний гетероарил)-(CR⁴)₂_s-;
-(CR⁴)₂_n-C(G²)(R⁴)-(CR⁴)₂_s;
де
60 n і s незалежно дорівнюють 0 або цілому числу 1-2; і
G² вибраний із групи, що включає -CN, -CO₂R³, -CON(R⁶)₂ і -CH₂N(R⁶)₂;
-O-CH₂-;
-S(O)-;
-S(O)₂-;
-SCH₂-;
65 -S(O)CH₂-;

- 5 -S(O)₂CH₂-;
-CH₂S(O)-; i
-CH₂S(O)₂-;
Z означає CR⁴;
q дорівнює 1 або 2;
G³ означає одновалентний або двовалентний фрагмент, вибраний із групи, що включає:
- 10 -NR³COR⁶;
карбоксизаміщений алкіл;
нижчий алкоксикарбонілзаміщений алкіл;
-OR⁶;
-SR⁶;
- 15 -S(O)R⁶;
-S(O)₂R⁶;
-OCOR⁶;
-COR⁶;
-CO₂R⁶;
-CH₂OR³;
- 20 -CON(R⁶)₂;
-S(O)₂N(R⁶)₂;
-NO₂;
-CN;
необов'язково заміщений арил;
25 необов'язково заміщений гетероарил;
необов'язково заміщений насичений гетероциклічний фрагмент;
необов'язково заміщений частково ненасичений гетероциклічний фрагмент;
необов'язково заміщений гетероарилалкіл;
необов'язково заміщений гетероариллоксил;
30 -S(O)_p(необов'язково заміщений гетероарил);
необов'язково заміщений гетероарилалкоксил;
-S(O)_p(необов'язково заміщений гетероарилалкіл);
-OCON(R⁶)₂;
- 35 -NR³CO₂R⁶;
-NR³CON(R⁶)₂; i
двовалентний місток структури T²=T²-T³,
де
кожен T² незалежно означає N, CH або CG^{3'}; i
40 T³ означає S, O, CR⁴G^{3'}, C(R⁴)₂ або NR³; де
G³ означає будь-який з визначених вище фрагментів G³, що є одновалентними; i
кінцева група T² зв'язана з L, а T³ зв'язана з D, утворюючи 5-членний конденсований цикл;
A і D незалежно означають N або CH;
B і E незалежно означають N або CH;
45 L означає N або CH; i за умови, що
а) загальна кількість атомів N у циклі, що містить A, B, D, E і L, дорівнює 0, 1, 2 або 3; i
б) якщо L означає CH і будь-який G³ означає одновалентний замісник, то хоча б один з A і D являє собою
атом N; i
50 в) якщо L означає CH і G³ означає двовалентний місток структури T²=T²-T³, то A, B, D і E також означають
CH;
J означає цикл, вибраний із групи, що включає
арил;
піридил; i
55 циклоалкіл;
q' означає кількість замісників G⁴ у циклі J і дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5, i
G⁴ означає одновалентний або двовалентний фрагмент, вибраний із групи, що включає
-N(R⁶)₂,
-NR³COR⁶;
- 60 галоген;
алкіл;
циклоалкіл;
нижчий алкеніл;
нижчий циклоалкеніл;
65 галогензаміщений алкіл;
амінозаміщений алкіл;

N-(нижчий алкіл)амінозаміщений алкіл;

N,N-ди-(нижчий алкіл)амінозаміщений алкіл;

N-(нижчий алканоїл)амінозаміщений алкіл;

гідроксизаміщений алкіл;

ціанзаміщений алкіл;

карбоксизаміщений алкіл;

нижчий алкоксикарбонілзаміщений алкіл;

фенілнижчий алкоксикарбонілзаміщений алкіл;

галогензаміщену алкіламіно-;

амінозаміщену алкіламіно-;

N-(нижчий алкіл)амінозаміщену алкіламіно-;

N,N-ди-(нижчий алкіл)амінозаміщену алкіламіно-;

N-(нижчий алканоїл)амінозаміщену алкіламіно-;

гідроксизаміщену алкіламіно-;

ціанзаміщену алкіламіно-;

карбоксизаміщену алкіламіно-;

нижчу алкоксикарбонілзаміщену алкіламіно-;

фенілнижчу алкоксикарбонілзаміщену алкіламіногрупу;

-OR⁶;

-SR⁶;

-S(O)R⁶;

-S(O)₂R⁶;

галогенований нижчий алкоксил;

галогенований нижчий алкілтіоїл;

галогенований нижчий алкілсульфоніл;

-OCOR⁶;

-COR⁶;

-CO₂R⁶;

-CON(R⁶)₂;

-CH₂OR³;

-NO₂;

-CN;

амідинову;

гуанідинову;

сульфогрупу;

-B(OH)₂;

необов'язково заміщений арил;

необов'язково заміщений гетероарил;

необов'язково заміщений насичений гетероциклічний фрагмент;

необов'язково заміщений частково ненасичений гетероциклічний фрагмент;

-OCO₂R³;

необов'язково заміщений гетероарилалкіл;

необов'язково заміщений гетероариллоксил;

-S(O)_p(необов'язково заміщений гетероарил);

необов'язково заміщений гетероарилалкоксил;

-S(O)_p(необов'язково заміщений гетероарилалкіл);

-CHO;

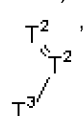
-OCON(R⁶)₂;

-NR³CO₂R⁶; і

-NR³CON(R⁶)₂;

утворюючи конденсований цикл двовалентні містки, приєднані до сусідніх положень циклу J і з'єднуючі ці положення, причому зазначені містки мають структуру:

а)



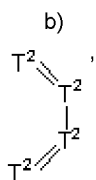
де

кожен T² незалежно означає N, CH або CG⁴;

T³ означає S, O, CR⁴G⁴, C(R⁴)₂ або NR³; де

G⁴ означає будь-який з визначених вище фрагментів G⁴, що є одновалентними; і

зв'язування з циклом J відбувається по кінцевих атомах T² і T³;



де

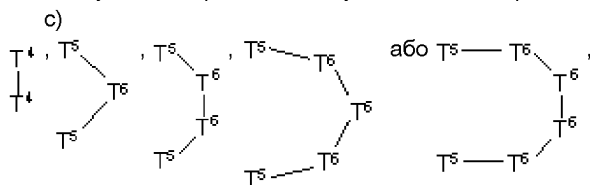
кожен T^2 незалежно означає N, CH або $CG^{4'}$; де

$G^{4'}$ означає будь-який з визначених вище фрагментів G^4 , що є одновалентними; і

за умови, що не більше двох місткових атомів T^2 можуть являти собою N;

і

зв'язування з циклом J відбувається по кінцевих атомах T^2 ; і



де

усі T^4 , T^5 і T^6 незалежно означають O, S, $CR^4G^{4'}$, $C(R^4)_2$ або NR^3 ; де

$G^{4'}$ означає будь-який з визначених вище фрагментів G^4 , що є одновалентними; і

зв'язування з циклом J відбувається по кінцевих атомах T^4 або T^5 ;

за умов, що:

i) якщо один T^4 означає O, S або NR^3 , то інший T^4 означає $CR^4G^{4'}$ або $C(R^4)_2$

ii) місток, що включає атоми T^5 і T^6 , може містити не більше двох гетероатомів O, S або N; і

iii) у містку, що включає атоми T^5 і T^6 , якщо одна група T^5 і одна група T^6 являють собою атоми O або дві

групи T^6 являють собою атоми O, зазначені атоми O розділені хоча б одним атомом вуглецю;

якщо G^4 означає алкільну групу, розташовану в циклі J поруч з містком $-(CR^4_2)_{p'}$, і X означає NR^3 , де R^3 означає алкільний замісник, то G^4 і алкільний замісник R^3 при X можуть бути з'єднані один з одним з утворенням місткової структури $-(CR^4_2)_{p'}$, де p' дорівнює 2, 3 або 4, за умови, що сума p і p' дорівнює 2, 3 або 4, що приводить до утворення 5-, 6- або 7-членного азотовмісного циклу;

і з додатковими умовами, які полягають у тому, що:

у G^1 , G^2 , G^3 і G^4 , якщо дві групи R^3 або R^6 означають алкіл і знаходяться при тому самому атомі N, вони можуть бути зв'язані за допомогою зв'язку, O, S або NR^3 з утворенням N-вмісного гетероциклу з 5-7 атомами в циклі;

якщо арильне, гетероарильне або гетероциклічне кільце необов'язково містить замісники, то в кільці може бути до 5 замісників, які незалежно вибрані з групи, що включає аміно-, моно(нижчий алкіл)заміщену аміно-, ди(нижчий алкіл)заміщену аміно-, (нижчий алканойл)аміногрупу, галоген, нижчий алкіл, галогенований нижчий алкіл, гідроксил, нижчий алкоксил, нижчий алкілтіюл, галогенований нижчий алкоксил, галогенований нижчий алкілтіюл, нижчий алканойлоксил, $-CO_2R^3$, $-CHO$, $-CH_2OR^3$, $-OCO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$, $-OCON(R^6)_2$, $-NR^3CON(R^6)_2$, нітро-, амідінову, гуанідинову, меркапто-, сульфо- і ціаногрупу; і

якщо будь-яка алкільна група приєднана до O, S або N і містить гідроксильний замісник, то зазначений гідроксильний замісник відділений від O, S або N, до якого приєднана алкільна група, не менше, ніж двома атомами вуглецю,

або її фармацевтично прийнятна сіль чи проліки.

12. Сполука за п. 11, яка відрізняється тим, що R^4 означає H.

13. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за п. 11 і фармацевтично прийнятний носій.

14. Спосіб лікування ссавця, у якого спостерігається стан, що характеризується аномальними процесами ангиогенезу або виникнення підвищеної проникності, при якому вводять зазначеному ссавцю кількість сполуки за п. 11, що є ефективною для лікування зазначеного стану.

15. Спосіб за п. 14, який відрізняється тим, що зазначений патологічний стан являє собою ріст пухлини; ретинопатію, включаючи діабетичну ретинопатію, ішемічну закупорку вени сітківки, ретинопатію при недоношеності і вікову дегенерацію жовтої плями; ревматоїдний артрит; псоріаз або бульозне захворювання, що супроводжується субепідермальним утворенням міхурів, включаючи бульозний пемфігоїд, багатоформну еритему і герпетиформний дерматит.

16. Сполука, вибрана з групи, що включає:

N-(4-хлорфеніл)-4-(4-піридинілсульфаніл)-1-ізохінолінамін,

N-(2,3-дигідро-1H-інден-5-іл)-4-(4-піридинілсульфаніл)-1-ізохінолінамін,

N-(1,3-бензотіазол-6-іл)-4-(4-піридинілсульфаніл)-1-ізохінолінамін,

N-(4-хлорфеніл)-4-(4-піридинілметил)-1-ізохінолінамін,

N-(1,3-бензотіазол-6-іл)-4-(4-піридинілметил)-1-ізохінолінамін,

N-(1,3-бензотіазол-6-іл)-N-[4-(1,3-бензотіазол-6-іламіно)тієно[2,3-d]піридазин-7-іл]амін,
 N-(1,3-бензотіазол-6-іл)-N-[4-[(4-бромфеніл)аміно]тієно[2,3-d]піридазин-7-іл]амін,
 N-(1,3-бензотіазол-6-іл)-N-[4-[(2,4-диметилфеніл)аміно]тієно[2,3-d]піридазин-7-іл]амін,
 N-(1,3-бензотіазол-6-іл)-N-[4-[(3-фтор-4-метилфеніл)аміно]тієно[2,3-d]піридазин-7-іл]амін,
 4-[(4-[(4-хлорфеніл)аміно]фууро[2,3-d]піридазин-7-іл)окси)метил]-N-[2-(диметиламіно)етил]-2-піридинкарбокс
 амід,
 4-[(4-[(4-хлорфеніл)аміно]фууро[2,3-d]піридазин-7-іл)окси)метил]-N-циклопропіл-2-піридинкарбоксамід,
 4-[(4-[(4-хлорфеніл)аміно]фууро[2,3-d]піридазин-7-іл)окси)метил]-N-(2-гідроксіетил)-2-піридинкарбоксамід,
 4-[(4-[(4-хлорфеніл)аміно]фууро[2,3-d]піридазин-7-іл)окси)метил]-N-етил-2-піридинкарбоксамід,
 N-(4-хлорфеніл)-4-(4-піридинілсульфаніл)-1-ізохінолінамін,
 N-(2,3-дигідро-1H-інден-5-іл)-4-(4-піридинілсульфаніл)-1-ізохінолінамін,
 N-(1,3-бензотіазол-6-іл)-4-(4-піридинілсульфаніл)-1-ізохінолінамін,
 N-(1,3-бензотіазол-6-іл)-N-[4-(1,3-бензотіазол-6-іламіно)-1-фталазиніл]амін,
 N-(1H-бензимидазол-6-іл)-N-[4-[(4-хлорфеніл)аміно]-1-фталазиніл]амін,
 N-(1H-1,2,3-бензотриазол-5-іл)-N-[4-[(4-хлорфеніл)аміно]-1-фталазиніл]амін,
 N-(1,3-бензотіазол-6-іл)-4-(5-бром-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)-1-фталазінамін,
 N-(1,3-бензотіазол-6-іл)-N-[4-[(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)аміно]-1-фталазиніл]амін,
 N-(1,3-бензотіазол-6-іл)-N-[4-[(4-(1-піперидиніл)феніл)аміно]-1-фталазиніл]амін,
 N-(1,3-бензотіазол-6-іл)-N-[4-[(4-етил(ізопропіл)аміно)феніл]аміно]-1-фталазиніл]амін,
 N-(1,3-бензотіазол-6-іл)-N-[4-[(3-бромфеніл)аміно]-1-фталазиніл]амін,
 N-(1,3-бензотіазол-6-іл)-N-[4-[(4-ізопропілфеніл)аміно]-1-фталазиніл]амін,
 N-(1,3-бензотіазол-6-іл)-N-[4-[(3-метоксифеніл)аміно]-1-фталазиніл]амін,
 N-(1,3-бензотіазол-6-іл)-N-[4-[(3-фтор-4-метилфеніл)аміно]-1-фталазиніл]амін,
 N-(1,3-бензотіазол-6-іл)-N-[4-[(4-хлорфеніл)аміно]-1-фталазиніл]амін,
 4-[(4-[(4-хлорфеніл)аміно]фууро[2,3-d]піридазин-7-іл)окси)метил]-N-метил-2-піридинкарбоксамід
 4-метилбензолсульфат,
 4-[(4-[(4-хлорфеніл)аміно]фууро[2,3-d]піридазин-7-іл)окси)метил]-N-метил-2-піридинкарбоксамід
 4-хлорбензолсульфонат,
 4-[(4-[(4-хлорфеніл)аміно]фууро[2,3-d]піридазин-7-іл)окси)метил]-N-метил-2-піридинкарбоксамідметансульфо
 нат,
 4-[(4-[(4-хлорфеніл)аміно]фууро[2,3-d]піридазин-7-іл)окси)метил]-N-метил-2-піридинкарбоксамідетансульфона
 тсульфонат,
 4-[(4-[(4-хлорфеніл)аміно]фууро[2,3-d]піридазин-7-іл)окси)метил]-N-метил-2-піридинкарбоксаміддигідрохлорид
 ,
 4-[(4-[(4-хлорфеніл)аміно]фууро[2,3-d]піридазин-7-іл)окси)метил]-N-метил-2-піридинкарбоксамідгідробромід,
 4-[(4-[(4-хлорфеніл)аміно]фууро[2,3-d]піридазин-7-іл)окси)метил]-N-метил-2-піридинкарбоксамід сульфат,
 4-[(4-[(4-хлорфеніл)аміно]фууро[2,3-d]піридазин-7-іл)окси)метил]-N-метил-2-піридинкарбоксамід нітрат,
 4-[(4-[(4-хлорфеніл)аміно]фууро[2,3-d]піридазин-7-іл)окси)метил]-N-метил-2-піридинкарбоксамід
 2-гідроксіетансульфонат,
 4-[(4-[(4-хлорфеніл)аміно]фууро[2,3-d]піридазин-7-іл)окси)метил]-N-метил-2-піридинкарбоксамідбензолсульфо
 нат.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних
 мікросхем", 2006, N 3, 15.03.2006. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і
 науки України.