



(51) МПК

C07D 513/04 (2006.01)*C07D 417/06* (2006.01)*C07D 277/82* (2006.01)*A61K 31/429* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21), (22) Заявка: **2007116858/04, 05.10.2005**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
05.10.2005(30) Конвенционный приоритет:
07.10.2004 DE 102004048877.0
09.02.2005 DE 102005005813.2
05.08.2005 EP 05107230.4(43) Дата публикации заявки: **27.12.2008**(45) Опубликовано: **10.11.2010 Бюл. № 31**(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: **WO 03/035618 A, 01.05.2003. US 2002/151544**
A1, 17.10.2002. RU 2125053 C1, 20.01.1999.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: **07.05.2007**(86) Заявка РСТ:
EP 2005/055021 (05.10.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2006/040281 (20.04.2006)Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.
И.А.Веселищкой, рег. № 11

(72) Автор(ы):

БЕТЦЕМАЙР Бодо (АТ),
БРАНДЛЬ Трикси (СН),
БРАЙТФЕЛЬДЕР Штеффен (DE),
БРЮКНЕР Ральф (АТ),
ГЕРШТБЕРГЕР Томас (АТ),
ГМАХЛЬ Михаэль (АТ),
ГРАУЕРТ Маттиас (DE),
ХИЛЬБЕРГ Франк (АТ),
ХЁНКЕ Кристоф (DE),
ХОФФМАНН Маттиас (DE),
ИМПАНЬЯТЕЛЛО Мария (АТ),
КЕССЛЕР Дирк (АТ),
КЛАЙН Кристиан (АТ),
КРИСТ Бернд (DE),
МАЙЕР Удо (DE),
МАККОННЕЛЛ Даррил (АТ),
РАЙТНЕР Шарлотта (АТ),
ШОЙЕРЕР Штефан (DE),
ШОП Андреас (АТ),
ШВАЙФЕР Норберт (АТ),
ЗИМОН Оливер (АТ),
ШТЕГМАЙЕР Мартин (DE),
ШТОЙРЕР Штеффен (АТ),
ВАЙЦЕНЕГГЕР Ирене (АТ),
ВЕЙЕР-ЧЕРНИЛОВСКИ Ульрике (АТ),
ЦЁФЕЛЬ Андреас (АТ)

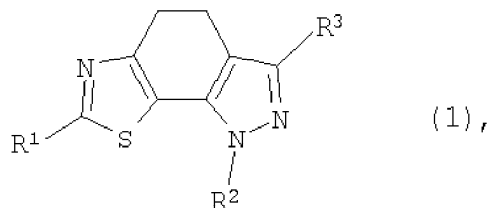
(73) Патентообладатель(и):

БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)

(54) ТИАЗОЛИЛДИГИДРОИНДАЗОЛЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым соединениям, которые обладают ингибирующими свойствами в отношении PI3-киназы общей формулы (1)



где R^1 выбран из группы, включающей -
NHR^c, -NHC(O)R^c, -NHC(O)OR^c, -NHC(O)NR^cR^c
и -NHC(O)SR^c, R^2 обозначает остаток,
необязательно замещенный одним или двумя

заместителями R^4 , выбранный из группы, включающей C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_8 циклоалкил, 5-6-членный гетероциклоалкил с одним гетероатомом, выбранным из азота и серы, фенил, бензил и 5-6-членный гетероарил, включающий 1-2 атома азота, R^3 обозначает необязательно замещенный одним или несколькими заместителями R^e и/или R^f остаток, выбранный из группы, включающей фенил и 5-6-членный гетероарил с 1-3 гетероатомами, выбранными из азота и кислорода, R^4 обозначает остаток, выбранный из группы, включающей R^a , R^b , и замещенный одним или несколькими идентичными или разными заместителями R^c и/или R^b , R^a в каждом случае независимо выбран из группы, включающей C_1 - C_6 алкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил с 1-2 гетероатомами, выбранными из азота и кислорода, и 9-членный гетероарил с одним атомом азота в качестве гетероатома, R^b в каждом случае независимо выбран из группы, включающей $=O$, $-OR^c$, $-NR^cR^c$, галоген, $-CF_3$, $-CN$, $-S(O)R^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)R^c$, $-N(R^g)S(O)_2R^c$, $-N(R^g)S(O)_2NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)OR^c$ и $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$, R^c в каждом случае независимо обозначает водород или необязательно замещенный одним или двумя идентичными или разными заместителями R^d и/или R^e остаток, выбранный из группы, включающей C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_8 циклоалкил, C_6 - C_9 арил, 4-7-членный гетероциклоалкил с 1-2 гетероатомами, выбранными из азота и кислорода, и 5-6-членный гетероарил с 1-2

гетероатомами, выбранными из азота, кислорода и серы, R^d в каждом случае независимо обозначает водород или необязательно замещенный одним или двумя идентичными или разными заместителями R^e и/или R^f остаток, выбранный из группы, включающей C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_8 циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил с 1-2 гетероатомами, выбранными из азота и кислорода, и 5-10-членный гетероарил с одним атомом азота, R^e в каждом случае независимо выбран из группы, включающей $=O$, $-OR^f$, $-SR^f$, $-NR^fR^f$, $-CN$, $-S(O)_2R^f$, $-C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C(O)NR^fR^f$ и $-OC(O)R^f$, R^f в каждом случае независимо обозначает водород или необязательно замещенный одним или двумя идентичными или разными заместителями R^g остаток, выбранный из группы, включающей C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_8 циклоалкил, фенил и 4-7-членный гетероциклоалкил с 1-2 гетероатомами, выбранными из азота и кислорода, и 5-6-членный гетероарил с одним гетероатомом, выбранным из азота и серы, R^g в каждом случае независимо обозначает водород, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_8 циклоалкил и 4-7-членный гетероциклоалкил с одним азотом в качестве гетероатома, а также к их фармакологически безвредным кислотно-аддитивным солям. Изобретение также относится к соединениям, используемым в качестве промежуточных продуктов синтеза соединений формулы (1), фармацевтической композиции и применению соединений для приготовления лекарственного средства, обладающего свойствами ингибитора PI3-киназы. 4 н. и 7 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 513/04 (2006.01)*C07D 417/06* (2006.01)*C07D 277/82* (2006.01)*A61K 31/429* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2007116858/04, 05.10.2005**(24) Effective date for property rights:
05.10.2005(30) Priority:
07.10.2004 DE 102004048877.0
09.02.2005 DE 102005005813.2
05.08.2005 EP 05107230.4(43) Application published: **27.12.2008**(45) Date of publication: **10.11.2010 Bull. 31**(85) Commencement of national phase: **07.05.2007**(86) PCT application:
EP 2005/055021 (05.10.2005)(87) PCT publication:
WO 2006/040281 (20.04.2006)Mail address:
101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10, kv.15,
"EVROMARKPAT", pat.pov. I.A.Veselitskoj, reg.
№ 11

(72) Inventor(s):

BETTsEMAJR Bodo (AT),
BRANDL' Triksi (CH),
BRAJTFEL'DER Shteffen (DE),
BRJuKNER Ral'f (AT),
GERShTBERGER Tomas (AT),
GMAKhL' Mikhaehl' (AT),
GRAUERT Mattias (DE),
KhIL'BERG Frank (AT),
KhENKE Kristof (DE),
KhOFFMANN Mattias (DE),
IMPAN'JaTELLO Marija (AT),
KESSLER Dirk (AT),
KLAJN Kristian (AT),
KRIST Bernd (DE),
MAJER Udo (DE),
MAKKONNELL Darril (AT),
RAJTNER Sharlotta (AT),
ShOJERER Shtefan (DE),
ShOP Andreas (AT),
ShVAJFER Norbert (AT),
ZIMON Oliver (AT),
ShTEGMAJER Martin (DE),
ShTOJRER Shteffen (AT),
VAJTsENEGGER Irene (AT),
VEJER-ChERNILOVSKI Ul'rike (AT),
TsEFEL' Andreas (AT)

(73) Proprietor(s):

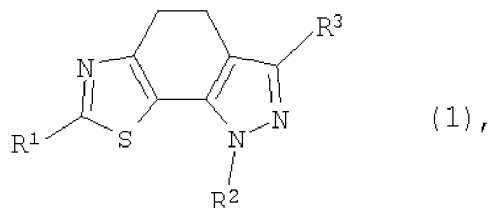
BERINGER INGEL'KhAJM INTERNATsIONAL'
GMBKh (DE)

(54) **THIAZOLYLDIHYDROINDAZOLES**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to novel compounds which possess inhibiting properties with respect to PI3-kinase of general formula



(1), where R^1 is selected from group, including - NHR^c , - $NHC(O)R^c$, - $NHC(O)OR^c$, - $NHC(O)NR^cR^c$ and - $NHC(O)SR^c$, R^2 stands for residue, optionally substituted with one or two

substituents R^4 , selected from group, including C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, 5-6-member heterocycloalkyl with one heteroatom, selected from nitrogen and sulphur, phenyl, benzyl and 5-6-member heteroaryl, including 1-2 nitrogen atoms, R^3 stands for optionally substituted with one or several substituents R^e and/or R^f residue, selected from group, including phenyl and 5-6-member heteroaryl with 1-3 heteroatoms, selected from nitrogen and oxygen, R^4 represents residue, selected from group, including R^a , R^b , and substituted with one or several identical or different substituents R^c and/or R^b , R^a in each case is independently selected from group, including C_1 - C_6 alkyl, phenyl, 4-7-member heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms, selected from nitrogen and oxygen, and 9-member heteroaryl with one atom of nitrogen as heteroatom, R^b in each case is independently selected from group, including $=O$, $-OR^c$, $-NR^cR^c$, halogen, $-CF_3$, $-CN$, $-S(O)R^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)R^c$, $-N(R^g)S(O)_2R^c$, $-N(R^g)S(O)_2NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)OR^c$ and $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$, R^c in each case independently represents hydrogen or optionally substituted with one or two identical or different substituents R and/or R^e residue, selected from group, including C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, C_6 - C_9 aryl, 4-7-member heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms, selected from nitrogen and oxygen, and 5-6-member heteroaryl with 1-2 heteroatoms, selected from

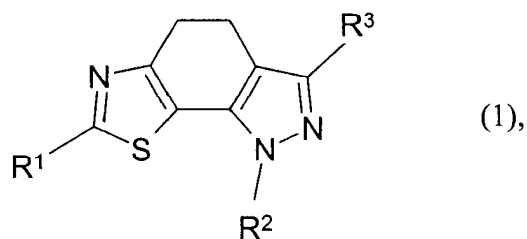
nitrogen, oxygen and sulphur, R^d in each case independently represents hydrogen or optionally substituted with one or two identical or different substituents R^e and/or R^f residue, selected from group, including C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, phenyl, 4-7-member heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms, selected from nitrogen and oxygen, and 5-10-member heteroaryl with one atom of nitrogen, R^e in each case is independently selected from group, including $=O$, $-OR^f$, $-SR^f$, $-NR^fR^f$, $-CN$, $-S(O)_2R^f$, $-C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C(O)NR^fR^f$ and $-OC(O)R^f$, R^f in each case independently represents hydrogen or optionally substituted with one or two identical or different substituents R^g residue, selected from group, including C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, phenyl, 4-7-member heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms, selected from nitrogen and oxygen and 5-6-member heteroaryl with one heteroatom, selected from nitrogen and sulphur, R^g in each case independently represents hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 cycloalkyl and 4-7-member heterocycloalkyl with one nitrogen as heteroatom, as well as to their pharmaceutically harmless acid-additive salts. Invention also relates to compounds, used as intermediate products of synthesis of formula (I) compounds, pharmaceutical composition and application of compounds for preparation of medication, possessing properties of PI3-kinase inhibitor.

EFFECT: elaborated are novel compounds, which possess properties of PI3-kinase inhibitor.

11 cl, 9 ex

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Настоящее изобретение относится к новым тиазолилдигидроиндазолам общей формулы (1)



в которой остатки R^1 - R^3 имеют указанные в формуле изобретения и в последующем описании значения, к их изомерам, к способу получения этих тиазолилдигидроиндазолов, а также к их применению в качестве лекарственных средств.

15

Предпосылки создания изобретения

20 Фосфорилирование белков и липидов является важным механизмом клеточной регуляции, который играет определенную роль во многих

биологических процессах, таких, например, как пролиферация клеток, клеточная дифференцировка, апоптоз, метаболизм, воспаление, иммунная реакция и ангиогенез (развитие кровеносных сосудов). В геноме человека кодировано свыше 500 киназ. Протеин-тирозин-киназы в целом стимулируются факторами роста или иными митогенными сигналами и фосфорилируют белки, которые инициируют быструю передачу сигналов. Серин-/треонин-протеинкиназы преимущественно фосфорилируют белки, которые обеспечивают внутриклеточную передачу сигналов и их усиление. Липидкиназы также являются важными звеньями связывающих разнообразные биологические процессы внутриклеточных путей передачи сигналов.

Целый ряд протеинкиназ уже зарекомендовал себя в качестве эффективных молекул-мишеней, пригодных для терапевтического воздействия на них при различных показаниях, например, раке, воспалительных и аутоиммунных заболеваниях. Поскольку высокий процент идентифицированных в настоящее время, участвующих в возникновении рака генов кодирует киназы, эти ферменты являются привлекательными молекулами-мишенями для терапевтического воздействия на них именно при лечении рака.

Фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3-киназы) образуют подсемейство липидкиназ, катализирующих перенос фосфатного остатка в 3'-положение инозитольного кольца фосфоинозитидов. Эти киназы играют важную роль в многочисленных клеточных процессах, таких, например, как процессы клеточного роста и дифференцировки, управление изменениями цитоскелета и регуляция процессов внутриклеточного транспорта молекул. PI3-киназы исходя из их специфичности *in vitro* в отношении определенных фосфоинозитидных субстратов можно подразделить на различные классы.

Среди представителей PI3-киназ класса I PI3-киназы α , β и δ (класс IA) активируются преимущественно рецепторными тирозинкиназами (RTK) или растворимыми тирозинкиназами. В отличие от этих киназ PI3-киназа γ (класс IB) активируется преимущественно G $\beta\gamma$ -субъединицами, выделяющимися из гетеротримерных G-белков после активации семиспиральных рецепторов. С учетом подобного разного связывания с рецепторами, присутствующими на клеточной поверхности, в сочетании с более или менее ограниченной экспрессией можно со всей определенностью утверждать, что указанные четыре

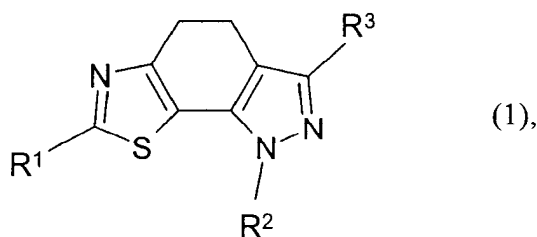
PI3-киназы класса I выполняют в здоровом организме совершенно разные задачи и функции.

Результаты многих независимых исследований свидетельствуют об участии PI3-киназ класса IA в неконтролируемых процессах клеточного роста и дифференцировки. Так, в частности, первоначально выявленная активность PI3-киназ связана с трансформирующей активностью вирусных онкогенов, например, со средним Т-антигеном вирусов полиомы, Src-тирозинкиназами или активированными факторами роста (Workman, Biochem Soc. Trans., 32(Pt 2), 2004, сс. 393-396). При многих опухолях, например, при раке молочной железы, яичника или же поджелудочной железы, обнаруживается сверхактивность фермента Akt/PKB, который непосредственно активируется липидными продуктами PI3-киназ класса I и таким путем передает сигналы далее в клетку. Помимо этого недавно было обнаружено, что ген PIK3CA, который кодирует субъединицу p110 киназы PI3Ka, имеет в опухолях различных типов, например, в раковых опухолях толстой кишки, молочной железы или легкого, высокую частоту мутаций, некоторые из которых репрезентативно удалось охарактеризовать как активирующие мутации (Samuels и др., Science, 304(5670), 2004, с. 554).

Подробное описание изобретения

При создании изобретения неожиданно было установлено, что соединения общей формулы (1), в которой остатки R^1 - R^3 имеют указанные ниже значения, обладают действием ингибиторов специфических киназ, участвующих в регуляции клеточного цикла. Тем самым предлагаемые в изобретении соединения могут использоваться, например, для лечения заболеваний, которые связаны с активностью специфических киназ, участвующих в регуляции клеточного цикла, и для которых характерна избыточная или аномальная пролиферация клеток.

В соответствии с этим в настоящем изобретении предлагаются соединения общей формулы (1)



где

R^1 выбран из группы, включающей $-NHR^c$, $-NHC(O)R^c$, $-NHC(O)OR^c$,
 $-NHC(O)NR^cR^c$ и $-NHC(O)SR^c$,

R^2 обозначает необязательно замещенный одним или несколькими
заместителями R^4 остаток, выбранный из группы, включающей C_1 - C_6 алкил,
 C_3 - C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил и 5-10-
членный гетероарил,

R^3 обозначает необязательно замещенный одним или несколькими
заместителями R^c и/или R^f остаток, выбранный из группы, включающей
 C_6 - C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил,

R^4 обозначает остаток, выбранный из группы, включающей R^a , R^b и R^a , и
замещенный одним или несколькими идентичными или разными
заместителями R^c и/или R^b ,

R^a в каждом случае независимо выбран из группы, включающей C_1 - C_6 алкил,
 C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_{11} циклоалкилалкил, C_6 - C_{10} арил, C_7 - C_{16} арилалкил, 2-
6-членный гетероалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-14-членный
гетероциклоалкилалкил, 5-10-членный гетероарил и 6-16-членный
гетероарилалкил,

R^b в каждом случае независимо выбран из группы, включающей $=O$, $-OR^c$,
 C_1 - C_3 галоалкилоксигруппу, $-OCF_3$, $=S$, $-SR^c$, $=NR^c$, $=NOR^c$, $-NR^cR^c$, галоген,
 $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$,
 $-S(O)_2OR^c$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)_2OR^c$,
 $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)NR^cR^c$,
 $-C(O)N(R^g)OR^c$, $-CN(R^g)NR^cR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$,
 $-OCN(R^g)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)R^c$, $-N(R^g)C(O)OR^c$, $-N(R^g)C(S)R^c$, $-N(R^g)S(O)_2R^c$,
 $-N(R^g)S(O)_2NR^cR^c$, $-N[S(O)_2]_2R^c$, $-N(R^g)C(O)OR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$ и
 $-N(R^g)CN(R^g)NR^cR^c$,

R^c в каждом случае независимо обозначает водород или необязательно
замещенный одним или несколькими идентичными или разными
заместителями R^d и/или R^e остаток, выбранный из группы, включающей

C₁-C₆алкил, C₃-C₈циклоалкил, C₄-C₁₁циклоалкилалкил, C₆-C₁₀арил,
C₇-C₁₆арилалкил, 2-6-членный гетероалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил,
4-14-членный гетероциклоалкилалкил, 5-10-членный гетероарил и 6-16-
членный гетероарилалкил,

R^d в каждом случае независимо обозначает водород или необязательно
замещенный одним или несколькими идентичными или разными
заместителями R^e и/или R^f остаток, выбранный из группы, включающей
C₁-C₆алкил, C₃-C₈циклоалкил, C₄-C₁₁циклоалкилалкил, C₆-C₁₀арил,
C₇-C₁₆арилалкил, 2-6-членный гетероалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил,
4-14-членный гетероциклоалкилалкил, 5-10-членный гетероарил и 6-16-
членный гетероарилалкил,

R^e в каждом случае независимо выбран из группы, включающей =O, -OR^f,
C₁-C₃галоалкилоксигруппу, -OCF₃, =S, -SR^f, =NR^f, =NOR^f, -NR^fR^f, галоген,
-CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^f, -S(O)₂R^f,
-S(O)₂OR^f, -S(O)NR^fR^f, -S(O)₂NR^fR^f, -OS(O)R^f, -OS(O)₂R^f, -OS(O)₂OR^f,
-OS(O)₂NR^fR^f, -C(O)R^f, -C(O)OR^f, -C(O)NR^fR^f, -CN(R^g)NR^fR^f, -OC(O)R^f,
-OC(O)OR^f, -OC(O)NR^fR^f, -OCN(R^g)NR^fR^f, -N(R^g)C(O)R^f, -N(R^g)C(S)R^f,
-N(R^g)S(O)₂R^f, -N(R^g)C(O)OR^f, -N(R^g)C(O)NR^fR^f и -N(R^g)CN(R^g)NR^fR^f,

R^f в каждом случае независимо обозначает водород или необязательно
замещенный одним или несколькими идентичными или разными
заместителями R^g остаток, выбранный из группы, включающей C₁-C₆алкил,
C₃-C₈циклоалкил, C₄-C₁₁циклоалкилалкил, C₆-C₁₀арил, C₇-C₁₆арилалкил, 2-
6-членный гетероалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-14-членный
гетероциклоалкилалкил, 5-10-членный гетероарил и 6-16-членный
гетероарилалкил,

R^g в каждом случае независимо обозначает водород, C₁-C₆алкил,
C₃-C₈циклоалкил, C₄-C₁₁циклоалкилалкил, C₆-C₁₀арил, C₇-C₁₆арилалкил, 2-
6-членный гетероалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-14-членный
гетероциклоалкилалкил, 5-10-членный гетероарил или 6-16-членный
гетероарилалкил,

необязательно в виде их таутомеров, их рацематов, их энантиомеров, их диастереомеров и их смесей, а также optionally в виде их фармакологически безвредных кислотно-аддитивных солей.

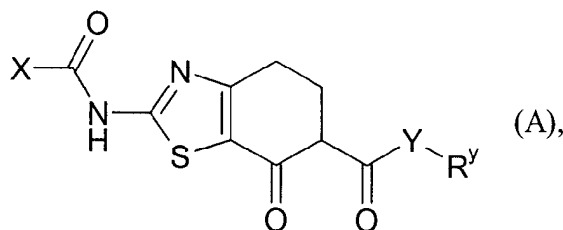
В одном из вариантов осуществления изобретения в нем предлагаются соединения общей формулы (1), в которой R^3 обозначает остаток, выбранный из группы, включающей фенил, фурил, пиридил, пиримидинил и пиазинил, каждый из которых optionally замещен одним или несколькими заместителями R^4 .

В еще одном варианте осуществления изобретения в нем предлагаются соединения общей формулы (1), в которой R^3 обозначает пиридил.

В еще одном варианте осуществления изобретения в нем предлагаются соединения общей формулы (1), в которой R^1 обозначает группу $-NHC(O)R^c$.

В еще одном варианте осуществления изобретения в нем предлагаются соединения общей формулы (1), в которой R^1 обозначает группу $-NHC(O)CH_3$.

Еще одним объектом изобретения являются соединения формулы (A)



в которой

X обозначает $-CH_3$, $-OR^4$ или $-SR^4$,

Y обозначает фенил, 5-10-членный гетероарил или группу $-C(O)O$ и

R^y обозначает водород, $-NO_2$ или C_1 - C_6 алкил, а

R^4 имеет указанные выше значения.

В еще одном варианте осуществления изобретения в нем предлагаются соединения общей формулы (A), в которых R^4 обозначает C_1 - C_6 алкил.

Следующим объектом изобретения является применение соединений формулы (A) в качестве промежуточных продуктов синтеза.

Объектом изобретения являются далее соединения общей формулы (1) или их фармацевтически активные соли в качестве лекарственных средств.

Еще одним объектом изобретения является применение соединений общей формулы (1) или их фармацевтически активных солей для приготовления лекарственного средства, обладающего антипролиферативной активностью.

Еще одним объектом изобретения являются фармацевтические композиции, содержащие в качестве действующего вещества одно либо несколько соединений общей формулы (1) или одну либо несколько их физиологически совместимых солей, необязательно в сочетании с обычными вспомогательными веществами и/или носителями.

Объектом изобретения является также применение соединений общей формулы (1) для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или профилактики рака.

Другим объектом изобретения является фармацевтический препарат, содержащий соединение общей формулы (1) и по меньшей мере одно действующее вещество другого, отличного от соединений формулы (1) типа с цитостатической или цитотоксической активностью, необязательно в виде их таутомеров, их рацематов, их энантиомеров, их диастереомеров и их смесей, а также необязательно в виде их фармакологически безвредных кислотно-аддитивных солей.

Определения

Используемые в описании настоящего изобретения и формуле изобретения термины и понятия имеют, если не указано иное, следующие значения.

Под алкильными заместителями в каждом случае подразумеваются насыщенные, ненасыщенные, линейные или разветвленные алифатические углеводородные остатки (алкильные остатки), включая как насыщенные алкильные, так и ненасыщенные алкенильные и алкинильные остатки. Под алкенильными заместителями в каждом случае подразумеваются линейные или разветвленные ненасыщенные алкильные остатки с по меньшей мере одной двойной связью. Под алкинильными же заместителями в каждом случае подразумеваются линейные или разветвленные ненасыщенные алкильные остатки с по меньшей мере одной тройной связью.

Под гетероалкилом подразумеваются линейные или разветвленные алифатические углеводородные цепи, прерванные 1-3 гетероатомами, при этом каждый из имеющихся атомов углерода и азота в гетероалкильной цепи необязательно может быть замещен независимо от других атомов, а гетероатомы

в каждом случае независимо друг от друга могут быть выбраны из группы, включающей O, N и S (например, диметиламинометил, диметиламиноэтил, диметиламинопропил, диэтиламинометил, диэтиламиноэтил, диэтиламинопропил, 2-диизопропиламиноэтил, бис-2-метоксиэтиламиногруппа, [2-(диметиламиноэтил)этиламино]метил, 3-[2-(диметиламиноэтил)этиламино]пропил, гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, метоксигруппа, этоксигруппа, пропоксигруппа, метоксиметил, 2-метоксиэтил).

Под галогеналкилом (или галоалкилом) подразумеваются алкильные остатки, в которых один или несколько атомов водорода заменены на атомы галогена. Понятие "галогеналкил" охватывает и насыщенные алкильные остатки, и ненасыщенные алкенильные и алкинильные остатки, как, например, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CHFCF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CHFCH}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}=\text{CF}_2$, $-\text{CCl}=\text{CH}_2$, $-\text{CBr}=\text{CH}_2$, $-\text{CJ}=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CF}_3$, $-\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$ и $-\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$.

Под галогеном подразумеваются атомы фтора, хлора, брома и/или иода.

Под циклоалкилом подразумевается моно- или бициклическая структура, которая может представлять собой насыщенную или же ненасыщенную неароматическую кольцевую систему, которая необязательно может также содержать двойные связи, как, например, циклопропил, циклопропенил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, норборнил и норборненил.

Под циклоалкилалкилом подразумевается нециклическая алкильная группа, в которой атом водорода, связанный с атомом углерода, обычно с концевым атомом углерода, заменен на циклоалкильную группу.

Под арилом подразумеваются моно- или бициклические структуры с 6-12 атомами углерода, как, например, фенил и нафтил.

Под арилалкилом подразумевается нециклическая алкильная группа, в которой атом водорода, связанный с атомом углерода, обычно с концевым атомом углерода, заменен на арильную группу.

Под гетероарилом подразумеваются моно- или бициклические структуры, которые вместо одного или нескольких атомов водорода содержат один или несколько одинаковых или разных гетероатомов, таких, например, как атомы

азота, серы или кислорода. В качестве примера при этом можно назвать фурил, тиенил, пирролил, оксазолил, тиазолил, изоксазолил, изотиазолил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридил, 5 пириимидил, пиридазинил, пиразинил и триазинил. В качестве примера бициклических гетероарильных остатков можно назвать индолил, изоиндолил, бензофуранил, бензотиенил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензизоксазолил, 10 бензизотиазолил, бензимидазолил, индазолил, изохинолинил, хинолинил, хиноксалинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, бензотриазинил, индолизинил, оксазолопиридил, имидазопиридил, нафтиридилил, индолинил, 15 изохроманил, хроманил, тетрагидроизохинолинил, изоиндолинил, изобензотетрагидрофурил, изобензотетрагидротенил, изобензотиенил, бензоксазолил, пиридопиридил, бензотетрагидрофурил, бензотетрагидротенил, пуринил, бензодиоксолил, триазинил, феноксазинил, фенотиазинил, птеридинил, 20 бензотиазолил, имидазопиридил, имидазотиазолил, дигидробензизоксазинил, бензизоксазинил, бензоксазинил, дигидробензизотиазинил, бензопиранил, бензотиопиранил, кумаринил, изокумаринил, хромонил, хроманонил, 25 пиридил-N-оксид, тетрагидрохинолинил, дигидрохинолинил, дигидрохинолинонил, дигидроизохинолинонил, дигидрокумаринил, дигидроизокумаринил, изоиндолинонил, бензодиоксанил, бензоксазолинонил, 30 пирролил-N-оксид, пириимидинил-N-оксид, пиридазинил-N-оксид, пиразинил-N-оксид, хинолинил-N-оксид, индолил-N-оксид, индолинил-N-оксид, изохинолил-N-оксид, хиназолинил-N-оксид, хиноксалинил-N-оксид, 35 фталазинил-N-оксид, имидазолил-N-оксид, изоксазолил-N-оксид, оксазолил-N-оксид, тиазолил-N-оксид, индолизинил-N-оксид, индазолил-N-оксид, бензотиазолил-N-оксид, бензимидазолил-N-оксид, пирролил-N-оксид, оксадиазолил-N-оксид, тиадиазолил-N-оксид, триазолил-N-оксид, тетразолил-N- 40 оксид, бензотиопиранил-S-оксид и бензотиопиранил-S,S-диоксид.

Под гетероарилалкилом подразумевается нециклическая алкильная группа, в которой атом водорода, связанный с атомом углерода, обычно с концевым 45 атомом углерода, заменен на гетероарильную группу.

Под гетероциклоалкилом подразумеваются содержащие 3-12 атомов углерода насыщенные или ненасыщенные неароматические моно- либо 50 бициклические или имеющие внутренний мостик бициклические структуры, которые вместо одного или нескольких атомов углерода содержат гетероатомы,

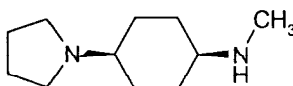
такие как азот, кислород или сера. В качестве примера подобных
гетероциклоалкильных остатков можно назвать тетрагидрофурил,
пирролидинил, пирролинил, имидазолидинил, имидазолинил, пиразолидинил,
5 пиразолинил, пиперидинил, пиперазинил, индолинил, изоиндолинил,
морфолинил, тиоморфолинил, гомоморфолинил, гомопиперидинил,
гомопиперазинил, гомотиоморфолинил, тиоморфолинил-S-оксид,
10 тиоморфолинил-S,S-диоксид, тетрагидропиранил, тетрагидротиенил,
гомотиоморфолинил-S,S-диоксид, оксазолидинонил, дигидропиразолил,
дигидропирролил, дигидропиразинил, дигидропиридил, дигидропиримидинил,
15 дигидрофурил, дигидропиранил, тетрагидротиенил-S-оксид,
тетрагидротиенил-S,S-диоксид, гомотиоморфолинил-S-оксид, 2-окса-5-
азабицикло[2.2.1]гептан, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан,
3,8-диазабицикло[3.2.1]октан, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан,
20 3,8-диазабицикло[3.2.1]октан, 3,9-диазабицикло[4.2.1]нонан и 2,6-
диазабицикло[3.2.2]нонан.

Под гетероциклоалкилалкилом подразумевается нециклическая алкильная
25 группа, в которой атом водорода, связанный с атомом углерода, обычно с
концевым атомом углерода, заменен на гетероциклоалкильную группу.

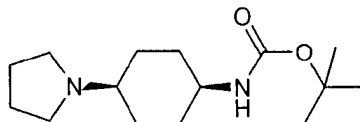
Ниже настоящее изобретение проиллюстрировано на примерах, которые,
30 однако, не ограничивают его объем.

Синтез реагентов

R-1) *цис*-1-метиламино-4-(пирролидин-1-ил)циклогексан



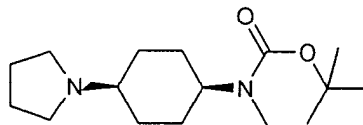
R-1a) *трет*-Бутиловый эфир *цис*-4-(пирролидин-1-ил)циклогексанкарбамидокислоты



45 Раствор *трет*-бутилового эфира *цис*-4-
аминоциклогексанкарбамидокислоты (10 г, 46 ммоль) и 1,4-дибромбутана (12,1
г, 56 ммоль) в 400 мл ДМФ смешивают с 25 г гидрокарбоната калия и
50 перемешивают в течение 24 ч при КТ. После этого реакцию смесь

концентрируют, остаток растворяют в диэтиловом эфире и промывают водой. Органическую фазу сушат и концентрируют в вакууме. Выход: 12 г.

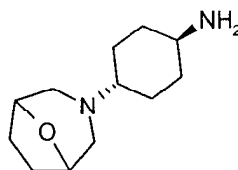
R-1b) *трет*-Бутиловый эфир N-метил-*цис*-4-(пирролидин-1-ил)циклогексанкарбамидокислоты



Соединение R-1a (5 г, 18 ммоль) растворяют в 20 мл N,N-диметилацетамида и при 37°C добавляют к суспензии гидрида натрия (60%-ной в парафиновом масле, 0,8 г, 20 ммоль) в 20 мл N,N-диметилацетамида таким образом, чтобы температура не поднималась выше 48°C. По завершении пенообразования добавляют метилиодид (2,9 г, 20 ммоль) и перемешивают в течение 10 мин при КТ. Затем реакционную смесь смешивают с этилацетатом и промывают водой. После этого органическую фазу смешивают с щавелевой кислотой и промывают этилацетатом. Затем подщелачивают гидрокарбонатом калия и экстрагируют этилацетатом. Органические фазы концентрируют и без дополнительной очистки используют в реакции на следующей стадии. Выход: 1,4 г.

Соединение R-1b (1,4 г, 5 ммоль) растворяют в 50 мл дихлорметана, смешивают с 25 мл трифторуксусной кислоты и в течение 4 ч перемешивают при КТ. После концентрирования реакционной смеси требуемый продукт осаждают обработкой соляной кислотой (1н. в диэтиловом эфире) в виде дигидрохлорида. Выход: 1 г.

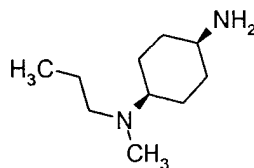
R-2) *транс*-1-амино-4-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил)циклогексан



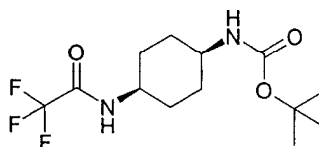
К раствору 2,5-бис-(*n*-тозилоксиметил)тетрагидрофурана (44 г, 0,1 моля) в 440 мл толуола последовательно добавляют триэтиламин (21 г, 0,21 моля), бензиловый эфир *транс*-4-аминоциклогексилкарбамидокислоты (24,8 г, 0,1 моля), а также каталитическое количество ДМАП. Затем реакционную смесь в течение 6 дней кипятят с обратным холодильником. После охлаждения органическую фазу декантированием отделяют от нерастворимой смолы и

остаток очищают хроматографией. Полученный таким путем промежуточный продукт в автоклаве суспендируют в 300 мл метанола и смешивают с 37 мл соляной кислоты (бн. в изопропанол), а также с 6 г палладия на активированном угле. Затем реакционную смесь в течение 15 ч перемешивают при КТ в атмосфере водорода (50 бар). После фильтрации через Celite® фильтрат концентрируют, растворяют в горячем этилацетате и смешивают с 37 мл соляной кислоты (бн. в изопропанол). При охлаждении в осадок выпадает требуемый продукт в виде гидрохлорида, который отфильтровывают и сушат.

R-3) 1-амино-4-(метилпропиламино)циклогексан

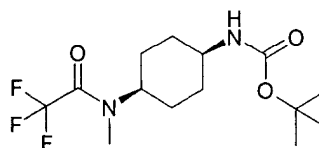


R-3a) трет-Бутиловый эфир цис-4-(2,2,2-трифторацетиламино)циклогексанкарбаминокислоты



Раствор трет-бутилового эфира цис-4-аминоциклогексанкарбаминокислоты (22,1 г, 103 ммоль) и метилтрифторацетата (11 мл, 110 ммоль) в 110 мл метанола перемешивают в течение 4 ч при КТ. После охлаждения реакционной смеси до 0°C осадок отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром и сушат. Выход: 17,6 г.

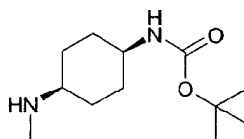
R-3b) трет-Бутиловый эфир цис-4-метил-(2,2,2-трифторацетил)аминоциклогексанкарбаминокислоты



Суспензию соединения R-3a (8,3 г, 27 ммоль) в 100 мл N,N-диметилацетамида при КТ смешивают в атмосфере азота с гидридом натрия (60%-ным в парафиновом масле, 1,3 г, 32 ммоль). Через 20 мин добавляют метилиодид (4,5 г, 32 ммоль) и перемешивают в течение 15 ч при КТ. После гидролиза 800 мл смеси воды со льдом осадок отфильтровывают и промывают

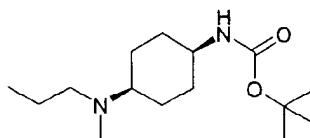
водой, а также петролейным эфиром. Остаток перекристаллизовывают из смеси 200 мл диизопропилового эфира и 10 мл ацетонитрила. Выход: 11 г.

R-3c) *трет*-Бутиловый эфир *цис*-4-метиламиноциклогексанкарбамидо-
кислоты



Для отщепления трифторацетатной группы соединение R-3b (39,7 г, 123 ммоль) смешивают в 536 мл метанола с 117 мл раствора едкого натра (2н.) и перемешивают в течение 5 ч при КТ. Затем реакционную смесь концентрируют и экстрагируют водой и этилацетатом путем встряхивания. Органическую фазу сушат, фильтруют и концентрируют в вакууме. Выход: 28,4 г.

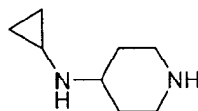
R-3d) *трет*-Бутиловый эфир *цис*-4-(метилпропиламино)циклогексан-
карбамидокислоты



К раствору соединения R-3c (2 г, 8,8 ммоль) в 5 мл ацетонитрила добавляют триэтиламин (0,98 г, 9,7 ммоль) и *n*-пропилбромид (1,2 г, 9,7 ммоль) и в течение 3 ч перемешивают в трубке для проведения реакций под давлением при 60°C. Затем реакционную смесь концентрируют и экстрагируют водой и этилацетатом путем встряхивания. Выход: 1 г.

Защитную ВОС-группу отщепляют аналогично тому, как это описано для соединения R-1, с использованием соединения R-3d (1 г, 3,7 ммоль), 20 мл трифторуксусной кислоты и 20 мл дихлорметана. Выход: 0,6 г.

R-4) Циклопропилпиперидин-4-иламин

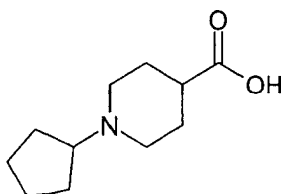


Раствор 1-*трет*-бутоксикарбонилпиперидин-4-она (1 г, 5 ммоль) и циклопропиламина (352 мкл) в 15 мл 1,2-дихлорэтана перемешивают в течение 20 мин при КТ и затем смешивают с *трис*-ацетоксиборогидридом натрия (1,6 г, 7 ммоль) и 0,3 мл уксусной кислоты. После 15-часового перемешивания при КТ реакционную смесь гидролизуют насыщенным раствором гидрокарбоната натрия

и дважды экстрагируют дихлорметаном порциями по 50 мл. Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушат, фильтруют и концентрируют. Остаток растворяют в 4 мл диэтилового эфира и смешивают с 8 мл соляной кислоты (4н. в диоксане). После 15-часового перемешивания при КТ осадок отфильтровывают и промывают диэтиловым эфиром. Таким путем получают требуемый продукт в виде гидрохлорида.

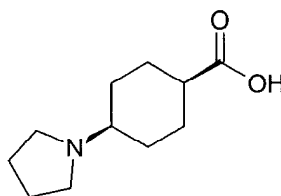
Выход: 0,96 г.

R-5) 1-циклопентилпиперидин-4-карбоновая кислота



К раствору этилового эфира пиперидин-4-карбоновой кислоты (22,9 г, 145 ммоль) и цикlopentanона (13,5 г, 160 ммоль) в 400 мл ТГФ добавляют каталитическое количество *n*-толуолсульфоновой кислоты (750 мг) и 12,5 мл ледяной уксусной кислоты. После 30-минутного перемешивания при КТ порциями добавляют триацетоксиборогидрид натрия (42 г, 190 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивают в течение 15 ч при КТ и после концентрирования экстрагируют раствором карбоната натрия и дихлорметаном путем встряхивания. Органическую фазу сушат, фильтруют и концентрируют. Выход: 32 г этилового эфира 1-циклопентилпиперидин-4-карбоновой кислоты. После этого промежуточное соединение (1 г, 4,4 ммоль) в 10 мл EtOH омыляют обработкой 10 мл раствора NaOH (5н.) в течение 15 ч при 80°C. После охлаждения реакционную смесь подкисляют и образовавшийся осадок отфильтровывают.

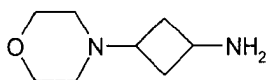
R-6) *цис*-4-(пирролидин-1-ил)циклогексанкарбоновая кислота



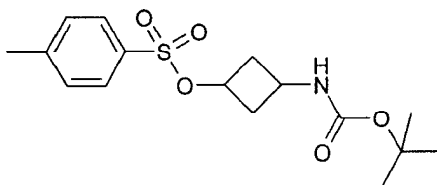
Раствор гидрохлорида метилового эфира *цис*-4-аминоциклогексанкарбоновой кислоты (4 г, 21 ммоль) в 32 мл ДМФ смешивают с 1,4-дихлорбутаном (2,3 мл, 21 ммоль), карбонатом калия (12,6 г, 91 ммоль) и иодидом калия (400 мг) и перемешивают сначала в течение 6 ч при 100°C, а

затем в течение 3 дней при КТ. После этого реакционную смесь разбавляют 200 мл воды, нейтрализуют ледяной уксусной кислотой, насыщают хлоридом натрия и экстрагируют дихлорметаном. Органические фазы сушат, фильтруют и концентрируют. Выход: 3,8 г метилового эфира *цис*-4-(пирролидин-1-ил)циклогексанкарбоновой кислоты. Затем промежуточный продукт в течение 15 ч перемешивают при КТ в 10 мл метанола с 25 мл раствора едкого натра (1н.). После удаления метанола в вакууме значение pH реакционной смеси добавлением соляной кислоты устанавливают на 6 и реакционную смесь концентрируют далее. Остаток растворяют в метаноле и очищают путем фильтрации через силикагель. Выход: 3,5 г.

R-7) 3-морфолин-4-илциклобутиламин

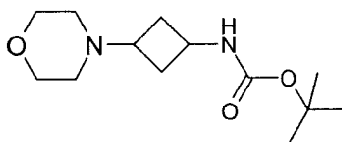


R-7a) (3-*трет*-бутоксикарбониламиноциклобутиловый) эфир толуол-4-сульфоновой кислоты



Раствор 3-*трет*-бутоксикарбониламиноциклобутанола (18,7 г, 0,1 моля) и триэтиламина (12,1 г, 0,12 моля) в 500 мл хлороформа при 0°C по каплям добавляют к раствору хлорангидрида толуол-4-сульфоновой кислоты (20,5 г, 0,105 моля) в 150 мл хлороформа и затем нагревают до КТ. Органическую фазу последовательно промывают водой, разбавленной соляной кислотой, раствором гидрокарбоната натрия и вновь водой, после чего сушат, фильтруют и концентрируют.

R-7b) 1-морфолин-1-ил-3-*трет*-бутоксикарбониламиноциклобутан

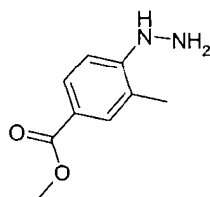


Соединение R-7a (34 г, 0,1 моля) растворяют в 750 мл морфолина, смешивают с каталитическим количеством ДМАП и в течение 3 ч перемешивают в атмосфере аргона при 100°C. После этого реакционную смесь концентрируют в

вакууме, упаривают совместно с 100 мл толуола и растворяют в 500 мл
этилацетата. Органическую фазу промывают насыщенным раствором
гидрокарбоната натрия, сушат, фильтруют и концентрируют, получая требуемое
соединение, которое без дополнительной очистки используют далее.

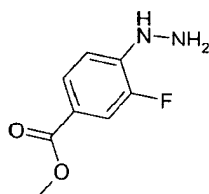
Соединение R-7b (25,6 г 0,1 моля) смешивают с 260 мл соляной кислоты
(2н.) и перемешивают в течение 2 ч при 40°C. После полного завершения
реакции реакционную смесь подщелачивают метанольным раствором аммиака,
фильтруют и концентрируют. Остаток затем перекристаллизовывают из этанола,
получая соединение R-7.

Н-1) Метилловый эфир 4-гидразино-3-метилбензойной кислоты



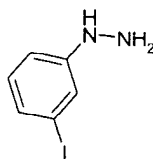
Метил-4-амино-3-метилбензоат (10 г, 61 ммоль) смешивают с 50 мл
концентрированной соляной кислоты и охлаждают до -15°C. Далее по каплям
добавляют раствор нитрита натрия (6,3 г, 91 ммоль) в 50 мл воды с такой
скоростью, чтобы температура не поднималась выше -5°C. После 4-часового
перемешивания при -10°C к суспензии по каплям добавляют раствор дигидрата
хлорида олова(II) в 50 мл концентрированной соляной кислоты, не допуская при
этом подъем реакционной температуры выше -5°C. Вязкотекучую суспензию
перемешивают в течение 15 ч при КТ, после чего ее значение pH добавлением
200 мл раствора едкого натра (10н.) устанавливают на 14. Затем реакционную
смесь фильтруют через кизельгур и Extrelut® (60 г) и промывают 2 л
хлороформа. Полученную органическую фазу промывают водой (дважды
порциями по 200 мл), сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме.
Остаток размешивают с 120 мл петролейного эфира и фильтруют. Выход: 6,3 г.

Н-2) Метилловый эфир 4-гидразино-3-фторбензойной кислоты



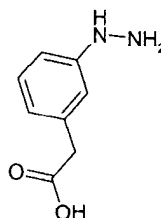
Аналогично методу получения соединения Н-1 исходя из метил-4-амино-3-фторбензоата (3,9 г, 23 ммоль), нитрита натрия (2,4 г, 34 ммоль) и дигидрата хлорида олова(II) (20,8 г, 92 ммоль) получают требуемое соединение. Выход: 3,4 г.

Н-3) 3-иодфенилгидразин



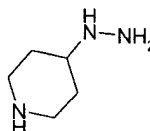
Аналогично методу получения соединения Н-1 исходя из 3-иоданилина (2,75 г, 22,8 ммоль), нитрита натрия (1,58 г, 22,8 ммоль) и дигидрата хлорида олова(II) (15,4 г, 68,5 ммоль) получают требуемое соединение в виде гидрохлорида. Выход: 3,55 г.

Н-4) 3-гидразинофенилуксусная кислота



Аналогично методу получения соединения Н-1 исходя из 3-аминофенилуксусной кислоты (2 г, 13,2 ммоль), нитрита натрия (0,91 г, 13,2 ммоль) и дигидрата хлорида олова(II) (6,1 г, 26,4 ммоль) получают требуемое соединение.

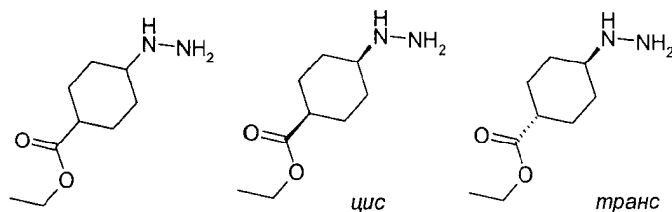
Н-5) Пиперидин-4-илгидразин



4-оксопиперидин-1-трет-бутилоксикарбонил (500 мг, 2,5 ммоль) в атмосфере аргона растворяют в гексане и смешивают с трет-бутилкарбазатом (332 мг, 2,5 ммоль). После 20-минутного кипячения с обратным холодильником реакционную смесь охлаждают и образовавшийся осадок отфильтровывают. 4-(трет-бутоксикарбонилгидразино)пиперидин-1-трет-бутоксикарбонил (707 мг, 2,3 ммоль) смешивают с комплексом боран-ТГФ (1-молярным в ТГФ, 2,2 мл) и перемешивают в течение 1 ч при КТ. После этого требуемый продукт осаждают

обработкой 6 мл соляной кислоты (4н. в диоксане) в виде гидрохлорида и отфильтровывают.

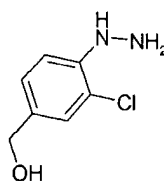
Н-6) Этиловый эфир 4-гидразиноциклогексанкарбоновой кислоты



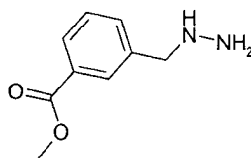
Аналогично методу получения соединения Н-5 исходя из этилового эфира 4-оксоциклогексанкарбоновой кислоты (4,5 г, 26,4 ммоль), *трет*-бутилкарбазата (3,5 г, 26,4 ммоль) и комплекса боран-ТГФ (1-молярного в ТГФ, 26,5 мл) получают требуемый продукт в виде смеси *цис*-/*транс*-изомеров, которую без дополнительной очистки используют далее либо разделяют хроматографией на силикагеле с использованием 0-33%-ного этилацетата в циклогексане.

Выход: *цис*-изомер: 2,2 г;
транс-изомер: 2,6 г.

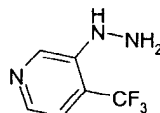
Н-7) 2-хлор-4-гидроксиметилфенилгидразин



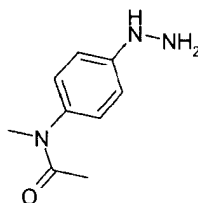
К раствору метилового эфира 3-хлор-4-гидразинобензойной кислоты (9,5 г, 47 ммоль) в 1 л толуола в атмосфере азота при -73°C по каплям добавляют диизобутилалюмогидрид (1-молярный в толуоле, 190 мл) с такой скоростью, чтобы температура не поднималась выше -70°C . Затем реакционную смесь в течение 30 мин перемешивают при -73°C и после этого нагревают до -5°C . После гидролиза 500 мл воды осадок отфильтровывают и промывают этилацетатом (пятикратно порциями по 500 мл). Органическую фазу концентрируют, остаток растворяют в небольшом количестве этилацетата, осаждают обработкой смесью петролейный эфир/диэтиловый эфир и твердое вещество отфильтровывают. Полученное таким путем твердое вещество очищают хроматографией на силикагеле с использованием смеси циклогексан/этилацетат. Выход: 2,9 г.

Н-8) Метилловый эфир 3-гидразинометилбензойной кислоты

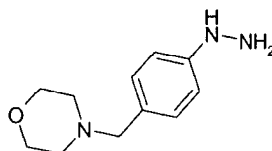
Раствор 3 г метилового эфира 3-бромметилбензойной кислоты (13 ммоль),
2,6 г *трет*-бутоксикарбонилгидразина (19 ммоль) и 3,1 г карбоната калия (23
ммоль) в 30 мл ДМФ перемешивают в течение 24 ч при КТ. После добавления
воды реакционную смесь экстрагируют дихлорметаном. Органическую фазу
сушат, фильтруют и концентрируют и остаток очищают хроматографией. После
этого обработкой 30 мл соляной кислоты (4-молярной в диоксане) отщепляют
защитную ВОС-группу. Выход: 1,25 г.

Н-9) (4-трифторметилпиридин-3-ил)гидразин

Аналогично методу получения соединения Н-1 исходя из 3-амино-4-
трифторметилпиридина (5,1 г, 31 ммоль), нитрита натрия (2,2 г, 31 ммоль) и
дигидрата хлорида олова(II) (21,6 г, 94 ммоль) получают требуемое соединение.
Выход: 3,8 г.

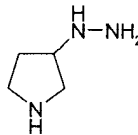
Н-10) N-(4-гидразинофенил)-N-метилацетамид

Аналогично методу получения соединения Н-1 исходя из N-(4-
аминофенил)-N-метилацетамида (0,4 г, 2,4 ммоль), нитрита натрия (0,2 г, 2,7
ммоль) и дигидрата хлорида олова(II) (1,6 г, 7,3 ммоль) получают требуемое
соединение. Выход: 0,2 г.

Н-11) (4-морфолин-4-илметилфенил)гидразин

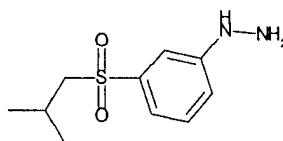
Аналогично методу получения соединения Н-1 исходя из 4-морфолин-4-илметилфениламина (1,1 г, 5 ммоль), нитрита натрия (0,3 г, 5 ммоль) и дигидрата хлорида олова(II) (5,8 г, 25 ммоль) получают требуемое соединение. Выход: 0,3 г.

Н-12) пирролидин-3-илгидразин



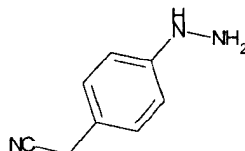
Аналогично методу получения соединения Н-5 исходя из *трет*-бутилового эфира 3-оксопирролидин-1-карбоновой кислоты получают требуемое соединение в виде гидрохлорида.

Н-13) [3-(2-метилпропан-1-сульфонил)фенил]гидразин



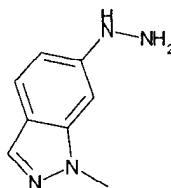
Аналогично методу получения соединения Н-1 исходя из 3-(2-метилпропан-1-сульфонил)фениламина (1,5 г, 7 ммоль), получаемого аналогично известным из литературы методам (А. Courtin, Helv. Chim. Acta, 64, 1981, с. 1849), нитрита натрия (0,5 г, 7 ммоль) и дигидрата хлорида олова(II) (4,9 г, 21 ммоль) получают требуемое соединение в виде гидрохлорида. Выход: 1,8 г.

Н-14) 4-гидразинофенилацетонитрил



Аналогично методу получения соединения Н-1 исходя из 4-аминофенилацетонитрила (5 г 37,8 ммоль), нитрита натрия (2,6 г, 37,4 ммоль) и дигидрата хлорида олова(II) (25,8 г, 112 ммоль) получают требуемое соединение в виде гидрохлорида. Выход: 5,4 г.

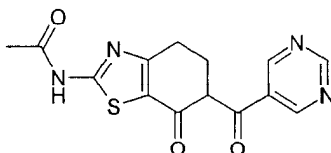
Н-15) (1-метил-1H-индазол-5-ил)гидразин



Аналогично методу получения соединения Н-1 исходя из 1-метил-1Н-индазол-5-иламина (0,9 г, 6 ммоль), нитрита натрия (0,44 г, 6,4 ммоль) и дигидрата хлорида олова(II) (2,8 г, 12,6 ммоль) получают требуемое соединение в виде гидрохлорида. Выход: 1,2 г.

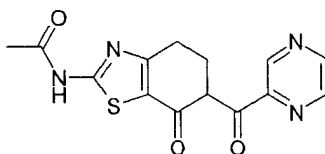
Синтез промежуточных соединений

Z-1) N-[7-оксо-6-(пиримидин-5-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензотиазол-2-ил]ацетамид



Раствор 10 г (48 ммоль) соединения Z-6 в 1 л ТГФ охлаждают до -40°C и по каплям смешивают с 143 мл (143 ммоль) Li-ГМДС (1н. в ТГФ) с такой скоростью, чтобы температура не поднималась выше -20°C . После выдержки в течение 3,5 ч при температуре в пределах от -40 до -20°C к суспензии добавляют гидрохлорид пиримидин-5-карбонилхлорида (10,2 г, 57 ммоль) и перемешивают в течение 16 ч при КТ. После этого к прозрачной реакционной смеси добавляют 200 мл соляной кислоты (1н. в Et_2O), что сопровождается выпадением осадка. Суспензию смешивают с 300 мл фосфатного буфера и после отделения органической фазы экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фазы сушат над сульфатом магния и упаривают досуха. Остаток кристаллизуют из ацетонитрила. Выход: 13,2 г. Сырой продукт без дополнительной очистки используют на последующих стадиях синтеза.

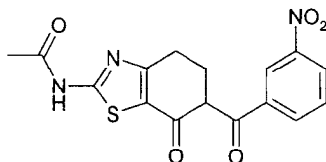
Z-3) N-[7-оксо-6-(пиразин-2-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензотиазол-2-ил]ацетамид



К суспензии 8,1 г (143 ммоль) метилата натрия в 100 мл ДМФ порциями добавляют 10 г (48 ммоль) соединения Z-6 с такой скоростью, чтобы температура не поднималась выше 30°C . После 1-часового перемешивания при КТ реакционную смесь нагревают до 55°C и смешивают с раствором 10 г (72 ммоль) метилпиразин-2-карбоксилата в 40 мл бензола. Далее раствор перемешивают еще в течение 3 ч при 55°C , а затем в течение 15 ч при КТ, после

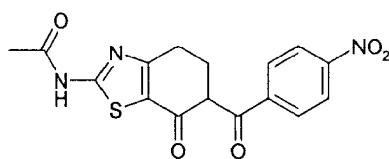
чего значение pH добавлением соляной кислоты (4н. в диоксане) устанавливают на 3. После гидролиза фосфатным буфером реакционную смесь экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фазы сушат и концентрируют в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из смеси диэтиловый эфир/петролейный эфир. Выход: 8,7 г.

Z-4) N-[6-(3-нитробензоил)-7-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензотиазол-2-ил]ацетамид



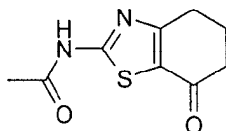
Аналогично методу получения промежуточного соединения Z-1 из 2,5 г (12 ммоль) соединения Z-6, 4,2 г (22 ммоль) 3-нитробензоилхлорида и 36 мл (36 ммоль) Li-ГМДС (1н. в ТГФ) получают 5,2 г соединения Z-4. Сырой продукт без дополнительной очистки используют на последующих стадиях синтеза.

Z-5) N-[6-(4-нитробензоил)-7-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензотиазол-2-ил]ацетамид



Аналогично методу получения промежуточного соединения Z-1 из 1 г (4,8 ммоль) соединения Z-6, 1,2 г (6,2 ммоль) 4-нитробензоилхлорида и 14,6 мл (14,6 ммоль) Li-ГМДС (1н. в ТГФ) получают 2,2 г соединения Z-5. Сырой продукт без дополнительной очистки используют на последующих стадиях синтеза.

Z-6) N-(7-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензотиазол-2-ил)ацетамид



а) 112 г (1 моль) 1,3-циклогександиона суспендируют в 700 мл смеси воды со льдом и в течение 45 мин при 0°C по каплям добавляют 51,6 мл (1 моль) брома. Затем суспензию перемешивают в течение 3,5 ч при температуре максимум 10°C. После этого твердое вещество отделяют вакуум-фильтрацией, размешивают его в 800 мл воды, твердое вещество отделяют вакуум-фильтрацией, промывают его 3 л воды и сушат. Полученное таким путем

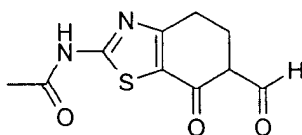
твердое вещество перекристаллизовывают из этанола. Выход: 37 г (соединения Z-6a).

б) 15,5 г (0,2 моля) тиомочевины при комнатной температуре добавляют в 200 мл этанола. К полученной суспензии порциями добавляют 37,1 г (0,2 моля) соединения Z-6a, после чего промывают 60 мл этанола. Постепенно образующийся раствор в течение 2 ч перемешивают при кипячении с обратным холодильником и затем упаривают. Остаток экстрагируют водой и диэтиловым эфиром и водную фазу подщелачивают раствором карбоната натрия. Образовавшееся при этом твердое вещество отделяют вакуум-фильтрацией, промывают водой, после чего размешивают в метаноле и упаривают досуха. Выход: 22 г (соединения Z-6b).

в) К 230 мл (2,4 моля) уксусного ангидрида при комнатной температуре добавляют 22 г (0,13 моля) соединения Z-6b и перемешивают в течение 3 ч при кипячении с обратным холодильником. При этом суспензия частично переходит в раствор. После охлаждения с помощью бани из смеси льда с поваренной солью твердое вещество отделяют вакуум-фильтрацией, дважды нагревают до кипения в ацетоне, используя его порциями по 150 мл, твердое вещество отделяют вакуум-фильтрацией и сушат. Выход: 25 г.

$t_{пл}$: 268-272°C.

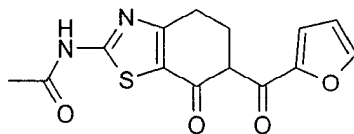
Z-7) N-(6-формил-7-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензотиазол-2-ил)ацетамид



20 г (0,37 моля) метилата натрия суспендируют в 50 мл диметилформамида и по каплям добавляют суспензию 21 г (0,1 моля) соединения Z-6 в 100 мл ДМФ. После этого перемешивают в течение 15 мин и затем охлаждают до 0°C. Далее по каплям добавляют смесь из 29,9 мл (0,37 моля) этилового эфира муравьиной кислоты и 60 мл бензола и реакционную смесь разбавляют 100 мл бензола. При постепенном выпадении осадка смесь перемешивают еще в течение 3,5 ч при 0°C. Затем суспензию гидролизуют 370 мл 1-молярной соляной кислоты и выпавшее при этом в осадок твердое вещество отделяют вакуум-фильтрацией. Две фазы маточного раствора разделяют и водную фазу экстрагируют дихлорметаном. Полученную из нее органическую фазу сушат и упаривают

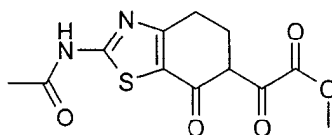
досуха. Полученное ранее твердое вещество и полученный при экстракции остаток перекристаллизовывают из ацетонитрила. Выход: 20 г.

Z-8) N-[6-(фуран-2-карбонил)-7-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензотиазол-2-ил]ацетамид



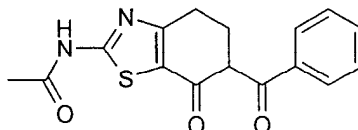
Аналогично методу получения соединения Z-7 из 2 г (10 ммоль) соединения Z-6, 1,6 г (30 ммоль) метилата натрия и 3,8 г (30 ммоль) метилового эфира 2-фуранкарбоновой кислоты получают 1,7 г соединения Z-8. $t_{пл}$: 255-256°C.

Z-10) Метилый эфир (2-ацетиламино-7-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензотиазол-6-ил)оксоуксусной кислоты



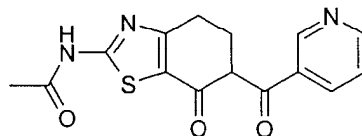
Аналогично методу получения соединения Z-7 из 40 г (190 ммоль) соединения Z-6, 38 г (0,7 моля) метилата натрия и 84 г (0,7 моля) диметил оксалата получают 52 г соединения Z-10.

Z-11) N-(6-бензоил-7-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензотиазол-2-ил)ацетамид



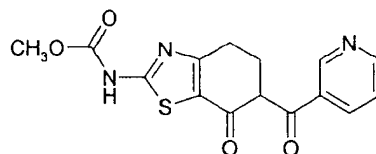
Аналогично методу получения соединения Z-7 из 10 г (50 ммоль) промежуточного соединения 1, 7,8 г (140 ммоль) метилата натрия и 17,9 мл (140 ммоль) метилового эфира бензойной кислоты получают 3,6 г соединения Z-11.

Z-12) N-[7-оксо-6-(пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензотиазол-2-ил]ацетамид



Аналогично методу получения соединения Z-7 из 4 г (19 ммоль) соединения Z-6, 3,9 г (57 ммоль) метилата натрия и 7,9 г (57 ммоль) метилового эфира никотиновой кислоты получают 3,1 г продукта Z-12.

Z-13) Метилловый эфир [7-оксо-6-(пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензотиазол-2-ил]карбамидокислоты



а) 2-амино-5,6-дигидро-4Н-бензотиазол-7-он

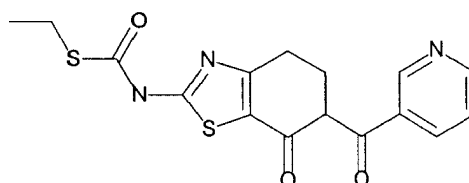
Суспензию 23 г соединения Z-6 (109 ммоль) в смеси из 300 мл соляной кислоты (4-молярной в диоксане) и 30 мл воды перемешивают в течение 15 ч при 60°C. После охлаждения до 0°C реакционную смесь подщелачивают 8н. раствором едкого натра (рН 10). Осадок отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром и без дополнительной очистки используют далее. Выход: 22,4 г.

б) Метилловый эфир (7-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензотиазол-2-ил)карбамидокислоты

К раствору 500 мг 2-амино-5,6-дигидро-4Н-бензотиазол-7-она (2,4 ммоль) в 5 мл пиридина добавляют 572 мкл метилхлорформиата (7,3 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивают в течение 15 ч при 50°C, после чего разбавляют этилацетатом и по два раза экстрагируют водой и холодной 1н. соляной кислотой путем встряхивания. Органическую фазу сушат и концентрируют. Выход: 290 мг.

в) Аналогично методу получения соединения Z-1 из 340 мг метилового эфира 7-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензотиазол-2-ил)карбамидокислоты (1,5 ммоль), 4,7 мл Li-ГМДС (1н. в ТГФ) и 520 мг имидазол-1-илпиридин-3-илметанона (3 ммоль) в 30 мл ТГФ получают требуемое соединение. Выход: 480 мг.

Z-14) Этиловый эфир [7-оксо-6-(пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензотиазол-2-ил]тиокарбамидокислоты

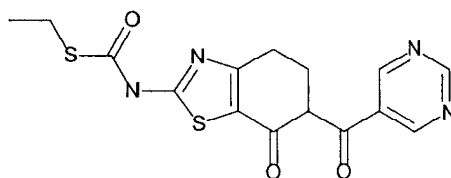


а) Этиловый эфир (7-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензотиазол-2-ил)тиокарбамидокислоты

Аналогично методу получения соединения Z-13b исходя из 101 г 2-амино-5,6-дигидро-4Н-бензотиазол-7-она (602 ммоль) в 3,4 л пиридина и 75 г этилхлортиоформиата (602 ммоль) получают требуемый тиокарбамат. Выход: 84 г.

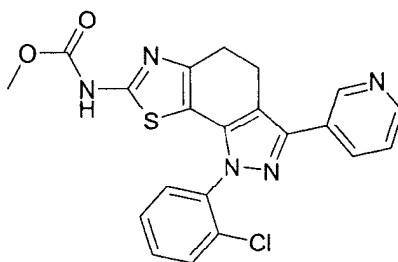
б) Аналогично методу получения соединения Z-1 из 17 г этилового эфира (7-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензотиазол-2-ил)тиокарбамидокислоты (67 ммоль), 200 мл Li-ГМДС (1н. в ТГФ) и 23 г имидазол-1-илпиридин-3-илметанона (133 ммоль) в 400 мл ТГФ получают требуемое соединение. Выход: 18 г.

Z-15) Этиловый эфир [7-оксо-6-(пиридин-5-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензотиазол-2-ил]тиокарбамидокислоты



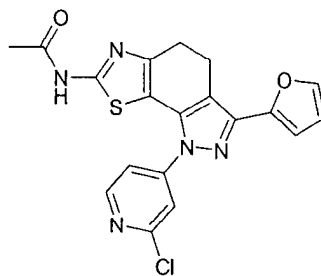
Аналогично методу получения соединения Z-1 из 12 г этилового эфира (7-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензотиазол-2-ил)тиокарбамидокислоты (соединение Z-14a, 46 ммоль), 140 мл Li-ГМДС (1н. в ТГФ) и 12 г имидазол-1-илпиридин-5-илметанона (56 ммоль) в 300 мл ТГФ получают требуемое соединение. Выход: 13 г.

I-1) 4-(7-ацетиламино-4,5-дигидропиразоло[3',4':3,4]бенз[1,2-d]тиазол-1-ил)-3-хлорбензойная кислота



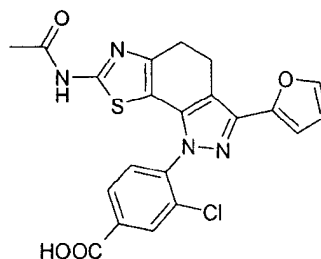
Суспензию соединения Z-13 (480 мг, 1,5 ммоль) и гидрохлорида 2-хлорфенилгидразина (267 мг, 1,5 ммоль) в 10 мл ледяной уксусной кислоты перемешивают в течение 4 ч при 100°C. После этого реакционную смесь разбавляют 500 мл воды и осадок отфильтровывают. Выход: 116 мг.

I-3) N-[1-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-фуран-2-ил-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3',4':3,4]бенз[1,2-*d*]тиазол-7-ил]ацетамид



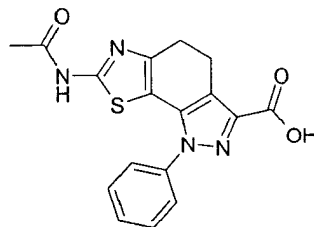
Аналогично методу получения соединения I-1 исходя из соединения Z-8 (1,5 г, 5 ммоль) и гидрохлорида 2-хлорпиридин-4-илгидразина в 25 мл ледяной уксусной кислоты получают требуемый продукт. Выход: 1,6 г.

I-4) 4-(7-ацетиламино-3-фуран-2-ил-4,5-дигидропиразоло[3',4':3,4]бенз[1,2-*d*]тиазол-1-ил)-3-хлорбензойная кислота



Аналогично методу получения соединения I-1 соединение Z-8 (12 г, 35 ммоль) и метиловый эфир 3-хлор-4-гидразинобензойной кислоты (8,5 г, 35 ммоль) в 80 мл ледяной уксусной кислоты перемешивают в течение 4 дней при КТ. Полученный после осаждения в смеси воды со льдом метиловый эфир (1,1 г) затем омыляют гидроксидом лития (178 мг в 15 мл диоксана). Подкислением 2н. соляной кислотой получают требуемый продукт в виде твердого вещества. Выход: 0,8 г.

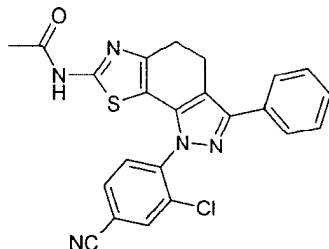
I-6) 7-ацетиламино-1-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3',4':3,4]бенз[1,2-*d*]тиазол-3-карбоновая кислота



Аналогично методу получения соединения I-1 из 30 г (0,1 моля) соединения Z-10 и 10,3 мл (0,1 моля) фенилгидразина получают 27 г продукта ($t_{пл}$: 298-

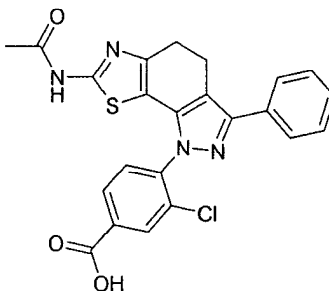
300°C). 0,1 г (0,3 ммоль) этого продукта суспендируют в 12 мл смеси метанол/вода (в соотношении 1:1) и смешивают с 0,4 мл 10%-ного раствора гидроксида калия. Через 1,5 ч реакционную смесь концентрируют и раствор подкисляют разбавленной соляной кислотой. Образовавшийся осадок перекристаллизовывают из ацетонитрила. Выход: 0,1 г ($t_{пл}$: >300°C).

I-8) 4-(7-ацетиламино-3-фенил-4,5-дигидропиразоло[3',4':3,4]бенз[1,2-d]тиазол-1-ил)-3-хлорбензонитрил



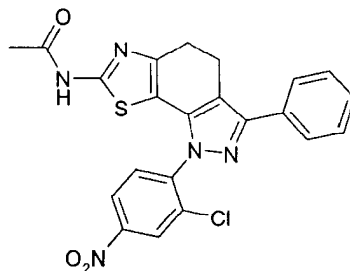
Аналогично методу получения соединения I-1 исходя из соединения Z-11 (10 г, 12,7 ммоль) и 3-хлор-4-гидразинобензонитрила (4,5 г, 26,8 ммоль) в 50 мл ледяной уксусной кислоты получают требуемый продукт. Выход: 1,6 г.

I-9) 4-(7-ацетиламино-3-фенил-4,5-дигидропиразоло[3',4':3,4]бенз[1,2-d]тиазол-1-ил)-3-хлорбензойная кислота



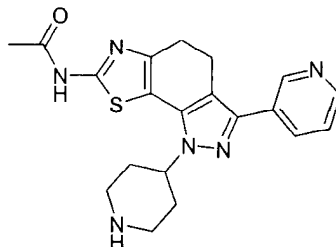
Аналогично методу получения соединения I-4 исходя из соединения Z-11 (2,3 г, 7,1 ммоль) и метилового эфира 3-хлор-4-гидразинобензойной кислоты (1,8 г, 8,5 ммоль) получают требуемое соединение. Выход: 0,36 г.

I-10) N-[1-(2-хлор-4-нитрофенил)-3-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразоло[3',4':3,4]бенз[1,2-d]тиазол-7-ил]ацетамид



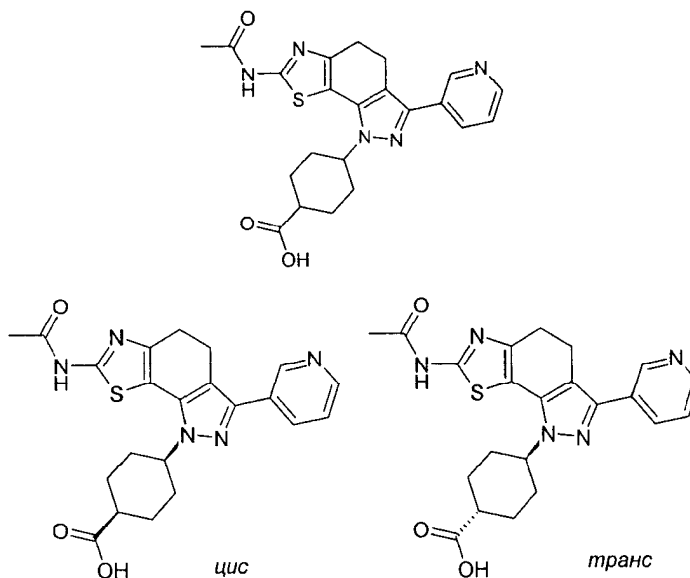
Аналогично методу получения соединения I-1 исходя из соединения Z-11 (7,5 г, 13,1 ммоль) и 3-хлор-4-гидразинонитробензола (3,2 г, 14,4 ммоль) в 100 мл ледяной уксусной кислоты получают требуемый продукт. Выход: 1,1 г.

I-11) N-(1-пиперидин-4-ил-3-пиридин-3-ил-4,5-дигидро-1H-пиразоло[3',4':3,4]бенз[1,2-d]тиазол-7-ил)ацетамид



Аналогично методу получения соединения I-1 соединение Z-12 (2,5 г, 7,9 ммоль) и соединение H-5 (1,2 г, 7,9 ммоль) в 50 мл ледяной уксусной кислоты перемешивают в течение 15 ч при 60°C. Затем смесь сливают в смесь воды со льдом и подщелачивают 1н. раствором едкого натра (pH 12). Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат в вакууме при 40°C. Выход: 2 г.

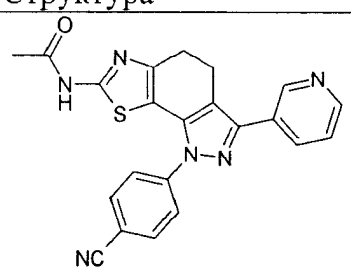
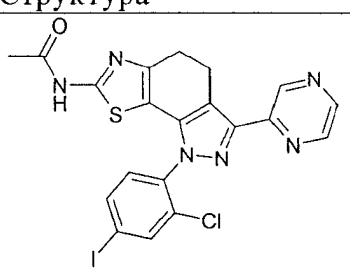
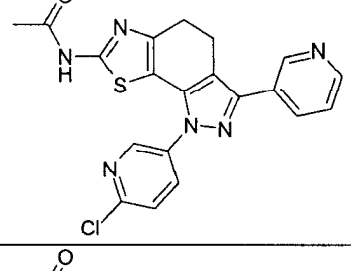
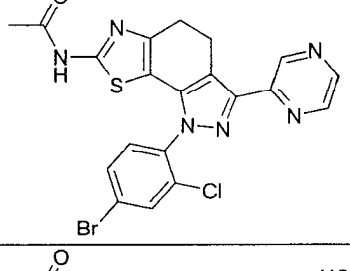
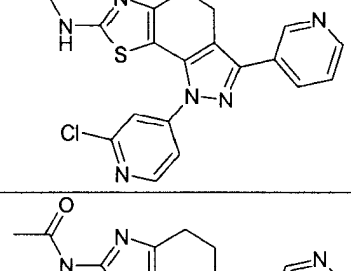
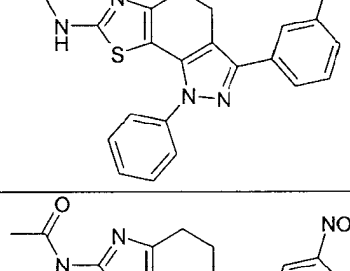
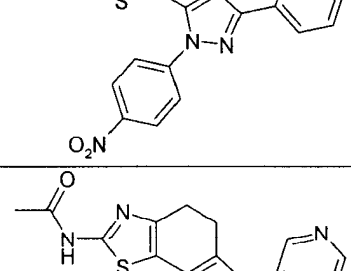
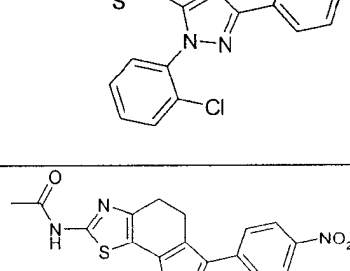
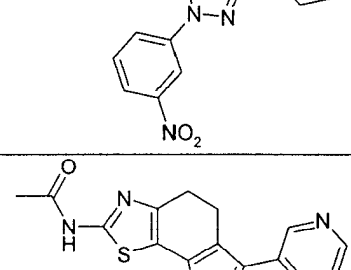
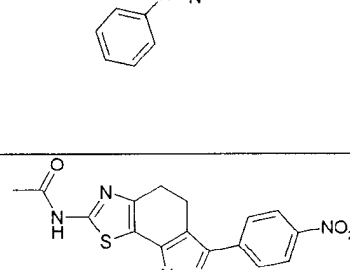
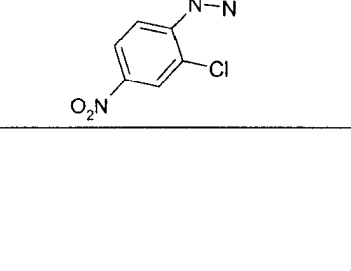
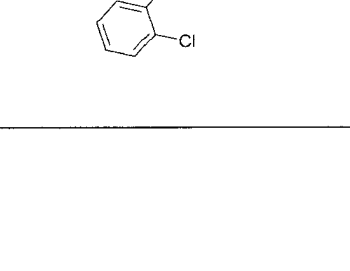
I-12) 4-(7-ацетиламино-3-пиридин-3-ил-4,5-дигидропиразоло[3',4':3,4]бенз[1,2-d]тиазол-1-ил)циклогексанкарбоновая кислота



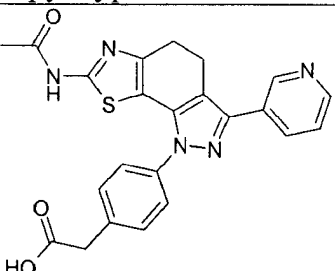
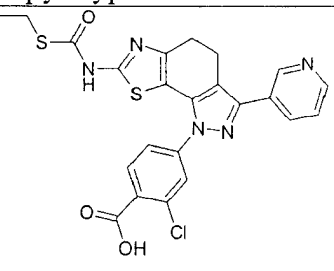
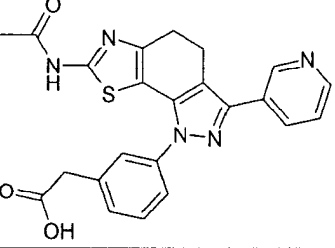
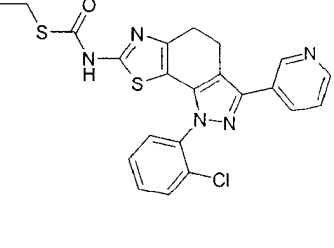
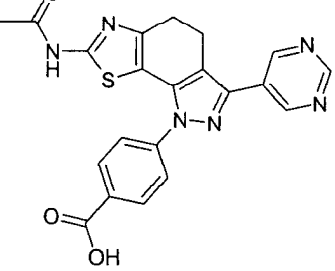
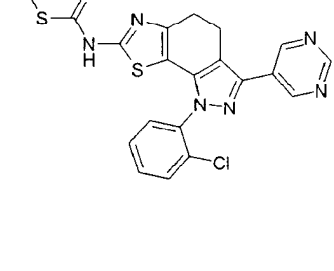
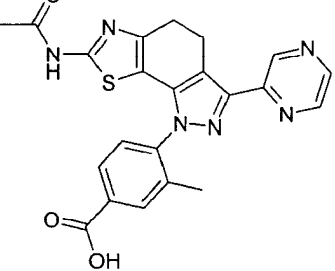
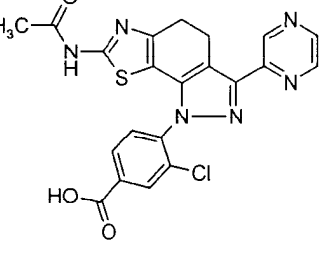
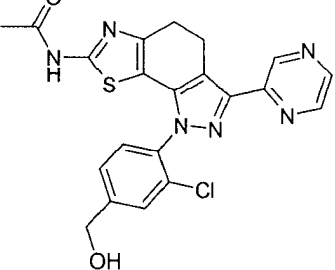
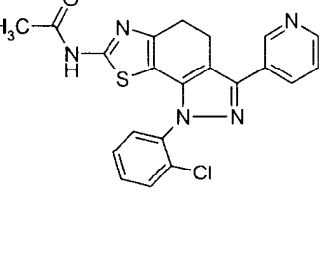
Аналогично методу получения соединения I-4 исходя из соединения Z-12 (1,9 г, 5,8 ммоль) и соединения H-6 (1,3 г, 5,8 ммоль) получают требуемое соединение. Выход: 0,78 г.

Применяя соединение Н-6 в виде его чистых *цис*- или *транс*-изомеров, получают соответствующие *цис*- или *транс*-соединения.

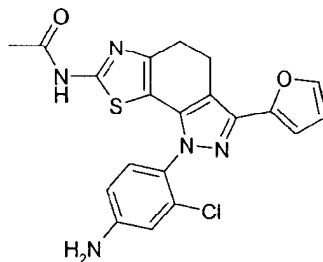
Аналогично описанным выше методам синтеза получают также следующие промежуточные соединения:

| № | Эдукт | Структура | № | Эдукт | Структура |
|------|-------|---|------|-------|---|
| I-13 | Z-12 |  | I-30 | Z-3 |  |
| I-14 | Z-12 |  | I-31 | Z-3 |  |
| I-15 | Z-12 |  | I-32 | Z-4 |  |
| I-16 | Z-12 |  | I-33 | Z-4 |  |
| I-17 | Z-12 |  | I-34 | Z-5 |  |
| I-18 | Z-12 |  | I-35 | Z-5 |  |

| № | Эдукт | Структура | № | Эдукт | Структура |
|------|-------------|-----------|------|--------------|-----------|
| I-19 | Z-12 | | I-36 | Z-12 | |
| I-20 | Z-12 | | I-37 | Z-11 | |
| I-21 | Z-12 | | I-38 | Z-11 | |
| I-22 | Z-12 | | I-39 | Z-12 | |
| I-23 | Z-12 H-2 | | I-40 | Z-12 H-12 | |
| I-24 | Z-12 H-3 | | I-41 | Z-14 | |

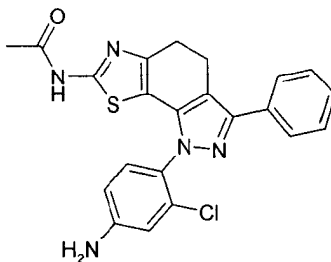
| № | Эдукт | Структура | № | Эдукт | Структура |
|------|-------------|---|------|-------|---|
| I-25 | Z-12 |  | I-42 | Z-14 |  |
| I-26 | Z-12 H-4 |  | I-43 | Z-14 |  |
| I-27 | Z-1 |  | I-44 | Z-15 |  |
| I-28 | Z-3 H-1 |  | I-45 | Z-3 |  |
| I-29 | Z-3 H-7 |  | I-46 | Z-12 |  |

II-1) N-[1-(4-амино-2-хлорфенил)-3-фуран-2-ил-4,5-дигидро-1H-пиразоло[3',4':3,4]бенз[1,2-d]тиазол-7-ил]ацетамид



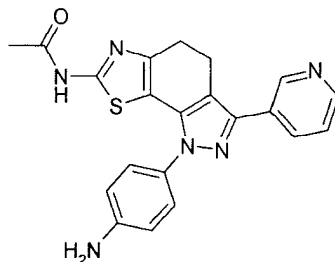
Раствор соединения I-4 (2,1 г, 4,6 ммоль) в 20 мл ДМФ смешивают с азидом дифенилового эфира фосфорной кислоты (1,1 мл, 5 ммоль) и 0,7 мл триэтиламина и перемешивают в течение 6 ч при 50°C. Далее к реакционной смеси добавляют *n*-толуолсульфоновую кислоту (1,5 г, 9,1 ммоль) и 3 мл воды и перемешивают в течение 39 ч при 50°C. После этого смесь сливают в 300 мл смеси воды со льдом и образовавшийся осадок отфильтровывают. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с использованием смеси дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 98:2:0,2. Выход: 0,6 г.

II-3) N-[1-(4-амино-2-хлорфенил)-3-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразоло[3',4':3,4]бенз[1,2-d]тиазол-7-ил]ацетамид



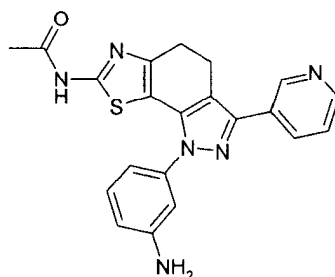
Раствор соединения I-10 (1,1 г, 2 ммоль) в 20 мл ледяной уксусной кислоты смешивают с порошковым железом (0,77 г, 13,8 ммоль) и перемешивают в течение 4 ч при 70°C. После фильтрации через кизельгур растворитель удаляют в вакууме и остаток очищают хроматографией на силикагеле с использованием смеси дихлорметан/метанол в соотношении 99:1. Выход: 0,8 г.

II-4) N-[1-(4-аминофенил)-3-пиридин-3-ил-4,5-дигидро-1H-пиразоло[3',4':3,4]бенз[1,2-d]тиазол-7-ил]ацетамид



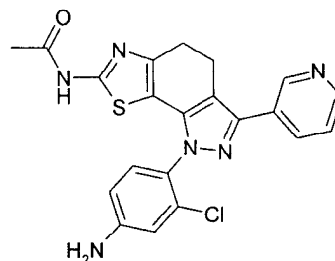
Аналогично методу получения соединения II-2 исходя из соединения I-16 (0,2 г, 0,5 ммоль) получают требуемый продукт. Выход: 0,14 г.

II-5) N-[1-(3-аминофенил)-3-пиридин-3-ил-4,5-дигидро-1H-пиразоло[3',4':3,4]бенз[1,2-d]тиазол-7-ил]ацетамид



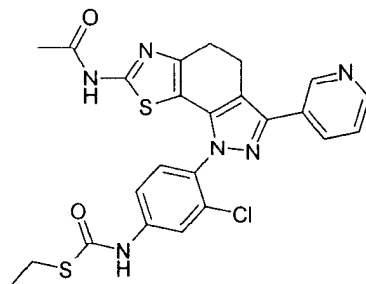
В 250-миллилитровом реакторе для гидрирования соединение I-17 (1,2 г, 2,8 ммоль) суспендируют в 150 мл метанола. Полученную суспензию смешивают с палладием (5%-ным на активированном угле, 120 мг) и перемешивают при КТ и при давлении водорода 50 фунтов/кв.дюйм. Через 18 ч и через 40 ч вновь добавляют по такому же количеству катализатора. По истечении еще 15 ч катализатор отфильтровывают и растворитель удаляют в вакууме. Выход 0,89 г.

II-6) N-[1-(4-амино-2-хлорфенил)-3-пиридин-3-ил-4,5-дигидро-1H-пиразоло[3',4':3,4]бенз[1,2-d]тиазол-7-ил]ацетамид



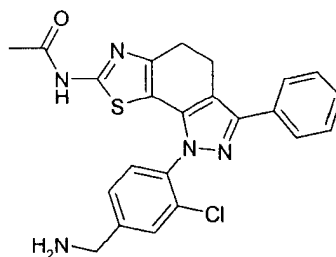
Аналогично методу получения соединения II-3 исходя из соединения I-18 (10 г, 21 ммоль) получают требуемый продукт. Выход: 8,4 г.

II-9) Этиловый эфир [4-(7-ацетиламино-3-фенил-4,5-дигидропиразоло[3',4':3,4]бенз[1,2-d]тиазол-1-ил)-3-хлорфенил]тиокарбамидокислоты



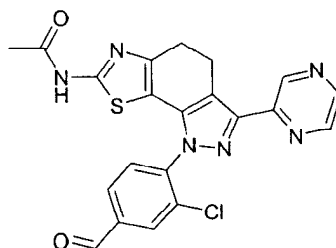
К раствору соединения II-6 (3 г, 5,8 ммоль) в 75 мл пиридина по каплям добавляют этилхлортиоформиат (0,7 мл) и перемешивают в течение 4 ч при КТ. После удаления пиридина на роторном испарителе остаток растворяют в воде и осадок отфильтровывают. Таким путем получают твердое вещество, которое в течение 15 ч сушат в вакууме при 60°C. Выход: 3 г.

II-10) N-[1-(4-аминометил-2-хлорфенил)-3-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразоло[3',4':3,4]бенз[1,2-d]тиазол-7-ил]ацетамид



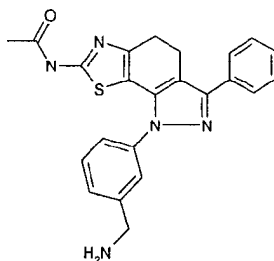
Раствор соединения I-8 (1,5 г, 3,3 ммоль) в 150 мл аммиачного метанола смешивают с 20 мг никеля Ренея и в течение 15 ч перемешивают в атмосфере водорода (3,5 бара) при КТ. Далее смесь растворяют в дихлорметане и фильтруют через силикагель. После удаления растворителя в вакууме остаток кристаллизуют из смеси диэтиловый эфир/петролейный эфир. Выход: 1,1 г.

II-11) N-[1-(2-хлор-4-формилфенил)-3-пиазин-2-ил-4,5-дигидро-1H-пиразоло[3',4':3,4]бенз[1,2-d]тиазол-7-ил]ацетамид



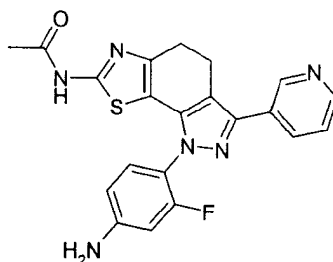
Раствор соединения I-29 (0,5 г, 1,1 ммоль) в 25 мл ацетона смешивают с 2 г диоксида марганца и в течение 3 ч кипятят с обратным холодильником. После этого реакционную смесь фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Выход 0,25 г.

II-12) N-[1-(3-аминометил)-3-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразоло[3',4':3,4]бенз[1,2-d]тиазол-7-ил]ацетамид



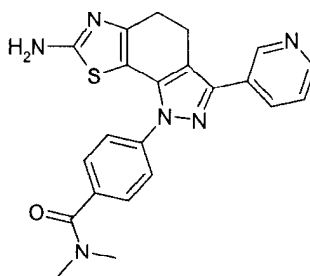
Аналогично методу получения соединения II-10 исходя из соединения I-38 (2,3 г, 5,6 ммоль) получают требуемый продукт. Выход: 1,4 г.

II-13) N-[1-(4-амино-2-фторфенил)-3-пиридин-3-ил-4,5-дигидро-1H-пиразоло[3',4':3,4]бенз[1,2-d]тиазол-7-ил]ацетамид



Аналогично методу получения соединения II-3 исходя из соединения I-39 (1 г, 2,2 ммоль) получают требуемый продукт. Выход: 1 г.

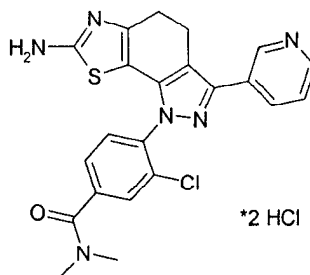
II-14) 4-(7-(4-амино-3-пиридин-3-ил-4,5-дигидропиразоло[3',4':3,4]бенз[1,2-d]тиазол-1-ил)-N,N-диметилбензамид



Раствор соединения I-20 (6,3 г, 14,5 ммоль) в 150 мл диоксана смешивают с 10 мл концентрированной соляной кислоты и 100 мл воды и в течение 6 ч кипятят с обратным холодильником. Затем прозрачный раствор перемешивают еще в течение 16 ч при 50°C и после этого досуха концентрируют в вакууме.

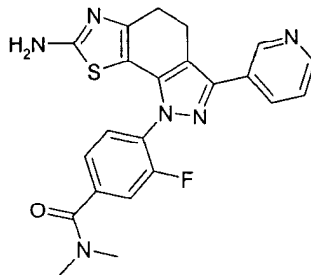
Продукт деацетилирования (6,6 г, 14 ммоль) растворяют в 150 мл ДМФ и смешивают с ТБТУ (5,1 г, 15 ммоль) и 10 мл триэтиламина. Затем реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при КТ, смешивают с гидрохлоридом диметиламина (1,25 г, 15 ммоль) и перемешивают еще в течение 6 ч при КТ. После гидролиза 1 л воды образовавшийся осадок отфильтровывают и сушат в вакууме. Выход: 5,5 г.

II-15) Дигидрохлорид 4-(7-амино-3-пиридин-3-ил-4,5-дигидропиразоло[3',4':3,4]бенз[1,2-*d*]тиазол-1-ил)-3-хлор-N,N-диметилбензамида



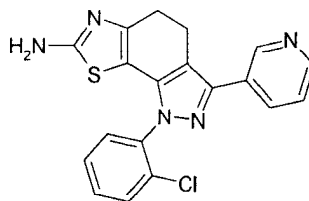
Раствор соединения из примера 2.180 (500 мг, 1 ммоль) смешивают с 5,5 мл соляной кислоты (4-молярной в диоксане) и 5,5 мл воды и нагревают до 80°C с выдержкой при этой температуре в течение 2,5 ч. Далее прозрачный раствор перемешивают еще в течение 15 ч при 70°C и затем досуха концентрируют в вакууме. Выход: 580 мг.

II-16) 4-(7-амино-3-пиридин-3-ил-4,5-дигидропиразоло[3',4':3,4]бенз[1,2-*d*]тиазол-1-ил)-3-фтор-N,N-диметилбензамид



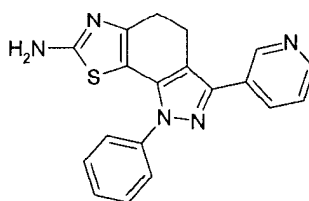
Раствор соединения из примера 2.182 (1,37 г, 2,9 ммоль) смешивают с 30 мл соляной кислоты (37%-ной) и 35 мл воды и нагревают до 50°C с выдержкой при этой температуре в течение 12 ч. После концентрирования в вакууме остаток растворяют в воде и смешивают с 4н. раствором едкого натра. Образовавшийся осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 1,1 г.

II-17) 1-(2-хлорфенил)-3-пиридин-3-ил-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3',4':3,4]бенз[1,2-*d*]тиазол-7-иламин



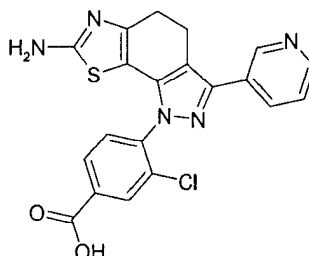
Аналогично методу получения соединения II-16 исходя из соединения I-46 (10,3 г, 24 ммоль) и 280 мл соляной кислоты (37%-ной) в 330 мл воды получают требуемый продукт. Выход: 7,6 г.

II-18) 1-фенил-3-пиридин-3-ил-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3',4':3,4]бенз[1,2-*d*]тиазол-7-иламин



Аналогично методу получения соединения II-16 исходя из соединения из примера 1.13 (7,7 г, 20 ммоль) и 50 мл соляной кислоты (37%-ной) в 30 мл воды получают требуемый продукт. Выход: 6,8 г.

II-19) 4-(7-амино-3-пиридин-3-ил-4,5-дигидропиразоло[3',4':3,4]бенз[1,2-*d*]тиазол-1-ил)-3-хлорбензойная кислота



Аналогично методу получения промежуточного соединения II-16 исходя из соединения из примера 1.21 (2,9 г, 5 ммоль) и 2 мл соляной кислоты (32%-ной) в смеси из 10 мл воды и 20 мл диоксана получают требуемый продукт. Выход: 2,7 г.

Аналитические методыМетод АМ1

| | | |
|----|----------------------|--|
| 5 | ВЭЖХ: | хроматограф Agilent 1100 Series, МС: 1100 Series LC/MSD (API-ES (± 3000 В, квадрупольный масс-анализатор, G1946D); режим: сканирование в режиме определения положительных ионов 100-1000, |
| 10 | | отрицательных ионов 100-1000 |
| | Колонка: | Waters; кат. № 186000594; XTerra MS C18, 2,5 мкм; 2,1×50 мм |
| 15 | Растворители: | А: H ₂ O, обессоленная, с добавкой 0,1% муравьиной кислоты |
| | | Б: ацетонитрил с чистотой для ВЭЖХ с добавкой 0,1% муравьиной кислоты |
| 20 | Обнаружение: | ширина пика >0,1 мин (2s); 190-450 нм УФ 254 нм (ширина полосы 8, reference off) УФ 230 нм (ширина полосы 8, reference off) |
| 25 | Нагнетание: | 1 мкл standard injection |
| | Скорость потока: | 0,6 мл/мин |
| | Температура колонки: | 35°C |
| 30 | Градиент нагнетания: | с 0,0-й по 0,5-ю мин: 5% растворителя Б с 0,5-й по 1,5-ю мин: 5% → 50% растворителя Б с 1,5-й по 4,0-ю мин: 50% → 95% растворителя Б |
| 35 | | с 4,0-й по 6,0-ю мин: 95% растворителя Б с 6,0-й по 6,5-ю мин: 95% → 5% растворителя Б 1,5 мин промывка 5% растворителя Б |

Метод АМ2

| | | |
|----|----------|---|
| 40 | ВЭЖХ: | хроматограф Agilent Series 1100 (G1379A/G1310A, переоборудованный на |
| 45 | | G1311A/G1313A/G1316A/G1948D/G1315B/G1946D), режим: сканирование в режиме определения положительных ионов 100-1000, отрицательных ионов 100-1000 |
| 50 | Колонка: | Agilent Zorbax SB-C8, 2,1×50 мм, 3,5 мкм |

| | | |
|----|----------------------|---|
| 5 | Растворители: | А: Н ₂ О, обессоленная, с добавкой 0,1% муравьиной кислоты Б: ацетонитрил с чистотой для ВЭЖХ с добавкой 0,1% муравьиной кислоты |
| 10 | Обнаружение: | ширина пика >0,1 мин (2s); 190-450 нм УФ 254 нм (ширина полосы 8, reference off) УФ 230 нм (ширина полосы 8, reference off) |
| | Нагнетание: | 2,5 мкл standard injection |
| | Скорость потока: | 0,6 мл/мин |
| 15 | Температура колонки: | 35°C |
| 20 | Градиент нагнетания: | с 0-й по 3,0-ю мин: 10% → 90% растворителя Б с 3,0-й по 4,0-ю мин: 90% растворителя Б с 4,0-й по 5,0-ю мин: 90% → 10% растворителя Б |
| | <u>Метод АМЗ</u> | |
| 25 | ВЭЖХ: | хроматограф Agilent Series 1100 (G1312A/G1315A/G1316A/G1367A) Agilent MSD SL, ESI, режим: сканирование в режиме определения положительных ионов 150-750 |
| | Колонка: | Agilent Zorbax SB-C8, 2,1×50 мм, 3,5 мкм |
| 35 | Растворители: | А: Н ₂ О, обессоленная, с добавкой 0,1% муравьиной кислоты Б: ацетонитрил с чистотой для ВЭЖХ с добавкой 0,1% муравьиной кислоты |
| 40 | Обнаружение: | ширина пика >0,01 мин (0,2s); 190-450 нм УФ 254 нм (ширина полосы 16, reference off) УФ 230 нм (ширина полосы 8, reference off) УФ 214 нм (ширина полосы 8, reference off) |
| | Нагнетание: | 3,0 мкл overlap injection |
| 45 | Скорость потока: | 1,1 мл/мин |
| | Температура колонки: | 45°C |
| 50 | Градиент нагнетания: | с 0-й по 1,75-ю мин: 15% → 95% растворителя Б с 1,75-й по 1,90-ю мин: 95% растворителя Б с 1,90-й по 1,92-ю мин: 95% → 15% растворителя Б |

Метод АМ4

| | | |
|----|----------------------|---|
| | ВЭЖХ: | хроматограф Agilent 1100 Series |
| 5 | МС: | масс-спектрометр Agilent LC/MSD SL (ЖХ-МС1: 1100 series LC/MSD) |
| | Колонка: | Waters, Xterra MS C18, 2,5 мкм, 2,1×30 мм, кат. № 186000592 |
| 10 | Растворители | А: H ₂ O, обессоленная, с добавкой 0,1% муравьиной кислоты Б: ацетонитрил с чистотой для ВЭЖХ с добавкой 0,1% муравьиной кислоты |
| 15 | Обнаружение: МС: | в режиме определения положительных и отрицательных ионов диапазон измеряемых масс: 120-900 m/z Fragmentor: 120 Gain EMV: 1 порог: 150 размер шага: 0,25 УФ: 254 нм ширина полосы: 1 (ЖХ-МС1: 2) Reference: off Спектр: диапазон: 250-400 нм Range step: 1,00 нм порог: 4,00 mAU ширина пика: <0,01 мин (ЖХ-МС1: >0,05 мин) ширина щели: 1 нм (ЖХ-МС1: 2 нм) |
| 20 | | |
| 25 | | |
| 30 | | |
| 35 | | |
| 40 | Нагнетание: | 5 мкл |
| | Скорость потока: | 1,10 мл/мин |
| | Температура колонки: | 40°C |
| 45 | Градиент: | 0,00 мин: 5% растворителя Б с 0,00-й по 2,50-ю мин: 5% → 95% растворителя Б с 2,50-й по 2,80-ю мин: 95% растворителя Б с 2,81-й по 3,10-ю мин: 95% → 5% растворителя Б |
| 50 | | |

Метод АМ5

| | | |
|----|-------------------|--|
| | ВЭЖХ: | хроматограф Agilent 1100 Series |
| 5 | МС: | масс-спектрометр Agilent LC/MSD SL (ЖХ-МС1: 1100 series LC/MSD) |
| | Колонка: | Phenomenex, Synergi Polar RP 80A, 4 мкм, 2,0×30 мм, кат. № 00A-4336-B0 |
| 10 | Растворители: | А: Н ₂ О (высокочистая вода, очищенная ультратонкой фильтрацией) с 0,1% НСООН Б: ацетонитрил (с чистотой для ВЭЖХ) |
| 15 | Обнаружение: МС: | в режиме определения положительных и отрицательных ионов диапазон измеряемых масс: 120-900 m/z |
| 20 | | Fragmentor: 120 Gain EMV: 1 порог: 150 |
| 25 | | размер шага: 0,25 УФ: 254 нм |
| | | ширина полосы: 1 (ЖХ-МС1: 2) Reference: off |
| 30 | | Спектр: диапазон: 250-400 нм Range step: 1,00 нм |
| 35 | | порог: 4,00 mAU ширина пика: <0,01 мин (ЖХ-МС1: >0,05 мин) ширина щели: 1 нм (ЖХ-МС1: 2 нм) |
| 40 | Нагнетание: | Нагнетаемый объем: 5 мкл |
| | Режим нагнетания: | Промывка иглой |
| | Разделение: | Скорость потока: 1,10 мл/мин Температура колонки: 40°C |
| 45 | Градиент: | 0,00 мин: 5% растворителя Б с 0,00-й по 2,50-ю мин: 5% → 95% растворителя Б с 2,50-й по 2,80-ю мин: 95% растворителя Б |
| 50 | | с 2,81-й по 3,10-ю мин: 95% → 5% растворителя Б |

Метод АМ6

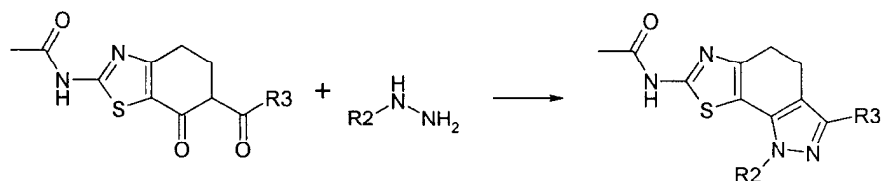
| | | |
|----------------------|--|-------------------------|
| ВЭЖХ: | хроматограф Waters Alliance 2695 | |
| Колонка: | Waters, Xterra MS C18, 2,5мкм, 4,6×30 мм, кат. № 186000600 | |
| Растворитель: | А: Н ₂ О, обессоленная, с добавкой 0,1% муравьиной кислоты | |
| | Б: ацетонитрил с чистотой для ВЭЖХ с добавкой 0,08% муравьиной кислоты | |
| Скорость потока: | 1 мл/мин | |
| Температура колонки: | 25°С | |
| Градиент: | 0,00 мин: | 5% растворителя Б |
| | с 0,00-й по 3,10-ю мин: | 5% → 98% растворителя Б |
| | с 3,10-й по 4,50-ю мин: | 98% растворителя Б |
| | с 4,50-й по 5,00-ю мин: | 98% → 5% растворителя Б |

Используемые сокращения

| | |
|-----------|---|
| ТСХ | тонкослойная хроматография |
| ДХМ | дихлорметан |
| ДМАП | N,N-диметиламинопиридин |
| ДМФ | N,N-диметилформамид |
| ДМСО | диметилсульфоксид |
| EtOH | этанол |
| ч | час(-ы) |
| ГАТУ | гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония |
| ВЭЖХ | высокоэффективная жидкостная хроматография |
| Li-ГМДС | гексаметилдисилазан лития |
| MeOH | метанол |
| мин | минута(-ы) |
| мл | миллилитр |
| МС | масс-спектрометрия |
| н. | нормальный |
| ЯМР | спектроскопия ядерного магнитного резонанса |
| част./млн | части на миллион (миллионные доли) |

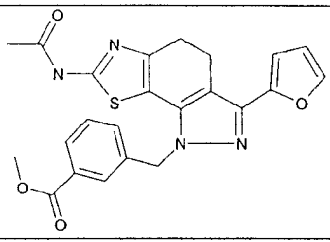
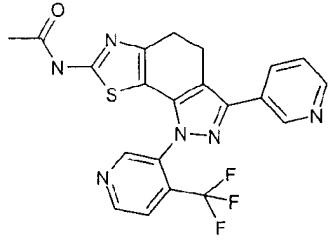
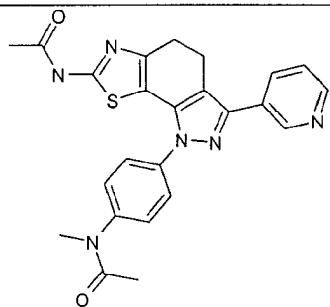
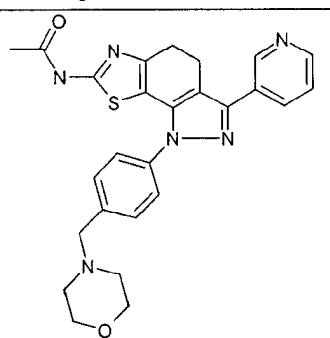
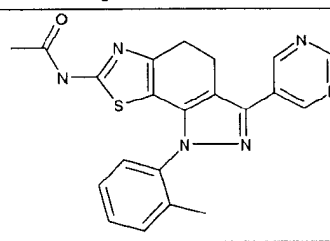
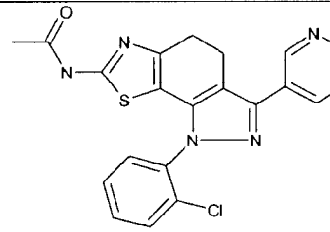
| | |
|----------|---|
| R_f | коэффициент удерживания |
| ОФ | обращенная фаза |
| КТ | комнатная температура |
| R_t | время удерживания |
| $t_{пл}$ | температура плавления |
| ТБТУ | тетрафторборат О-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилуруния |
| трет | третичный |
| ТГФ | тетрагидрофуран |

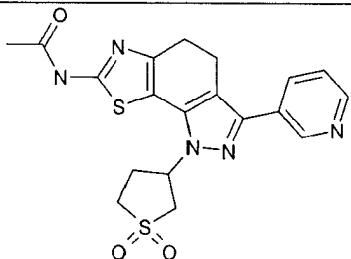
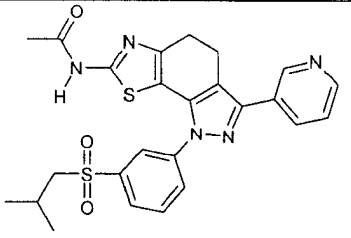
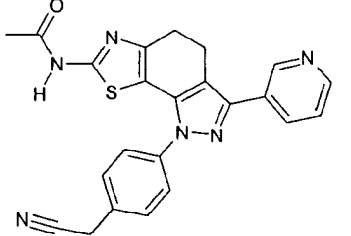
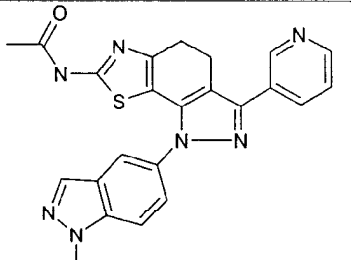
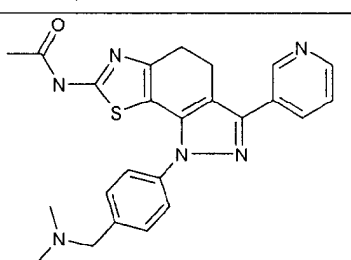
Примеры 1.1-1.13



Соединения из примеров 1.1-1.13 получают аналогично методу синтеза соединения I-1.

| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин] |
|-----|-------|--|--------------------------------|-------------------------------|
| 1.1 | Z-12 | <p>¹H-ЯМР, ДМСО-d₆, δ [част./млн]: 8,86 (s, 1H), 8,53 (d, 4 Гц, 1H), 8,02 (d, 7,7 Гц, 1H), 7,46 (dd, 7,7 и 4,8 Гц, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,05-3,00 (m, 2H), 2,98-2,93 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,95-1,87 (m, 4H), 1,5-1,4 (m, 2H), 1,32-1,23 (m, 2H)</p> | 394 | 1,88 |
| 1.2 | Z-12 | | 380 | 1,67 |

| № | Эду́кт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин] |
|-----|--------------|---|-----------------------------------|-------------------------------------|
| 1.3 | Z-8 H-8 |  | 449 | 2,1 |
| 1.4 | Z-12 H-9 |  | 457 | 1,54+1,71 |
| 1.5 | Z-12 H-10 |  | 459 | 1,45 |
| 1.6 | Z-12 H-11 |  | 487 | 2,53 |
| 1.7 | Z-1 |  | 403 | 1,81 |
| 1.8 | Z-1 |  | 423 | 1,82 |

| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин] |
|------|--------------|---|--------------------------------|-------------------------------|
| 1.9 | Z-12 |  | 430 | 1,53 |
| 1.10 | Z-12 H-13 |  | 508 | 1,67 |
| 1.11 | Z-12 H-14 |  | 427 | 1,49 |
| 1.12 | Z-12 H-15 |  | 442 | 1,48 |
| 1.13 | |  | 445 | 1,19 |

Пример 2: Взаимодействие карбоновых кислот с аминами

Метод синтеза А

Раствор карбоновой кислоты (0,1 ммоль) в 5 мл дихлорметана смешивают с ТБТУ (0,15 ммоль) и триэтиламин (0,65 ммоль) и перемешивают в течение 15 мин при КТ. После этого добавляют соответствующий амин (0,1 ммоль) и перемешивают при КТ до полного завершения реакции. Затем реакционную смесь смешивают с 5%-ным водным раствором карбоната калия и экстрагируют

дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушат и концентрируют в вакууме. Остаток кристаллизуют из петролейного эфира или очищают хроматографией.

Метод синтеза Б

Раствор карбоновой кислоты (0,35 ммоль) в 5 мл ДМФ (либо дихлорметане или ТГФ) смешивают с ГАТУ (0,55 ммоль) и диизопропилэтиламином (1,8 ммоль) и перемешивают в течение 15 мин при КТ. После добавления соответствующего амина (0,39 ммоль) перемешивают в течение 15 ч при КТ, смешивают с 5%-ным водным раствором карбоната калия и экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушат и концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией.

Метод синтеза В

Синтез этим методом осуществляют аналогично методу синтеза Б, но вместо диизопропилэтиламина используют триэтиламин.

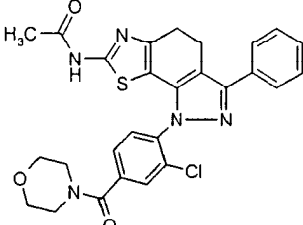
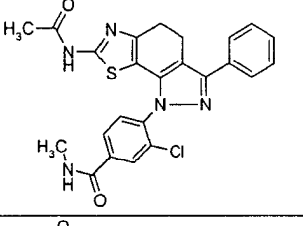
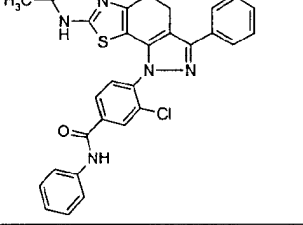
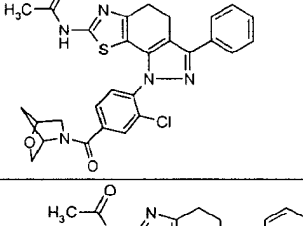
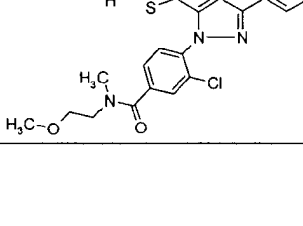
Метод синтеза Г

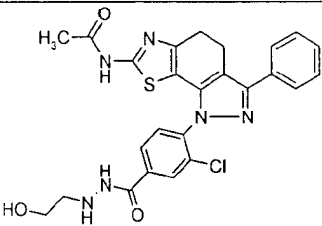
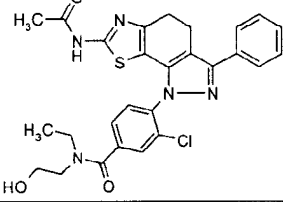
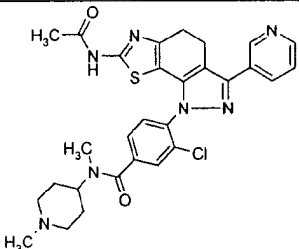
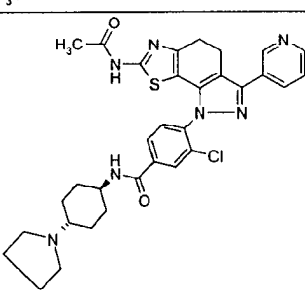
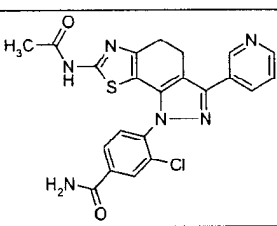
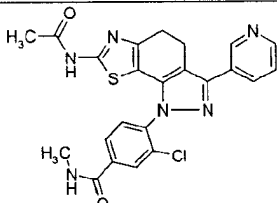
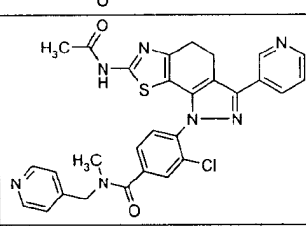
Карбоновую кислоту сначала иммобилизуют на полимере. Для этого 1,2 г смолы PL-TFP (от англ. "polymer supported tetrafluorophenol", тетрафторфенол на полимерной матрице, 1,25 ммоль/г, 150-300 мкм, Polymer Laboratories) смешивают с 12 мл дихлорметана и через 5 мин с помощью пипетки последовательно добавляют соответствующую карбоновую кислоту (1,2 ммоль в 6 мл ДМФ), ДМАП (0,7 ммоль в 6 мл дихлорметана) и 0,8 мл диизопропилкарбодиимида. Затем смесь оставляют стоять на 36 ч при КТ. После этого смолу отфильтровывают через стеклянную фритту (с пористостью 4) и промывают четырежды ДМФ порциями по 15 мл, четырежды дихлорметаном порциями по 20 мл и четырежды ТГФ порциями по 20 мл, при этом в каждом случае растворителю дают по каплям стечь через стеклянную фритту без создания вакуума или без приложения давления и перед каждым последующим использованием растворителя подвергают вакуум-фильтрации до безводного состояния. Промытую смолу сушат в течение 2 дней при КТ и при давлении 0,2 мбара. Выход сухой смолы: 2,204 г.

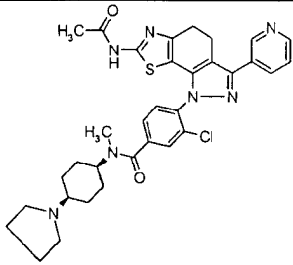
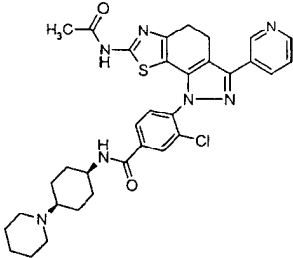
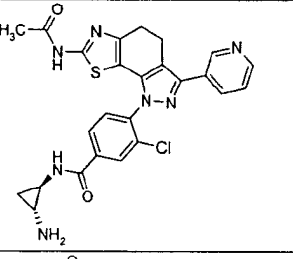
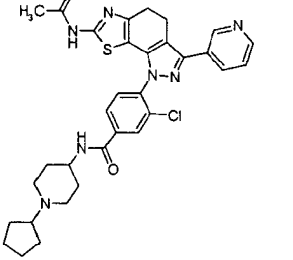
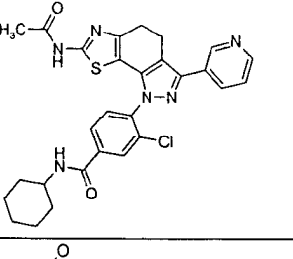
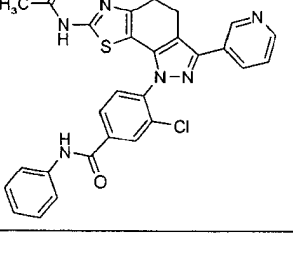
Для химического превращения иммобилизованной карбоновой кислоты 110 мг (0,15 ммоль) приготовленной описанным выше путем смолы добавляют к 1 мл дихлорметана и 0,5 мл ДМФ и смешивают с амином (0,1 ммоль) и диизопропилэтиламином (0,1 ммоль). После этого смесь медленно

перемешивают в течение 15 ч при КТ. По завершении реакции смолу отфильтровывают описанным выше способом и восемь раз промывают дихлорметаном порциями по 3 мл. Фильтрат концентрируют в вакууме и остаток очищают посредством ВЭЖХ с ОФ.

Примеры 2.1-2.183

| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _f при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|-----|-------|--|--------------------------------|---|
| 2.1 | I-9 |  <p>¹H-ЯМР, ДМСО-d₆, δ [част./млн]: 7,86 (s, 1H), 7,78 (d, 7,9 Гц, 1H), 7,75 (d, 7,7 Гц, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 1H), 3,72-3,62 (m, 6H), 3,42-3,38 (m, 2H), 2,07 (s, 3H)</p> | 534 | 2,06 |
| 2.5 | I-9 |  | 478 | t _{пл} : 206°C |
| 2.6 | I-9 |  | 540 | R _f = 0,5, ДХМ/МеОН в соотношении 9:1 |
| 2.7 | I-9 |  | 546 | 1,94 |
| 2.8 | I-9 |  | 536 | 2,1 |

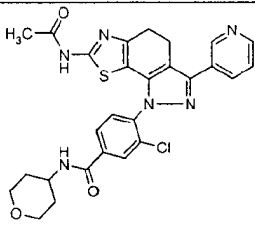
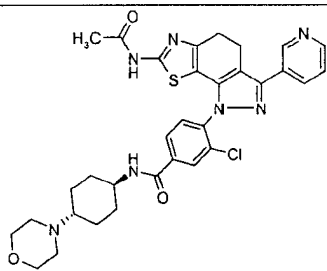
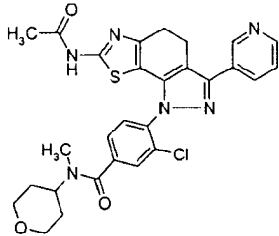
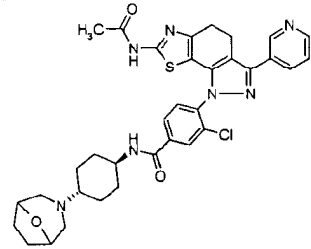
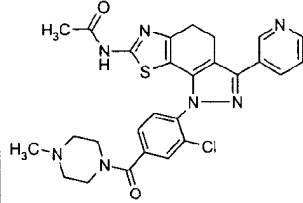
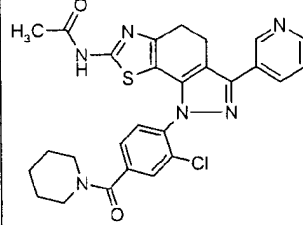
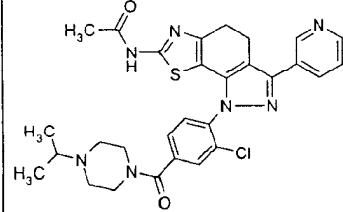
| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _f при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|----|-------|---|-----------------------------------|---|
| 5 | 2.9 | I-9 | 523 | 1,88 |
| 10 | |  | | |
| 15 | 2.10 | I-9 | 536 | 2,02 |
| | |  | | |
| 20 | 2.11 | I-21 | 576 | 2,06 |
| | |  | | |
| 25 | 2.12 | I-21 | 616 | 1,4 |
| 30 | |  | | |
| 35 | 2.13 | I-21 | 465 | 1,42 |
| | |  | | |
| 40 | 2.14 | I-21 | 479 | 2,18 |
| | |  | | |
| 45 | 2.15 | I-21 | 570 | 2,02 |
| 50 | |  | | |

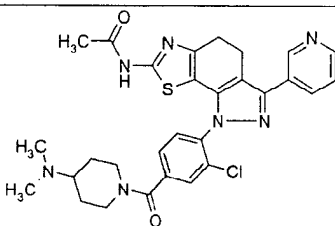
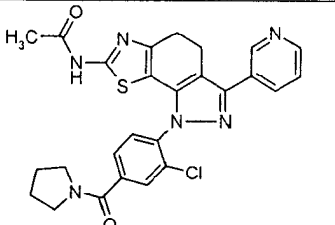
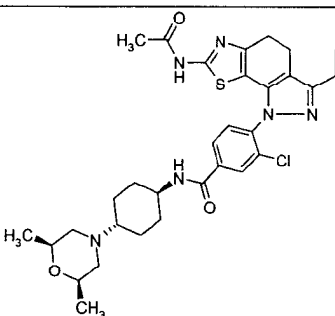
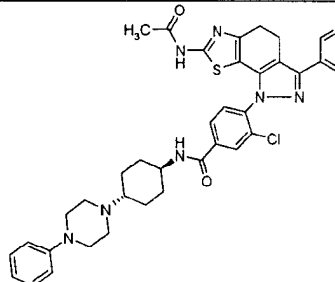
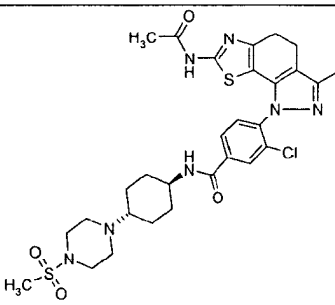
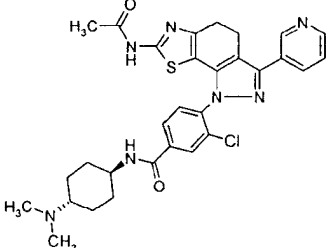
| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _f при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|----|-------|---|--------------------------------|---|
| 5 | 2.16 | I-21 | 630 | 1,39 |
| 10 | |  | | |
| 15 | 2.17 | I-21 | 630 | 1,28 |
| | |  | | |
| 20 | 2.18* | I-21 | 520 | 1,98 |
| 25 | |  | | |
| 30 | 2.19 | I-21 | 616 | 1,32 |
| | |  | | |
| 35 | 2.20 | I-21 | 547 | 1,89 |
| 40 | |  | | |
| 45 | 2.21 | I-21 | 541 | 1,86 |
| | |  | | |

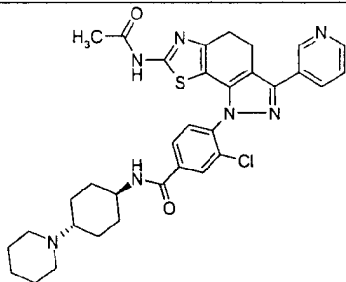
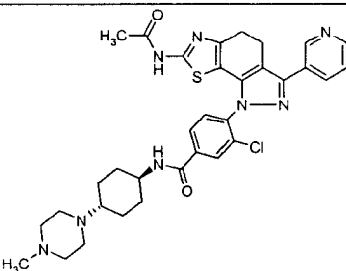
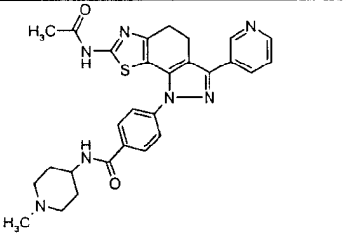
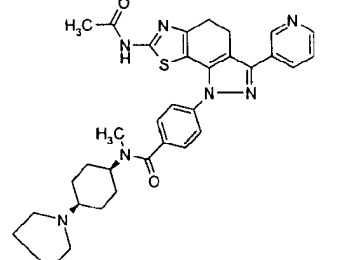
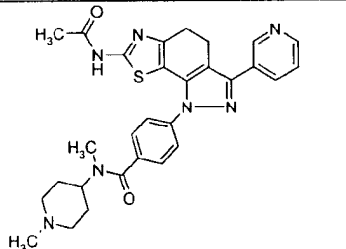
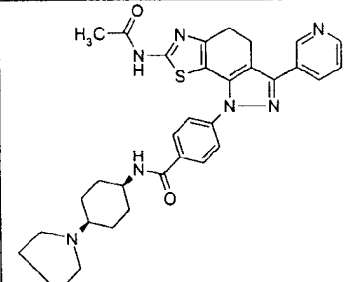
| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|----|-------|-----------|-----------------------------------|---|
| 5 | 2.22 | I-21 | 537 | 1,54 |
| 10 | 2.23 | I-21 | 563 | 3,2 |
| 15 | 2.24 | I-21 | 523 | 1,58 |
| 20 | 2.25 | I-21 | 547 | 1,5 |
| 25 | 2.26 | I-21 | 563 | 1,6 |
| 30 | 2.27 | I-21 | 549 | 1,45 |
| 35 | 2.28 | I-21 | 563 | 1,55 |
| 40 | | | | |
| 45 | | | | |

50

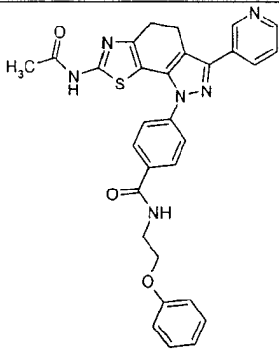
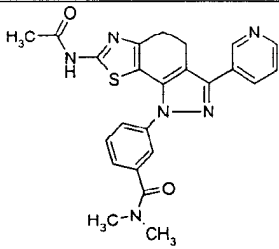
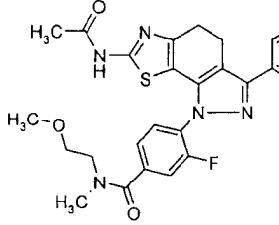
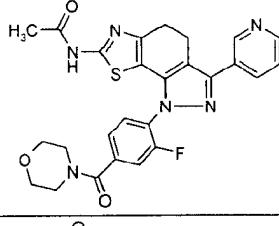
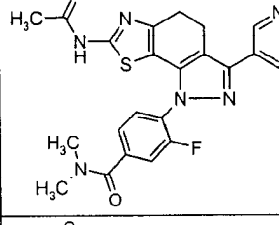
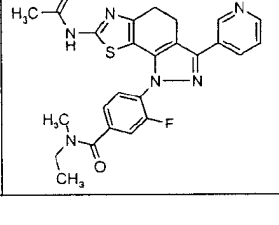
| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|----|-------|-----------|-----------------------------------|---|
| 5 | 2.29 | I-21 | 549 | 1,53 |
| 10 | 2.30 | I-21 | 535 | 1,58 |
| 15 | 2.31 | I-21 | 537 | 1,58 |
| 20 | 2.32 | I-21 | 523 | 1,47 |
| 25 | 2.33 | I-21 | 537 | 1,58 |
| 30 | 2.34 | I-21 | 509 | 1,5 |
| 35 | 2.35 | I-21 | 549 | 1,55 |
| 40 | | | | |
| 45 | | | | |

| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _f при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|----|-------|---|-----------------------------------|---|
| 5 | 2.36 | I-21 | 549 | 1,59 |
| 10 | |  | | |
| 15 | 2.37 | I-21 | 632 | 0,55 |
| | |  | | |
| 20 | 2.38 | I-21 | 563 | 1,53 |
| | |  | | |
| 25 | 2.39 | I-21 | 658 | 0,52 |
| | |  | | |
| 30 | | | | |
| 35 | 2.40 | I-21 | 548 | 2,53 |
| | |  | | |
| 40 | 2.41 | I-21 | 533 | 1,76 |
| | |  | | |
| 45 | 2.42 | I-21 | 576 | 2,57 |
| | |  | | |
| 50 | | | | |

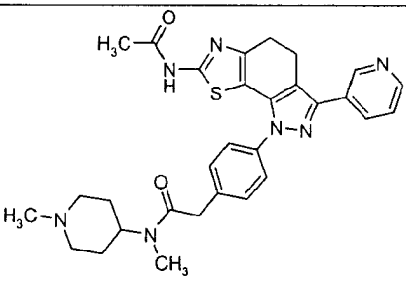
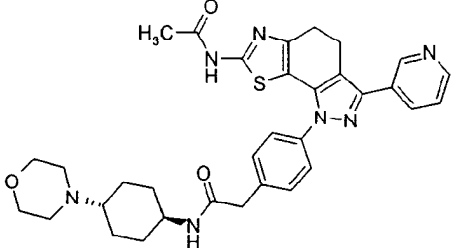
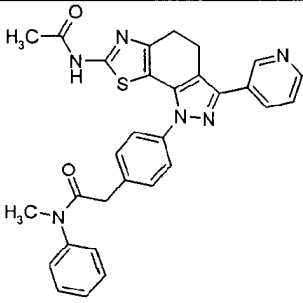
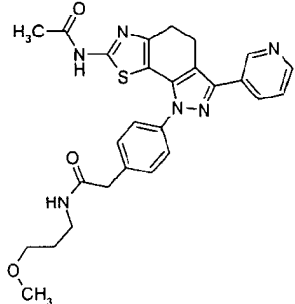
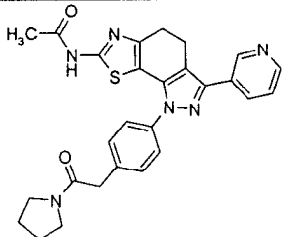
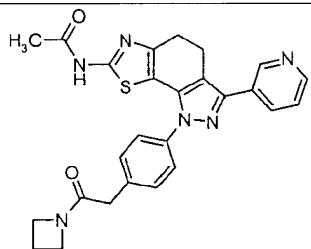
| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|----------------|--------------|---|--------------------------------|---|
| 5 10 15 | 2.43 I-21 |  | 576 | 2,56 |
| 20 25 30 | 2.44 I-21 |  | 519 | 1,62 |
| 35 40 45 | 2.45 I-21 |  | 660 | 1,39 |
| 50 | 2.46 I-21 |  | 707 | 1,5 |
| | 2.47 I-21 |  | 709 | 2,75 |
| | 2.48 I-21 |  | 590 | 2,69 |

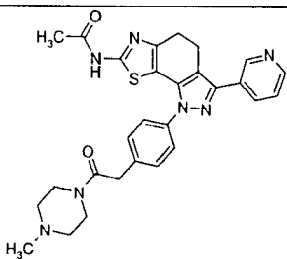
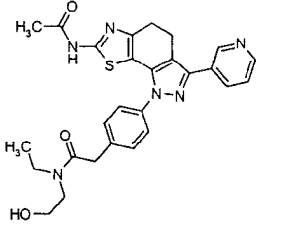
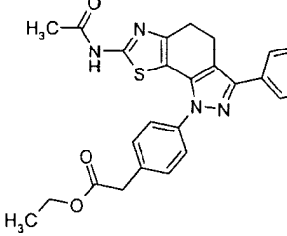
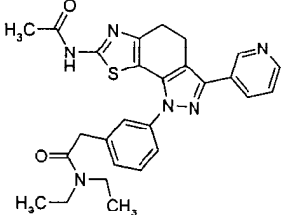
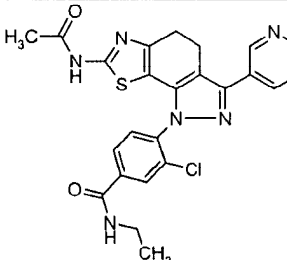
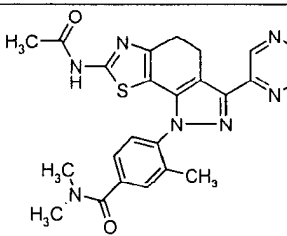
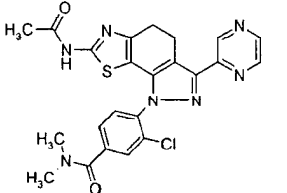
| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|----------|-----------|---|--------------------------------|---|
| 5 10 | 2.49 I-21 |  | 630 | 2,77 |
| 15 20 | 2.50 I-21 |  | 645 | 2,56 |
| 25 | 2.51 I-20 |  | 528 | 2 |
| 30 | 2.52 I-20 |  | 596 | 2,11 |
| 35 40 | 2.53 I-20 |  | 542 | 2,06 |
| 45 50 | 2.54 I-20 |  | 582 | 2,1 |

| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|----|-------|-----------|--------------------------------|---|
| 5 | 2.55 | I-20 | 604 | 1,26 |
| 10 | | | | |
| 15 | 2.56 | I-20 | 584 | 1,33 |
| | | | | |
| 20 | 2.57 | I-20 | 547 | 1,88 |
| 25 | | | | |
| 30 | 2.58 | I-20 | 535 | 1,84 |
| 35 | | | | |
| 40 | 2.59 | I-20 | 556 | 1,5 |
| 45 | | | | |

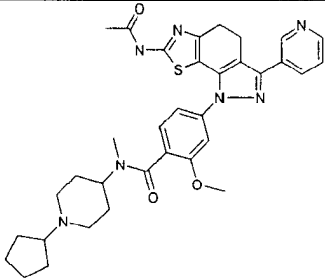
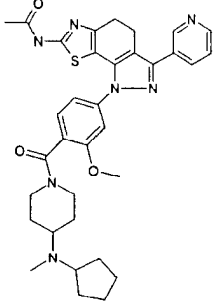
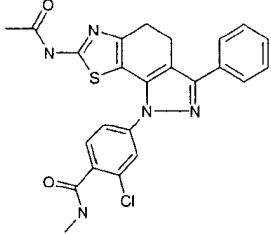
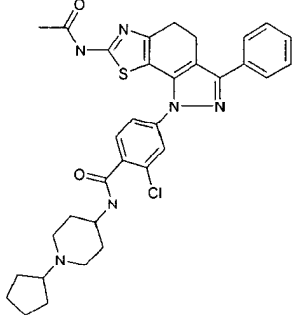
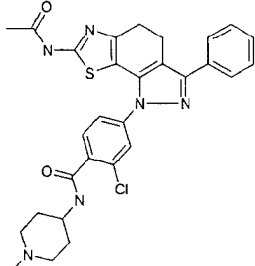
| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|----|-------|---|-----------------------------------|---|
| 5 | 2.60 | I-20 | 551 | 1,83 |
| 10 | |  | | |
| 15 | 2.61 | I-22 | 459 | 1,43 |
| 20 | |  | | |
| 25 | 2.62 | I-23 | 521 | 1,54 |
| 30 | |  | | |
| 35 | 2.63 | I-23 | 519 | 1,49 |
| 40 | |  | | |
| 45 | 2.64 | I-23 | 477 | 1,43 |
| | |  | | |
| | 2.65 | I-23 | 491 | 1,59 |
| | |  | | |

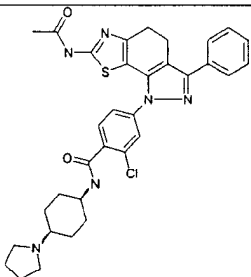
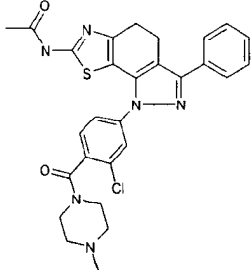
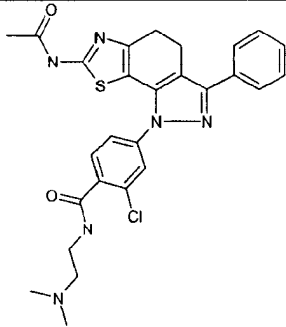
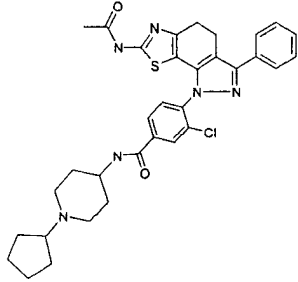
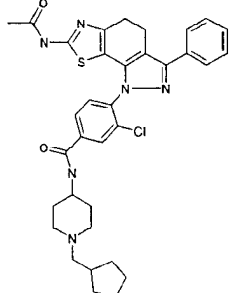
| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|----|-------|-----------|-----------------------------------|---|
| 5 | 2.66 | I-23 | 535 | 1,63 |
| 10 | | | | |
| 15 | 2.67 | I-23 | 533 | 1,54 |
| | | | | |
| 20 | 2.68 | I-25 | 521 | 1,75 |
| | | | | |
| 25 | 2.69 | I-25 | 568 | 0,19 |
| 30 | | | | |
| 35 | 2.70 | I-25 | 556 | R _f = 0,14, ДХМ/МеОН в соотношении 7:3 |
| 40 | | | | |
| 45 | 2.71 | I-25 | 529 | 1,5 |
| | | | | |

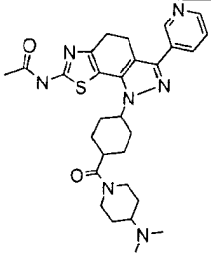
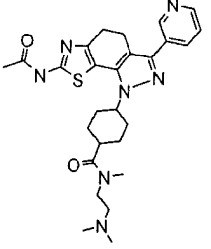
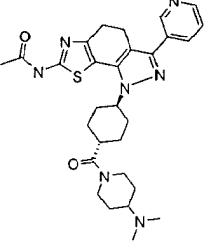
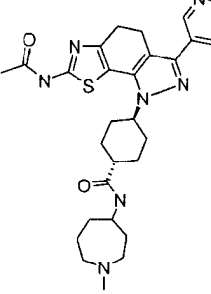
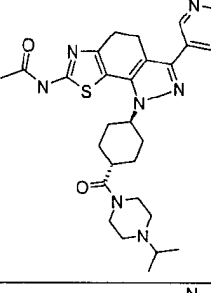
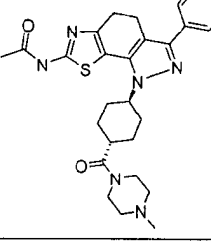
| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|----|-------|---|-----------------------------------|---|
| 5 | 2.72 | I-25 | 556 | R _f = 0,18, ДХМ/МеОН в соотношении 7:3 |
| 10 | |  | | |
| 15 | 2.73 | I-25 | 612 | R _f = 0,27, ДХМ/МеОН в соотношении 8:2 |
| | |  | | |
| 20 | 2.74 | I-25 | 535 | 1,81 |
| 25 | |  | | |
| 30 | 2.75 | I-25 | 517 | 1,53 |
| 35 | |  | | |
| 40 | 2.76 | I-25 | 499 | 1,6 |
| | |  | | |
| 45 | 2.77 | I-25 | 485 | 1,48 |
| 50 | |  | | |

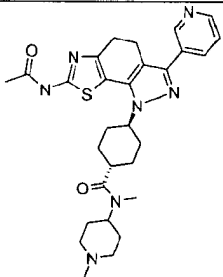
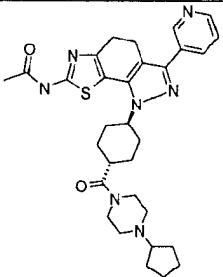
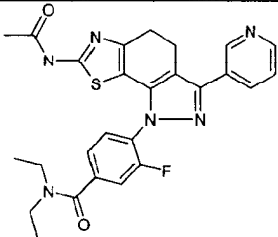
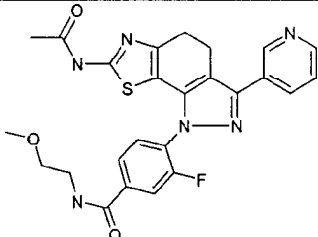
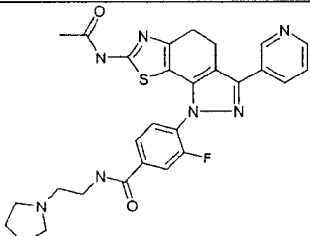
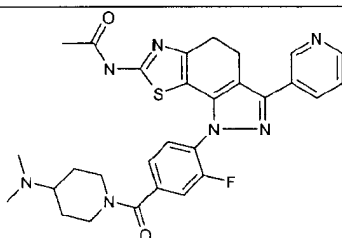
| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|----|-------|---|--------------------------------|---|
| 5 | 2.78 | I-25 | 528 | 2,8 |
| 10 | |  | | |
| 15 | 2.79 | I-25 | 517 | 1,51 |
| | |  | | |
| 20 | 2.80 | I-25 EtOH | 474 | 3,38 |
| | |  | | |
| 25 | 2.81 | I-26 | 501 | 1,64 |
| | |  | | |
| 30 | | | | |
| 35 | 2.82 | I-27 | 494 | 1,74 |
| | |  | | |
| 40 | 2.83 | I-28 | 474 | t _{пл} : 283°C |
| | |  | | |
| 45 | | | | |
| 50 | 2.84 | I-45 | 494 | 1,81 |
| | |  | | |

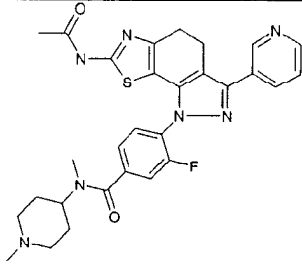
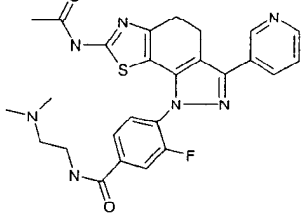
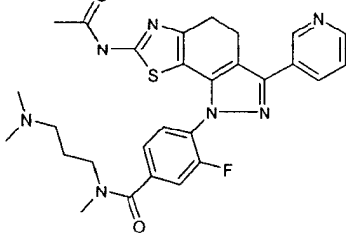
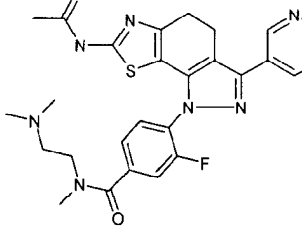
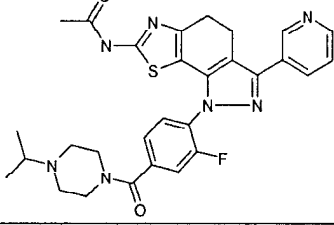
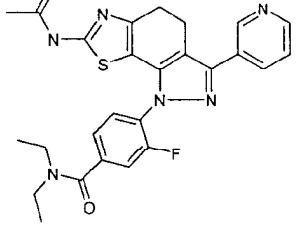
| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|----|-------|-----------|--------------------------------|---|
| 5 | 2.85 | I-12 | 519 | 1,77 |
| 10 | | | | |
| 15 | 2.86 | I-12 | 507 | 1,47 |
| | | | | |
| 20 | 2.87 | I-12 | 465 | 1,39 |
| 25 | | | | |
| 30 | 2.88 | I-36 | 612 | 1,35 |
| | | | | |
| 35 | 2.89 | I-36 | 626 | 1,33 |
| 40 | | | | |
| 45 | 2.90 | I-36 | 612 | 1,38 |
| | | | | |

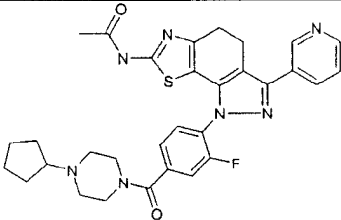
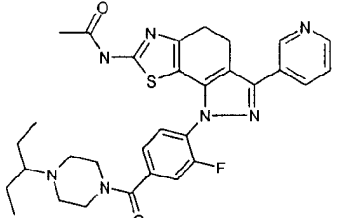
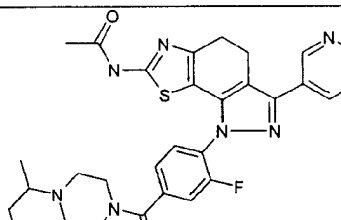
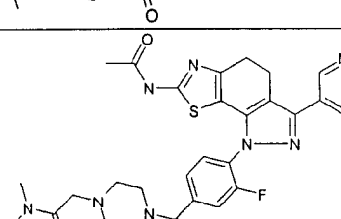
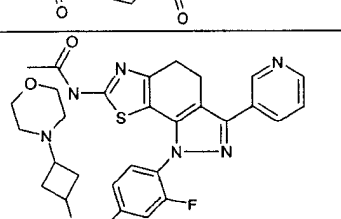
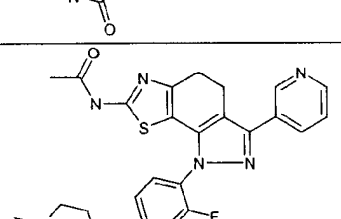
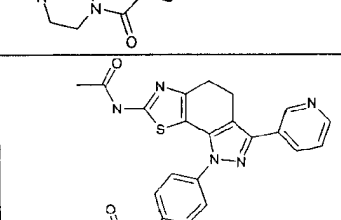
| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|------|-------|---|-----------------------------------|---|
| 2.91 | I-36 |  | 626 | 1,36 |
| 2.92 | I-36 |  | 626 | 1,37 |
| 2.93 | I-37 |  | 478 | 2,00 |
| 2.94 | I-37 |  | 615 | 1,67 |
| 2.95 | I-37 |  | 561 | 1,60 |

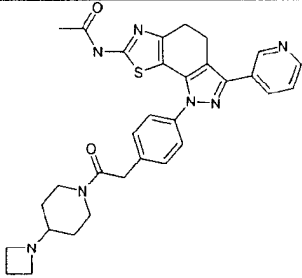
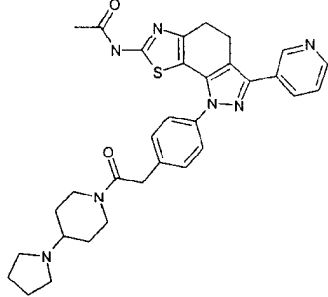
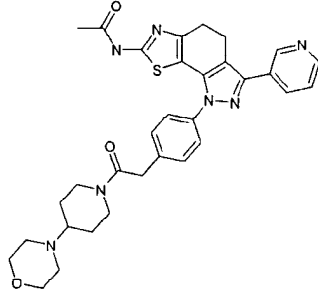
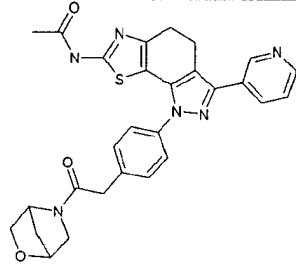
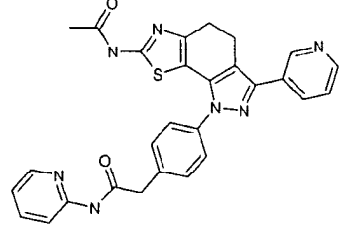
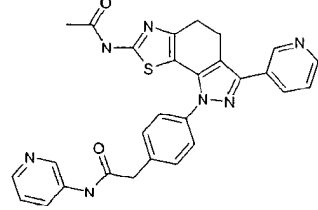
| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|----|-------|---|-----------------------------------|---|
| 5 | 2.96 | I-37 | 615 | 1,65 |
| 10 | |  | | |
| 15 | 2.97 | I-37 | 547 | 1,60 |
| 20 | |  | | |
| 25 | 2.98 | I-37 | 535 | 1,60 |
| 30 | |  | | |
| 35 | 2.99 | I-9 | 615 | t _{пл} : 280°C |
| 40 | |  | | |
| 45 | 2.100 | I-9 | 629 | t _{пл} : 286°C |
| | |  | | |

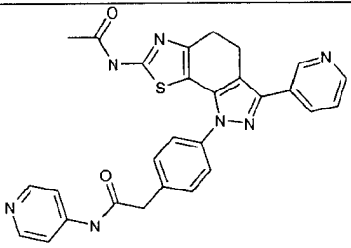
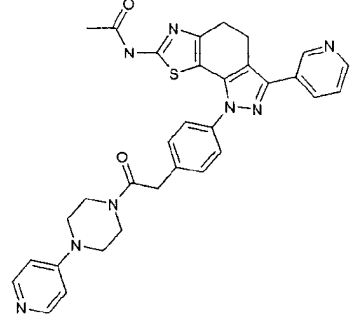
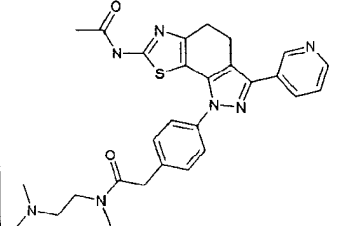
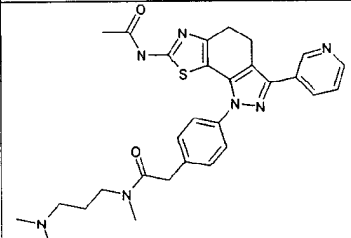
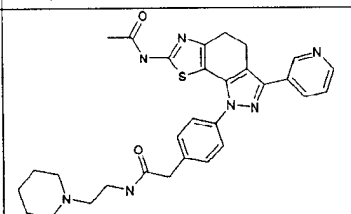
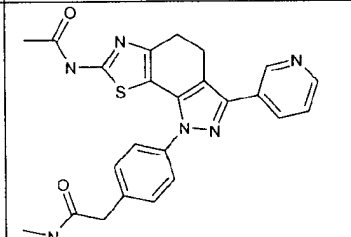
| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|-------|------------|---|-----------------------------------|---|
| 2.101 | I-12 |  | 548 | 1,45 |
| 2.102 | I-12 |  | 522 | 1,46 |
| 2.103 | транс-I-12 |  | 548 | 1,43 |
| 2.104 | транс-I-12 |  | 548 | 1,43 |
| 2.105 | транс-I-12 |  | 548 | 1,46 |
| 2.106 | транс-I-12 |  | 520 | 1,37 |

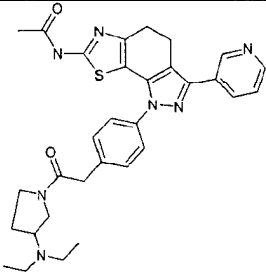
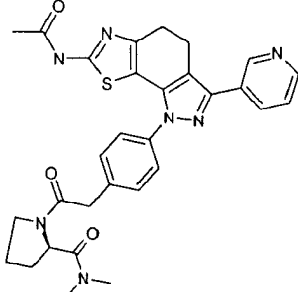
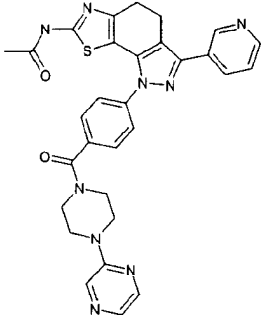
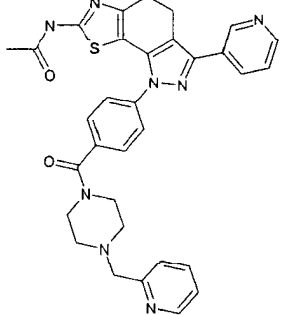
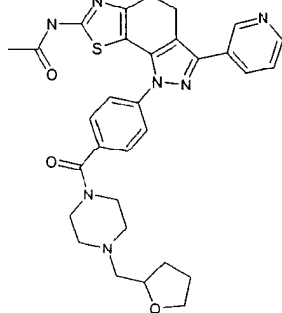
| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|----|--------------------------|---|-----------------------------------|---|
| 5 | 2.107 <i>транс</i> -I-12 |  | 548 | 1,45 |
| 10 | | | | |
| 15 | 2.108 <i>транс</i> -I-12 |  | 574 | 1,54 |
| 20 | | | | |
| 25 | 2.109 I-23 |  | 505 | 1,6 |
| 30 | 2.110 I-23 |  | 507 | 1,41 |
| 35 | | | | |
| 40 | 2.111 I-23 |  | 546 | 1,52 |
| 45 | 2.112 I-23 |  | 560 | 1,24 |

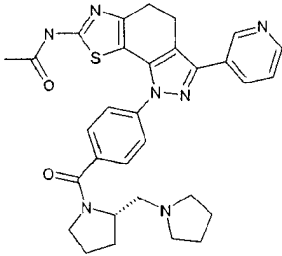
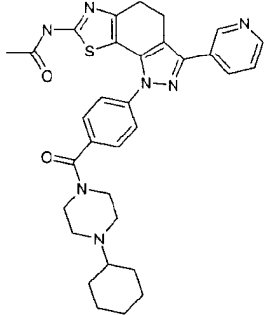
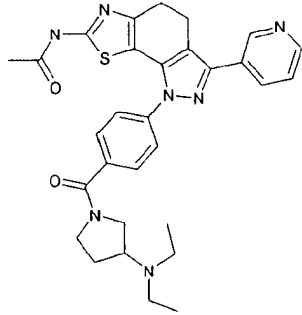
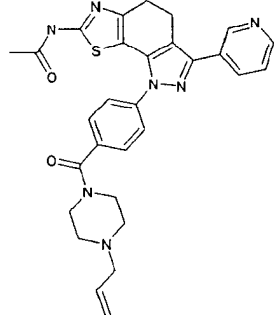
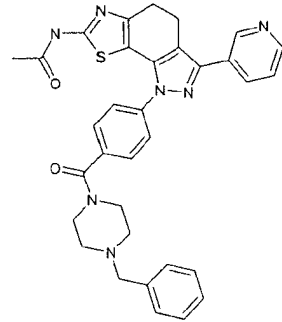
| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|-------|-------|---|--------------------------------|---|
| 2.113 | I-23 |  | 560 | 1,48 |
| 2.115 | I-23 |  | 520 | 1,45 |
| 2.116 | I-23 |  | 548 | 1,49 |
| 2.117 | I-23 |  | 534 | 1,48 |
| 2.118 | I-23 |  | 560 | 1,53 |
| 2.119 | I-23 |  | 505 | 1,6 |

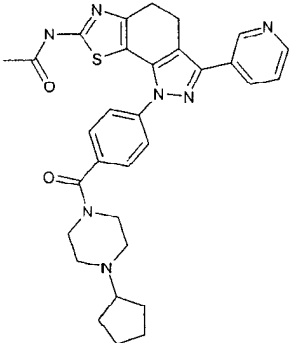
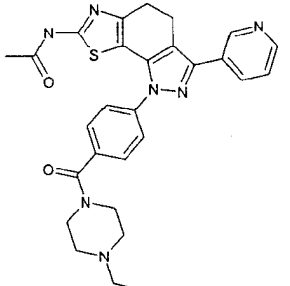
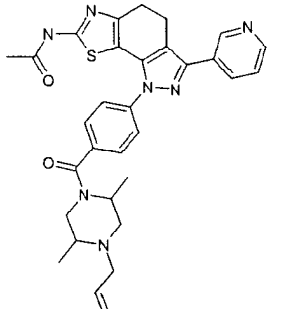
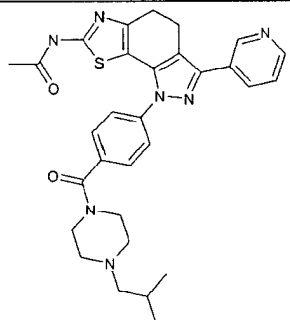
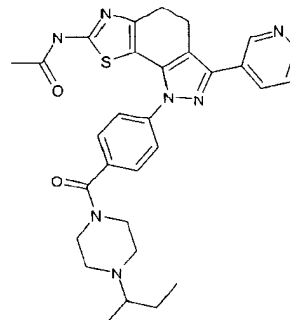
| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _f при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|----|-------|---|-----------------------------------|---|
| 5 | 2.120 | I-23 | 586 | 1,61 |
| 10 | |  | | |
| 15 | 2.121 | I-23 | 588 | 1,64 |
| | |  | | |
| 20 | 2.122 | I-23 | 574 | 1,27 |
| | |  | | |
| 25 | 2.123 | I-23 | 603 | 1,49 |
| 30 | |  | | |
| 35 | 2.124 | I-23 | 588 | 1,28 |
| | |  | | |
| 40 | 2.125 | I-23 | 532 | 1,65 |
| | |  | | |
| 45 | 2.126 | I-25 | 517 | R _f = 0,44, ДХМ/МеОН в соотношении 9:1 |
| 50 | |  | | |

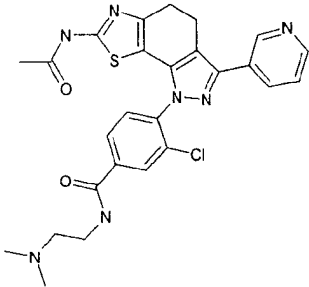
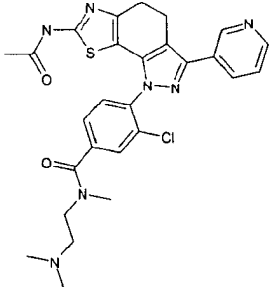
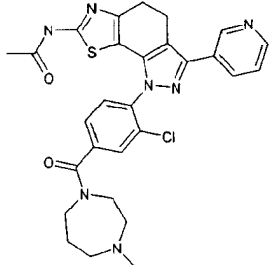
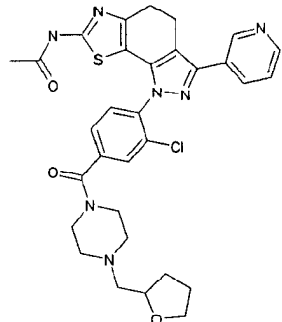
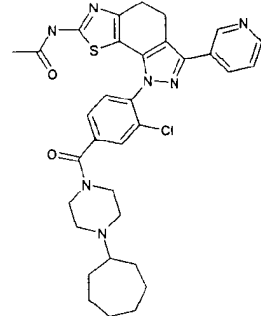
| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _f при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|-------|-------|---|-----------------------------------|---|
| 2.127 | I-25 |  | 568 | R _f = 0,18, ДХМ/МеОН в соотношении 7:3 |
| 2.128 | I-25 |  | 582 | R _f = 0,24, ДХМ/МеОН в соотношении 7:3 |
| 2.129 | I-25 |  | 598 | 1,23 |
| 2.130 | I-25 |  | 527 | 1,39 |
| 2.131 | I-25 |  | 522 | 1,43 |
| 2.132 | I-25 |  | 522 | R _f = 0,91, ДХМ/МеОН в соотношении 9:1 |

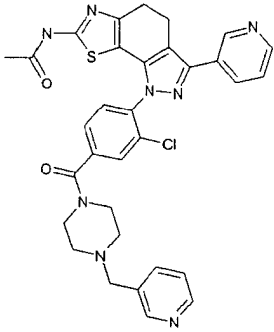
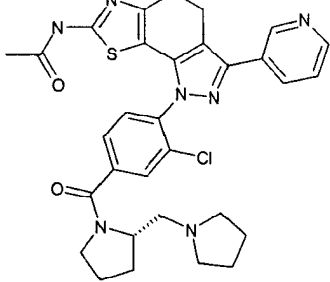
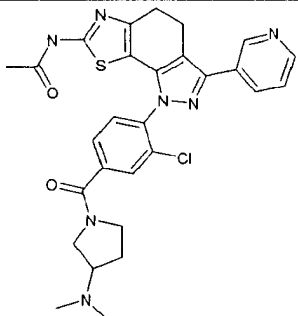
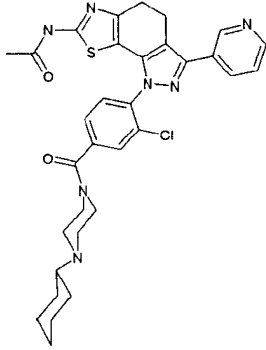
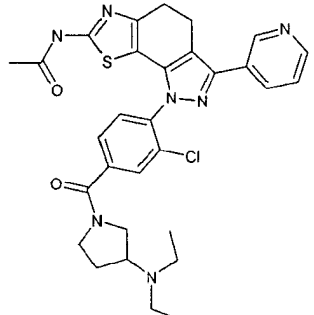
| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _f при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|-------|-------|---|-----------------------------------|---|
| 2.133 | I-25 |  | 522 | R _f = 0,88, ДХМ/МеОН в соотношении 9:1 |
| 2.134 | I-25 |  | 591 | R _f = 0,42, ДХМ/МеОН в соотношении 9:1 |
| 2.135 | I-25 |  | 530 | R _f = 0,4, ДХМ/МеОН в соотношении 9:1 |
| 2.136 | I-25 |  | 544 | R _f = 0,25, ДХМ/МеОН в соотношении 9:1 |
| 2.137 | I-25 |  | 556 | 1,27 |
| 2.138 | I-25 |  | 459 | R _f = 0,34, ДХМ/МеОН в соотношении 9:1 |

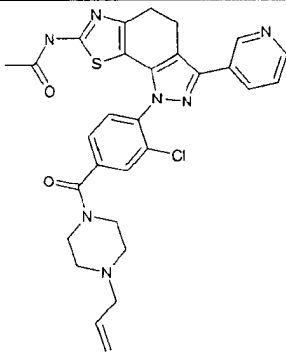
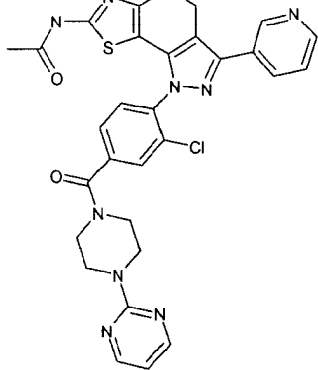
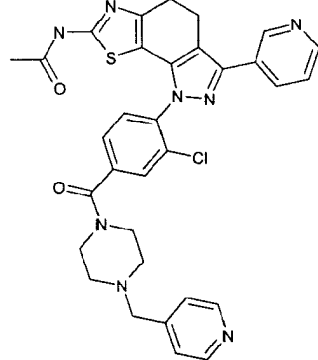
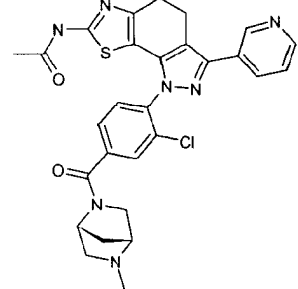
| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|-------|-------|---|-----------------------------------|---|
| 2.139 | I-25 |  | 570 | R _f = 0,18, ДХМ/МеОН в соотношении 8:2 |
| 2.140 | I-25 |  | 570 | 1,43 |
| 2.141 | I-20 |  | 578 | 1,56 |
| 2.142 | I-20 |  | 591 | 1,53 |
| 2.143 | I-20 |  | 584 | 1,53 |

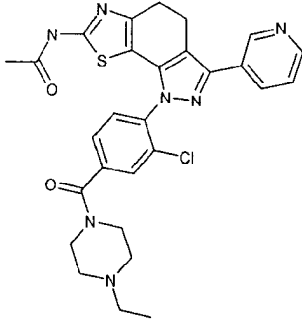
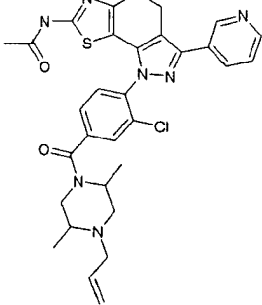
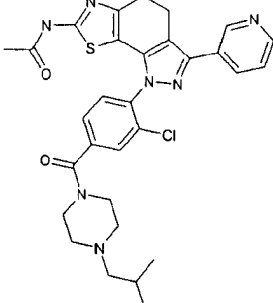
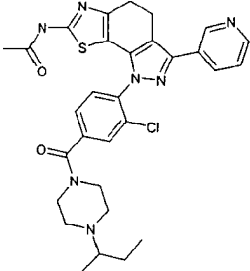
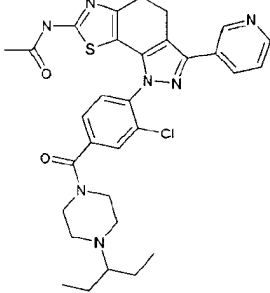
| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|----------|------------|---|-----------------------------------|---|
| 5 10 | 2.144 I-20 |  | 568 | 1,61 |
| 15 20 | 2.145 I-20 |  | 582 | 1,64 |
| 25 30 | 2.146 I-20 |  | 556 | 1,50 |
| 35 40 | 2.147 I-20 |  | 540 | 1,48 |
| 45 50 | 2.148 I-20 |  | 590 | 1,65 |

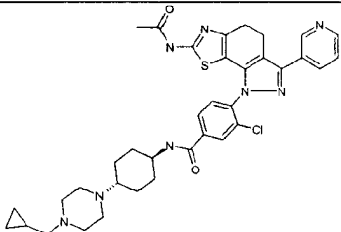
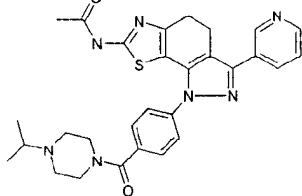
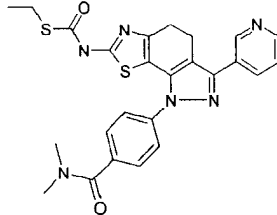
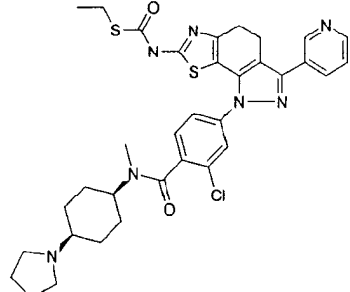
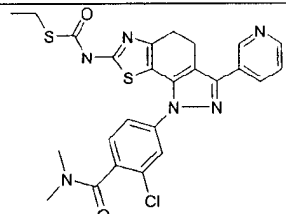
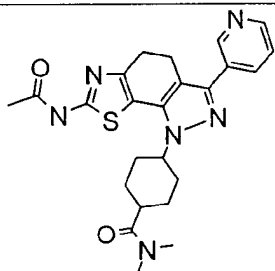
| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|----|-------|---|-----------------------------------|---|
| 5 | 2.149 | I-20 | 568 | 1,58 |
| 10 | |  | | |
| 15 | 2.150 | I-20 | 528 | 1,44 |
| 20 | |  | | |
| 25 | 2.151 | I-20 | 568 | 1,54 |
| 30 | |  | | |
| 35 | 2.152 | I-20 | 556 | 1,29 |
| 40 | |  | | |
| 45 | 2.153 | I-20 | 556 | 1,55 |
| 50 | |  | | |

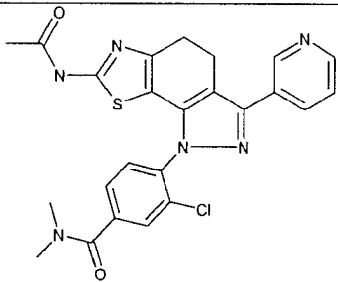
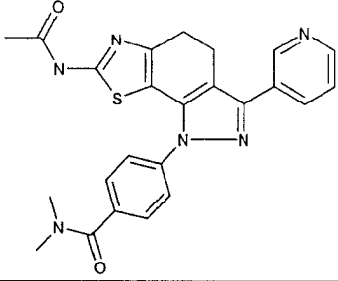
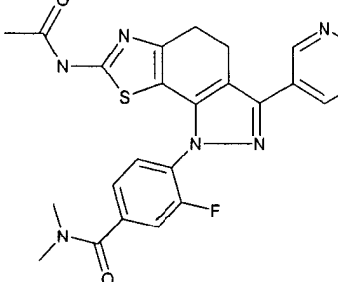
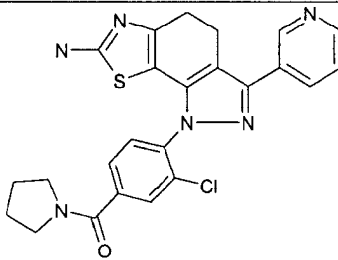
| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _f при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|----|-------|---|-----------------------------------|---|
| 5 | 2.154 | I-21 | 536 | 1,48 |
| 10 | |  | | |
| 15 | 2.155 | I-21 | 550 | 1,49 |
| 20 | |  | | |
| 25 | 2.156 | I-21 | 562 | 1,49 |
| | |  | | |
| 30 | 2.157 | I-21 | 618 | 1,58 |
| 35 | |  | | |
| 40 | 2.158 | I-21 | 630 | 1,50 |
| 45 | |  | | |

| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|----|-------|---|-----------------------------------|---|
| 5 | 2.159 | I-21 | 625 | 1,55 |
| 10 | |  | | |
| 15 | 2.160 | I-21 | 602 | 1,65 |
| 20 | |  | | |
| 25 | 2.161 | I-21 | 562 | 1,47 |
| 30 | |  | | |
| 35 | 2.162 | I-21 | 616 | 1,72 |
| 40 | |  | | |
| 45 | 2.163 | I-21 | 590 | 1,25 |
| 50 | |  | | |

| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|-------|-------|---|--------------------------------|---|
| 2.164 | I-21 |  | 574 | 1,55 |
| 2.165 | I-21 |  | 612 | 1,64 |
| 2.166 | I-21 |  | 625 | 1,58 |
| 2.167 | I-21 |  | 560 | 1,46 |

| № | Эдукт | Структура | Масс- спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|-------|-------|---|---------------------------------------|---|
| 2.168 | I-21 |  | 562 | 1,77 |
| 2.169 | I-21 |  | 602 | 1,62 |
| 2.170 | I-21 |  | 590 | 1,62 |
| 2.171 | I-21 |  | 590 | 1,61 |
| 2.172 | I-21 |  | 604 | 1,68 |

| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|----|------------|---|-----------------------------------|---|
| 5 | 2.173 I-21 |  | 685 | 2,59 |
| 10 | 2.174 I-20 |  | 542 | 2,56 |
| 15 | 2.176 I-41 |  | 505 | |
| 20 | 2.177 I-42 |  | 676 | |
| 25 | 2.178 I-42 |  | 539 | |
| 30 | 2.179 I-12 |  | 465 | 1,46 |

| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|----------------|-------------|---|--------------------------------|---|
| 5 10 | 2.180 I-21 |  | 493 | 1,56 |
| 15 | 2.181 I-20 |  | 459 | 1,5 |
| 20 | 2.182 I-23 |  | 477 | 2,87 |
| 25 30 35 | 2.183 II-19 |  | 477 | 1,44 |

*Примечание: В примере 2.18 карбоновую кислоту подвергают взаимодействию с *трет*-бутиловым эфиром (2-аминоциклопропил)карбамидокислоты. На 2-й стадии отщепляют защитную ВОС-группу путем обработки трифторуксусной кислотой.

Пример 3: Химическое превращение полученных аминов

Метод синтеза Д: Взаимодействие с хлорангидридами сульфоновых кислот

Раствор 0,2 ммоль амина в 3 мл пиридина смешивают с 0,5 ммоль хлорангидрида сульфоновой кислоты и перемешивают в течение 15 ч при КТ.

После этого реакционную смесь концентрируют и остаток очищают хроматографией.

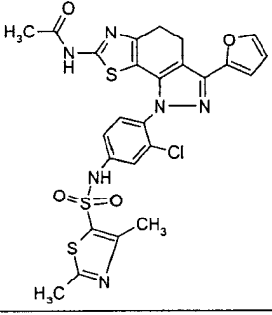
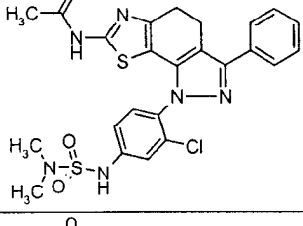
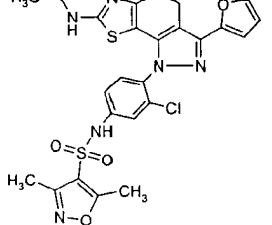
Метод синтеза Е: Взаимодействие с карбоновыми кислотами

Раствор карбоновой кислоты (0,16 ммоль) в 1,3 мл ДМФ смешивают с ГАТУ (0,55 ммоль) и диизопропилэтиламино (1,8 ммоль) и перемешивают в течение 1 ч при КТ. После добавления раствора 0,1 ммоль соответствующего амина в ДМФ перемешивают еще в течение 15 ч при КТ. Затем реакционную смесь фильтруют, концентрируют и остаток очищают хроматографией.

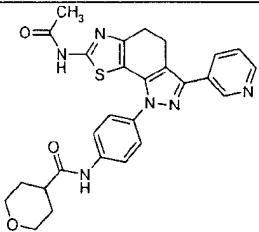
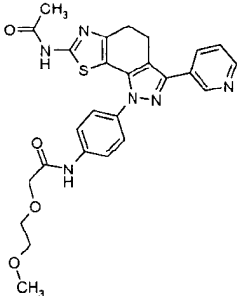
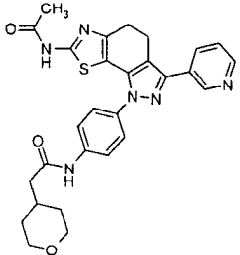
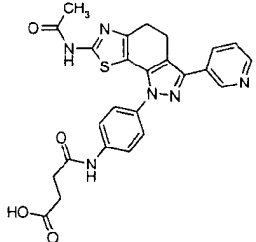
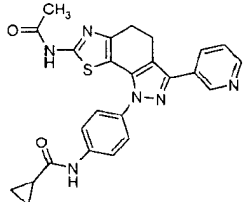
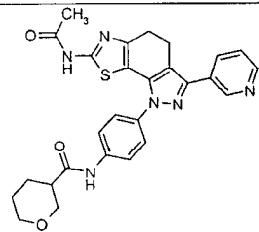
Метод синтеза Ж: Взаимодействие с хлорангидридами карбоновых кислот

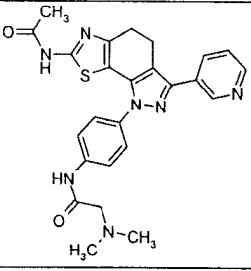
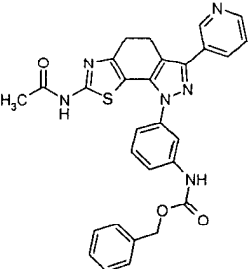
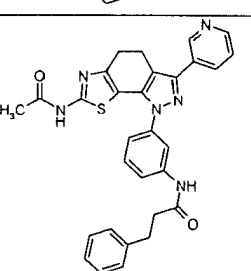
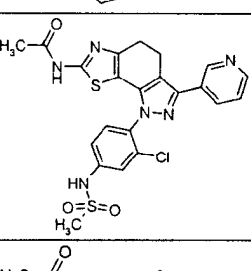
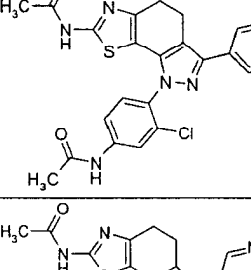
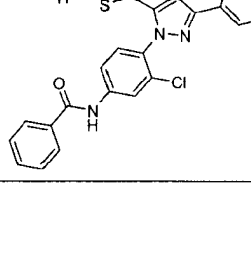
Раствор 0,2 ммоль амина в 3 мл пиридина смешивают с 0,5 ммоль хлорангидрида карбоновой кислоты и перемешивают в течение 15 ч при КТ. После этого реакционную смесь концентрируют и остаток очищают хроматографией.

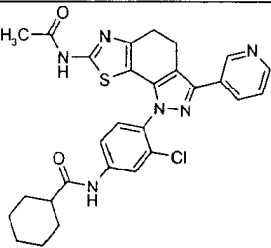
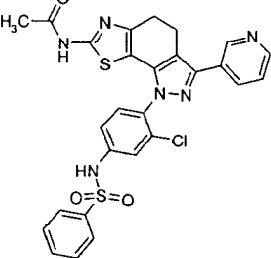
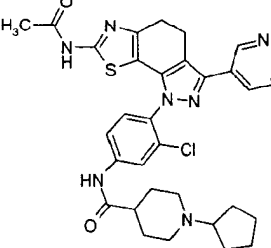
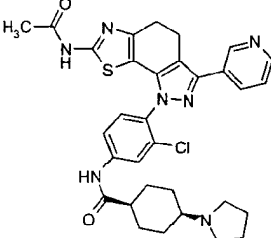
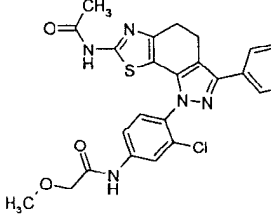
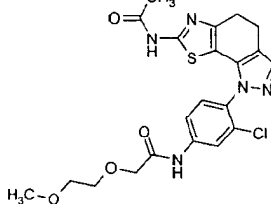
Примеры 3.2-3.82

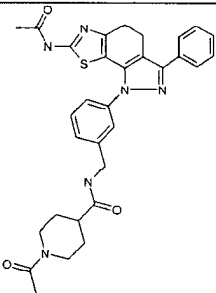
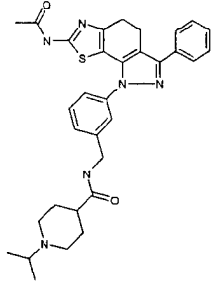
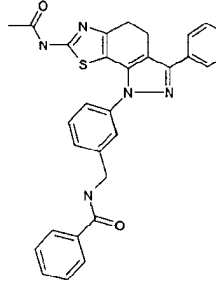
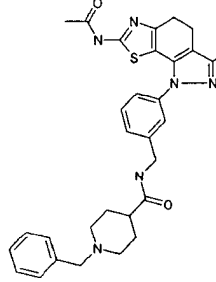
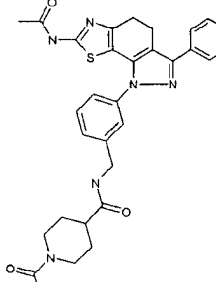
| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр $[M+1]^+$ | R_f при ВЭЖХ [мин], соотв. $t_{пл}$, соотв. R_f при ТСХ |
|-----|-------|---|-----------------------|--|
| 3.2 | II-1 |  | 601 | 2,08 |
| 3.3 | II-3 |  | 543 | 2,2 |
| 3.4 | II-1 |  | 585 | 2,12 |

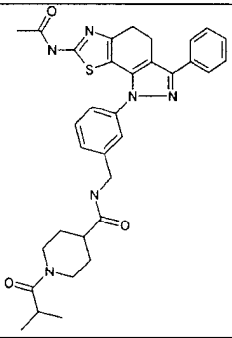
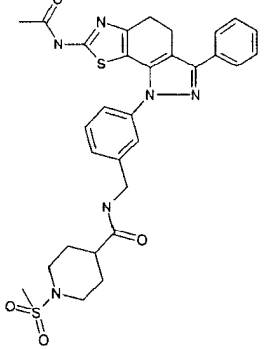
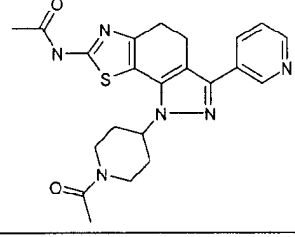
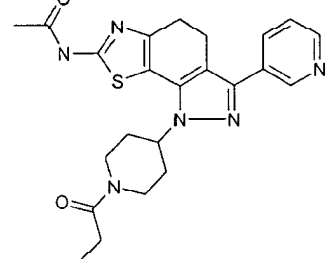
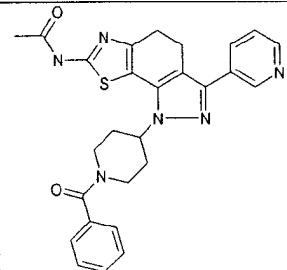
| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|------|-------|-----------|-----------------------------------|---|
| 3.10 | II-4 | | 544 | 1,62 |
| 3.11 | II-4 | | 445 | 1,45 |
| 3.12 | II-4 | | 473 | 1,6 |
| 3.13 | II-4 | | 475 | 1,48 |
| 3.14 | II-4 | | 489 | 1,5 |
| 3.15 | II-4 | | 529 | 1,53 |

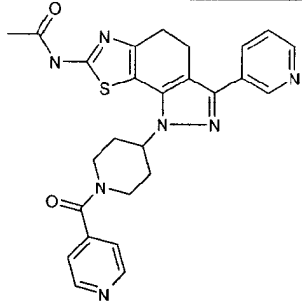
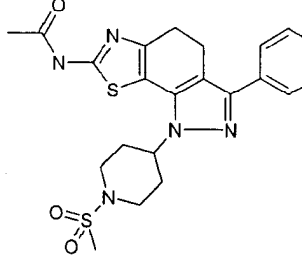
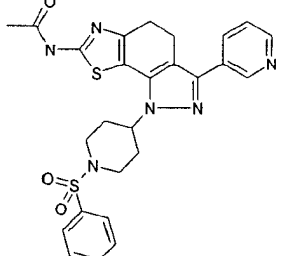
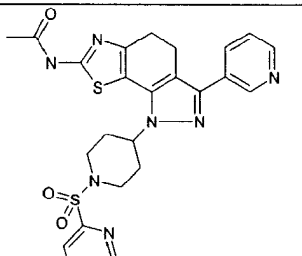
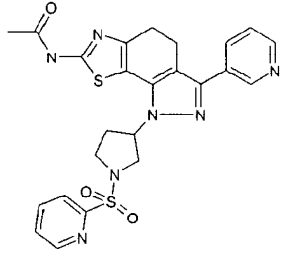
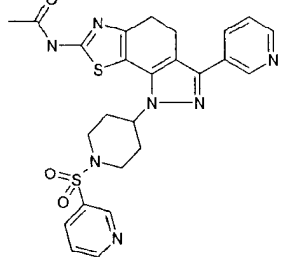
| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _f при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|------|-------|---|-----------------------------------|---|
| 3.16 | II-4 |  | 515 | 1,52 |
| 3.17 | II-4 |  | 519 | 1,58 |
| 3.18 | II-4 |  | 529 | 1,59 |
| 3.19 | II-4 |  | 503 | 1,43 |
| 3.20 | II-4 |  | 471 | 1,6 |
| 3.21 | II-4 |  | 515 | 1,57 |

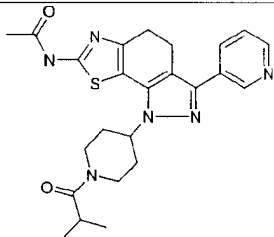
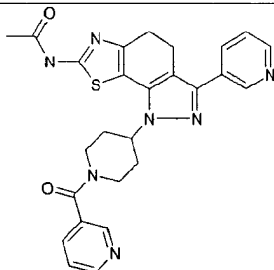
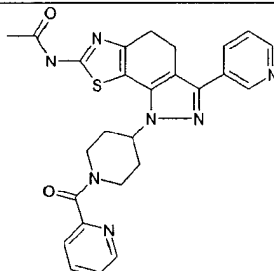
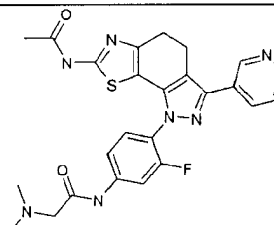
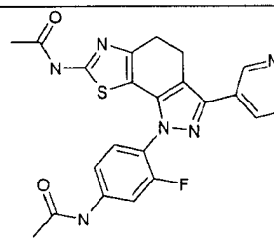
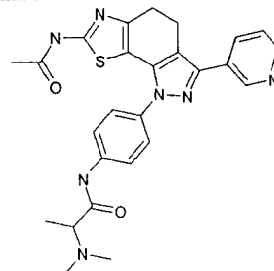
| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|------|-------|---|-----------------------------------|---|
| 3.22 | II-4 |  | 488 | 0,47 |
| 3.23 | II-5 |  | 537 | 1,89 |
| 3.24 | II-5 |  | 535 | 1,81 |
| 3.25 | II-6 |  | 515 | 1,54 |
| 3.26 | II-6 |  | 479 | 1,52 |
| 3.27 | II-6 |  | 541 | 1,82 |

| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _f при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|----|-------|---|-----------------------------------|---|
| 5 | 3.28 | II-6 | 547 | 1,90 |
| 10 | |  | | |
| 15 | 3.29 | II-6 | 577 | 1,81 |
| | |  | | |
| 20 | 3.30 | II-6 | 616 | 1,38 |
| 25 | |  | | |
| 30 | 3.31 | II-6 | 616 | R _f = 0,18, MeOH/NH ₄ OH в соотношении 92,5:7,5:1 |
| | |  | | |
| 35 | 3.32 | II-6 | 509 | 1,43 |
| 40 | |  | | |
| 45 | 3.33 | II-6 | 553 | 1,55 |
| | |  | | |

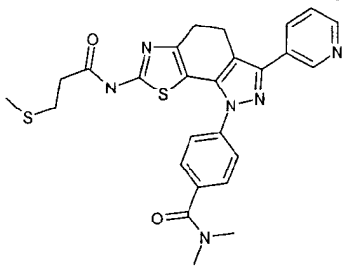
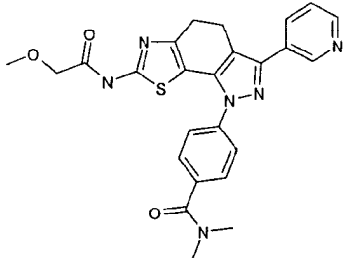
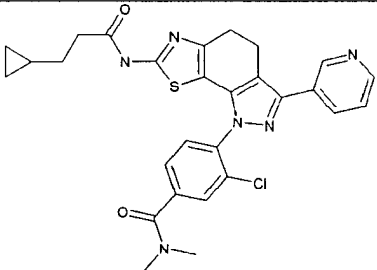
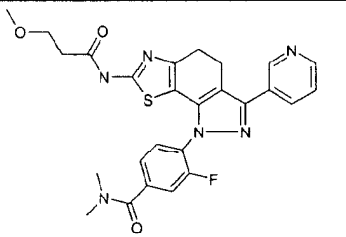
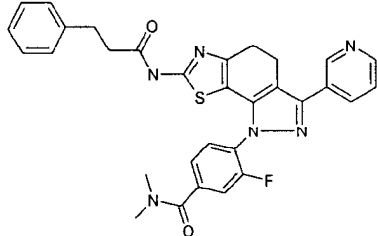
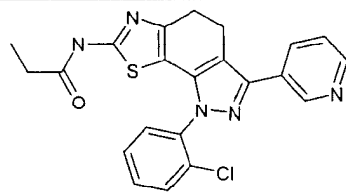
| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|------|-------|---|--------------------------------|---|
| 3.34 | II-12 |  | 569 | t _{пл} : 277°C |
| 3.35 | II-12 |  | 569 | 2,59 |
| 3.36 | II-12 |  | 520 | t _{пл} : 282°C |
| 3.37 | II-12 |  | 617 | t _{пл} : 227°C |
| 3.38 | II-12 |  | 631 | t _{пл} : 294°C |

| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _f при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|------|-------|---|--------------------------------|---|
| 3.39 | II-12 |  | 597 | 3,0 |
| 3.40 | II-12 |  | 605 | 2,95 |
| 3.41 | I-11 |  | 437 | 1,28 |
| 3.42 | I-11 |  | 451 | 1,4 |
| 3.43 | I-11 |  | 499 | 1,56 |

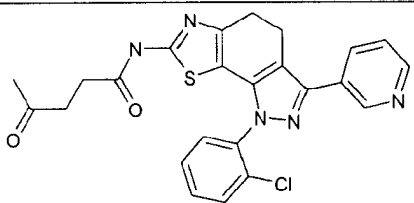
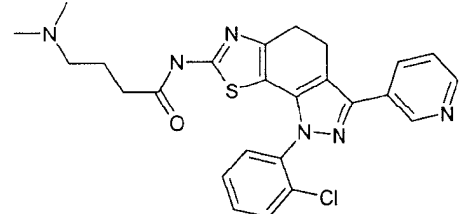
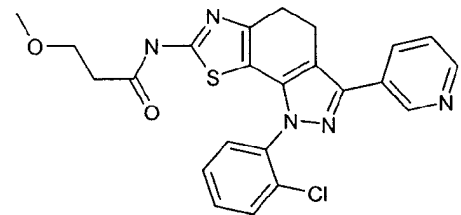
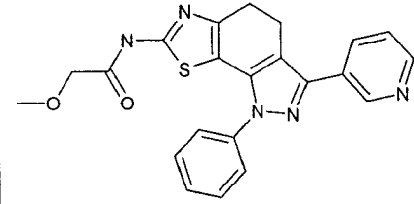
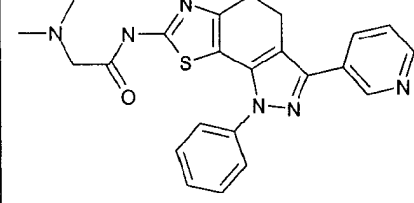
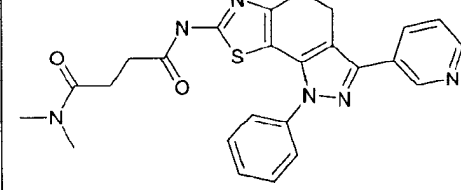
| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|------|-------|---|-----------------------------------|---|
| 3.44 | I-11 |  | 500 | 1,21 |
| 3.45 | I-11 |  | 473 | 1,38 |
| 3.46 | I-11 |  | 535 | 1,68 |
| 3.47 | I-11 |  | 536 | 1,52 |
| 3.49 | I-40 |  | 522 | 1,47 |
| 3.50 | I-11 |  | 536 | 1,52 |

| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|----|-------|---|-----------------------------------|---|
| 5 | 3.51 | I-11 | 465 | 1,47 |
| 10 | |  | | |
| 15 | 3.52 | I-11 | 500 | 1,34 |
| | |  | | |
| 20 | 3.53 | I-11 | 500 | 1,46 |
| 25 | |  | | |
| 30 | 3.54 | II-13 | 506 | 1,47 |
| | |  | | |
| 35 | 3.55 | II-13 | 463 | 1,46 |
| 40 | |  | | |
| 45 | 3.56* | II-4 | 502 | 1,45 |
| | |  | | |

| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|------|-------|-----------|-----------------------------------|---|
| 3.57 | II-4 | | 502 | 1,45 |
| 3.58 | II-14 | | 531 | 1,48 |
| 3.59 | II-14 | | 545 | 1,56 |
| 3.60 | II-14 | | 551 | 1,77 |
| 3.61 | II-14 | | 541 | 1,67 |
| 3.62 | II-14 | | 517 | 1,46 |

| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр $[M+1]^+$ | R_f при ВЭЖХ [мин], соотв. $t_{пл}$, соотв. R_f при ТСХ |
|------|-------|---|-----------------------|--|
| 3.63 | II-14 |  | 519 | 1,57 |
| 3.64 | II-14 |  | 489 | 1,45 |
| 3.65 | II-15 |  | 547 | 1,74 |
| 3.66 | II-16 |  | 521 | 1,46 |
| 3.67 | II-16 |  | 567 | 1,77 |
| 3.68 | II-17 |  | 436 | 1,64 |

| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|------|-------|-----------|-----------------------------------|---|
| 3.69 | II-17 | | 450 | 1,75 |
| 3.70 | II-17 | | 464 | 1,87 |
| 3.71 | II-17 | | 452 | 1,59 |
| 3.72 | II-17 | | 498 | 1,88 |
| 3.73 | II-17 | | 512 | 1,95 |
| 3.74 | II-17 | | 506 | 1,68 |
| 3.75 | II-17 | | 507 | 1,57 |
| 3.76 | II-17 | | 494 | 1,64 |

| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр $[M+1]^+$ | R_f при ВЭЖХ [мин], соотв. $t_{пл}$, соотв. R_f при ТСХ |
|------|-------|---|-----------------------|--|
| 3.77 | II-17 |  | 478 | 1,58 |
| 3.78 | II-17 |  | 493 | 1,28 |
| 3.79 | II-17 |  | 466 | 1,61 |
| 3.80 | II-18 |  | 418 | 1,54 |
| 3.81 | II-18 |  | 431 | 1,53 |
| 3.82 | II-18 |  | 473 | 1,55 |

*Примечание: Соединение из примера 3.56 синтезируют взаимодействием соединения II-4 с 2-бромпропионилбромидом с последующим нуклеофильным замещением реакцией с диметиламином.

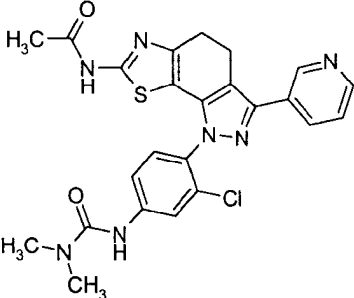
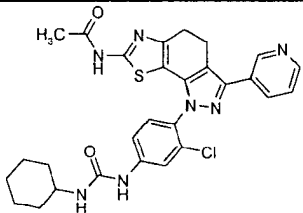
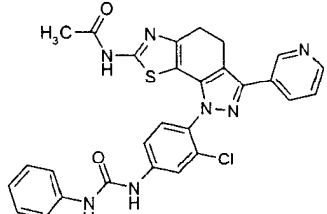
Пример 4: Взаимодействие тиокарбаматов с аминами и спиртамиПолучение мочеви

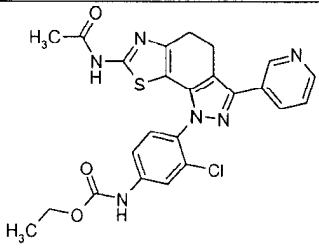
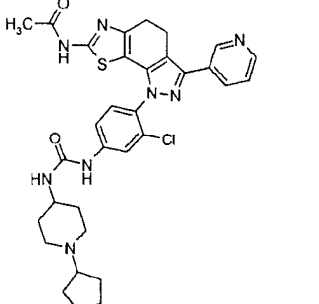
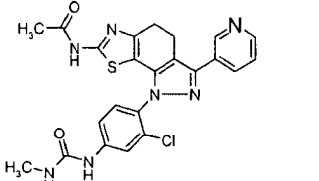
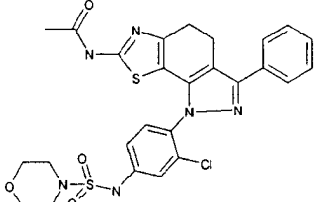
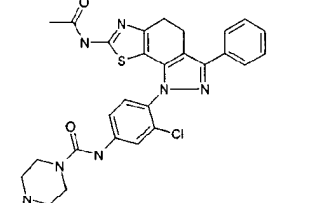
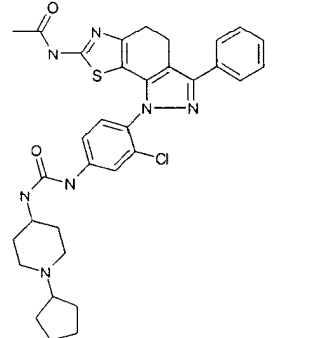
Раствор 0,11 ммоль тиокарбамата смешивают в 5 мл этанола с 0,17 ммоль амина и 30 мкл диизопропилэтиламина и в течение 15 ч перемешивают при 80°C в трубке для проведения реакций под давлением. После удаления растворителя в вакууме остаток очищают хроматографией.

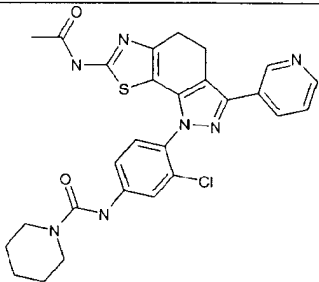
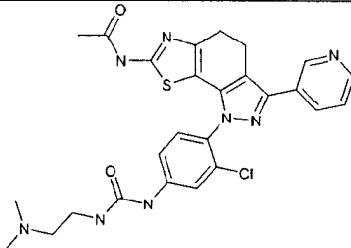
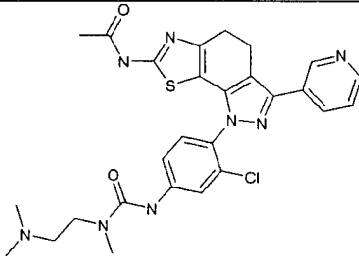
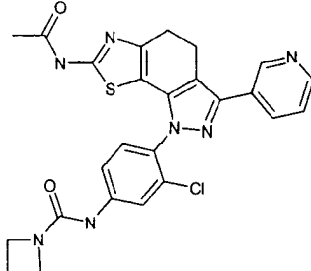
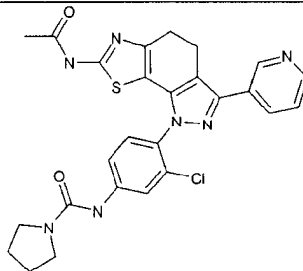
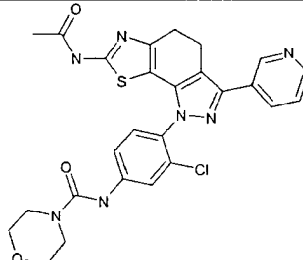
Получение карбаматов

Раствор 0,11 ммоль тиокарбамата (или метилкарбамата) смешивают с 5 мл соответствующего спирта и в течение 15 ч перемешивают при 80°C в трубке для проведения реакций под давлением. После удаления растворителя в вакууме остаток очищают хроматографией.

Примеры 4.1-4.32

| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|-----|-------|--|--------------------------------|---|
| 4.1 | II-9 |  <p>¹H-ЯМР, ДМСО-d₆, δ [част./млн]: 8,93 (d, 1,7 Гц, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,58 (dd, 1,5 и 4,8 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12-8,09 (m, 1H), 7,99 (d, 2,1 Гц, 1H), 7,70 (dd 2,3 и 8,8 Гц, 1H), 7,54-7,47 (m, 2H), 3,17-3,12 (m, 2H), 3,05-3,01 (m, 2H), 2,9 (s, 6H), 2,08 (s, 3H)</p> | 508 | 1,43 |
| 4.2 | II-9 |  | 562 | 1,86 |
| 4.3 | II-9 |  | 556 | 1,85 |

| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|----|-------|---|--------------------------------|---|
| 5 | 4.4 | II-9 | 509 | 1,73 |
| 10 | |  | | |
| 15 | 4.5 | II-9 | 631 | 1,58 |
| 20 | |  | | |
| 25 | 4.6 | II-9 | 493 | 2,02 |
| | |  | | |
| 30 | 4.7 | II-9 | 585 | t _{пл} : 160°C |
| | |  | | |
| 35 | 4.8 | II-9 | 562 | 1,59 |
| | |  | | |
| 40 | 4.9 | II-9 | 630 | 1,68 |
| 45 | |  | | |

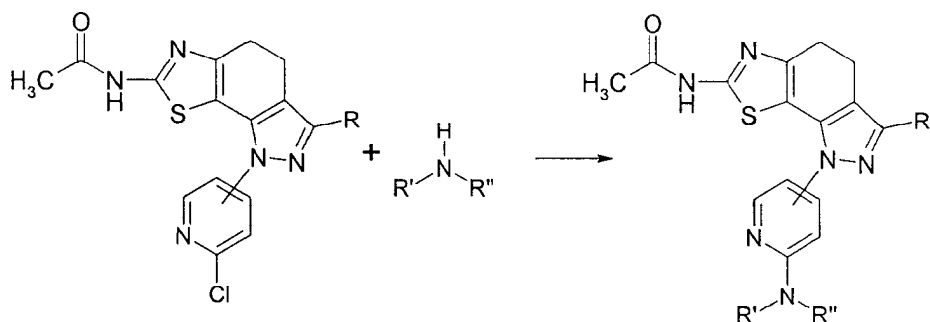
| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _f при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|----|-------|---|--------------------------------|---|
| 5 | 4.10 | II-9 | 549 | 1,65 |
| 10 | |  | | |
| 15 | 4.11 | II-9 | 551 | R _f = 0,02, ДХМ/МеОН в соотношении 9:1 |
| | |  | | |
| 20 | 4.12 | II-9 | 565 | R _f = 0,05, ДХМ/МеОН в соотношении 9:1 |
| 25 | |  | | |
| 30 | 4.13 | II-9 | 520 | 1,43 |
| | |  | | |
| 35 | 4.14 | II-9 | 534 | 1,54 |
| 40 | |  | | |
| 45 | 4.15 | II-9 | 550 | 1,43 |
| 50 | |  | | |

| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|----|-------|-----------|-----------------------------------|---|
| 5 | 4.16 | II-9 | 563 | 1,3 |
| 10 | | | | |
| 15 | 4.17 | II-9 | 576 | 1,83 |
| 20 | | | | |
| 25 | 4.18 | II-9 | 574 | 1,79 |
| | | | | |
| 30 | 4.19 | II-9 | 562 | 1,42 |
| 35 | | | | |
| 40 | 4.20 | II-9 | 508 | 1,49 |
| | | | | |

| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|----|-------|-----------|-----------------------------------|---|
| 5 | 4.21 | II-9 | 548 | 1,68 |
| 10 | | | | |
| 15 | 4.22 | 2.176 | 460 | 1,43 |
| 20 | | | | |
| 25 | 4.23 | 2.176 | 488 | 1,45 |
| 30 | | | | |
| 35 | 4.24 | 2.177 | 685 | 1,49 |
| 40 | | | | |
| 45 | 4.25 | 2.177 | 721 | 1,55 |
| | | | | |

| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|----|-------|-----------|--------------------------------|---|
| 5 | 4.26 | 2.178 | 508 | 1,58 |
| 10 | | | | |
| 15 | 4.27 | I-43 | 437 | 1,59 |
| | | | | |
| 20 | 4.28 | I-44 | 551 | t _{пл} : 199°C |
| 25 | | | | |
| 30 | 4.29 | I-44 | 439 | t _{пл} : 273°C |
| | | | | |
| 35 | 4.30 | I-44 | 538 | t _{пл} : 220°C |
| | | | | |
| 40 | 4.31 | I-43 | 551 | 1,94 |
| | | | | |
| 45 | 4.32 | I-1 | 466 | 3,61 |
| | | | | |

Пример 5: Химическое превращение хлорпиридильных структурных фрагментов



Метод синтеза 3

При использовании в реакциях аминов в жидкой форме 0,2 ммоль хлорпиридинового фрагмента растворяют в 0,5 мл амина и в течение 10 мин выдерживают в микроволновой печи (СЕМ) при 120°C. После удаления избыточного амина остаток очищают хроматографией.

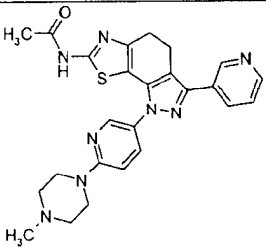
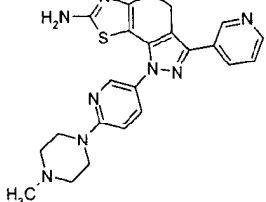
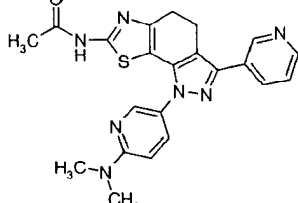
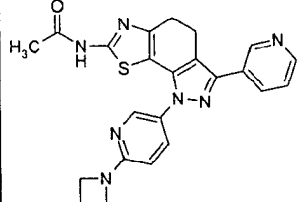
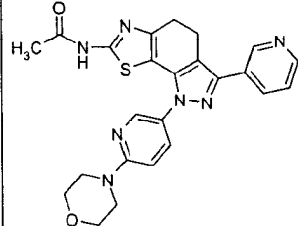
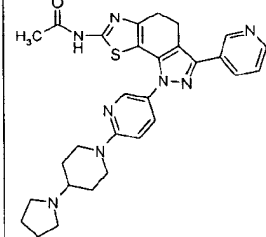
Метод синтеза И

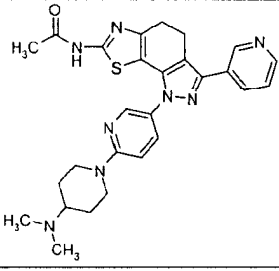
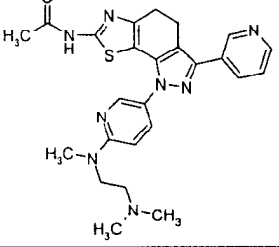
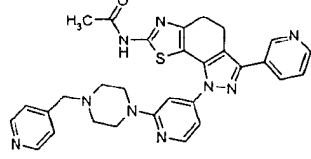
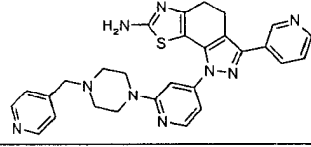
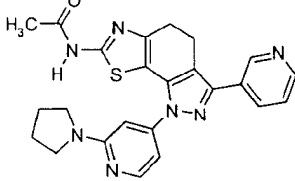
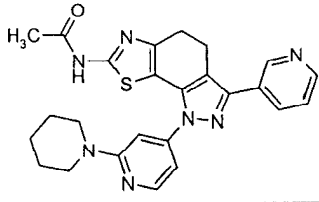
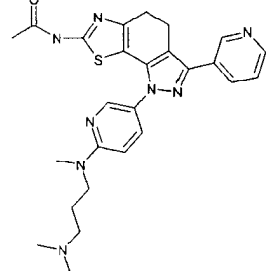
Раствор 1,2 ммоль хлорпиридинового фрагмента и 3 ммоль амина в 3 мл N-метилпирролидинона, ДМСО или ДМФ в течение 10 мин выдерживают в микроволновой печи (СЕМ) при 120°C. После удаления растворителя и избыточного амина остаток очищают хроматографией.

Примеры 5.1-5.23

| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|-----|-------|--|--------------------------------|---|
| 5.1 | I-3 | <p>¹H-ЯМР, ДМСО-d₆, δ [част./млн]: 8,28 (d, 5,4 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,9-6,88 (m, 1H), 6,8 (d, 3,3 Гц, 1H), 6,64-6,62 (m, 1H), 3,72- 3,67 (m, 2H), 3,58-3,55 (m, 2H), 3,11-3,06 (m, 2H), 3,04-3,00 (m, 2H), 2,13 (s, 3H)</p> | 463 | 1,67 |

| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _f при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|----|-------|-----------|-----------------------------------|---|
| 5 | 5.2 | I-3 | 421 | 1,44 |
| 10 | 5.3 | I-14 | 462 | 0,3 |
| 15 | 5.4 | I-14 | 488 | 0,28 |
| 20 | 5.5 | I-14 | 476 | 1,5 |
| 25 | 5.6 | I-14 | 488 | 1,34 |
| 30 | 5.7 | I-14 | 487 | 1,35 |
| 35 | 5.8 | I-14 | 500 | 1,89 |
| 40 | | | | |
| 45 | | | | |
| 50 | | | | |

| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _f при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|------|-------|---|-----------------------------------|---|
| 5.9* | I-14 |  | 487 | 1,16 |
| 5.9b | I-14 |  | 445 | R _f = 0,02, ДХМ/МеОН в соотношении 9:1 |
| 5.10 | I-14 |  | 432 | 1,26 |
| 5.11 | I-14 |  | 444 | 1,31 |
| 5.12 | I-14 |  | 474 | 1,52 |
| 5.13 | I-14 |  | 541 | 2,93 |

| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|----|-------|---|-----------------------------------|---|
| 5 | 5.14 | I-14 | 515 | 2,78 |
| 10 | |  | | |
| 15 | 5.15 | I-14 | 489 | 1,26 |
| | |  | | |
| 20 | 5.16* | I-15 | 564 | R _f = 0,56, MeOH |
| | |  | | |
| 25 | 5.16b | I-15 | 522 | 1,13 |
| | |  | | |
| 30 | 5.17 | I-15 | 458 | R _f = 0,41, ДХМ/МеОН в соотношении 8:2 |
| | |  | | |
| 35 | 5.18 | I-15 | 472 | 1,36 |
| | |  | | |
| 40 | 5.19 | I-14 | 503 | R _f = 0,06, ДХМ/МеОН в соотношении 9:1 |
| 45 | |  | | |

| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр $[M+1]^+$ | R_t при ВЭЖХ [мин], соотв. $t_{пл}$, соотв. R_f при ТСХ |
|----|-------|-----------|-----------------------|--|
| 5 | 5.20 | I-14 | 501 | $R_f = 0,08$, ДХМ/МеОН в соотношении 9:1 |
| 10 | | | | |
| 15 | 5.21 | I-14 | 531 | 1,17 |
| | | | | |
| 20 | 5.22 | I-14 | 555 | 1,28 |
| 25 | | | | |
| 30 | 5.23* | I-14 | 472 | 3,35 |
| | | | | |
| 35 | 5.23b | I-14 | 430 | 3,12 |
| 40 | | | | |

*Примечание: В реакционных условиях наблюдается отщепление ацетильной группы. Поэтому соответствующий выделенный свободный амин в примерах 5.9b, 5.16b и 5.23b вновь ацетируют взаимодействием с уксусным ангидридом в диоксане.

Пример 6: ГидроаминированиеМетод К

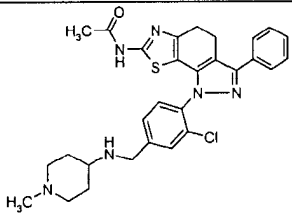
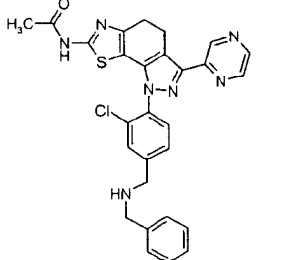
Раствор 70 мг соединения II-10 (0,15 ммоль) и 22 мкл N-метилпиперидин-4-она (0,18 ммоль) в 5 мл дихлорметана перемешивают в течение 2 ч при КТ.

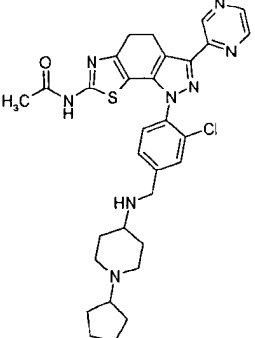
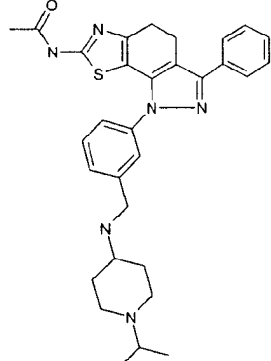
После добавления 40 мг триацетоксиборогидрида натрия (0,18 ммоль) реакционную смесь перемешивают еще в течение 15 ч. Затем смесь разбавляют дихлорметаном, промывают разбавленным раствором гидрокарбоната натрия, органическую фазу сушат и концентрируют. Остаток растворяют в небольшом количестве смеси этилацетат/метанол и кристаллизуют с помощью диэтилового эфира. Выпавшие в осадок кристаллы отфильтровывают и сушат в вакууме.

Метод Л

Раствор 220 мг соединения II-11 (0,5 ммоль) и 0,1 мл бензиламина (1 ммоль) в 5 мл метанола перемешивают в течение 15 ч при 60°C и затем смешивают с 155 мг триацетоксиборогидрида натрия (0,7 ммоль) и 40 мг ацетата натрия (0,5 ммоль). После гидролиза гидрокарбонатом натрия и экстракции дихлорметаном органическую фазу сушат, концентрируют и остаток очищают хроматографией.

Примеры 6.1-6.4

| № | Эдукт | Метод | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _f при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|-----|-------|-------|---|--------------------------------|---|
| 6.1 | II-10 | К |  | 547 | 1,27 |
| 6.2 | II-11 | Л |  | 542 | 1,55 |

| № | Эдукт | Метод | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _f при ВЭЖХ [мин], соотв. t _{пл} , соотв. R _f при ТСХ |
|-----|-------|-------|---|-----------------------------------|--|
| 6.3 | II-11 | Л |  | 603 | 0,30 |
| 6.4 | II-12 | К |  | 541 | t _{пл} : 166°C |

Пример 7

Метод синтеза М: Перекрестное сочетание с арилбороновыми кислотами

Суспензию 100 мг соединения I-24 (0,2 ммоль) в 3 мл ацетона смешивают с 0,3 ммоль соответствующей бороновой кислоты. После этого добавляют 4,4 мг ацетата палладия(II) (19 мкмоль), 4 мкл диазабициклооктана (39 мкмоль) и 80 мг карбоната калия и реакционный сосуд выдерживают в микроволновой печи в течение 20 мин при 100°C, а затем еще по 40 мин при 120°C и 70°C. После удаления растворителя реакционную смесь очищают хроматографией.

Метод синтеза Н: Перекрестное сочетание с алкинами

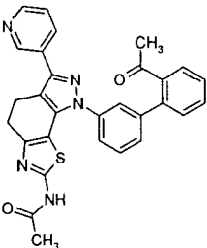
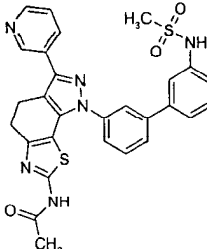
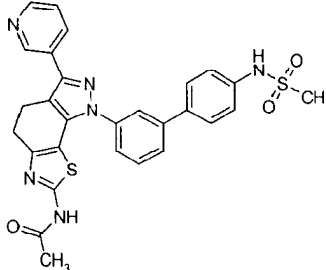
К раствору 200 мг соединения I-31 (0,3 ммоль), 6 мг йодида меди(I) (34 мкмоль) и 24 мг хлорида трифенилфосфинпалладия(II) (34 мкмоль) в 25 мл дегазированного ТГФ при перемешивании в атмосфере аргона добавляют 56 мг N,N-диметиламинопроп-2-ина (0,7 ммоль) и диизопропилэтиламин и реакционную смесь перемешивают в течение 15 ч при 80°C. Далее добавляют 100 мкл алкина, а также 10 мг CuI и 20 мг Pd-катализатора и оставляют перемешиваться еще на 24 ч при 55°C. Затем подщелачивают водным раствором NH₃, разбавляют водой и дважды экстрагируют ТГФ. Объединенные

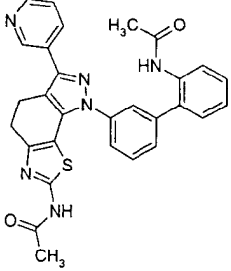
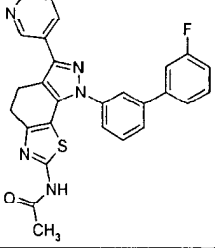
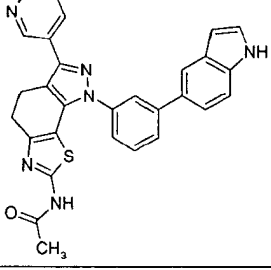
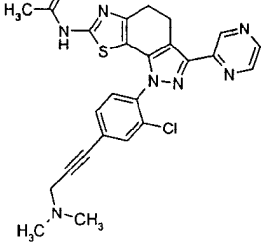
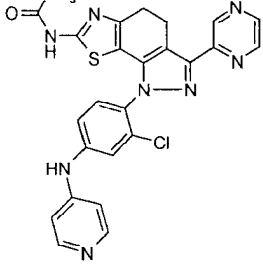
органические фазы экстрагируют насыщенным раствором NaCl путем встряхивания, сушат, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией.

Метод синтеза О: Катализируемое палладием аминирование

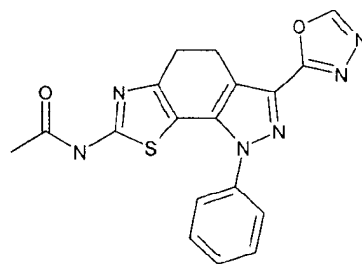
К раствору 200 мг соединения I-31 (0,3 ммоль), 38 мг 4-аминопиридина (0,4 ммоль), 47 мг *трис*-(дибензилиденацетон)дипалладия (51 мкмоль) и 111 мг *трет*-бутилата натрия (1 ммоль) в 4 мл дегазированного ДМФ добавляют 30 мг *три-трет*-бутилфосфинтетрафторбората (0,1 ммоль) и в течение 4 ч перемешивают при 90°C в атмосфере аргона. После гидролиза фосфатным буфером и водой экстрагируют дихлорметаном. Органическую фазу сушат, фильтруют, концентрируют и остаток очищают хроматографией.

Примеры 7.1-7.8

| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин] |
|-----|-------|--|--------------------------------|-------------------------------|
| 7.1 | I-24 |  <p>¹H-ЯМР, ДМСО-d₆, δ [част./млн]: 8,95 (s, 1H), 8,61-8,58 (m, 1H), 8,14-8,11 (m, 1H), 7,67-7,65 (m, 2H), 7,63-7,58 (m, 3H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,45-7,41 (m, 1H), 3,17-3,12 (m, 2H), 3,06-3,01 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,10 (s, 3H)</p> | 506 | 1,83 |
| 7.2 | I-24 |  | 557 | 3,63 |
| 7.3 | I-24 |  | 557 | 3,24 |

| № | Эдукт | Структура | Масс-спектр [M+1] ⁺ | R _t при ВЭЖХ [мин] |
|-----|-------|---|-----------------------------------|----------------------------------|
| 7.4 | I-24 |  | 521 | 1,66 |
| 7.5 | I-24 |  | 482 | 3,57 |
| 7.6 | I-24 |  | 503 | 1,89 |
| 7.7 | I-31 |  | 504 | 1,47 |
| 7.8 | I-31 |  | 515 | 1,47 |

Пример 8



60 мг N-(3-гидразинокарбонил-1-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразоло[3',4':3,4]бенз[1,2-d]тиазол-7-ил)ацетамида (0,16 ммоль), который можно получить в соответствии с методом синтеза Б из соединения I-6 и гидразина, обрабатывают 3 мл триэтилортоформиата с выдержкой в течение 30 мин при 180°C в микроволновой печи. После удаления избыточного ортоэфира в вакууме остаток очищают хроматографией. Выход 4 мг.

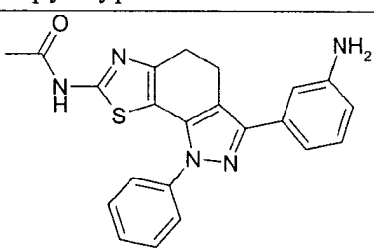
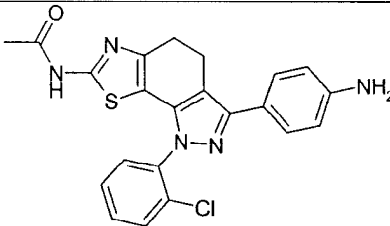
$$[M+1]^+ = 379.$$

$$R_t = 1,75 \text{ мин.}$$

Примеры 9.1-9.4

Аналогично синтезу соединения из примера II-2 получают следующие соединения:

| № | Эдукт | Структура | $[M+1]^+$ | R_t [мин] |
|-----|-------|---|-----------|-------------|
| 9.1 | I-34 | <p>¹H-ЯМР, ДМСО-d₆, δ [част./млн]: 7,61-7,51 (m, 5H), 7,40 (d, 8,5 Гц, 2H), 6,64 (d, 8,5 Гц, 2H), 3,06-2,95 (m, 4H), 2,09 (s, 3H)</p> | 402 | 1,63 |
| 9.2 | I-33 | | 436 | 1,67 |

| № | Эдукт | Структура | $[M+1]^+$ | R_t [мин] |
|-----|-------|---|-----------|-------------|
| 9.3 | I-32 |  | 402 | 1,56 |
| 9.4 | I-35 |  | 436 | 1,66 |

В последующем примере, которым, однако, не ограничен объем изобретения, рассмотрено биологическое действие предлагаемых в изобретении соединений.

Цитотоксический тест с клетками линии НСТ116

Этот тест основан на восстановлении красителя AlamarBlue (Biosource Int., США) в живых (метаболически активных) клетках до обнаруживаемого методами флуорометрии продукта. В присутствии цитотоксических веществ восстановление субстрата становится более невозможным, и поэтому при измерениях не наблюдается нарастание флуоресценции.

Клетки НСТ116 (линия клеток рака толстой кишки человека) высевают на титрационные микропланшеты и инкубируют в течение ночи в культуральной среде при 37°C и при 5%-ном содержании CO₂. Далее к клеткам в серийных разведениях в культуральной среде добавляют тестируемые соединения в общем объеме, равном 200 мкл из расчета на одну лунку. В качестве контроля используют клетки, которые смешивают только с культуральной средой без добавления тестируемых веществ. После инкубации в течение 4-6 дней в каждую лунку добавляют по 20 мкл красителя AlamarBlue и клетки инкубируют еще в течение 6-8 ч при 37°C. Для флуоресцентного анализа флуоресценцию возбуждают светом с длиной волны 545 нм и регистрируют испускаемое излучение с длиной волны 590 нм.

Значения EC_{50} рассчитывают с помощью программы GraphPad Prism.

Значения EC_{50} (в опыте с клетками НСТ116) у всех тестируемых соединений составляют менее 5мкМ.

Предлагаемые в изобретении соединения представляют собой ингибиторы PI3-киназы. Благодаря своим биологическим свойствам предлагаемые в изобретении соединения общей формулы (1), их изомеры и их физиологически совместимые соли пригодны для лечения заболеваний, для которых характерна избыточная или аномальная пролиферация клеток.

К подобным заболеваниям относятся, например, вирусные инфекции (в частности ВИЧ-инфекция и саркома Капоши), воспаления и аутоиммунные заболевания (в частности колит, артрит, болезнь Альцгеймера, гломерулонефрит и процессы заживления ран), бактериальные инфекции, микозы и/или паразитарные инфекции, лейкемии, лимфомы и солидные опухоли, кожные болезни (в частности псориаз), болезни костей, а также сердечно-сосудистые заболевания (в частности рестеноз и гипертрофия). Помимо этого предлагаемые в изобретении соединения могут использоваться для защиты пролиферирующих клеток (например, волосковых клеток, кишечных клеток, клеток крови и клеток предшественников) от повреждения их ДНК под воздействием радиации, под воздействием УФ-облучения и/или при цитостатической терапии (Davis и др., 2001).

В качестве не ограничивающих примеров онкологических заболеваний, для лечения которых можно использовать предлагаемые в изобретении соединения, можно назвать опухоли головного мозга, такие как невринома слухового нерва, астроцитомы, в частности пилоидная астроцитома, фибриллярная астроцитома, протоплазматическая астроцитома, тучноклеточная астроцитома, анапластическая астроцитома и глиобластома, лимфомы головного мозга, метастазы в головной мозг, опухоль гипофиза, в частности пролактинома, продуцирующая человеческий гормон роста опухоль и продуцирующая адренкортикотропный гормон опухоль, краниофарингиома, медуллобластомы, менингиомы и олигодендроглиомы, опухоли нервной системы (новообразования), такие как опухоли вегетативной нервной системы, в частности симпатобластома, ганглионеврома, параганглиома (феохромцитомы, хромоаффинома) и каротидная хеMODEKТОМА, опухоли периферической нервной

системы, в частности ампутиационная неврома, нейрофиброма, невринома (неврилеммома, шваннома) и злокачественная шваннома, а также опухоли центральной нервной системы, представляющие собой опухоли головного и

5 спинного мозга, рак кишечника, такой как рак прямой кишки, рак толстой кишки, рак заднего прохода, опухоли тонкой кишки и опухоли двенадцатиперстной кишки, опухоли века, такие как базалиома или базально-

10 клеточный рак, рак поджелудочной железы, рак мочевого пузыря, рак легкого (бронхогенный рак), такой как мелкоклеточный бронхогенный рак (овсяно-клеточный рак) и немелкоклеточный бронхогенный рак, в частности

15 плоскоклеточный рак, аденокарцинома и крупноклеточный бронхогенный рак, рак молочной железы, такой как инфильтрирующий протоковый рак, коллоидный рак, дольковый инвазивный рак, тубулярный рак, цистаденокарцинома и папиллярный рак, неходжкинские лимфомы, такие как

20 лимфома Беркетта, неходжкинские лимфомы низкой степени злокачественности и грибовидный микоз, рак матки или рак эндометрия, соответственно рак тела матки, КНП-синдром (карцинома неизвестного происхождения, "cancer of

25 unknown primary"), рак яичника, такой как муцинозный, внутриматочный или серозный рак, рак жёлчного пузыря, рак жёлчного протока, такой как опухоль Клатскина (Klatskin), рак яичка, такой как семиномы и несеминомы, лимфому (лимфосаркому), такую как злокачественная лимфома, болезнь Ходжкина, неходжкинские лимфомы, в частности хронический лимфолейкоз, волосково-

30 клеточный лейкоз, иммуноцитома, плазмоцитома (миеломная болезнь), иммунобластома, лимфома Беркетта, грибовидный микоз, развивающийся из Т-клеточной области, крупноклеточная анаплазированная лимфобластома и лимфобластома, рак гортани, такой как опухоли голосовых складок, опухоли надскладочного, складочного и подскладочного отделов гортани, рак кости,

40 такой как остеохондрома, хондрома, хондробластома, хондромиксоидная фиброма, остеома, остеонид-остеома, остеобластома, эозинофильная гранулема, гигантоклеточная опухоль, хондросаркома, остеосаркома, саркома Юинга, ретикулосаркома, плазмоцитома, фиброзная дисплазия, юношеская киста кости и

45 аневризматическая киста кости, опухоли головы и шеи, такие как опухоли губ, языка, диафрагмы полости рта, ротовой полости, десен, нёба, слюнных желез, глотки, полости носа, околоносовых пазух, гортани и среднего уха, рак печени,

50 такой как печёчно-клеточный рак или гепатоцеллюлярный рак, лейкозы, такие

как острые лейкозы, в частности острый лимфолейкоз/лимфобластный лейкоз, острая миелоидная лейкемия, хронические лейкозы, в частности хронический лимфолейкоз и хронический миелолейкоз, рак желудка, такой как папиллярная, тубулярная и муцинозная аденокарцинома, перстневидно-клеточный рак, аденосквамозный рак, мелкоклеточный рак и недифференцированный рак, меланомы, такие как поверхностно распространяющаяся меланома, узловая меланома, амеланотическая меланома типа злокачественного лентиго и акрально-лентигозная меланома, рак почки, такой как почечно-клеточный рак, называемый также гипернефромой или опухолью Гравитца, рак пищевода, рак полового члена, рак предстательной железы, рак глотки, такой как рак носоглотки, рак ротоглотки и рак гортаноглотки, ретинобластому, рак влагалища, плоскоклеточный рак, аденокарциному, преинвазивный рак, злокачественную меланому, саркому, рак щитовидной железы, такой как папиллярный, фолликулярный и медуллярный рак щитовидной железы, а также анаплазированный рак, спиноцеллюлярный, акантоцитарно-клеточный и плоскоклеточный рак кожи, тимомы, рак мочеиспускательного канала и рак вульвы.

Для профилактики либо кратковременного или длительного лечения указанных выше заболеваний предлагаемые в изобретении новые соединения при необходимости можно использовать и в сочетании с другими известными из уровня техники соединениями, такими как противоопухолевые средства других типов, цитотоксические вещества, ингибиторы пролиферации клеток, антиангиогенные вещества, стероиды или антитела.

Соединения общей формулы (1) можно применять индивидуально или в сочетании с другими предлагаемыми в изобретении действующими веществами, а также при необходимости в сочетании с фармакологически активными действующими веществами других классов. В качестве не ограничивающих примеров химиотерапевтических средств, которые можно применять в сочетании с предлагаемыми в изобретении соединениями, можно назвать гормоны, аналоги гормонов и антигормоны (в частности тамоксифен, торемифен, ралоксифен, фулвестрант, мегестрола ацетат, флутамид, нилутамид, бикалутамид, аминоклутетимид, ципротерона ацетат, финастерид, бусерелина ацетат, флудрокортисон, флуоксиместерон, медроксипрогестерон, октреотид), ингибиторы ароматазы (в частности анастрозол, летрозол, лиарозол, ворозол,

экземестан, атаместан), агонисты и антагонисты люлиберина (в частности гозерелина ацетат, люпролид), ингибиторы факторов роста (где под факторами роста подразумеваются, например, тромбоцитарный фактор роста и гепатоцитарный фактор роста, а под ингибиторами подразумеваются, например, антитела к факторам роста, антитела к рецепторам факторов роста и ингибиторы тирозинкиназы, такие как гефитиниб, иматиниб, лапатиниб и трастузумаб), антиметаболиты (в частности антифолаты, такие как метотрексат, ралтитрексед, аналоги пиримидина, такие как 5-фторурацил, капецитабин и гемцитабин, аналоги пурина и аденозина, такие как меркаптопурин, тиогуанин, кладрибин и пентостатин, цитарабин, флударабин), противоопухолевые антибиотики (в частности антрациклины, такие как доксорубицин, даунорубицин, эпирубицин и идарубицин, митомицин-С, блеомицин, дактиномицин, пликамицин, стрептозоцин), производные платины (в частности цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин), алкилирующие агенты (в частности эстрамустин, меклоретамин, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, дакарбазин, циклофосфамид, ифосфамид, темозоломид, нитрозомочевины, такие как кармустин и ломустин, тиотепа), антимитотические средства (в частности алкалоиды барвинка, такие как винбластин, виндесин, винорелбин и винкристин, и таксаны, такие как паклитаксел, доцетаксел), ингибиторы топоизомеразы (в частности эпиподофиллотоксины, такие как этопозид и этопозифос, тенипозид, амсакрин, топотекан, иринотекан, митоксантрон) и иные различные химиотерапевтические средства, такие как амифостин, анагрелид, клодронат, филграстин, интерферон-альфа, лейковорин, ритуксимаб, прокарбазин, левамизол, месна, митотан, памидронат и порфирмер.

В качестве примера лекарственных форм, пригодных для введения в организм в их составе предлагаемых в изобретении соединений, можно назвать таблетки, капсулы, суппозитории, растворы, прежде всего растворы для инъекций (подкожных, внутривенных, внутримышечных) и инфузий, микстуры, эмульсии и диспергируемые порошки. В таких лекарственных формах на долю фармацевтически активного(-ых) соединения(-ий) должно приходиться в каждом случае от 0,1 до 90 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 50 мас.%, от общей массы препарата, т.е. в подобных лекарственных формах фармацевтически активное(-ые) соединение(-ия) должно(-ы) содержаться в количествах, достаточных для его(их) введения в организм в дозировке, соответствующей

указанному ниже интервалу значений. При необходимости действующее(-ие) вещество(-а) можно вводить в организм в указанных дозах несколько раз в сутки.

Соответствующие таблетки можно изготавливать, например, смешением действующего вещества или действующих веществ с известными вспомогательными веществами, например, инертными разбавителями, такими как карбонат кальция, фосфат кальция или лактоза, разрыхлителями, такими как кукурузный крахмал или альгиновая кислота, связующими, такими как крахмал или желатин, смазывающими веществами, такими как стеарат магния или тальк, и/или средствами для обеспечения депо-эффекта, такими как карбоксиметилцеллюлоза, ацетифталат целлюлозы или поливинилацетат. Таблетки могут также состоять из нескольких слоев.

Соответствующим образом можно изготавливать драже нанесением на полученные аналогично таблеткам ядра покрытий из обычно применяемых в этих целях материалов, например, коллидона или шеллака, гуммиарабика, талька, диоксида титана или сахара. Ядра драже для обеспечения депо-эффекта или во избежание несовместимости также можно изготавливать многослойными. Равным образом и оболочка драже также может состоять для обеспечения депо-эффекта из нескольких слоев, для чего можно использовать вспомогательные вещества, указанные выше для таблеток.

В состав микстур с предлагаемыми в изобретении действующими веществами, соответственно комбинациями действующих веществ дополнительно могут входить также подслащивающее вещество, такое как сахарин, цикламат, глицерин или сахар, а также улучшитель вкуса, например, ароматизатор, такой как ванилин или апельсиновый экстракт. Помимо этого микстуры могут содержать суспендирующие вспомогательные вещества или загустители, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, смачиватели, например, продукты конденсации жирных спиртов с этиленоксидом, или защитные вещества (консерванты), такие как *n*-гидроксibenзоаты.

Растворы для инъекций и инфузий приготавливают по известной технологии, например, с добавлением придающих изотоничность агентов, консервантов, таких как *n*-гидроксibenзоаты, или стабилизаторов, таких как этилендиаминтетраацетаты щелочных металлов, и при необходимости с применением эмульгаторов и/или диспергаторов, при этом, например, при

применении воды в качестве разбавителя при необходимости можно использовать органические растворители в качестве гидротропных солюбилизаторов, соответственно вспомогательных растворителей, и затем разливают по бутылкам для инъекций, ампулам или бутылкам для инфузии.

Капсулы, содержащие одно или несколько действующих веществ, соответственно комбинации действующих веществ, можно изготавливать, например, смешением действующих веществ с инертными носителями, такими как лактоза или сорбит, и расфасовыванием полученной смеси в желатиновые капсулы.

Соответствующие суппозитории можно изготавливать, например, смешением действующего вещества или действующих веществ с предусмотренными для этой цели носителями, такими как нейтральные жиры или полиэтиленгликоль, соответственно его производные.

В качестве примера вспомогательных веществ, которые можно использовать при приготовлении лекарственных форм, можно назвать воду, фармацевтически приемлемые (безвредные) органические растворители, такие как парафины (например, фракции минерального масла), масла растительного происхождения (например, арахисовое или кунжутное масло), моно- или полифункциональные спирты (например, этанол или глицерин), носители, такие как природная мука горных пород (например, каолин, глиноземы, тальк, мел) и синтетическая мука горных пород (например, высокодисперсная кремниевая кислота и силикаты), сахара (например, тростниковый, молочный и виноградный сахар), эмульгаторы (например, лигнин, сульфитный щелок, метилцеллюлоза, крахмал и поливинилпирролидон) и скользящие вещества (например, стеарат магния, тальк, стеариновая кислота и лаурилсульфат натрия).

Предлагаемые в изобретении соединения можно вводить в организм обычным путем, предпочтительно перорально или трансдермально, наиболее предпочтительно перорально. Для приема внутрь могут использоваться таблетки, в состав которых помимо вышеуказанных носителей можно, как очевидно, включать также такие добавки, как, например, цитрат натрия, карбонат кальция и дикальцийфосфат, совместно с различного рода наполнителями, такими как крахмал, предпочтительно картофельный крахмал, желатин и т.п. Помимо этого при производстве таблеток могут использоваться также скользящие вещества, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и

тальк. В случае водных суспензий действующие вещества помимо вышеописанных вспомогательных веществ можно также смешивать с различного рода улучшителями вкуса или красителями. Для парентерального введения можно использовать растворы действующих веществ, приготавливаемые с применением пригодных для этой цели жидких носителей.

При внутривенном введении действующее вещество вводят в организм в дозе, которая составляет от 1 до 1000 мг в час, предпочтительно от 5 до 500 мг в час. Однако в некоторых случаях в зависимости от веса тела пациента, соответственно пути введения действующего вещества в организм, индивидуальной реакции на лекарственное средство, типа содержащей его лекарственной формы и времени, соответственно интервала времени введения лекарственного средства в организм доза действующего вещества может отличаться от указанных выше количеств. Так, в частности, иногда может оказаться достаточным использовать действующее вещество или действующие вещества в дозе, меньшей указанного выше нижнего предела, тогда как в других случаях может потребоваться использовать действующее вещество или действующие вещества в дозе, превышающий вышеуказанный верхний предел. При необходимости введения действующего вещества или действующих веществ в больших дозах может оказаться целесообразным дробить их на несколько более мелких доз из расчета на несколько приемов в сутки.

Ниже изобретение проиллюстрировано на примерах, в которых представлены составы некоторых лекарственных форм и которые не ограничивают его объем.

Примеры лекарственных форм (фармацевтических композиций)

А) Таблетки

| <u>Компонент</u> | <u>Содержание из расчета на одну таблетку</u> |
|----------------------------------|---|
| действующее вещество формулы (1) | 100 мг |
| лактоза | 140 мг |
| кукурузный крахмал | 240 мг |
| поливинилпирролидон | 15 мг |
| стеарат магния | <u>5 мг</u> |
| | 500 мг |

Тонкоизмельченное действующее вещество смешивают с лактозой и частью от всего предусмотренного количества кукурузного крахмала. Полученную

смесь просеивают, после чего ее увлажняют раствором поливинилпирролидона в воде, месят, гранулируют во влажном состоянии и сушат. Полученный гранулят совместно с остальным количеством кукурузного крахмала и стеаратом магния просеивают и смешивают между собой. Из полученной смеси прессуют таблетки требуемых формы и размеров.

Б) Таблетки

| <u>Компонент</u> | <u>Содержание из расчета на одну таблетку</u> |
|----------------------------------|---|
| действующее вещество формулы (1) | 80 мг |
| лактоза | 55 мг |
| кукурузный крахмал | 190 мг |
| микрокристаллическая целлюлоза | 35 мг |
| поливинилпирролидон | 15 мг |
| натрийкарбоксиметилкрахмал | 23 мг |
| стеарат магния | <u>2 мг</u> |
| | 400 мг |

Тонкоизмельченное действующее вещество смешивают с частью от всего предусмотренного количества кукурузного крахмала, лактозой, микрокристаллической целлюлозой и поливинилпирролидоном, полученную смесь просеивают и совместно с остальным количеством кукурузного крахмала и водой перерабатывают в гранулят, который сушат и просеивают. Далее добавляют натрийкарбоксиметилкрахмал и стеарат магния, перемешивают и из полученной смеси прессуют таблетки требуемых размеров.

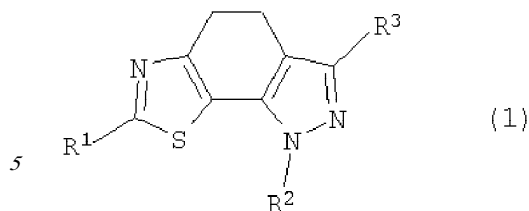
В) Раствор в ампулах

| | |
|----------------------------------|-------|
| действующее вещество формулы (1) | 50 мг |
| хлорид натрия | 50 мг |
| вода для инъекций | 5 мл |

Действующее вещество при его собственном значении рН или при необходимости при рН 5,5-6,5 растворяют в воде и смешивают с хлоридом натрия в качестве придающего изотоничность агента. От полученного раствора отфильтровывают пирогенные продукты и фильтрат в асептических условиях расфасовывают в ампулы, которые затем стерилизуют и запаивают. Такие ампулы могут содержать 5 мг, 25 мг или 50 мг действующего вещества.

Формула изобретения

1. Соединения общей формулы (1)



где R¹ выбран из группы, включающей -NHR^c, -NHC(O)R^c, -NHC(O)OR^c, -NHC(O)NR^cR^c и -NHC(O)SR^c,

10 R² обозначает остаток, необязательно замещенный одним или двумя заместителями R⁴, выбранный из группы, включающей C₁-C₆алкил, C₃-C₈циклоалкил, 5-6-членный гетероциклоалкил с одним гетероатомом, выбранным из азота и серы, фенил, бензил и 5-6-членный гетероарил, включающий 1-2 атома азота,

15 R³ обозначает необязательно замещенный одним или несколькими заместителями R^e и/или R^f остаток, выбранный из группы, включающей фенил и 5-6-членный гетероарил с 1-3 гетероатомами, выбранными из азота и кислорода,

R⁴ обозначает остаток, выбранный из группы, включающей R^a, R^b, и замещенный одним или несколькими идентичными или разными заместителями R^c и/или R^b,

20 R^a в каждом случае независимо выбран из группы, включающей C₁-C₆алкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил с 1-2 гетероатомами, выбранными из азота и кислорода, и 9-членный гетероарил с одним атомом азота в качестве гетероатома,

25 R^b в каждом случае независимо выбран из группы, включающей =O, -OR^c, -NR^cR^c, галоген, -CF₃, -CN, -S(O)R^c, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^cR^c, -C(O)N(R^g)NR^cR^c,

-N(R^g)C(O)OR^c, -N(R^g)S(O)₂R^c, -N(R^g)S(O)₂NR^cR^c, -N(R^g)C(O)OR^c и -N(R^g)C(O)NR^cR^c,

30 R^c в каждом случае независимо обозначает водород или необязательно замещенный одним или двумя идентичными или разными заместителями R^d и/или R^e остаток, выбранный из группы, включающей C₁-C₆алкил, C₃-C₈циклоалкил, C₆-C₉арил, 4-7-членный гетероциклоалкил с 1-2 гетероатомами, выбранными из азота и кислорода, и 5-6-членный гетероарил с 1-2 гетероатомами, выбранными из азота, 35 кислорода и серы, R^d в каждом случае независимо обозначает водород или необязательно замещенный одним или двумя идентичными или разными заместителями R^e и/или R^f остаток, выбранный из группы, включающей C₁-C₆алкил, C₃-C₈циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил с 1-2 гетероатомами, 40 выбранными из азота и кислорода, и 5-10-членный гетероарил с одним атомом азота,

R^e в каждом случае независимо выбран из группы, включающей =O, -OR^f, -SR^f, -NR^fR^f, -CN, -S(O)₂R^f, -C(O)R^f, -C(O)OR^f, -C(O)NR^fR^f и -OC(O)R^f,

45 R^f в каждом случае независимо обозначает водород или необязательно замещенный одним или двумя идентичными или разными заместителями R^g остаток, выбранный из группы, включающей C₁-C₆алкил, C₃-C₈циклоалкил, фенил и 4-7-членный гетероциклоалкил с 1-2 гетероатомами, выбранными из азота и кислорода, и 5-6-членный гетероарил с одним гетероатомом, выбранным из азота и серы,

50 R^e в каждом случае независимо обозначает водород, C₁-C₆алкил, C₃-C₈циклоалкил и 4-7-членный гетероциклоалкил с одним азотом в качестве гетероатома, а также их фармакологически безвредные кислотно-аддитивные соли.

2. Соединения по п.1, где R³ обозначает остаток, выбранный из группы,

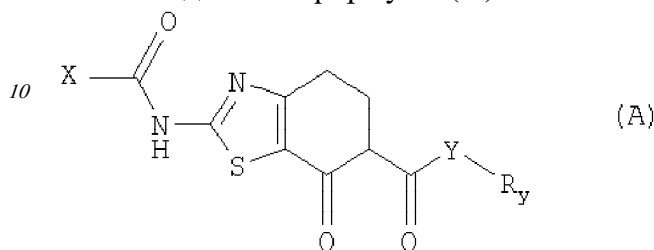
включающей фенил, фурил, пиридил, пиримидинил и пиразинил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями R^e и/или R^f .

3. Соединения по п.2, где R^3 обозначает пиридил.

4. Соединения по п.1 или 2, где R^1 обозначает $-NHC(O)R^c$.

5. Соединения по п.4, где R^1 обозначает $-NHC(O)CH_3$.

6. Соединения формулы (A)



15 в которой X обозначает $-CH_3$, $-OR^4$ или $-SR^4$,

Y обозначает фенил, 5-6-членный гетероарил с 1-3 гетероатомами, выбранными из азота и кислорода, или группу $-C(O)O$ и

R_y обозначает водород, $-NO_2$ или C_1-C_6 алкил, а

20 R^4 обозначает C_1-C_6 алкил.

7. Соединения общей формулы (A) по п.6, используемые в качестве промежуточных продуктов синтеза соединений формулы (1) по п.1.

8. Соединения по п.1 или 2 или их фармацевтически активные соли в качестве лекарственных средств, обладающих свойствами ингибитора PI3-киназы.

9. Соединения по п.1 или 2 или их фармацевтически активные соли, используемые для приготовления лекарственного средства, обладающего свойствами ингибитора PI3-киназы.

10. Фармацевтическая композиция, обладающая свойствами ингибитора PI3-киназы, содержащая в качестве действующего вещества одно либо несколько соединений общей формулы (1) по одному из пп.1-5 или одну, либо несколько их физиологически совместимых солей необязательно в сочетании с обычными вспомогательными веществами и/или носителями.

11. Применение соединений общей формулы (1) по одному из пп.1-5 для приготовления лекарственного средства, обладающего свойствами ингибитора PI3-киназы.