

(19) C2 (11) 92448 (13) UA

(98) ТОВ "А.Пригоф та Партнери", п/с 142, м. Київ, 01034

(85) 2005-06-29

(74) Хазін Михайло Семенович, (UA)

(45) [2010-11-10]

(43) [2005-08-15]

(24) 2010-11-10

(22) 2003-11-25

(12) Патент України (на 20 р.)

(21) а200505210

(46) 2022-02-09

(86) 2003-11-25 PCT/EP03/50890

(30) PCT/EP02/13558 2002-11-29 EP

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ ОСНОВНУ ЛІКАРСЬКУ СПОЛУКУ, ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНУ РЕЧОВИНУ ТА А ФІЗІОЛОГІЧНО ПРИЙНЯТНУ ВОДОРОЗЧИННУ КИСЛОТУ, СПОСОБИ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ, ТА ЛІКАРСЬКА ФОРМА, ЩО ЇЇ МІСТИТЬ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ОСНОВНОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СОЕДИНЕНИЕ, ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНОЕ ВЕЩЕСТВО И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМУЮ ВОДОРАСТВОРИМУЮ КИСЛОТУ, СПОСОБЫ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ, И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, КОТОРАЯ ЕЕ СОДЕРЖИТ PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING A BASIC DRUG COMPOUND, A SURFACTANT AND A PHYSIOLOGICALLY TOLERABLE WATER-SOLUBLE ACID, PROCESS FOR THE PREPARATION AND USE THEREOF, AND DOSAGE FORM COMPRISING THEREOF

(56) US 4596705 A, 24.06.1986 2 WO 9520384 A1, 03.08.1995 2 WO 9507696 A1, 23.03.1995 2 US 2001049366 A1, 06.12.2001 2 WO 9523594 A1, 08.09.1995 2 WO 0123362 A2, 05.04.2001 2 WO 9702017 A1, 23.01.1997 2 WO 0130319 A1, 03.05.2001 2 PEETERS, J. ET AL. / Development of an extended release oral dosage form using experimental design // PROCEEDINGS - 28TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON CONTROLLED RELEASE OF BIOACTIVE MATERIALS AND 4TH CONSUMER AND DIVERSIFIED PRODUCTS CONFERENCE, SAN DIEGO, CA, UNITED STATES. - JULY 2001. - VOLUME 1, P.704-705 PUBLISHER: CONTROLLED RELEASE SOCIETY. - 23.06.2001 3 WO 0122938 A1, 05.04.2001 2

(71) BE ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В. BE ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В. BE JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

(72) BE Вандекрюйс Роже Петрус Гереберн BE Вандекрюйс Роже Петрус Гереберн BE Vandecruys Roger Petrus Gerebern BE Пеетерс Йозеф BE Пеетерс Йозеф BE Peeters Jozef US Брюстер Маркус Ели US Брюстер Маркус Эли US Brewster Marcus Eli

(73) BE ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В. BE ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В. BE JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

Изобретение относится к области медицины и фармацевтики и касается твердой или полутвердой фармацевтической композиции, которая содержит основное лекарственное соединение, витамин Е TPGS и физиологически приемлемую растворимую в воде кислоту при соотношении кислота : лекарственное соединение от 1:1 до 100 : 1. Изобретение также касается способов получения такой композиции, ее применения и лекарственной формы, которая ее содержит.

Винахід належить до галузі медицини та фармацевтики і стосується твердої або напівтвердої фармацевтичної композиції, яка містить основну лікарську сполуку, вітамін Е TPGS та фізіологічно прийнятну водорозчинну кислоту при співвідношенні кислота : лікарська сполука від 1 : 1 до 100 : 1. Винахід також стосується способів одержання такої композиції, її застосування та лікарської форми, що її містить.

The invention provides a novel pharmaceutical composition comprising a basic respectively acidic drug compound, a surfactant and a physiologically tolerable water-soluble acid respectively base characterized in that the acid respectively base: drug compound ratio is at least 1:1 by weight.

1. Тверда або напівтверда фармацевтична композиція, що містить основну лікарську сполуку, вітамін Е ТPGS та фізіологічно прийнятну водорозчинну кислоту, яка **відрізняється** тим, що співвідношення кислота : лікарська сполука складає від 1:1 до 100:1 за масою.
2. Композиція за п. 1, де основна лікарська сполука, вітамін Е ТPGS та кислота ретельно між собою перемішані.
3. Композиція за п. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що фізичним станом композиції є тверда дисперсія.
4. Композиція за будь-яким з пп. 1-3, де кислоту вибирають з лимонної, фумарової, винної, малеїнової, яблучної, бурштинової, щавлевої, маленової, бензойної, мигдальної та аскорбінової кислоти.
5. Композиція за п. 4, де кислотою є лимонна кислота.
6. Композиція за будь-яким з пп. 1-5, яка додатково містить органічний полімер.
7. Композиція за п. 6, де полімер вибирають з
 - алкілцелюлоз, таких як метилцелюлоза,
 - гідроксіалкілцелюлоз, таких як гідроксиметилцелюлоза, гідроксіетилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза та гідроксибутилцелюлоза,
 - гідроксіалкілалкілцелюлоз, таких як гідроксіетилметилцелюлоза та гідроксипропілетилцелюлоза,
 - карбоксіалкілцелюлоз, таких як карбоксиметилцелюлоза,
 - солей лужних металів карбоксіалкілцелюлоз, таких як карбоксиметилцелюлоза натрію,
 - карбоксіалкілалкілцелюлоз, таких як карбоксиметилетилцелюлоза,
 - складних ефірів карбоксіалкілцелюлози,
 - крохмалів,
 - пектинів, таких як карбоксиметиламілопектин натрію,
 - похідних хітину, таких як хітозан,
 - гепаринів та гепариноїдів,
 - полісахаридів, таких як альгінова кислота, її солі лужних металів та амонію, карагенани, галактоманани, трагакант, агар-агар, гуміарабік, гуарова камедь та ксантанова камедь,
 - поліакрилових кислот та їх солей,
 - поліметакрилових кислот та їх солей, кополімерів метакрилату,
 - полівінілового спирту,

- полівінілпіролідону, кополімерів полівінілпіролідону з вінілацетатом,
 - поліалкіленоксидів, таких як поліетиленоксид та поліпропілен оксид, та кополімери етиленоксиду та пропіленоксиду, наприклад, полоксамери та полоксаміни.
8. Композиція за п. 6 або 7, де полімер має структурну в'язкість 1-100 мПа·с, при розчиненні в 2 % водному розчині при 20 °С.
9. Композиція за будь-яким з пп. 6-8, де полімером є гідроксипропілметилцелюлоза.
10. Композиція за п. 6 або 7, що забезпечує уповільнене вивільнення лікарського засобу, яка **відрізняється** тим, що включає водорозчинний полімер, який має структурну в'язкість більше ніж 1000 мПа·с при розчиненні в 2 % водному розчині при 20 °С.
11. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, де лікарська сполука є не більше, ніж важкорозчинною у воді.
12. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, де лікарську сполуку вибирають з
- 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
- 4-[[2-[(ціанофеніл)аміно]-4-тримідиніл]аміно]-3,5-диметилбензонітрилу;
- 4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
- 4-[[4-аміно-5-бром-6-(4-ціано-2,6-диметилфенілокси)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
- їх N-оксиду, адитивної солі, четвертинного аміну та стереохімічно ізомерної форми.
13. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, де вітамін Е TPGS присутній в кількості від 1 до 70 % за масою щодо загальної маси вітаміну Е TPGS, кислоти та лікарського засобу.
14. Композиція за п. 13, де вітамін Е TPGS присутній в кількості від 5 до 55 % за масою щодо загальної маси вітаміну Е TPGS, кислоти та лікарського засобу.
15. Композиція за п. 14, де вітамін Е TPGS присутній в кількості від 10 до 50 % за масою щодо загальної маси вітаміну Е TPGS, кислоти та лікарського засобу.
16. Композиція за будь-яким з пп. 1-12, де співвідношення за масою вітаміну Е TPGS до лікарського засобу знаходиться в діапазоні від 100:1 до 1:5.
17. Композиція за п. 16, де співвідношення за масою вітаміну Е TPGS до лікарського засобу знаходиться в діапазоні від 50:1 до 1:2.
18. Композиція за п. 17, де співвідношення за масою вітаміну Е TPGS до лікарського засобу знаходиться в діапазоні від 10:1 до 1:1.
19. Фармацевтична лікарська форма, що містить терапевтично ефективну кількість фармацевтичної композиції за будь-яким з попередніх пунктів.

20. Лікарська форма за п. 19, пристосована для місцевого застосування або введення в порожнини тіла, що сполучаються з зовнішнім середовищем, такі як ніс, легені, рот, вухо, шлунок, пряма кишка та піхва.
21. Лікарська форма за п. 19, де композиція заповнена в стандартну капсулу або, як альтернатива, змішана з наповнювачем та спресована в таблетки.
22. Фармацевтична упаковка, що підходить для комерційного продажу, яка містить контейнер, пероральну лікарську форму, як заявлено в будь-якому з пп. 19-21, та асоційований із зазначеною упаковкою письмовий матеріал, що не обмежує щодо того, що лікарська форма може вводитися з або без їжі.
23. Спосіб одержання композиції за будь-яким з пп. 1-18, де зазначений спосіб включає: розчинення основної лікарської сполуки, вітаміну Е TPGS, фізіологічно прийнятної водорозчинної кислоти в розчиннику та видалення розчинника з отриманого розчину.
24. Спосіб за п. 23, де додатково розчиняють фізіологічно прийнятний водорозчинний органічний полімер.
25. Спосіб за п. 23, де отриманий продукт перетворюють в бажану форму.
26. Спосіб за п. 23, де отриманий продукт покривають фізіологічно прийнятним матеріалом оболонки.
27. Спосіб за п. 23, де розчинник видаляють шляхом розпилювального сушіння.
28. Спосіб за п. 23, де розчинник видаляють шляхом сублімаційного сушіння.
29. Спосіб за п. 23, де розчинник являє собою надкритичну рідину.
30. Спосіб за п. 29, де надкритичну рідину видаляють шляхом декомпресії.
31. Спосіб за п. 29 або 30, де метод надкритичної рідини являє собою RESS (Rapid Expansion of Supercritical Solutions) або PGSS (particles from Gas Saturated Solutions).
32. Спосіб за п. 23, де додатково до розчинника додають надкритичну рідину.
33. Спосіб за п. 32, де метод надкритичної рідини являє собою GAS (Gas Anti Solvent), SEDS (Solution Enhanced Dispersion by Supercritical fluids), ASES (Aerosol Solvent Extraction System), SAS (Supercritical Anti Solvent) або PCA (Precipitation with Compressed Antisolvent).
34. Спосіб за п. 23, де розчин є накладеним оболонкою, розпиленням або гранульованим на придатний носій з наступним випарюванням розчинника.
35. Спосіб за п. 34, де розчин є гранульованим на придатний носій з наступним випарюванням розчинника.
36. Спосіб за п. 34 або 35, де розчинник випарюють сушінням при підвищеній температурі та/або у вакуумі, або застосовуючи мікрохвилі.

37. Спосіб за п. 34 або 35, де носій являє собою мікрокристалічну целюлозу, димний SiO₂ або інертне ядро.
38. Спосіб за п. 37, де носій являє собою димний SiO₂.
39. Спосіб за будь-яким з пп. 34-36, де його виконують в грануляторі високого зсуву.
40. Спосіб за п. 23, де його проводять в екструзійній машині.
41. Спосіб за п. 23, де розчин компонентів композиції є гранульованим на придатний носій, та зволожений порошок є пресованим.
42. Спосіб одержання композиції за будь-яким з пп. 1-18, де зазначений спосіб включає: спільне плавлення основної лікарської сполуки, вітаміну E TPGS, фізіологічно прийнятної водорозчинної кислоти.
43. Спосіб за п. 42, де при плавленні додають фізіологічно прийнятний водорозчинний органічний полімер.
44. Спосіб за п. 42, де отриманий продукт перетворюють в бажану форму.
45. Спосіб за п. 42, де отриманий продукт покривають фізіологічно прийнятним матеріалом оболонки.
46. Спосіб за п. 42, де спільне плавлення проводять шляхом екструзії розплаву.
47. Спосіб за п. 42, де розплав є гранульованим, розпиленням або накладенням оболонкою на придатний носій.
48. Спосіб за п. 47, де розплав є гранульованим на придатний носій.
49. Спосіб за п. 47 або 48, де носій являє собою мікрокристалічну целюлозу, димний SiO₂ або інертне ядро.
50. Спосіб за п. 49, де носій являє собою димний SiO₂.
51. Спосіб за будь-яким з пп. 47-50, де його виконують в грануляторі високого зсуву.
52. Застосування фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1-18 для виробництва фармацевтичної лікарської форми для перорального введення ссавцю, що потребує цього, яке **відрізняється** тим, що зазначена лікарська форма може вводитися в будь-яку годину дня незалежно від їжі, споживаної зазначеним ссавцем.

Даний винахід відноситься до нових фармацевтичних композицій, зокрема композицій і лікарських форм, що забезпечують поліпшене вивільнення і поглинання лікарського засобу при введенні в порожнини тіла, що спорожнюються назовні і (наприклад, шлунково-кишковий тракт) або при місцевому введенні, особливо для лікарських сполук, розчинних у кислоті.

Багато лікарських сполук, що мають бажані терапевтичні властивості, використовують неефективно через їх погану розчинність у воді. Отже, наприклад, коли такі сполуки призначають перорально, тільки невелика фракція лікарського засобу проникає в кров при проходженні через шлунково-кишковий тракт. В результаті, для досягнення адекватного споживання лікарського засобу може бути необхідно вводити високі дози лікарської сполуки, продовжувати період введення лікарського засобу або робити часті введення лікарської сполуки. Дійсно, погана розчинність і, отже, погана біодоступність лікарського засобу може сприяти тому, що альтернативний лікарський засіб, можливо, такий, що має небажані побічні ефекти або такий, що вимагає інвазивного введення (наприклад, шляхом ін'єкції або інфузії), буде використовуватися замість поганорозчинного лікарського засобу.

Одним підходом до поганої розчинності є створення похідного лікарської молекули для введення водорозчинних груп, наприклад, іонних груп, таких як карбоксильні групи, або неіонних груп, таких як полігідроксильні групи, так щоб створити більш розчинне похідне. Такий підхід, однак, не завжди успішний, тому що може бути неможливим підтримка адекватно високої терапевтичної ефективності та адекватно низької токсичності або інших побічних ефектів. Таким чином, одним прикладом лікарського засобу, погано розчинного у воді, який не було замінено водорозчинним похідним, є протигрибковий агент ітраконазол.

Отже, починали спроби посилення поглинання лікарських засобів, таких як ітраконазол, шляхом збільшення площі поверхні лікарської сполуки, що піддається впливу слини або шлункового соку та, таким чином, посилення розчинення лікарської сполуки, шляхом покриття тонкою оболонкою лікарської сполуки переважно інертними частинками носія, наприклад цукрові кульки. Однак це має недолік, що обсяг твердої композиції, необхідної для введення заданої кількості лікарської сполуки, є досить високим, тому що носій має достатній внесок у весь обсяг введення. Оскільки введення капсул або таблеток великого обсягу або великої кількості капсул або таблеток меншого обсягу, створює труднощі для пацієнта, недоліки цього підходу є очевидними.

Ще одним підходом було введення лікарської сполуки у формі розчину лікарської сполуки та комплексоутворювача лікарського засобу, такого як циклодекстрин. Такий підхід має обмеження також в тому, що композиція пов'язана з такими лікарськими засобами, що здатні утворювати комплекси з циклодекстринами, в тому, що обсяг дозування обмежується розчинюючою силою комплексоутворюючого агента, тому легко об'єднані тверді лікарські форми не можуть бути використані, та в тому, що не існує поступового вивільнення лікарської сполуки для біологічного поглинання.

Лікарська сполука також може бути виготовлена у вигляді твердої дисперсії в циклодекстринах разом з фізіологічно прийнятною водорозчинною кислотою та фізіологічно прийнятним водорозчинним органічним полімером. Для цього роблять посилання на WO 98/55148. Такий підхід має обмеження в тому, що композиція прив'язана до таких лікарських засобів, що здатні утворювати комплекси з циклодекстринами та в тому, що обсяг дозування пов'язаний з розчинюючою силою комплексоутворюючого агента.

Іншим підходом до збільшення вивільнення лікарського засобу з лікарської форми та, отже, збільшення пероральної біодоступності лікарського засобу є введення лікарського засобу разом з підходящою поверхнево-активною речовиною.

WO 97/35587 описує рідку композицію, що включає інгібітор протеази ВІЛ та водорозчинне похідне токоферолу, зокрема, Vitamin E-TPGS.

WO 98/08490 описує композицію твердого сухого копреципітату, що включає поліетиленглікольсукцинат токоферолу, ліпофільний активний інгредієнт та дисперсійну добавку.

WO 99/26607 описує тверді дисперсії лікарського засобу та Vitamin E TPGS.

WO 99/45918 описує композиції, що включають таксан, одну або більше поверхнево-активну речовину та кислоту. Кислоту включають у композицію для поліпшення стабільності таксана.

WO 97/02017 описує тверді дисперсії, що включають погано розчинний активний інгредієнт у гідрофільному полімері полоксамеру. Дисперсія може, крім того, містити кислоту. Кислоту включають у тверду дисперсію з метою забезпечення поступової доступності кислоти для забезпечення розчинення активного інгредієнта вище більшої частини кривої швидкості вивільнення.

Композиції за даним винаходом відрізняються від композицій попередньої області техніки тим, що вони забезпечують більш швидкий профіль розчинення лікарської сполуки та/або тим, що вони здатні забезпечувати більш високу розчинність лікарської сполуки (створюючи перенасичений стан). Це приводить до збільшеної біодоступності для лікарської сполуки; поліпшеного біологічного споживання лікарської сполуки (поліпшений часовий профіль вмісту лікарської засобу в плазмі пацієнта, тобто фармакокінетичний профіль, обумовлений такими параметрами, як AUC, t_{max} , C_{max} , та ін. поліпшується). Включення лікарської сполуки в композиції за даним винаходом також не залежить від утворення комплексу, що робить дані композиції підходящими для композицій широкого діапазону лікарських сполук.

Автори в даний час знайшли, що вищеописані властивості даних композицій можуть бути досягнуті шляхом змішування основної відповідно або кислотної лікарської сполуки з поверхнево-активною речовиною та значною кількістю водорозчинної кислоти або відповідно основи.

Отже, як видно з одного аспекту, винахід забезпечує фармацевтичну композицію, що містить основну лікарську сполуку, поверхнево-активну речовину та фізіологічно прийнятну водорозчинну кислоту, яка відрізняється тим, що співвідношення кислота: лікарський засіб складає, щонайменше, 1:1 за масою або

що містить кислотну лікарську сполуку, поверхнево-активну речовину та фізіологічно прийнятну водорозчинну основу, яка відрізняється тим, що співвідношення основа : лікарський засіб складає, щонайменше, 1:1 за масою.

Іншими словами, даний винахід забезпечує фармацевтичну композицію, що містить основну або відповідно кислотну лікарську сполуку, поверхнево-активну речовину та фізіологічно прийнятну водорозчинну кислоту або відповідно основу, яка відрізняється тим, що співвідношення кислота відповідно основа: лікарська сполука складає, щонайменше, 1:1 за масою.

Як видно з наступного аспекту винахід забезпечує застосування основної відповідно кислотної лікарської сполуки, поверхнево-активної речовини та фізіологічно прийнятної водорозчинної кислоти або відповідно основи в співвідношенні кислота відповідно основа: лікарська сполука, щонайменше, 1:1 за масою, для одержання фармацевтичної композиції за винаходом для застосування в способі профілактики, лікування або діагностики організму людини або тварини, що не належить до людського роду (наприклад, ссавця, рептилії або птаха).

Як видно з ще одного аспекту винахід забезпечує спосіб профілактики, лікування або діагностики організму людини або тварини, що не належить до людського роду (наприклад, ссавця, рептилії або птаха), що включає введення в зазначений організм профілактично, терапевтично або діагностично ефективної дози фармацевтичної композиції, поліпшення включає застосування, як зазначеної композиції, композиції відповідно до даного винаходу.

Не бажаючи бути зв'язаними з теорією, вважають, що сприятливий профіль розчинення лікарської сполуки для композицій за винаходом досягається як результат комбінації ефектів компонентів композиції при впливі води або водних рідин тіла.

У випадку якщо композиція містить основну лікарську сполуку та фізіологічно прийнятну водорозчинну кислоту, вода та кислота забезпечують при впливі води або водних рідин тіла кисле мікрооточення, в якому розчинність основної лікарської сполуки збільшується. Присутність поверхнево-активної речовини сприяє подальшому збільшенню розчинності лікарської сполуки, таким чином сприяючи утворенню перенасиченого розчину лікарської сполуки.

У випадку якщо композиція містить кислотну лікарську сполуку та фізіологічно прийнятну водорозчинну основу, вода та основа забезпечують при введенні лужне мікрооточення, в якому розчинність кислотної лікарської сполуки збільшується. Поверхнево-активна речовина, як описано вище, сприяє одержанню перенасиченого розчину лікарської сполуки.

Перенасичений розчин, що утворюється при введенні даних композицій, забезпечує збільшену біодоступність лікарської сполуки.

Так як дані композиції забезпечують самі себе мікрооточенням, в якому розчинність лікарської сполуки підвищується, вони можуть бути введені перорально в будь-яку годину дня незалежно від їжі, споживаної індивідом, якому їх вводять.

Переважаючими композиціями є такі композиції, що містять основну лікарську сполуку, поверхнево-активну речовину та фізіологічно прийнятну водорозчинну кислоту, які відрізняються тим, що співвідношення кислота: лікарська сполука складає, щонайменше, 1:1 за масою.

Як поверхнево-активна речовина в композиціях за винаходом, може бути використана будь-яка з фізіологічно прийнятних поверхнево-активних речовин, що підходять для застосування в фармацевтичній композиції.

Добре відомо в області техніки, що поверхнево-активна речовина являє собою амфіфільну сполуку; вона містить полярні, гідрофільні компоненти, а також неполярні, гідрофобні компоненти.

Терміни «гідрофільний» або «гідрофобний» є відносними поняттями.

Відносна гідрофільність або гідрофобність поверхнево-активної речовини може бути виражена значенням її гідрофільно-ліпофільного балансу (значення «ГЛБ»). Поверхнево активні речовини з більш низьким значенням ГЛБ визначають як «гідрофобні» поверхнево-активні речовини, тоді як поверхнево-активні речовини з більш високими значеннями ГЛБ визначають як «гідрофільні» поверхнево-активні речовини. Як правило, поверхнево-активні речовини, що мають значення ГЛБ більше, ніж близько 10, звичайно розцінюють як гідрофільні поверхнево-активні речовини; поверхнево-активні речовини, що мають значення ГЛБ менше, ніж близько 10, звичайно розцінюють як гідрофобні поверхнево-активні речовини.

Дані композиції переважно включають гідрофільну поверхнево-активну речовину.

Необхідно прийняти до уваги, що значення ГЛБ поверхнево-активної речовини являє собою тільки грубий критерій, що показує гідрофільність/ліпофільність поверхнево-активної речовини. Значення ГЛБ визначеної поверхнево-активної речовини може варіюватися в залежності від способу, що використовується для визначення значення ГЛБ; може варіюватися в залежності від її комерційного джерела; є залежним від варіабельності від групи до групи. Фахівець в області техніки може легко визначити гідрофільні поверхнево-активні речовини, що підходять для використання у фармацевтичних композиціях за даним винаходом.

Поверхнево-активна речовина за даним винаходом може бути аніонною, катіонною або цвтеріонною або неіонною поверхнево-активною речовиною, останнє є переважним. Поверхнево-активна речовина за даним винаходом також може бути сумішшю двох або більше поверхнево-активних речовин.

Вибір поверхнево-активної речовини може визначатися визначеними лікарськими сполуками, які використовують в композиції за винаходом. Отже, поверхнево-активна речовина з більшою розчинюючою здатністю для визначеної лікарської сполуки, зі збільшеною здатністю для забезпечення перенасиченого стану може бути переважною.

Підходящі поверхнево-активні речовини для застосування в композиціях за даним винаходом наведено нижче. Необхідно підкреслити, що зазначений список поверхнево-активних речовин є тільки ілюстративним, характерним та не вичерпним. Таким чином, винахід не обмежений поверхнево-активними речовинами, перерахованими нижче. В даних композиціях також можуть бути використані суміші поверхнево-активних речовин.

Підходящі поверхнево-активні речовини, що можуть бути використані в даному винаході, включають:

а) моноєфіри поліетилєнглїколя та жирних кислот, що включають ефіри лауринової кислоти, олеїнової кислоти, стеаринової кислоти, рицинової кислоти та подібних з ПЕГ 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 32, 40, 45,

50, 55, 100, 200, 300, 400, 600 та подібним, наприклад, ПЕГ-6 лаурат або стеарат, ПЕГ-7 олеат або лаурат, ПЕГ-8 лаурат або олеат, або стеарат, ПЕГ-9 олеат або стеарат, ПЕГ-10 лаурат або олеат, або стеарат, ПЕГ-12 лаурат або олеат, або стеарат, або рицинолеат, ПЕГ-15 стеарат або олеат, ПЕГ-20 лаурат або олеат, або стеарат, ПЕГ-25 стеарат, ПЕГ-32 лаурат або олеат, або стеарат, ПЕГ-30 стеарат, ПЕГ-40 лаурат або олеат, або стеарат, ПЕГ-45 стеарат, ПЕГ-50 стеарат, ПЕГ-55 стеарат, ПЕГ-100 олеат або стеарат, ПЕГ-200 олеат, ПЕГ-400 олеат, ПЕГ-600 олеат; (поверхнево-активні речовини, що належать до цієї групи є, наприклад, відомими як Cithrol, Algon, Kessco, Lauridac, Marep, Cremophor, Emulgante, Nikkol, Myrj, Crodet, Albulol, Lactomul),

b) Поліетиленгліколеві діефіри жирних кислот, що включають діефіри лаурилової кислоти, стеаринової кислоти, пальмітинової кислоти, олеїнової кислоти та подібних з ПЕГ-8,10, 12, 20, 32, 400 та подібними, наприклад, ПЕГ-8 дилаурат або дистеарат, ПЕГ-10 дипальмітат, ПЕГ-12 дилаурат або дистеарат, або діолеат, ПЕГ-20 дилаурат або дистеарат, або діолеат, ПЕГ-32 дилаурат або дистеарат, або діолеат, ПЕГ-400 діолеат або дистеарат; (поверхнево-активні речовини, що належать до цієї групи, являють собою, наприклад, відомі як Marep, Polyalso, Kessco, Cithrol),

c) Суміші моно- та діефірів поліетиленгліколя та жирних кислот, такі як, наприклад, ПЕГ 4-150 моно- та дилаурат, ПЕГ 4-150 моно- та діолеат, ПЕГ 4-150 моно та дистеарат та подібні; (поверхнево-активні речовини, що належать до цієї групи, являють собою, наприклад, відомі як Kessco),

d) Поліетиленгліколеві ефіри гліцерину та жирних кислот, такі як, наприклад ПЕГ-20 гліцериллаурат або гліцерил стеарат або гліцеріолеат, ПЕГ-30 гліцериллаурат або гліцеріолеат, ПЕГ-15 гліцериллаурат, ПЕГ-40 гліцериллаурат та подібні; (поверхнево-активні речовини, що належать до цієї групи являють собою, наприклад, відомі як Tagat, Glycerox L, Capmul),

e) Спиртово-масляні продукти трансетерифікації, що включають складні ефіри спиртів або поліспиртів, таких як гліцерин, пропіленгліколь, етиленгліколь, поліетиленгліколь, сорбіт, пентаеритритол та подібні з природними та/або гідрогенізованими маслами або жиророзчинними вітамінами, такими як касторове масло, гідрогенізоване касторове масло, вітамін А, вітамін D, вітамін Е, вітамін К, харчові рослинні олії, наприклад, кукурудзяне масло, маслинове масло, арахісове масло, кісточкове пальмове масло, персикове масло, мигдальне масло та подібні, такі як ПЕГ-20 касторове масло або гідрогенізоване касторове масло або кукурудзяні гліцериди або мигдальні гліцериди, ПЕГ-23 касторове масло, ПЕГ-25 гідрогенізоване касторове масло або триолеат, ПЕГ-35 касторове масло, ПЕГ-30 касторове масло або гідрогенізоване касторове масло, ПЕГ-38 касторове масло, ПЕГ-40 касторове масло або гідрогенізоване касторове масло, або пальмове кісточкове масло, ПЕГ-45 гідрогенізоване касторове масло, ПЕГ-50 касторове масло або гідрогенізоване касторове масло, ПЕГ-56 касторове масло, ПЕГ-60 касторове масло або гідрогенізоване касторове масло, або кукурудзяні гліцериди, або мигдальні гліцериди, ПЕГ-80 гідрогенізоване касторове масло, ПЕГ-100 касторове масло або гідрогенізоване касторове масло, ПЕГ-200 касторове масло, ПЕГ-8 каприлові/капринові гліцериди, ПЕГ-6 каприлові/капринові гліцериди, лаурилмакрогол-32 гліцерил, стеароїлмакроголгліцерид, токоферил ПЕГ-1000 сукцинат (TPGS); (поверхнево-активні речовини, що належать до цієї групи являють собою, наприклад, відомі як Emalex, Cremophor, Emulgante, Eumulgin, Nikkol, Thornley, Simulsol, Cerex, Crovol, Labrasol, Sofligen, Gelucire, Vitamin E TPGS)^

f) Полігліцеринові жирні кислоти, що включають полігліцеринові ефіри жирних кислот, такі як, наприклад, полігліцерил-10 лаурат або олеат, або стеарат, полігліцерил-10 моно та діолеат, полігліцерилполірицинолеат та подібні; (поверхнево-активні речовини, що належать до цієї групи, являють собою, наприклад, відомі як Nikkol Decaglyn, Caprol або Polymuls),

g) Похідні стерину, що включають поліетиленгліколеві похідні стерину, такі як ПЕГ-24 ефір холестерину, ПЕГ-30 холестеранол, ПЕГ-25 фітостерин, ПЕГ-30 соєвий стерин та подібні; (поверхнево-активні речовини, що належать до цієї групи, являють собою, наприклад, відомі як Solulan™ або Nikkol BPSH),

h) Поліетиленгліколеві ефіри сорбіту та жирних кислот, такі як, наприклад, ПЕГ-10 сорбітанлаурат, ПЕГ-20 сорбітанмонолаурат або сорбітантристеарат, або сорбітанмоноолеат, або сорбітантриолеат, або сорбітанмоноістеарат, або сорбітанмонопальмітат, або сорбітанмоностеарат, ПЕГ-4 сорбітанмонолаурат, ПЕГ-5 сорбітанмоноолеат, ПЕГ-6 сорбітанмоноолеат або сорбітанмонолаурат, або сорбітанмоностеарат, ПЕГ-8 сорбітанмоностеарат, ПЕГ-30 сорбітантетраолеат, ПЕГ-40 сорбітанолеат або сорбітантетраолеат, ПЕГ-60 сорбітантетрастеарат, ПЕГ-80 сорбітанмонолаурат, ПЕГ сорбітолгексаолеат (Atlas G-1086) та подібні; (поверхнево-активні речовини, що належать до цієї групи являють собою, наприклад, відомі як Liposorb, Tween, Dacol MSS, Nikkol, Emalex, Atlas),

i) Алкільові ефіри поліетиленгліколя, такі як, наприклад ПЕГ-10 олеїловий ефір або цетиловий ефір або стеариловий ефір, ПЕГ-20 олеїловий ефір або цетиловий ефір, або стеариловий ефір, ПЕГ-9 лауриловий ефір, ПЕГ-23 лауриловий ефір (лаурет-23), ПЕГ-100 стеариловий ефір та подібні; (поверхнево-активні речовини, що належать до цієї групи являють собою, наприклад, відомі як Volpo, Brij),

j) Ефіри сахаров, такі як, наприклад, дистеарат/моностеарат сахарози, моностеарат монопальмітат або монолаурат сахарози та подібні; (поверхнево-активні речовини, що належать до цієї групи являють собою, наприклад, відомі як Sucro ester, Crodesta, монолаурат сахарози),

k) Алкільфеноли поліетиленгліколя, такі як, наприклад, ПЕГ-10-100 нонілфенол (серія Triton X), оцилфенольний ефір ПЕГ-15-100 (серія Triton N) та подібні;

l) Блоккополімери поліоксіетилену-поліоксипропілену (полоксамери), такі як, наприклад, полоксамер 108, полоксамер 188, полоксамер 237, полоксамер 288 та подібні; (поверхнево-активні речовини, що належать до цієї групи являють собою, наприклад, відомі як Synperonic PE, Pluronic, Emkalyx, Lutrol™, Supronic, Monolan, Pluracare, Plurodac),

m) йонні поверхнево-активні речовини, що включають катіонні, аніонні та цвітеріонні поверхнево-активні речовини, такі як солі жирних кислот, наприклад, олеат натрію, лаурилсульфат натрію, лаурилсаркозинат натрію, діоктилсульфосукцинат натрію, міристат натрію, пальмітат натрію, стат натрію, рицинолеат натрію та подібні; такі як солі жовчних кислот, наприклад, холат натрію, таурохолат натрію, глікохолат натрію та подібні;

такі як фосфоліпіди, наприклад яєчний/соевий лецитин, гідроксильований лецитин, лізофосфатидилхолін, фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін, фосфатидилгліцерин, фосфатидилсерин та подібні; такі як складні ефіри фосфорної кислоти, наприклад фосфат олеїлового ефіру поліоксіетилену-10 діетаноламонію, продукти етерифікації жирних спиртів або етоксилати жирних спиртів та фосфорної кислоти або ангідриду; такі як карбоксилати, наприклад сукцинільовані моногліцериди, стеарилфумарат натрію, гідросукцинат стеароїлпропіленгліколя, складні ефіри моно- та дигліцеридів та моно/діацетильованої винної кислоти, складні ефіри моно- та дигліцеридов та лимонної кислоти, гліцерил-лакто ефіри жирних кислот, лактилові ефіри жирних кислот, стеароїл-2-лактилат кальцію/натрію, стеароїллактилат кальцію/натрію, солі альгінатів, альгінат пропіленгліколя, карбоксилати простих ефірів та подібні; такі як сульфати та сульфонати, наприклад, етоксильовані алкілсульфати, алкілбензолсульфати, альфа-олефін сульфонати, ацилізетіонати, ацилтаурати, сульфонати алкілового ефіру гліцерину, октилсульфосукцинат динатрію, ундециленамідо-МЕА-сульфосукцинат динатрію та подібні; такі як катіонні поверхнево-активні речовини, наприклад, бромід гексадецилтриамонію, бромід децилтриметиламонію, бромід цетилтриметиламонію, хлорид додециламонію, солі алкілбензилдиметиламонію, солі дізобутилфеноксіетоксидиметилбензиламонію, солі алкілпіридину, бетаїни (лаурилбетаїн), етоксильовані аміни (кокосовий амін поліоксіетилену-15) та подібні.

Коли у вищевказаному списку підходящих поверхнево-активних речовин, перераховані різні можливості, такі як, наприклад, ПЕГ-20 олеїловий ефір або цетиловий ефір, або стеариловий ефір, це означає, що ПЕГ-20 олеїловий ефір та ПЕГ-20 цетиловий ефір, та ПЕГ-20 стеариловий ефір передбачаються. Отже, наприклад, ПЕГ-20 касторове масло або гідрогенізоване касторове масло, або зернові гліцериди, або мигдальні гліцериди повинні бути прочитані як ПЕГ-20 касторове масло та ПЕГ-20 гідрогенізоване касторове масло, та ПЕГ-20 зернові гліцериди, та ПЕГ-20 мигдальні гліцериди.

В композиціях за винаходом, поверхнево-активна речовина переважно присутня в кількості від 1 до 70% мас., більш переважно від 5 до 55%, найбільш переважно від 10 до 50% мас. (щодо загальної маси поверхнево-активної речовини, кислоти та лікарського засобу). Кількість використаної поверхнево-активної речовини, однак звичайно буде залежати від кількості лікарського засобу та від лікарської сполуки як такої. Співвідношення за масою поверхнево-активної речовини до лікарського засобу буде переважно знаходитися в діапазоні від 100:1 до 1:5, особливо від 50:1 до 1:2, частіше від 10:1 до 1:1.

Переважні поверхнево-активні речовини в даних композиціях належать до групи поліетиленгліколевих ефірів сорбіту та жирної кислоти, групи спиртово-масляних продуктів трансетерифікації або групі блоккополімерів поліоксіетилену-поліоксипропілену. Більш переважно, поверхнево-активні речовини в даних композиціях належать до групи поліетиленгліколевих ефірів сорбіту та жирної кислоти або до групи спиртово-масляних продуктів трансетерифікації. Найбільш переважними поверхнево-активними речовинами є поверхнево-активні речовини, відомі як Tween, поверхнево-активні речовини, відомі як Cremophor, та Vitamin E TPGS (сукцинат α -токоферилполіетиленгліколя, який скорочують також як TPGS), особливо Cremophor RH 40 та Vitamin E TPGS.

Як альтернативний варіант втілення композицій за даним винаходом, поверхнево-активна речовина може бути замінена підходящим воском, таким як, наприклад, поліетиленгліколь та подібні.

Кислота, що використовується в композиціях за винаходом, може бути будь-якою з водорозчинних, фізіологічно прийнятних кислот, зокрема, будь-якою з неорганічних або органічних кислот, які звичайно використовуються при одержанні кислих солей лікарських сполук, наприклад, лимонної, фумарової, винної, малеїнової, яблучної, бурштинової, щавлевої, маленової, бензойної, мигдальної та аскорбінової кислот.

Винна кислота та особливо лимонна кислота є переважними, тому що, солі, які вони утворюють з лікарськими сполуками, звичайно мають знижену тенденцію до осадження з водних розчинів. Загалом, однак, будь-яка кислота, що не є настільки сильною, щоб викликати розкладання поверхнево-активної речовини та, крім того, що здатна, при додаванні води, утворювати умови з низьким рівнем pH, переважно нижче, ніж pH4 та в ідеалі pH2, може бути використана. Кислота може бути в рідкій (наприклад, розчин) або у твердій формі; однак, кислоти, що є твердими при навколишніх умовах в їх безводній або гідратованій формах звичайно будуть переважними.

Основа, що використовується в композиціях за винаходом, може бути будь-якою водорозчинною фізіологічно прийнятною основою, зокрема, будь-якою з неорганічних або органічних основ, які звичайно використовуються при одержанні лужних солей лікарських сполук, наприклад, основами лужних або лужноземельних металів, наприклад, гідроксид, гідрокарбонат або карбонат літію, натрію, калію, магнію або кальцію та подібні, NH_3 , бензатин, N-метил-О-глюкамін, гідрабамін, етаноламін, діетаноламін, триетаноламін та подібні, амінокислоти, такі як, наприклад, аргінін, лізин та подібні.

В композиціях за винаходом, кислота присутня в співвідношенні кислота : лікарський засіб, щонайменше, 1:1 за масою, переважно масове співвідношення кислота : лікарський засіб знаходиться в діапазоні від 1:1 до 100:1, більш переважно від 1:1 до 50:1, ще більш переважно від 1:1 до 10:1 та найбільше переважно від 3:1 до 10:1. Кількість використовуваної кислоти буде залежати від обраної кислоти та лікарської сполуки, але звичайне збільшення відносної частки кислоти приводить до прискорення розчинення лікарського засобу при контакті з водою. Кількість використовуваної кислоти звичайно складає, щонайменше, кількість, яка необхідна для утворення кислого мікрооточення при контакті з водою, зокрема водними рідинами тіла, в яких розчинність лікарської сполуки підвищується.

Кислота утворить значну частину даної композиції, що швидко розчиняється в рідинах тіла.

Таким чином, даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, що містить основну лікарську сполуку, поверхнево-активну речовину та фізіологічно прийнятну водорозчинну кислоту, яка відрізняється тим, що масове співвідношення кислоти знаходиться в діапазоні від 30 до 95%, переважно від 45 до 95%, більш переважно від 50 до 90%, найбільш переважно від 50 до 65%. Переважно масове співвідношення визначається щодо маси основної лікарської сполуки, поверхнево-активної речовини та фізіологічно прийнятної водорозчинної кислоти та необов'язково полімеру.

Як альтернатива, даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, що містить основну лікарську сполуку, поверхнево-активну речовину та фізіологічно прийнятну водорозчинну кислоту, яка відрізняється тим, що молярне співвідношення кислота:лікарська сполука складає, щонайменше, 3:1, переважно, щонайменше, 5:1, більш переважно, щонайменше, 10:1.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, що містить основну лікарську сполуку, поверхнево-активну речовину та фізіологічно прийнятну водорозчинну кислоту, яка відрізняється тим, що масовий вміст кислоти знаходиться в діапазоні від 30 до 95% та яка відрізняється тим, що співвідношення кислота:лікарська сполука складає, щонайменше, 1:1 за масою. Як альтернатива, даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, що містить основну лікарську сполуку, поверхнево-активну речовину та фізіологічно прийнятну водорозчинну кислоту, яка відрізняється тим, що масовий вміст кислоти знаходиться в діапазоні від 30 до 95% та яка відрізняється тим, що молярне співвідношення кислота:лікарська сполука складає, щонайменше, 3:1.

Кількості, встановлені вище для кислоти, також беруть до уваги для основи в тих композиціях за даним винаходом, які містять кислотну лікарську сполуку, поверхнево-активну речовину та основу.

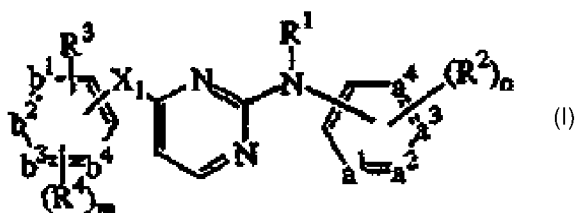
Переваги композицій за винаходом найбільш виражені, коли лікарська сполука є не більш ніж важкорозчинною, профілі розчинення лікарського засобу, досягають використанням комбінації лікарського засобу, поверхнево-активної речовини та кислоти (або основи) є такими, що особливо поліпшені профілі поглинання лікарського засобу можуть бути досягнуті, навіть коли лікарська сполука є більш розчинною.

Отже, лікарська сполука, що використовується в композиціях за винаходом, може бути будь-якою органічною або неорганічною речовиною. Лікарська сполука може здійснювати місцевий фізіологічний ефект, а також системний ефект, як після проникнення через слизову оболонку, так і - у випадку перорального введення - після переміщення в шлунково-кишковий тракт зі слиною.

Переважно, лікарська сполука є не більш ніж важкорозчинною, тобто яка є важкорозчинною, злегка розчинною, дуже злегка розчинною або практично нерозчинною в чистій воді 21°C (тобто вимагаючи від 30, від 100, від 1000 або від 10000 частин води для переведення 1 частини за масою лікарської сполуки в розчин). Зокрема, лікарський засіб являє собою основну лікарську сполуку. Термін "основна лікарська сполука" визначає лікарську сполуку зі значенням рК_a вище 7 або лікарську сполуку, що може бути розчинена в кислоті/кислоту середовищі. Термін „кислотна лікарська сполука” визначає лікарську сполуку з рК_a до 7 або лікарську сполуку, що може бути розчинена в основі/основному (лужному) середовищі.

Приклади поганорозчинних у воді сполук, що можуть бути використані в композиціях за винаходом, включають

ніфедипін,
ітраконазол (описаний в EP-A-6711),
саперконазол (див. US-A-4916134),
(-)-[2S-[2α,4α(S*)]]-4-[4-[4-[2-(4-хлорфеніл)-2-[[4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл]тіо]метил]-1,3-діоксолан-4-іл]метокси]феніл]-1-піперазиніл] феніл]-2,4-дигідро-2-(1-метилпропіл)-3H-1,2,4-триазол-3-он (Сполука 40 в WO96/13499),
цизаприд (описаний в EP-A-76530),
(B)-N-[4-[2-етил-1-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)бутил]феніл]-2-бензотіазоламін (описаний в WO-97/49704); метил 6,11-дигідро-11-[1-[2-[4-(2-хінолінілметокси)феніл]етил]-4-піперидинілден]-5H-імідазо[2,1-b][3]бензазепін-3-карбоксилат (описаний в WO-97/34897);
4-[4-аміно-6-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрил (описаний в EP-0834507);
(B-цис)-1-[4-[4-[4-[(2,4-дифторфеніл)-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ілметил)-1,3-діоксолан-2-іл]метокси]феніл]-1-піперазиніл]феніл]-3-(1-метилетил)-2-імідазолідинон;
(2S-цис)-1-[4-[4-[4-[(2,4-дифторфеніл)-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ілметил)-1,3-діоксолан-2-іл]метокси]феніл]-1-піперазиніл]феніл]-3-(1-метилетил)-2-імідазолідинон;
3-[2-[3,4-дигідробензофуоро[3,2-с]піридин-2(1H)-іл]етил]-2-метил-4H-піrido-[1,2-a]піримідин-4-он;
N-[2-[4-(4-хлорфеніл)-1-піперазиніл]етил]-2-бензотіазоламін;
(B1)-N-[4-[2-(диметиламіно)-1-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]феніл]-2-бензотіазоламін (описаний в WO-97/49704)
(B)-6-[аміно(4-хлорфеніл)(1-метил-1H-імідазол-5-іл)метил]-4-(3-хлорфеніл)-1-метил-2(1H)-хінолінон;
(B)-N-[4-[2-етил-1-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)бутил]феніл]-2-бензотіазоламін;
моногідроклорид 3-[6-(диметиламіно)-4-метил-3-піридиніл]-2,5-диметил-N,N-дипропілпіразоло-[2,3-a]піримідин-7-аміну;
(S)-[1-[2-[3-[(2,3-дигідро-1H-інден-2-іл)окси]-4-метоксифеніл]пропіл]-1H-імідазол-2-іл] ціанамід;
(+)-(B-транс)-4-[1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(фенілметил)-4-піперидиніл]-N-(2,6-диметилфеніл)-1-піперазенацетамід (S)-гідроксибутандіоат (1:1);
(-)-[2S-[2α,4α(S*)]]-4-[4-[4-[2-(4-хлорфеніл)-2-[[4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл]тіо]метил]-1,3-діоксолан-4-іл]метокси]феніл]-1-піперазиніл]феніл]-2,4-дигідро-2-(1-метилпропіл)-3H-1,2,4-триазол-3-он;
(+)-(транс)-4-[1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(фенілметил)-4-піперидиніл]-N-(2,6-диметилфеніл)-1-піперазенацетамід;
сполуки, описані в WO 99/50256, WO 00/27828, WO 01/85699, WO 01/85700, WO 01/64674 та EP 0834507;
зазначені документи включені в даний опис у вигляді посилання;
сполуки формули (I) (для цього зроблені посилання на PCT/EP02/08953)



їх N-оксид, фармацевтично прийнятна адитивна сіль, четвертинний амін або стереохімічно ізомерна форма,

в якій

-a¹=a²-a³=a⁴- являє собою двовалентний радикал формули

-CH=CH-CH=CH- (a-1);

-N=CH-CH=CH- (a-2);

-N=CH-N=CH- (a-3);

-N=CH-CH=N- (a-4);

-N=N-CH=CH- (a-5);

-b¹=b²-b³=b⁴- являє собою двовалентний радикал формули

-CH=CH-CH=CH- (b-1);

-N=CH-CH=CH- (b-2);

-N=CH-N=CH- (b-3);

-N=CH-CH=N- (b-4);

-N=N-CH=CH- (b-5);

n означає 0, 1, 2, 3 або 4; та у випадку, якщо -a¹=a²-a³=a⁴- являє собою (a-1), тоді n може також бути 5;

m означає 1, 2, 3, та у випадку, якщо -b¹=b²-b³=b⁴- являє собою (b-1), тоді m може також бути 4;

R являє собою водень; арил; форміл; C₁₋₆алкілкарбоніл; C₁₋₆алкіл; C₁₋₆алкілоксикарбоніл; C₁₋₆алкіл, заміщений формілом, C₁₋₆алкілкарбоніл, C₁₋₆алкілоксикарбоніл, C₁₋₆алкілкарбонілокси; C₁₋₆алкілоксиC₁₋₆алкілкарбоніл, заміщений C₁₋₆алкілоксикарбонілом;

кожен R² незалежно являє собою гідрокси, галоген, C₁₋₆алкіл, необов'язково заміщений ціано або -C(=O)R⁶, C₃₋₇циклоалкіл, C₂₋₆алкеніл, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену або ціано, C₂₋₆алкініл, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену або ціано, C₁₋₆алкілоксикарбоніл, карбоксил, ціано, нітро, аміно, моно- або ді(C₁₋₆алкіл)аміно, полігалометил, полігалометилтіо, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶ або радикал формули



де кожен A_i незалежно являє собою N, CH або CR⁶; та

A₂ являє собою NH, O, S або NR⁶;

X₁ являє собою -NR⁵-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, C₁₋₄алкандііл, -CHOH-, -S-, -S(=O)_p-, -X₂-C₁₋₄алкандііл або -C₁₋₄алкандііл-X₂-;

X₂ являє собою -NR⁵-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(O)-, -CHOH-, -S-, -S(=O)_p-;

R³ являє собою NHR¹³; NR¹³R¹⁴; -C(=O)-NHR¹³; -C(=O)-NR¹³R¹⁴; -C(=O)-R¹⁵; -CH=N-NH-C(=O)-R¹⁶; C₁₋₆алкіл, заміщений одним або більше замісниками, кожен незалежно обраний з ціано, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆алкілу або R⁷; C₁₋₆алкіл, заміщений одним або більше замісниками, кожен незалежно обраний з ціано, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆алкілу або R⁷, та де 2 атоми водню, зв'язані з тим самим атомом вуглецю, замінені C₁₋₄алкандіілом; C₁₋₆алкіл, заміщений гідрокси та другим замісником, обраним з ціано, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆алкілу або R⁷; C₁₋₆алкілоксиC₁₋₆алкіл, необов'язково заміщений одним або більш замісниками, кожен незалежно обраний з ціано, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆алкілу або R⁷; C₂₋₆алкеніл, заміщений одним або більш замісниками, кожен незалежно обраний з галогену, ціано, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆алкілу або R⁷; C₂₋₆алкініл, заміщений одним або більш замісниками, кожен незалежно обраний з галогену, ціано, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆алкілу або R⁷; -C(=N-O-R⁸)-C₁₋₄алкіл; R⁷ або -X₃-R⁷;

X₃ являє собою -NR⁵-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)_p-, -X₂-C₁₋₄алкандііл-, -C₁₋₄алкандііл-X_{2a}-, -C₁₋₄алкандііл-X_{2b}-C₁₋₄алкандііл-, -C(=N-OR⁸)-C₁₋₄алкандііл-;

де X_{2a} являє собою -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)_p-; та

де X_{2b} являє собою -NH-NH-, -N=N-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)_p-;

R⁴ являє собою галоген, гідрокси, C₁₋₆алкіл, C₃₋₇циклоалкіл, C₁₋₆алкілокси, ціано, нітро, полігалоC₁₋₆алкіл, полігалоC₁₋₆алкілокси, амінокарбоніл, C₁₋₆алкілоксикарбоніл, C₁₋₆алкілкарбоніл, форміл, аміно, моно- або ді(C₁₋₆алкіл)аміно або R⁷;

R⁵ являє собою водень; арил; форміл; C₁₋₆алкілкарбоніл; C₁₋₆алкіл; C₁₋₆алкілоксикарбоніл; C₁₋₆алкіл, заміщений формілом, C₁₋₆алкілкарбонілом, C₁₋₆алкілоксикарбонілом або C₁₋₆алкілкарбонілокси; C₁₋₆алкілоксиC₁₋₆алкілкарбоніл, заміщений C₁₋₆алкілоксикарбонілом;

R⁶ являє собою C₁₋₄алкіл, аміно, моно- або ді(C₁₋₄алкіл)аміно або полігало C₁₋₄алкіл;

R⁷ являє собою моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний карбоцикл або моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний гетероцикл, де кожна з карбоциклічних або гетероциклічних систем циклів може необов'язково бути заміщена одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен незалежно обраний з галогену, гідрокси, меркапто, C₁₋₆алкілу, гідроксіC₁₋₆алкілу, аміноC₁₋₆алкілу, моно- або ді(C₁₋₆алкіл)аміноC₁₋₆алкілу, формілу, C₁₋₆алкілкарбонілу, C₃₋₇Циклоалкілу, C₁₋₆алкілокси, C₁₋₆алкілоксикарбонілу, C₁₋₆алкілтіо, ціано, нітро,

полігалоC₁₋₆алкілу, полігалоC₁₋₆алкілокси, амінокарбонілу, -CH(=N-O-R⁸), R^{7a}, -X₃-R^{7a} або R^{7a}-C₁₋₄алкілу;

R^{7a} являє собою моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний карбоцикл або моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний гетероцикл, де кожна з зазначених карбоциклічних або гетероциклічних систем циклів може необов'язково бути заміщена одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен незалежно вибирають з галогену, гідрокси, меркапто, C₁₋₆алкілу, гідроксіC₁₋₆алкілу, аміноC₁₋₆алкілу, моно або ді(C₁₋₆алкіл)аміноC₁₋₆алкілу, формілу, C₁₋₆алкілкарбонілу, C₃₋₇циклоалкілу, C₁₋₆алкілокси, C₁₋₆алкілоксикарбонілу, C₁₋₆алкілтію, ціано, нітро, полігалоC₁₋₆алкілу, полігалоC₁₋₆алкілокси, амінокарбонілу, -CH(=N-O-R⁸);

R⁸ являє собою водень, C₁₋₄алкіл, арил або арилC₁₋₄алкіл;

R⁹ та R¹⁰ кожен незалежно являє собою водень; гідрокси; C₁₋₆алкіл; C₁₋₆алкілокси; C₁₋₆алкілкарбоніл; C₁₋₆алкілоксикарбоніл; аміно; моно- або ді(C₁₋₆алкіл)аміно; моно- або ді(C₁₋₆алкіл)амінокарбоніл; -CH(=NR¹¹) або R⁷, де кожна з вищезгаданих C₁₋₆алкільних груп може необов'язково та кожна окремо бути заміщена одним або двома замісниками, кожен незалежно обраний з гідрокси, C₁₋₆алкілокси, гідроксіC₁₋₆алкілокси, карбоксилу, C₁₋₆алкілоксикарбонілу, ціано, аміно, іміно, моно- або ді(C₁₋₄алкіл)аміно, полігалометилу, полігалометилокси, полігалометилтію, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶, R⁷; або

R⁹ та R¹⁰ можуть разом утворювати двовалентний або тривалентний радикал формули

-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- (d-1),
-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- (d-2),
-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂- (d-3),
-CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂- (d-4),
-CH₂-CH₂-NR¹²-CH₂-CH₂- (d-5),
-CH₂-CH=CH-CH₂- (d-6),
=CH-CH=CH-CH=CH- (d-7),

R¹¹ являє собою ціано; C₁₋₄алкіл, необов'язково заміщений C₁₋₄алкілокси, ціано, аміно, моно- або ді(C₁₋₄алкіл)аміно або амінокарбонілом; C₁₋₄алкілкарбоніл; C₁₋₄алкілоксикарбоніл; амінокарбоніл; моно- або ді(C₁₋₄алкіл)амінокарбоніл;

R¹² являє собою водень або C₁₋₄алкіл;

R¹³ та R¹⁴ кожен незалежно є C₁₋₆алкілом, необов'язково заміщеним ціано або амінокарбонілом, C₂₋₆алкенілом, необов'язково заміщеним ціано або амінокарбонілом, C₂₋₆алкінілом, необов'язково заміщеним ціано або амінокарбонілом;

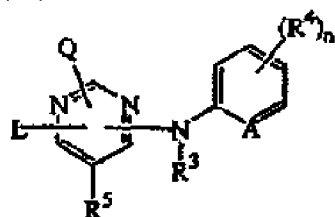
R¹⁵ являє собою C₁₋₆алкіл, заміщений ціано або амінокарбонілом;

R¹⁶ являє собою C₁₋₆алкіл, необов'язково заміщений ціано або амінокарбонілом, або R⁷;

p означає 1 або 2;

арил являє собою феніл або феніл, заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен незалежно обраний з галогену, гідрокси, меркапто, C₁₋₆алкілу, гідроксіC₁₋₆алкілу, аміноC₁₋₆алкілу, моно або ді(C₁₋₆алкіл)аміноC₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкілкарбонілу, C₃₋₇циклоалкілу, C₁₋₆алкілокси, C₁₋₆алкілоксикарбонілу, C₁₋₆алкілтію, ціано, нітро, полігалоC₁₋₆алкілу, полігалоC₁₋₆алкілокси, амінокарбонілу, R⁷ або -X₃-R⁷;

сполуки, як описано в WO99/50250, включені в даний опис у вигляді посилання, а саме сполуки формули (I-A)



(I-A)

їх N-оксид, фармацевтично прийнятна адитивна сіль або стереохімічно ізомерна форма, в якій

A являє собою CH, CR⁴ або N;

p означає 0, 1, 2, 3 або 4;

Q являє собою водень або -NR¹⁶;

R¹ та R² кожен незалежно обраний з водню, гідрокси, C₁₋₁₂алкілу, C₁₋₁₂алкілокси, C₁₋₁₂алкілкарбонілу, C₁₋₁₂алкілоксикарбонілу, арилу, аміно, моно- або ді(C₁₋₁₂алкіл)аміно, моно- або ді(C₁₋₁₂алкіл)амінокарбонілу, де кожна з вищезгаданих C₁₋₁₂алкільних груп може необов'язково та кожна окремо бути заміщена одним або двома замісниками, кожен незалежно обраний з гідрокси, C₁₋₆алкілокси, гідроксіC₁₋₆алкілокси, карбоксилу, C₁₋₆алкілоксикарбонілу, ціано, аміно, іміно, амінокарбонілу, амінокарбоніламіно, моно- або ді(C₁₋₆алкіл)аміно, арилу та Het; або

R¹ та R² разом можуть утворювати піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, азидо або моно- або ді(C₁₋₁₂алкіл)аміноC₁₋₄алкіліден;

R³ являє собою водень, арил, C₁₋₆алкілкарбоніл, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілоксикарбоніл, C₁₋₆алкіл, заміщений C₁₋₆алкілоксикарбонілом; та

кожен R⁴ незалежно являє собою гідрокси, галоген, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілокси, ціано, амінокарбоніл, нітро, аміно, тригалометил, тригалометилокси або C₁₋₆алкіл, заміщений ціано або амінокарбонілом;

R⁵ являє собою водень або C₁₋₄алкіл;

L являє собою C₁₋₁₀алкіл, C₃₋₁₀алкеніл, C₃₋₁₀алкініл, C₃₋₇циклоалкіл, або C₁₋₁₀алкіл, заміщений одним або двома замісниками, незалежно обраними з C₃₋₇циклоалкілу, інданілу, індолілу та фенілу, де зазначений феніл, інданіл та індоліл можуть бути заміщені одним, двома, трьома, чотирма або де можливо п'ятьма замісниками,

кожен незалежно обраний з галогену, гідрокси, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкілокси, ціано, амінокарбонілу, C₁₋₆алкілоксикарбонілу, формілу, нітро, аміно, тригалометилу, тригалометилокси та C₁₋₆алкілкарбонілу; або L являє собою -X¹-R⁶ або -X²-Alk-R⁷, де

R⁶ та R⁷ кожен незалежно являють собою феніл або феніл, заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен незалежно обраний з галогену, гідрокси, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкілокси, C₁₋₆алкілкарбонілу, C₁₋₆алкілоксикарбонілу, формілу, ціано, амінокарбонілу, нітро, аміно, тригалометилокси та тригалометилу; та

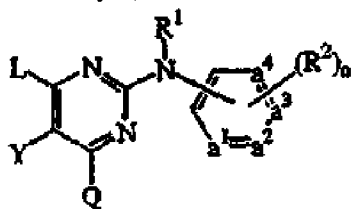
X¹ та X² кожен незалежно являє собою -NR³-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -S-, -S(=O)- або -S(=O)₂-;

Alk являє собою C₁₋₄алкандііл;

арил являє собою феніл або феніл, заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен незалежно обраний з галогену, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкілокси, ціано, нітро та трифторметилу;

Het являє собою аліфатичний або ароматичний гетероциклічний радикал; зазначений аліфатичний гетероциклічний радикал вибирають з піролідинілу, піперидинілу, гомопіперидинілу, піперазинілу, морфолінілу, тетрагідрофуранілу та тетрагідротієнілу, де кожний із зазначених гетероциклічних радикалів може необов'язково бути заміщеним оксо групою; та зазначений ароматичний гетероциклічний радикал вибирають з піролілу, фуранілу, тієнілу, піридилу, піримідинілу, піразинілу та піридазинілу де кожний із зазначених ароматичних гетероциклічних радикалів необов'язково бути заміщеним гідрокси;

сполуки, описані в WO 00/27825, включені в даний опис у вигляді посилання, а саме сполуки формули (I-B)



(I-B)

іх N-оксиди, фармацевтично прийнятні адитивні солі, четвертинні аміни та стереохімічно ізомерні форми,

-a¹=a²-a³=a⁴- являє собою двовалентний радикал формули

-CH=CH-CH=CH- (a-1);

-N=CH-CH=CH- (a-2);

-N=CH-N=CH- (a-3);

-N=CH-CH=N- (a-4);

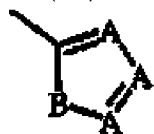
-N=N-CH=CH- (a-5);

p означає 0, 1, 2, 3 або 4; та у випадку, якщо -a¹=a²-a³=a⁴- являє собою (a-1), тоді p може також бути 5;

R¹ являє собою водень; арил; форміл; C₁₋₆алкілкарбоніл; C₁₋₆алкіл;

C₁₋₆алкілоксикарбоніл; C₁₋₆алкіл, заміщений формілом, C₁₋₆алкілкарбоніл, C₁₋₆алкілоксикарбоніл, C₁₋₆алкілкарбоні локси; C₁₋₆алкі локсиC₁₋₆алкі лкарбоніл, заміщений C₁₋₆алкілоксикарбонілом;

кожен R² незалежно являє собою гідрокси, галоген, C₁₋₆алкіл, необов'язково заміщений ціано або -C(=O)R⁶, C₃₋₇циклоалкіл, C₂₋₆алкеніл, необов'язково заміщений одним або більш атомами галогену або ціано, C₂₋₆алкініл, необов'язково заміщений одним або більш атомами галогену або ціано, C₁₋₆алкілокси, C₁₋₆алкілоксикарбоніл, карбоксил, ціано, нітро, аміно, моно- або ді(C₁₋₆алкіл)аміно, полігалометил, полігалометилокси, полігалометилтіо, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶ або радикал формули



(c)

де кожен A незалежно являє собою N, CH або CR⁶;

B являє собою NH, O, S або NR⁶;

p означає 1 або 2; та

R⁶ являє собою метил, аміно, моно- або диметиламіно або полігалометил;

L являє собою C₁₋₁₀алкіл, C₂₋₁₀алкеніл, C₂₋₁₀алкініл, C₃₋₇циклоалкіл, де кожна з зазначених аліфатичних груп може бути заміщена одним або двома замісниками, незалежно обраними з

* C₃₋₇циклоалкілу,

* індолілу або ізоіндолілу, кожен необов'язково заміщений одним, двома, трьома або чотирма замісниками, кожен незалежно обраний з галогену, C₁₋₆алкілу, гідрокси, C₁₋₆алкілокси, ціано, амінокарбонілу, нітро, аміно, полігалометилу, полігалометилокси та C₁₋₆алкілкарбонілу,

* фенілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу або піридазинілу, де кожний із зазначених ароматичних циклів може необов'язково бути заміщеним одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен незалежно обраний із замісників, визначених в R²; або

L являє собою -X-R³, де

R³ являє собою феніл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл, де кожний із зазначених ароматичних циклів може необов'язково бути заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен незалежно обраний із замісників, визначених в R²; та

X являє собою -NR¹-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -CHOH-, -S-, -S(=O)- або -S(=O)₂-;

Q являє собою водень, C₁₋₆алкіл, галоген, полігалоC₁₋₆алкіл або -NR⁴R⁵; та

R⁴ та R⁵ кожен незалежно обраний з водню, гідрокси, C₁₋₁₂алкілу, C₁₋₁₂алкілокси, C₁₋₁₂алкілкарбонілу, C₁₋₁₂алкілоксикарбонілу, арилу, аміно, моно- або ді(C₁₋₁₂алкіл)аміно, моно- або ді(C₁₋₁₂алкіл)амінокарбонілу, де кожна з вищезгаданих C₁₋₁₂алкільних груп може необов'язково та кожна незалежно бути заміщена одним або

двома замісниками, кожен незалежно обраний з гідрокси, С₁₋₆алкілокси, гідроксиС₁₋₆алкілокси, карбоксилу, С₁₋₆алкілоксикарбонілу, ціано, аміно, іміно, моно- або ді(С₁₋₆алкіл)аміно, полігалометилу, полігалометилокси, полігалометилтію, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶, арилу та Het; або

R⁴ та R⁵ разом можуть утворювати піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, азидо або моно- або ді(С₁₋₁₂алкіл)аміноС₁₋₄алкіліден;

Y являє собою гідрокси, галоген, С₃₋₇циклоалкіл, С₂₋₆алкеніл, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену, С₂₋₆алкініл, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену, С₁₋₆алкіл, заміщений ціано або -C(=O)R⁶, С₁₋₆алкілокси, С₁₋₆алкілоксикарбоніл, карбоксил, ціано, нітро, аміно, моно- або ді(С₁₋₆алкіл)аміно, полігалометил, полігалометилокси, полігалометилтію, S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁵, -C(=NH)R⁶ або арил;

арил являє собою феніл або феніл, заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен незалежно обраний з галогену, С₁₋₆алкілу, С₃₋₇циклоалкілу, С₁₋₆алкілокси, ціано, нітро, полігалоС₁₋₆алкілу та полігалоС₁₋₆алкілокси;

Het являє собою аліфатичний або ароматичний гетероциклічний радикал; зазначений аліфатичний гетероциклічний радикал вибирають з піролідинілу, піперидинілу, гомопіперидинілу, піперазинілу, морфолінілу, тетрагідрофуранілу та тетрагідротієнілу, де кожний із зазначених аліфатичних гетероциклічних радикалів може необов'язково бути заміщений оксогрупою; та зазначений ароматичний гетероциклічний радикал вибирають з піролілу, фуранілу, тієнілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу та піридазинілу, де кожний із зазначених ароматичних гетероциклічних радикалів може необов'язково бути заміщений гідрокси;

Індивідуальними сполуками формули (I) є сполуки 1, 25, 84, 133, 152, 179, 233, 239, 247, 248 (див. Таблиці 3, 4 та 5), їх N-оксиди, фармацевтично прийнятні адитивні солі, четвертинні аміни та стереохімічно ізомерні форми.

Найбільш переважні сполуки формули (I) являють собою:

4-[[4-[(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

його N-оксид, адитивна сіль, четвертинний амін або стереохімічно ізомерні форми.

Індивідуальні сполуки формули (1-A) являють собою:

4-[[4-аміно-6-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

6-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-Nє-(4-фторофеніл)-2,4-піримідиндіамін;

4-[[4-[(2,4-дихлорфеніл)метил]-6-[(4-гідроксибутил)аміно]-2-піримідиніл]аміно]-бензонітрил;

4-[[4-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-6-[(3-гідроксипропіл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

N-[2-[(4-ціанофеніл)аміно]-6-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-4-піримідиніл]ацетамід;

N-[2-[(4-ціанофеніл)аміно]-6-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-4-піримідиніл]бутанамід;

4-[[2-аміно-6-(2,6-дихлорфенокси)-4-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[4-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-6-[(2-гідрокси-2-фенілетил)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[4-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-6-[[3-(2-оксо-1-піролідиніл)пропіл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[4-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-6-[[2-(2-гідроксіетокси)етил]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[4-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-6-[(2,3-дигідроксипропіл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[4-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-6-(гідроксіаміно)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[4-[(2-ціаноетил)аміно]-6-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[4-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-6-[[2-(1-піролідиніл)етил]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[4-аміно-6-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-5-метил-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

N2-(4-бромфеніл)-6-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-5-метил-2,4-піримідиндіамін;

4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[2-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-4-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[4-[(2,6-диметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[4-[(2,4,6-триметилфенокси)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[4-[(2,6-дихлорфеніл)тію]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[4-[[2,6-дибром-4-(1-метилетил)феніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[4-[[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[4-[(2,4-дихлор-6-метилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[2-[(ціанофеніл)аміно]-4-піримідиніл]аміно]-3,5-диметилбензонітрил;

4-[[4-[(2,4-дибром-6-фторофеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[4-аміно-6-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-5-метил-2-піримідиніл]аміно]бензолацетонітрил;

4-[[4-метил(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[4-[(2,4,6-трихлорфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)тію]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[4-аміно-6-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[2-аміно-6-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-4-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[4-(2-бром-4-хлор-6-метилфенокси)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[4-[(4-хлор-2,6-диметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

3,5-дихлор-4-[[2-[(4-ціанофеніл)аміно]-4-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[4-[[2,6-дихлор-4-(трифторметокси)феніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[4-[(2,4-дибром-3,6-дихлорфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[4-[(2,6-дибром-4-пропілфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензамід;

4-[[4-[(4-(1,1-диметилетил)-2,6-диметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[2-[(4-ціанофеніл)аміно]-4-піримідиніл]окси]-3,5-диметилбензонітрил;

4-[[4-[(4-хлор-2,6-диметилфеніл)аміно]-5-метил-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[2-[(4-ціанофеніл)аміно]-5-метил-4-піримідиніл]аміно]-3,5-диметилбензонітрил;
 4-[[4-[(1,1-диметилетил)-2,6-диметилфеніл]аміно]-5-метил-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
 4-[[4-[(4-бром-2,6-диметилфеніл)аміно]-5-метил-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
 4-[[5-метил-4-[(2,4,6-триметилфеніл)тіо]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
 4-[[4-[(2,6-дибром-4-пропілфеніл)аміно]-5-метил-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
 4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензамід, N3-оксид;
 N2-(4-хлорфеніл)-N4-(2,4,6-триметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін;
 4-[[4-[(2,6-дибром-4-(1-метилетил)феніл]аміно]-5-метил-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
 4-[[2-[(4-ціанофеніл)аміно]-5-метил-4-піримідиніл]аміно]-3,5-диметилбензонітрил;
 4-[[4-[(фенілметил)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
 їх N-оксид, фармацевтично прийнятна адитивна сіль або стереохімічно ізомерна форма.
 Найбільш переважні сполуки формули (1-A) являють собою:
 4-[[2-[(ціанофеніл)аміно]-4-піримідиніл]аміно]-3,5-диметилбензонітрил; або
 4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
 їх N-оксид, фармацевтично прийнятна адитивна сіль або стереохімічно ізомерна форма.
 Індивідуальні сполуки формули (1-B) являють собою:
 4-[[4-аміно-5-хлор-6-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
 4-[[5-хлор-4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
 4-[[5-бром-4-(4-ціано-2,6-диметилфенокси)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
 4-[[4-аміно-5-хлор-6-[(4-ціано-2,6-диметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
 4-[[5-бром-6-[(4-ціано-2,6-диметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
 4-[[4-аміно-5-хлор-6-(4-ціано-2,6-диметилфенілокси)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил; або
 4-[[4-аміно-5-бром-6-(4-ціано-2,6-диметилфенілокси)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
 їх N-оксид, адитивна сіль, четвертинний амін або стереохімічно ізомерна форма.
 Найбільш переважні сполуки формули (1-B) являють собою:
 4-[[4-аміно-5-бром-6-(4-ціано-2,6-диметилфенілокси)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
 його N-оксид, адитивна сіль, четвертинний амін або стереохімічно ізомерна форма.
 Іншими підходящими лікарськими сполуками в композиціях за даним винаходом є
 - знеболюючі та протизапальні лікарські засоби (НПВС, фентаніл, індометацин, ібупрофен, кетопрофен, набуметон, парацетамол, піроксикам, трамадол, інгібітори COX-2, такі як целекоксиб та рофекоксиб);
 - протиаритмічні лікарські засоби (прокаїнамід, хінідин, верапаміл);
 антибактеріальні та антипротозойні агенти (амоксикілін, ампіцилін, бензатинпеніцилін, бензилпеніцилін, цефаклор, цефадроксил, цефпрозил, цефуроксимацетил, цефалексин, хлорамфенікол, хлорохін, ципрофлоксацин, кларитроміцин, клавуланова кислота, кліндаміцин, доксициклін, еритроміцин, флуклоксацилін натрію, галофантрин, ізоніазид, сульфат канаміцину, лінкоміцин, мефлохін, міноциклін, нафцилін натрію, налідиксова кислота, неоміцин, норфлоксацин, офлоксацин, оксацилін, феноксиметилпеніцилін калію, піриметамін-сульфадоксим, стрептоміцин);
 - антикоагулянти (варфарин);
 - антидепресанти (амітриптилін, амоксапін, бутриптилін, кломіпрамін, дезипрамін, дотієпін, доксерін, флуоксетин, ребоксетин, амінептин, селегілін, гепірон, іміпрамін, карбонат літію, міансерин, мілнаципран, нортриптилін, пароксетин, сертралін; 3-[2-[3,4-дигідробензофуоро[3,2-с]піридин-2(1H)-іл]етил]-2-метил-4H-піrido[1,2-a]піримідин-4-он);
 - протидіабетичні лікарські засоби (глібенкламід, метформін, RWJ-394718, RWJ-394720, RWJ-666589, RWJ-37082);
 - протиепілептичні лікарські засоби (карбамазепін, клоназепам, етосукцимід, габапентин, ламотригін, леветиретагам, фенобарбітон, фенітоїн, примідон, тіагабін, топірамат, валпромід, вігабатрин);
 - протигрибкові агенти (амфотерицин, клотримазол, еконазол, флуконазол, флуцитозин, гризеофульвін, іраконазол, кетоконазол, нітрат міоназолу ністатин, тербінафін, вориконазол, ехінокандини);
 - антигістамінні засоби (астемізол, цинаризин, ципрогептадин, декарбоетоксилоратадин, фексофенадин, флунаризин, левокабастин, лоратадин, норастемізол, оксатомід, прометазин, терфенадин, цетиризин);
 - антигіпертензивні лікарські засоби (каптоприл, еналаприл, кетансерин, лізиноприл, міноксидил, празозин, рамиприл, резерпін, теразозин);
 - антимускаринові агенти (сульфат атропіну, гіосцин);
 - антибластомні засоби та антиметаболічні засоби (сполуки платини, такі як цисплатин, карбоплатин; таксани, такі як паклітаксел, доцетаксел; текани, такі як камптотецин, іринотекан, топотекан; алкалоїди вінка, такі як вінбластин, віндецин, вінкрестин, вінорелбін; похідні нуклеозидів та антагоністи фолієвої кислоти, такі як 5-фторурацил, капецитабін, гемцитабін, меркаптопурин, тіогуанін, кладрибін, метотрексат; алкілюючі агенти, такі як азотисті гіркоти, наприклад, циклофосфамід, хлорамбуцил, хлорметин, іфосфамід, мелфалан або нітрозосечовина, наприклад, кармустин, ломустин, або інші алкілюючі агенти, наприклад, бусульфан, декарбазин, прокарбазин, тіотепа; антибіотики, такі як даунорубіцин, доксорубіцин, ідарубіцин, епірубіцин, блеоміцин, дактиномицин, мітоміцин; антитіла HER 2, такі як трастузумаб; похідні подофіллотоксину, такі як етопозид, теніпозид; інгібітори фарнезилтрансферази, наприклад, заместра; похідні антрахінону, такі як мітоксантрон); іматиніб, бортезоміб;
 - лікарські засоби проти мігрені (аллідитан, наратриптан, суматриптан, алмотриптан);
 - протипаркінсонічні лікарські засоби (мезилат бромкриптину, леводопа, селегілін, разагілін);
 - антипсихотичні, снотворні та седативні агенти (алпразолам, амисульприд, буспірон, хлордіазепоксид, хлорпромазин, клозапін, діазепам, флупентиксол, флуфеназин, флуразепам, 9-гідроксириперидон, лоразепам, мазепертин, оланзапін, оксазепам, пімозид, піпамперон, пірацетам, промазин, рисперидон, селфотел, сероквел, сертиндол, сульпірид, темазепам, тіотіксен, триазолам, трифлуперидол, ципразидон, золпідем, бромперидол, флуперидол, галоперидол, кветіаприн, арипіпразол);

- протиінсультні агенти (лубелюзол, оксид лубелюзолу, рилузола, аптиганела, еліпродил, ремацемід);
- протикашлеві засоби (декстрометорфан, леводропропізін);
- противірусні засоби (ацикловір, ганцикловір, ловірид, тівірапін, зидовудин, ламівудин, зидовудин+ ламівудин, диданозин, зальцитабін, ставудин, абакавір, лопінавір, ампренавір, невірапін, ефавіренц, делавірдин, індинавір, нелфінавір, ритонавір, саквінавір, адефовір, гідроксисечовина, дарунавір);
- агенти, що блокують бета-адренорецептори (атенолол, карведилол, метопролол, небіволол, пропранолол);
- серцеві інотропні агенти (амрион, дигітоксин, дигоксин, мілпринон);
- кортикостероїди (беклометазон дипропіонат, бетаметазон, будесонід, дексаметазон, гідрокортизон, метилпреднізолон, преднізолон, преднізон, триамцинолон);
- дезінфекційні засоби (хлоргексидин);
- діуретики (ацетазоламід, фуросемід, гідрохлортиазид, ізосорбід);
- ферменти;
- ефірні масла (анетол, ганусове масло, кмін, кардамон, масло акації, цинеол, масло кориці, гвоздикове масло, масло коріандру, дементолізоване м'ятне масло, кропове масло, евкаліптове масло, евгенол, імбир, лимонне масло, гірчичне масло, масло неролі, мускатне масло, апельсинове масло, м'ята перцева, шавлія, м'ята кучерявенька, терпінеол, тим'ян);
- шлунково-кишкові агенти (циметидин, цизаприд, клеопрід, дифеноксилат, домперидон, фамотидин, ланцопразол, лоперамід, оксид лоперамід, мезалазин, метоклопрамід, мозаприд, низатидин, норцизаприд, олсалазин, омепразол, пантопразол, перспразол, прукалопрід, рабепразол, ранітидин, ридогрель, сульфасалазин, езомепразол);
- кровоспиняючі засоби (амінокапронова кислота);
- ліпідорегулюючі агенти (аторвастатин, ловастатин, правастатин, пробукол, симвастатин, розувастатин);
- місцеві анестетики (бензокаїн, лідокаїн);
- оліїодні анальгетики (бупренорфин, кодеїн, декстроморамід, дигідрокодеїн, гідрокодон, оксикодон, морфін);
- парасимпатоміметики та лікарські засоби від деменції (летепринім, ептастигмін, галантамін, метрифонат, міламелін, неостигмін, фізостигмін, такрин, донепезил, ривастигмін, сабкомелін, тальсаклідін, ксаномелін, мемантин, лазабемід);
- пептиди та білки (антитіла, бекаплермін, циклоспорин, еритропоетин, імуноглобуліни, інсулін, фактори росту, токсин ботулінусу, інфліксимаб);
- полові гормони (естрогени: кон'юговані естрогени, етинілестрадіол, местранол, естрадіол, естриол, естрон; прогестагени: ацетат хлормадинону, ацетат ципротерону, 17-деацетилноргестимат, дезогестрел, діеногест, дидрогестерон, діацетат етинодіолу, гестоден, 3-кетодезогестрел, левоноргестрел, лінестренол, ацетат медроксипрогестерону, мегестрол, норетиндрон, ацетат норетиндрону, норетистерон, ацетат норетистерону, норетиндрел, норгестимат, норгестрел, норгестриєнон, прогестерон, ацетат хінгестанолу);
- стимулюючі агенти (силденафіл, тадалафіл, апоморфін, варденафіл);
- вазодилататори (амлодипін, буфломедил, амлінітрил, дилтіазем, дипіридамом, нітрогліцерин, динітрат ізосорбїду, лідофлазін, молсидомін, никардипін, нифедипін, оксипентифілін, тетранітрат пентаеритритолу);
- їх N-оксиди, фармацевтично прийнятні адитивні солі кислоти або основи або стереохімічно ізомерні форми.

Інші приклади включають наступні:

8-метоксипсорален	Солі літію	Фітоменадіон
Алопуринол	Солі магнію	Пропілітіурацил
Альфа-токоферол	Менадіон	
Солі заліза	Метилтіурацил	

Лікарські сполуки, що підходять для застосування в композиціях за винаходом, включають лікарські засоби всіх типів, що звичайно призначаються місцево (наприклад, в гелевому пластирі) або в протоки тіла, що спорожняються назовні, наприклад, перорально, назально, аурально, ректально або вагінально. Такі лікарські засоби включають зокрема протигрибкові агенти, блокатори кальцієвих каналів, антибактеріальні засоби, антигіпертензивні засоби, противірусні засоби, анальгетики, інгібітори синтезу аполіпопротеїну В та лікарські засоби, що модифікують переміщення вмісту шлунково-кишкового тракту (наприклад, антидіарейні агенти або підсилювачі просування).

Винахід є особливо придатним до анти-ВІЛ агентів, зокрема, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, ще частіше нуклеозидних похідних піримідину, що інгібують зворотну транскриптазу.

Композиції за винаходом можуть звичайно містити лікарську сполуку в кількості від 0,001 до 50% за масою, переважно від 0,1 до 35%, більш переважно від 0,5 до 30%, особливо від 8 до 25% та найбільше часто від 10 до 15% за масою (щодо загальної маси кислоти (основи), поверхнево-активної речовини та лікарської сполуки). Кількість лікарського засобу буде, звичайно, залежати від бажаного профілю розчинення, внутрішньої розчинності лікарської сполуки та необхідної дози лікарського засобу, коли лікарський засіб доставляють у лікарських формах (наприклад, капсулах, таблетках, покритих оболонкою й ін.)

В сполуках формули (I), (I-A) або (I-B), C₁₋₄алкіл, як група або частина групи, визначає насичені вуглеводневі радикали з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що мають від 1 до 4 атомів вуглецю, такі як метил, етил, пропіл, 1-метилетил, бутил; C₁₋₆алкіл, як група або частина групи, визначає насичені вуглеводневі радикали з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, такі як група, визначена для C₁₋₄алкілу та пентил, гексил, 2-метилбутил та подібні; C₂₋₆алкіл, як група або частина групи, визначає насичені вуглеводневі радикали з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що мають від 2 до 6 атомів вуглецю, такі як етил, пропіл, 1-метилетил, бутил, пентил, гексил, 2-метилбутил та подібні; C₁₋₄алкандііл

визначає насичені двовалентні вуглеводневі радикали з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що мають від 1 до 4 атомів вуглецю, такі як метилен, 1,2-етандііл або 1,2-етиліден, 1,3-пропандііл або 1,3-пропіліден, 1,4-бутандііл або 1,4-бутиліден та подібні; C₃₋₇-циклоалкіл є характерним для циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу та циклогептилу; C₂₋₆-алкенилі визначає насичені вуглеводневі радикали з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що мають від 2 до 6 атомів вуглецю, що містять подвійний зв'язок, такі як етеніл, пропеніл, бутеніл, пентеніл, гексеніл та подібні; C₂₋₆-алкінілі визначає насичені вуглеводневі радикали з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що мають від 2 до 6 атомів вуглецю, що містять потрійний зв'язок, такі як етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл, гексиніл та подібні; моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений карбоцикл являє собою систему циклів, що складається з 1, 2 або 3 циклів, зазначена система циклів складається тільки з атомів вуглецю, та зазначена система циклів містить тільки одинарні зв'язки; моноциклічний, біциклічний або трициклічний частково насичений карбоцикл являє собою систему циклів, що складається з 1, 2 або 3 циклів, зазначена система циклів складається тільки з атомів вуглецю та включає, щонайменше, один подвійний зв'язок, що забезпечує те, що система циклів не є ароматичною системою циклів; моноциклічний, біциклічний або трициклічний ароматичний карбоцикл, являє собою ароматичну систему циклів, що складається з 1, 2 або 3 циклів, кожна система циклів складається тільки з атомів вуглецю; термін ароматичний добре відомий фахівцю в області техніки та позначає циклічно кон'юговану систему 4n+2 електронів, а саме 6, 10, 14 та ін. π-електронів (правило Хюкеля); моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений гетероцикл являє собою систему циклів, що складається з 1, 2 або 3 циклів та що включає, щонайменше, один гетероатом, обраний з O, N або S, зазначена система циклів містить тільки одинарні зв'язки; моноциклічний, біциклічний або трициклічний частково насичений гетероцикл являє собою систему циклів, що складається з 1, 2 або 3 циклів та що включає, щонайменше, один гетероатом, обраний з O, N або S, та, щонайменше, один подвійний зв'язок, що забезпечує те, що система циклів не є ароматичною системою циклів; моноциклічний, біциклічний або трициклічний ароматичний гетероцикл являє собою ароматичну систему циклів, що складається з 1, 2 або 3 циклів та що включає, щонайменше, один гетероатом, обраний з O, N або S.

Для терапевтичної мети солі лікарських сполук є такими, де протиіон є фармацевтично прийнятним. Однак, солі кислот та основ, що є не фармацевтично прийнятними, також можуть виявляти застосування, наприклад, при одержанні або очищенні фармацевтично прийнятної сполуки. Всі солі, як фармацевтично прийнятні, так і ні, включені в межі даного винаходу.

Фармацевтично прийнятні адитивні солі, як згадано в даному описі вище, позначають включення форм терапевтично активних нетоксичних адитивних солей кислот, які здатна утворювати лікарська сполука. Останні можуть звичайно бути отримані шляхом обробки основної форми такими відповідними кислотами, як неорганічні кислоти, наприклад, галоїдводневі кислоти, наприклад, соляна, бромистоводнева та подібні; сірчана кислота; азотна кислота; фосфорна кислота та подібні; або органічні кислоти, наприклад, оцтова, пропіонова, гідроксіоцтова, 2-гідроксипропіонова, 2-оксопропіонова, щавлева, малінова, бурштинова, малеїнова, фумарова, яблучна, винна, 2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбонова, метансульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова, 4-метилбензолсульфонова, циклогексансульфамова, 2-гідроксибензойна, 4-аміно-2-гідроксибензойна та подібні кислоти. І навпаки, сольова форма може бути перетворена обробкою лугом у форму вільної основи.

Лікарські сполуки, що містять кислі протони, можуть бути перетворені в їх терапевтично активні нетоксичні форми адитивних солей металу або аміну шляхом обробки відповідними органічними та неорганічними основами. Відповідні сольові форми основ включають, наприклад, солі амонію, солі лужних та лужноземельних металів, наприклад, солі літію, натрію, калію, магнію, кальцію та подібні, солі з органічними основами, наприклад первинними, вторинними та третинними аліфатичними та ароматичними амінами, такими як метиламін, етиламін, пропіламін, ізопропіламін, чотири ізомери бутиламіну, диметиламін, діетиламін, діетаноламін, дипропіламін, діізопропіламін, ди-н-бутиламін, піролідін, піперидин, морфолін, триметиламін, триетиламін, трипропіламін, хінуклідін, пірідин, хінолін та ізохінолін, бензатин, N-метил-D-глюкамін, 2-аміно-2-(гідроксиметил)-1,3-пропандіол, солі гідрабаміну та солі з амінокислотами, такими як, наприклад, аргінін, лізин та подібні. І навпаки, сольова форма може бути перетворена обробкою кислотою у форму вільної кислоти. Термін адитивна сіль також включає гідрати та адитивні форми розчинників, що здатні утворювати лікарські сполуки. Прикладами таких форм є, наприклад, гідрати, алкоголяти та подібні.

Термін "четвертинний амін", як використовується в даному описі вище, визначає четвертинні солі амонію, які лікарські сполуки здатні утворювати реакцією між основним азотом лікарської сполуки та відповідним кватернізуючим агентом, таким як, наприклад, необов'язково заміщений галоїдалкіл, галоїдарил або галоїдарилалкіл, наприклад, метилйодид або бензилйодид. Інші реагенти з групами, що добре відходять, також можуть бути використані, такі як алкілтрифторметансульфонати, алкілметансульфонати, та алкіл-п-толуолсульфонати. Четвертинний амін має позитивно заряджений азот. Фармацевтично прийнятні протиіони включають хлор, бром, йод, трифторацетат та ацетат. Протиіон вибору може бути внесений з використанням іон-обмінних смол.

Форми N-оксидів означають включення лікарських сполук, де один або кілька третинних атомів азоту окислені до так званого N-оксиду.

Необхідно приймати до уваги, що деякі з лікарських сполук та їх N-оксиди, адитивні солі, четвертинні аміни та стереохімічно ізомерні форми можуть містити один або більш хіральних центрів та існувати у вигляді стереохімічно ізомерних форм.

Термін «стереохімічно ізомерні форми», як використовується в даному описі вище, визначає всі можливі стереоізомерні форми, які можуть мати лікарські сполуки та їх N-оксиди, адитивні солі, четвертинні аміни або фізіологічно функціональні похідні. Якщо не згадано або не зазначено інше, хімічне позначення сполук вказує на суміш всіх можливих стереохімічно ізомерних форм, зазначені суміші містять всі діастереомери та енантіомери основної молекулярної структури, а також кожну з окремих ізомерних форм та їх N-оксиди, солі, сольвати або четвертинні аміни практично вільних, тобто асоційованих з менше, ніж 10%, переважно менше,

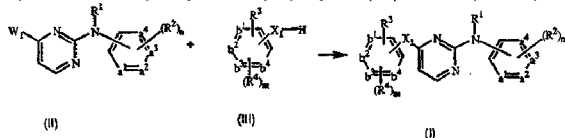
ніж 5%, зокрема менше, ніж 2% та найбільше переважно менше, ніж 1% інших ізомерів. Отже, коли сполука формули (I), наприклад, визначено як (E), це означає, що сполука є практично вільною від ізомеру (Z).

Зокрема, стереогенні центри можуть мати R- або S-конфігурацію; замісники на двовалентних циклічних (частково) насичених радикалах можуть мати як цис- так і транс-конфігурацію. Сполуки, що містять подвійні зв'язки, можуть мати E (ентгеген) або Z (цузамен)-стереохімію при зазначеному подвійному зв'язку. Терміни цис, транс, R, S, E та Z є добре відомому фахівцю в області техніки.

Стереохімічно ізомерні форми лікарських сполук є явно призначеними для включення в межі даного винаходу.

Деякі з лікарських сполук можуть також існувати в їх таутомерній формі. Такі форми, хоча явно не зазначені у вищевказаній формулі, призначені для включення в межі даного винаходу.

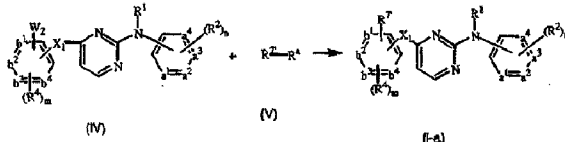
Сполуки формули (I) можуть бути отримані реакцією проміжного продукту формули (II), де W_1 являє собою підходящу групу, що відходить, таку як, наприклад, галоген, трифлат, тозилат, метилсульфоніл та подібні, з проміжним продуктом формули (III). Така реакція може бути проведена при підвищеній температурі.



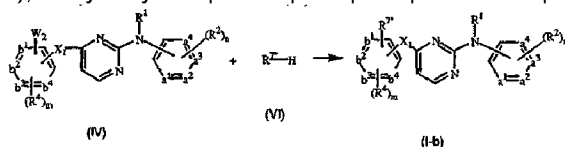
Як альтернатива, вищевказана реакція може бути проведена в присутності підходящого розчинника. Підходящими розчинниками є, наприклад, ацетонітрил, спирт, такий як, наприклад, етанол, 2-пропанол, 2-пропанол-HCl; N,N-диметилформамід; N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-піролідинон; 1,4-діоксан, монометилловий ефір пропіленгліколя. Переважно розчинником є 2-пропанол, 6N HCl в 2-пропанолі або ацетонітрилі, особливо ацетонітрилі. Необов'язково, може бути присутнім гідрид натрію.

В цьому та наступному одержаннях, продукти реакції можуть бути виділені з реакційного середовища та, якщо необхідно, далі очищені відповідно до методик, які звичайно відомі з рівня техніки, такими як, наприклад, екстракція, кристалізація, дистиляція, розтирання та хроматографія.

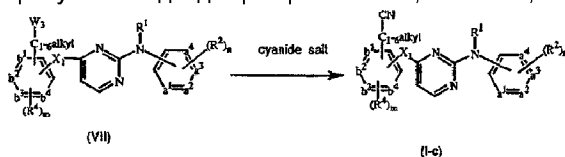
Сполуки формули (I), в яких R^3 являє собою R^7 , що представляє моноциклічну, біциклічну або трициклічну ароматичну систему циклів, зазначений R^3 представлений R^7 , та зазначені сполуки представлені формулою (I-a), можуть бути отримані реакцією проміжного продукту формули (IV) де W_2 являє собою підходящу групу, що відходить, таку як, наприклад, галоген, гідрокси, трифлат, тозилат, тіометил, метилсульфоніл, трифторметилсульфоніл та подібні, із проміжним продуктом формули (V), в якій R^a являє собою боронат або три(C₁₋₄алкіл)станан, такий як трибутилстанан, в присутності підходящого каталізатора, такого як, наприклад, тетракіс(трифенілфосфін) палладію, підходящої солі, такої як, наприклад, карбонат динатрію, карбонат дикалію, та CS₂CO₃, та підходящого розчинника, такого як, наприклад, діоксан, диметилловий ефір, толуол або суміш спирту/води, наприклад, MeOH/H₂O. R^a також може являти собою галоген, такий як, наприклад, бром, в такому випадку реакцію проводять в присутності 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі-1,3,2-діоксаборолану.



Сполуки формули (I), в яких R^3 являє собою R^7 , що представляє моноциклічну, біциклічну або трициклічну насичену систему циклів, зазначений R^3 представлений R^7 , та зазначені сполуки представлені формулою (I-b), можуть бути отримані реакцією проміжного продукту формули (IV) із проміжним продуктом формули (VI).

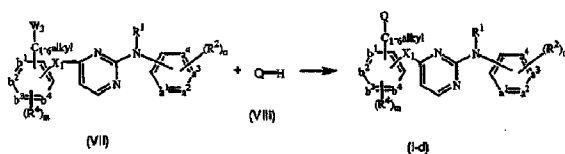


Сполуки формули (I), в яких R^3 являє собою C₁₋₆алкіл, заміщений ціано, зазначений R^3 представлений C₁₋₆алкіл-CN, та зазначені сполуки представлені формулою (I-c), можуть бути отримані реакцією проміжного продукту формули (VII), де W_3 являє собою підходящу групу, що відходить, таку як, наприклад, галоген, наприклад, хлор, з підходящою сіллю ціаніду, такою як, наприклад, ціанід натрію або ціанід калію, в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, N,N-диметилформамід або диметилсульфоксид.

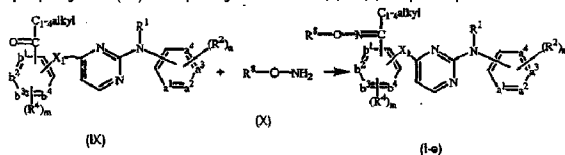


cyanide salt= сіль ціаніду

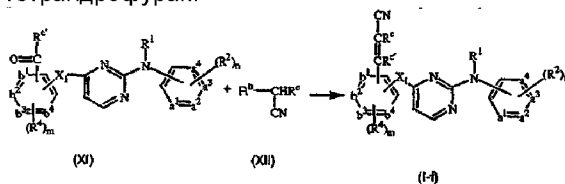
Сполуки формули (I), в яких R^3 являє собою C₁₋₆алкіл, заміщений R^7 ; NR⁹R¹⁰ або C₁₋₆алкілокси, необов'язково заміщений CN, R^7 або NR⁹R¹⁰, зазначений R^3 представлений C₁₋₆алкіл-Q, де Q являє собою R^7 ; NR⁹R¹⁰ або C₁₋₆алкілокси, необов'язково заміщений CN, R^7 або NR⁹R¹⁰, та зазначені сполуки представлені формулою (I-d), можуть бути отримані реакцією проміжного продукту формули (VII) із проміжним продуктом формули (VIII), необов'язково в присутності підходящої солі, такої як, наприклад, карбонат дикалію, ціанід калію, йодид калію, та підходящого розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрил.



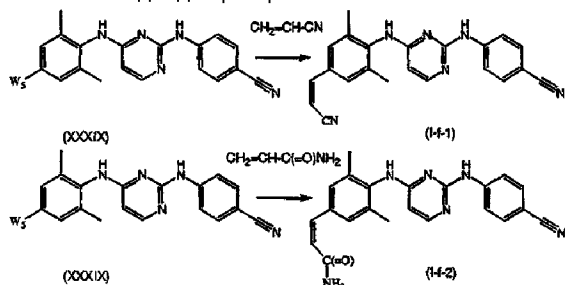
Сполуки формули (I), в яких R^3 являє собою $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ алкіл, зазначені сполуки представлені формулою (I-e), можуть бути отримані реакцією проміжного продукту формули (IX) із проміжним продуктом формули (X) в присутності підходящого розчинника, такого як спирт, наприклад, етанол.



Сполуки формули (I), в яких R^3 являє собою $CR^c=CR^c-CN$, де R^c являє собою водень або C_{1-4} алкіл, та R^c являє собою водень, C_{1-4} алкіл або R^7 , забезпечуючи що $CR^c=CR^c$ обмежено до C_{2-6} алкенілу, зазначені сполуки представлені формулою (I-f), можуть бути отримані реакцією проміжного продукту формули (XI) з реагентом Вітіга або Горнера-Емонса формули (XII), де R^b являє собою, наприклад, $(\text{феніл})_3P^+-C1^-$ або $(CH_3CH_2-O)_2P(=O)-$, що може розглядатися як підходящий попередник ілїду фосфору, в присутності підходящої солі, такої як, наприклад, трет-бутоксид калію, та підходящого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.



Сполуки формули (I-f-1) та (I-f-2), як зображено нижче, можуть бути отримані реакцією проміжного продукту формули (XXXIX) або її відповідної адитивної солі, де Ws являє собою підходящу групу, що відходить, з акрилонітрилом або акриламідом в присутності підходящого паладієвого каталізатора, підходящої основи та підходящого розчинника.



Підходящі групи, що відходять, в вищевказаній реакції являють собою, наприклад, галоген, трифлат, тозилат, мезилат та подібні. Переважно, Ws є галогеном, більш часто йодом або бромом.

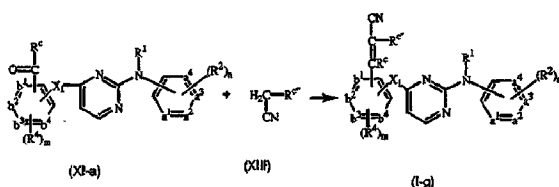
Паладієвий (Pd) каталізатор може бути гомогенним Pd каталізатором, таким як, наприклад, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, біс(дибензиліденацетон)паладію, тіометилфенілглютарамід металицикл паладію та подібні, або гетерогенним Pd каталізатором, таким як, наприклад, паладій на активованому вугіллі, паладій на оксидах металу, паладій на цеоліті.

Переважаю, паладієвий каталізатор є гетерогенним паладієвим каталізатором, більш переважно паладієм на активованому вугіллі (Pd/C). Pd/C є каталізатором, що відновлюється, є стабільним та відносно недорогим. Він може бути легко виділений (фільтрацією) з реакційної суміші, таким чином зменшуючи ризик слідів Pd в кінцевому продукті. Застосування Pd/C також дозволяє уникнути необхідності в лігандах, таких як, наприклад, фосфінових лігандах, що є дорогими, токсичними та які забруднюють синтезовані продукти.

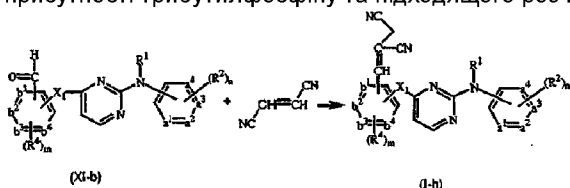
Підходящими основами в вищевказаній реакції є, наприклад, ацетат натрію, ацетат калію, N,N -діетилетанамін, гідрокарбонат натрію, гідроксид натрію та подібні.

Підходящими розчинниками в вищевказаній реакції є, наприклад, ацетонітрил, N,N -диметилацетамід, іонна рідина, наприклад, $[bmim]PF_6$, N,N -диметилформамід, вода, тетрагідрофуран, диметилсульфоксид, 1-метил-2-піролідінон та подібні.

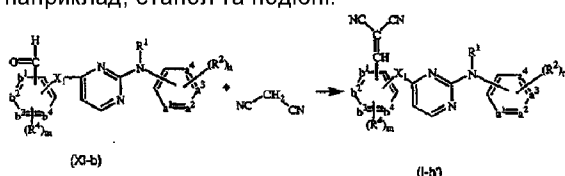
Сполуки формули (I), в яких R^3 являє собою $CR^c=CR^c-CN$ з R^c , який є таким, як визначено в даному описі вище, та R^c , який являє собою NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)C_{1-6}$ алкіл або R^7 , зазначені сполуки представлені формулою (I-g), можуть бути отримані реакцією проміжного продукту формули (XI-a) із проміжним продуктом формули (XII) в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, спирт або алкоголят, наприклад, метанол та етанолат натрію.



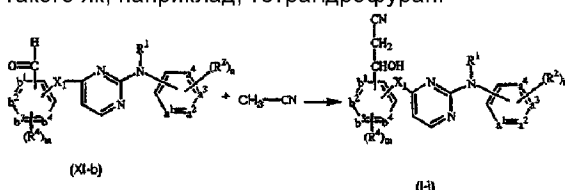
Сполуки формули (I), в яких R^3 являє собою $\text{CH}=\text{C}(\text{CN})-\text{CH}_2-\text{CN}$, зазначені сполуки представлені формулою (I-h), можуть бути отримані реакцією проміжного продукту формули (XI-b) з 2-бутендинітрилом в присутності трибутилфосфіну та підходящого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.



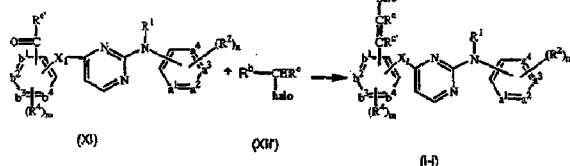
Сполуки формули (I), в яких R^3 являє собою $\text{CH}=\text{C}(\text{CN})_2$, зазначені сполуки представлені формулою (I-h'), можуть бути отримані реакцією проміжного продукту формули (XI-b) із пропандинітрилом в присутності підходящої основи, такої як, наприклад, піперидин, та підходящого розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, етанол та подібні.



Сполуки формули (I), в яких R^3 являє собою $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{CN}$, зазначені сполуки представлені формулою (I-i), можуть бути отримані реакцією проміжного продукту формули (XI-b) з CH_3-CN в присутності підходящого агента, що вилучає протон, такого як, наприклад, бутиллітій, в присутності підходящого субстрату для агента, що вилучає протон, наприклад, N-(1-метилетил)-2-пропанаміну, та в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.

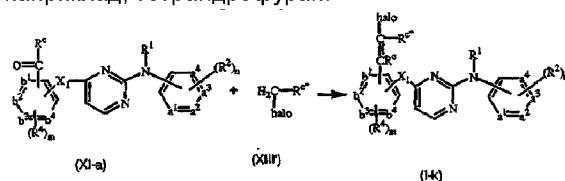


Сполуки формули (I), в яких R^3 являє собою $\text{CR}^c=\text{CR}^c$ -галоген, де R^c являє собою водень або C_{1-4} алкіл та R^c являє собою водень, C_{1-4} алкіл або R^7 , забезпечуючи те, що $\text{CR}^c=\text{CR}^c$ обмежено до C_{2-6} алкенілу, зазначені сполуки представлені формулою (I-j), можуть бути отримані реакцією проміжного продукту формули (XI) з реагентом Вітіга або Горнера-Емонса формули (XII'), де R^b являє собою, наприклад, $(\text{феніл})_3\text{P}^+-\text{Cl}^-$ або $(\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{O})_2\text{P}(\text{=O})-$, що може розглядатися як підходящий попередник іліду фосфору, в присутності $n\text{BuLi}$, та підходящого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.



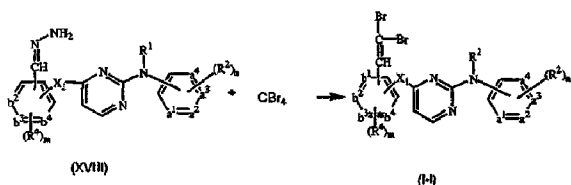
halo= галоген

Сполуки формули (I), в яких R^3 являє собою $\text{CR}^c=\text{CR}^c$ -галоген з R^c , який є таким, як визначено в даному описі вище, та R^c , який являє собою CN , NR^9R^{10} , $-\text{C}(\text{=O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{=O})-\text{C}_{1-6}$ алкіл або R^7 , зазначені сполуки представлені формулою (I-k), можуть бути отримані реакцією проміжного продукту формули (XI-a) із проміжним продуктом формули (XIII-a) в присутності реагенту Горнера-Емонса, такого як, наприклад, $(\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{O})_2\text{P}(\text{=O})-\text{Cl}$, $n\text{BuLi}$, 1,1,1-триметил-N-(триметилсиліл)силанамін, та підходящого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.

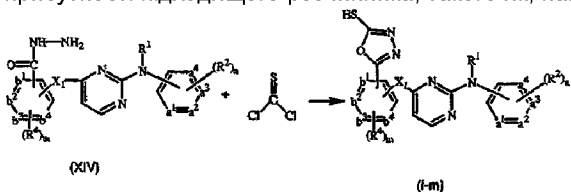


halo= галоген

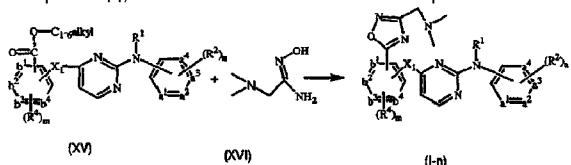
Сполуки формули (I), в яких R^3 являє собою $\text{CH}=\text{C}(\text{Br})_2$, зазначені сполуки представлені формулою (I-l), можуть бути отримані реакцією проміжного продукту формули (XVIII) з CBr_4 , в присутності підходящої солі каталізатора, такої як, наприклад, $(\text{CuCl})_2$, та в присутності підходящої основи, такої як, наприклад, NH_3 , та підходящого розчинника, такого як, наприклад, диметилсульфоксид.



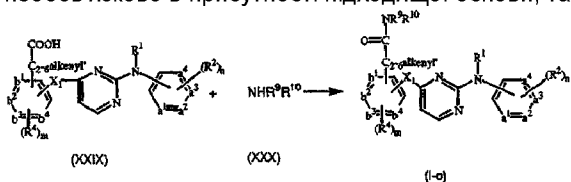
Сполуки формули (I-m) можуть бути отримані реакцією проміжного продукту формули (XIV) з $\text{Cl}_2\text{C}=\text{S}$ в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, діоксан.



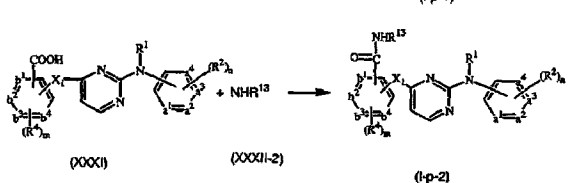
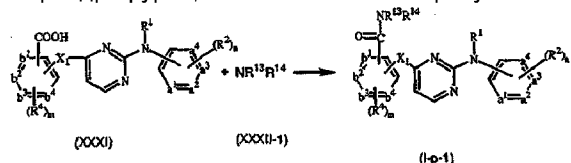
Сполуки формули (I-n) можуть бути отримані реакцією проміжного продукту формули (XV) з проміжним продуктом формули (XVI) в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, спирт або алкоголят, наприклад, етанол або метанолат натрію.



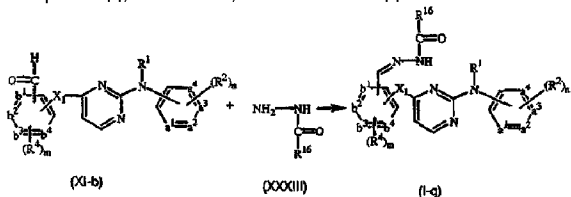
Сполуки формули (I), в яких R^3 являє собою C_{2-6} алкеніл, заміщений $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ та необов'язково ще заміщений ціано, зазначені сполуки представлені формулою (I-o), де C_{2-6} алкеніл' являє собою C_{2-6} алкеніл, необов'язково заміщений ціано, можуть бути отримані реакцією проміжного продукту формули (XXIX) із проміжним продуктом формули (XXX) в присутності гідроксибензотриазолу та етилдиметиламінопропілу карбодііміду та підходящого розчинника, такого як, наприклад, метиленхлорид або тетрагідрофуран, та необов'язково в присутності підходящої основи, такої як, наприклад, N,N-діетилетанамін, NH_4OH та подібні.



Сполуки формули (I), в яких R^3 являє собою $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ або $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{13}$, зазначені сполуки представлені формулою (I-p-1) та (I-p-2), можуть бути отримані реакцією проміжного продукту формули (XXXI) із проміжним продуктом формули (XXXII-1) або (XXXII-2) в присутності гідроксибензотриазолу та етилдиметиламінопропілкарбодііміду та підходящого розчинника, такого як, наприклад, метиленхлорид або тетрагідрофуран, та необов'язково в присутності підходящої основи, такої як, наприклад, N,N-діетилетанамін.

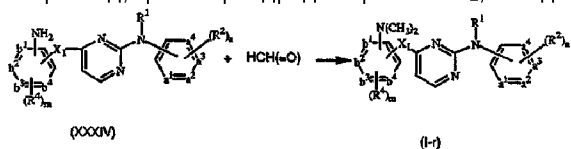


Сполуки формули (I), в яких R^3 являє собою $\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{16}$, зазначені сполуки представлені формулою (I-q), можуть бути отримані реакцією проміжного продукту формули (XI-b) із проміжним продуктом формули (XXXIII) в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, метиленхлорид та спирт, наприклад, метанол, етанол та подібні.

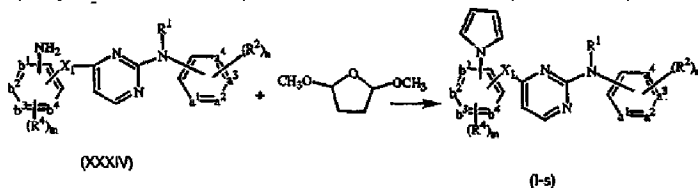


Сполуки формули (I), в яких R^3 являє собою $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, зазначені сполуки представлені формулою (I-r), можуть бути отримані відновним метилюванням проміжного продукту формули (XXXIV) з формальдегідом в присутності підходящого каталізатора, такого як, наприклад, підходяща кислота, тобто оцтова кислота та подібні, паладій на активованому вугіллі, нікель Ренея, та в присутності підходящого відновника, такого як,

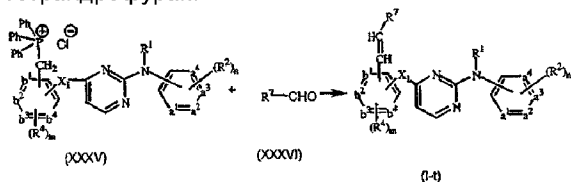
наприклад, ціаноборогідрид натрію або H_2 , та підходящого розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрил.



Сполуки формули (I), в яких R^3 являє собою піроліл, зазначені сполуки представлені формулою (I-s), можуть бути отримані реакцією проміжного продукту формули (XXXIV) з 2,5-диметокситетрагідрофураном в присутності підходящої кислоти, такої як, наприклад, оцтова кислота.



Сполуки формули (I), в яких R^3 являє собою $\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^7$, зазначені сполуки представлені формулою (I-t), можуть бути отримані реакцією проміжного продукту формули (XXXV) (Ph означає феніл) із проміжним продуктом формули (XXXVI) в присутності nBuLi та підходящого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.



Сполуки формули (I) можуть далі бути отримані перетворенням сполук формули (I) одна в іншу відповідно до реакцій групової трансформації, що відомі з рівня техніки.

Сполуки формули (I) можуть б^лж перетворені у форми відповідних N-оксидів, дотримуючись методик, що відомі з рівня техніки, для перетворення тривалентного азоту в його форму N-оксиду. Зазначена реакція N-окиснення може звичайно проводитися реакцією вихідної речовини формули (I) з відповідним органічним або неорганічним пероксидом. Відповідні неорганічні пероксиди включають, наприклад, пероксид натрію, пероксид калію; відповідні органічні пероксиди можуть включати перкислоти, такі як, наприклад, бензолкарбоперокси кислота або галоген-галоген-заміщена бензолкарбоперокси кислота, наприклад, 3-хлорбензолкарбоперокси кислота, пероксоалканові кислоти, наприклад, пероксооцтова кислота, алкілгідроперокси, наприклад, третбутилгідропероксид. Підходящими розчинниками є, наприклад, вода, нижчі спирти, наприклад, етанол та подібні, вуглеводні, наприклад, толуол, кетони, наприклад, 2-бутанон, галогеновані вуглеводні, наприклад, дихлорметан, та суміші таких розчинників.

Наприклад, сполука формули (I), в якій R^3 включає ціано, може бути перетворена в сполуку формули (I), в якій R^3 включає амінокарбоніл, реакцією з HCOOH , в присутності підходящої кислоти, такої як соляна кислота. Сполука формули (I), в якій R^3 включає ціано, також може далі бути перетворена в сполуку формули (I), в якій R^3 включає тетразоліл, реакцією з азидом натрію в присутності хлориду амонію та N,N-диметилацетаміду.

Сполуки формули (I), в яких R^3 включає амінокарбоніл, можуть бути перетворені в сполуки формули (I), в яких R^3 включає ціано, в присутності підходящого дегідратуючого агента. Дегідратація може бути проведена відповідно до методик, що добре відомі фахівцям в області техніки, таких як такі, описані в "Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations" by Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Inc, 1999, р1983-1985, що включено в даний опис у вигляді посилання. Пізні підходящі реагенти перераховані в зазначеному посиланні, такі як, наприклад, SOCl_2 , HOSO_2NH_2 , ClSO_2NCO , $\text{Me}_2\text{CNSO}_2\text{NEt}_3$, PhSO_2Cl , TsCl , P_2O_5 , $(\text{Ph}_3\text{PO}_3\text{SCF}_3)_3\text{O}_3\text{SCF}_3$, поліфосфатний складний ефір, $(\text{Et})_2\text{POP}(\text{OEt})_2$, $(\text{Et})_3\text{Pl}_2$, 2-хлор-1,3,2-діоксафосфолан, 2,2,2-трихлор-2,2-дигідро-1,3,2-даксафосфолан, POCl_3 , PPh_3 , $\text{P}(\text{NCl}_2)_3$, $\text{P}(\text{NEt}_2)_3$, COCl_2 , $\text{NaCl} \cdot \text{AlCl}_3$, ClCOCOC , CCO_2Me , Cl_3CCOCl , $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, $\text{Cl}_3\text{CN}=\text{CCl}_2$, 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазин, $\text{NaCl} \cdot \text{AlCl}_3$, $\text{HN}(\text{SiMe}_2)_3$, $\text{N}(\text{SiMe}_2)_4$, LiAlH_4 та подібні. Всі реагенти, перераховані в зазначеній публікації, включені в даний опис у вигляді посилання.

Сполука формули (I), в якій R^3 включає C_{2-6} алкеніл, може бути перетворена в сполуку формули (I), в якій R^3 включає C_{1-6} алкіл, за допомогою відновлення в присутності підходящого відновника, такого як, наприклад, H_2 , в присутності підходящого каталізатора, такого як, наприклад, паладій на активованому вугіллі, та в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, метанол.

Сполуки формули (I), в яких R^3 являє собою $\text{CH}(\text{OH})-\text{R}^{16}$, можуть бути перетворені в сполуки формули (I), в якій R^3 являє собою $\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{16}$, реакцією з реагентом Джонса в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, 2-пропанол.

Сполука формули (I), в якій R^3 являє собою $\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{R}^{16a}$, де R^{16a} являє собою ціано або амінокарбоніл, може бути перетворена в сполуку формули (I), в якій R^3 являє собою $-\text{C}(\text{Cl})=\text{CH}-\text{R}^{16a}$ реакцією з POCl_3 .

Сполука формули (I), в якій R^3 являє собою моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний карбоцикл або моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний гетероцикл, заміщений формілом, може бути перетворена у сполуку формули (I), в якій R^3 являє собою моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний карбоцикл або моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний гетероцикл, заміщений $\text{CH}(=\text{N}-\text{O}-\text{R})$, реакцією з NH_2OR в присутності підходящої

основи, такої як, наприклад, гідроксид натрію, та підходящого розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, етанол та подібні. Сполуки формули (I), в яких R^3 являє собою моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний карбоцикл, або моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний гетероцикл, заміщений $CH(=N-O-R^8)$, можуть бути перетворені в сполуки формули (I), в якій R^3 являє собою моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний карбоцикл або моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний гетероцикл, заміщений CN, реакцією з карбодіімідом в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.

Сполуки формули (I), в яких R^4 являє собою нітро, можуть бути перетворені в сполуки формули (I), в якій R^4 являє собою аміно, в присутності підходящого відновника, такого як, наприклад, H_2 , в присутності підходящого каталізатора, такого як, наприклад, нікель Ренея, та в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, метанол.

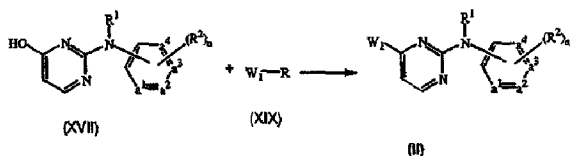
Сполуки формули (I), в яких R^1 являє собою водень, можуть бути перетворені в сполуки формули (I), в якій R^1 являє собою C_{1-6} алкіл, реакцією з підходящим алкілюючим агентом, таким як, наприклад йод- C_{1-6} алкіл, в присутності підходящої основи, такої як, наприклад, гідрид натрію, та підходящого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.

Деякі зі сполук формули (I) та деякі з проміжних продуктів за даним винаходом можуть містити асиметричний атом вуглецю. Чисті стереохімічно ізомерні форми зазначених сполук та зазначених проміжних продуктів можуть бути отримані, використовуючи методики, що відомі з рівня техніки. Наприклад, діастереоізомери можуть бути розділені за допомогою фізичних методів, таких як селективна кристалізація, або хроматографічних методик, наприклад, розподіл зустрічного струму, рідинна хроматографія та подібні способи. Енантіомери можуть бути отримані з рацемічних сумішей спочатку перетворенням зазначених рацемічних сумішей підходящими розділяючими агентами, такими як, наприклад, хіральні кислоти, в суміші діастереомерних солей або сполук; потім фізичним поділом зазначених сумішей діастереомерних солей або сполук за допомогою, наприклад, селективної кристалізації або хроматографічних методик, наприклад, рідинної хроматографії та подібних методів; та нарешті, перетворенням зазначених розділених діастереомерних солей або сполук у відповідні енантіомери. Чисті стереохімічно ізомерні форми також можуть бути отримані з чистих стереохімічно ізомерних форм відповідних проміжних продуктів та вихідних речовин, забезпечуючи те, що проміжні реакції відбуваються стереоспецифічно.

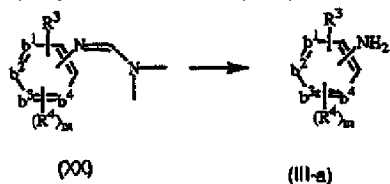
Альтернативний спосіб поділу енантіомерних форм сполук формули (I) та проміжних продуктів включає рідинну хроматографію, зокрема рідинну хроматографію з використанням хіральної стаціонарної фази.

Деякі з проміжних продуктів та вихідних речовин є відомими сполуками та можуть бути комерційно доступними або можуть бути отримані відповідно до методик, що відомі з рівня техніки, або деякі сполуки формули (I) або описані проміжні продукти можуть бути отримані відповідно до методик, описаними в WO 99/50250 та WO 00/27825.

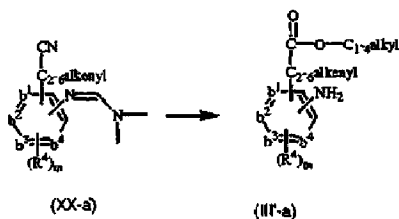
Проміжні продукти формули (II) можуть бути отримані реакцією проміжного продукту формули (XVII) з агентом, що представляє групу, що відходить, формули (XIX), де W_1 являє собою групу, що відходить, та R являє собою залишок агента, що представляє групу, що відходить, таку як, наприклад $POCl_3$.



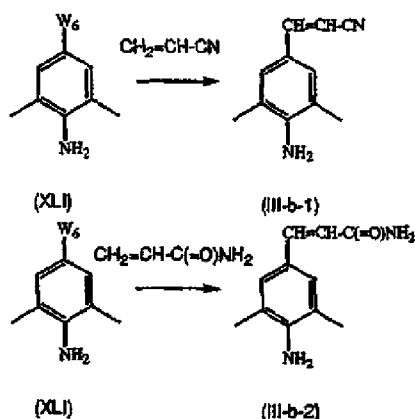
Проміжні продукти формули (III), в яких X_1 являє собою NH, зазначені проміжні продукти представлені формулою (III-a), можуть бути отримані з проміжного продукту формули (XX) в присутності $ZnCl_2$ та в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад етанол.



Проміжні продукти формули (III'-a), як зображено нижче, можуть бути отримані з проміжного продукту формули (XX), де R^3 являє собою C_{2-6} алкеніл, заміщений CN, зазначений проміжний продукт представлений формулою (XX-a), в присутності $ZnCl_2$ та в присутності підходящого C_{1-4} алкіл-OH, такого як, наприклад, етанол.



Проміжні продукти формули (III-b-1) та (III-b-2), як зображено нижче, можуть бути отримані реакцією проміжного продукту формули (XLI) або його відповідної адитивної солі кислоти, де We являє собою підходящу групу, що відходить, з акрилонітрилом або акриламідом в присутності підходящого паладієвого каталізатора, підходящої основи та підходящого розчинника.



Підходящими групами, що відходять, в вищевказаних реакціях є, наприклад, галоген, трифлат, тозилат, мезилат та подібні. Переважно, W_6 є галогеном, більш переважно йодом або бромом.

Паладієвий (Pd) каталізатор може бути гомогенним Pd каталізатором, таким як, наприклад, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, біс(дибензиліденацетон) паладію, тіометилфенілглютарамідметалацикл паладію та подібні, або гетерогенним Pd каталізатором, таким як, наприклад, паладій на активованому вугіллі, паладій на оксидах металу, паладій на цеоліті.

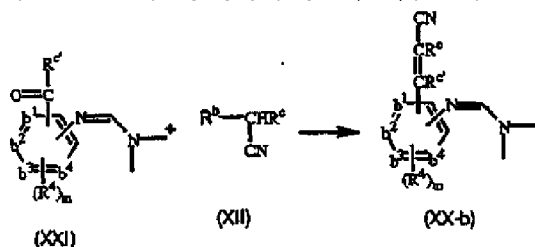
Переважно, паладієвий каталізатор є гетерогенним Pd каталізатором, переважно паладієм на активованому вугіллі (Pd/C). Pd/C є відновлюваним каталізатором, стабільним та відносно недорогим. Він може бути легко відділений (фільтрацією) від реакційної суміші, таким чином зменшуючи ризик слідів Pd в остаточному продукті. Застосування Pd/C також дозволяє уникнути необхідності в лігандах, таких як, наприклад, фосфінові ліганди, що є дорогими, токсичними та які забруднюють синтезовані продукти.

Підходящими основами у вищевказаних реакціях є, наприклад, ацетат натрію, ацетат калію, N,N-діетилетанамін, гідрокарбонат натрію, гідроксид натрію та подібні.

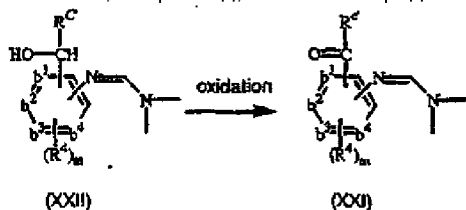
Підходящими розчинниками у вищевказаних реакціях є, наприклад, ацетонітрил, N,N-диметилацетамід, іонні рідини, наприклад, $[bmim]PF_6$, N,N-диметилформамід, вода, тетрагідрофуран, диметилсульфоксид, 1-метил-2-піролідинон та подібні.

Проміжні продукти формули (III-b-2) можуть бути перетворені в проміжний продукт формули (III-b-1) в присутності підходящого дегідратуючого агента. Дегідрація може проводитися відповідно до методик, що добре відомі фахівцю в області техніки, таких як такі, описані в "Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations" by Richard C Larock, John Wiley & Sons, Inc, 1999, p.1983-1985, що включено в даний опис у вигляді посилання. Різні підходящі реагенти перераховані в зазначеному посиланні, такі як, наприклад, $SOCl_2$, $HOSO_2NH_2$, $ClSO_2NCO$, $Me_2CNSO_2NEt_3$, $PhSO_2Cl$, $TsCl$, P_2O_5 , $(Ph_3PO_3SCF_3)_3O_3SCF_3$, поліфосфатний складний ефір, $(Et)_2POP(OEt)_2$, $(Et)_3PI_2$, 2-хлор-1,3,2-діоксафосфолан, 2,2,2-трихлор-2,2-дигідро-1,3,2-діоксафосфолан, $POCl_3$, PPh_3 , $P(NCl_2)_3$, $P(NEt_2)_3$, $COCl_2$, $NaCl \cdot AlCl_3$, $ClCOCOCI$, $ClCO_2Me$, Cl_3CCOCI , $(CF_3CO)_2O$, $Cl_3CN=CCL_2$, 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазин, $NaCl \cdot AlCl_3$, $HN(SiMe_2)_3$, $N(SiMe_2)_4$, $LiAl_4$ та подібні. Всі реагенти, перераховані в зазначеній публікації, включені в даний опис у вигляді посилання.

Проміжні продукти формули (XX), в яких R^3 являє собою $CR^c=CR^c-CN$ з R^c та R^c , які є такими, як описано в даному описі вище, зазначені проміжні продукти представлені формулою (XX-b), можуть бути отримані з проміжного продукту формули (XXI) реакцією, яка описана вище для одержання сполуки формули (I-f).

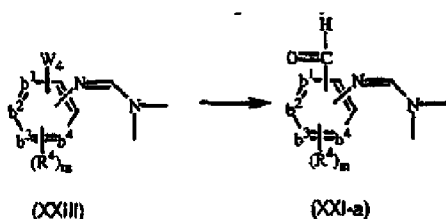


Проміжні продукти формули (XXI) можуть бути отримані окисненням проміжного продукту формули (XXII) в присутності підходящого окисника, такого як, наприклад, $KMnO_4$, в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, метиленхлорид та трис[2-(2-метоксіетоксі)етил]амін.

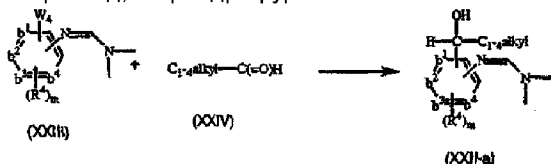


oxidation= окиснення

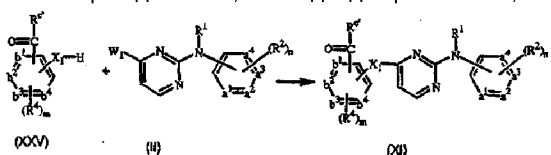
Проміжні продукти формули (XXI), в яких R^c являє собою H, зазначені проміжні продукти представлені формулою (XXI-a), можуть також бути отримані реакцією проміжного продукту формули (XXIII), де W_4 являє собою підходящу групу, що відходить, таку як галоген, наприклад, бром, з N,N-диметилформамідом в присутності $nBuLi$ та в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.



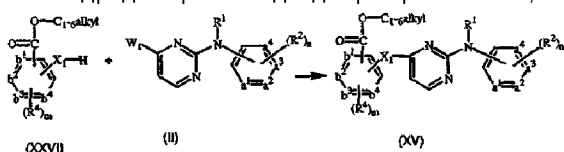
Проміжні продукти формули (XXII), в якій R^1 являє собою C_{1-4} алкіл, зазначені проміжні продукти представлені формулою (XXII-a), можуть бути отримані реакцією проміжного продукту формули (XXIII) із проміжним продуктом формули (XXIV) в присутності $n\text{BuLi}$ та в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.



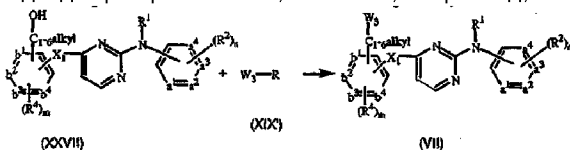
Проміжні продукти формули (XI) можуть бути отримані реакцією проміжного продукту формули (XXV) із проміжним продуктом формули (II), необов'язково в присутності підходящої основи, такої як, наприклад, 1-метилпіролідін-2-он, або підходящої кислоти, такої як, наприклад, соляна кислота.



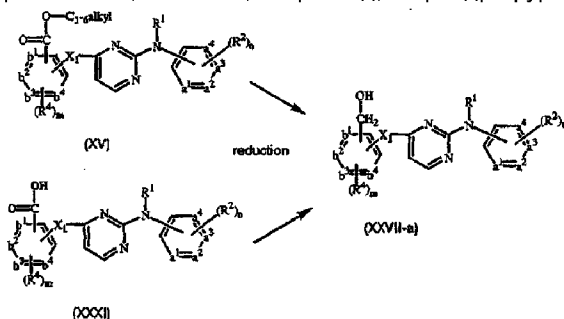
Проміжні продукти формули (XV) можуть бути отримані реакцією проміжного продукту формули (XXVI) із проміжним продуктом формули (II) в присутності підходящої основи, такої як, наприклад, 1-метилпіролідін-2-он та гідрид натрію та підходящого розчинника, такого як, наприклад, діоксан.



Проміжні продукти формули (VII) можуть бути отримані реакцією проміжного продукту формули (XXVII) з агентом, що представляє групу, що відходить, формули (XIX'), таку як, наприклад, SOCl_2 , в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, метиленхлорид.

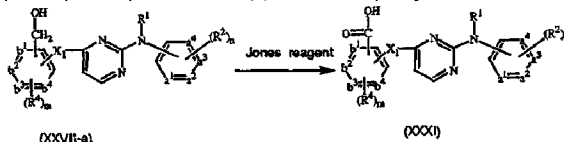


Проміжні продукти формули (XXVII), в яких C_{1-6} алкіл являє собою CH_2 , зазначені проміжні продукти, представлені формулою (XXVII-a), можуть бути отримані відновленням проміжного продукту формули (XV) або формули (XXXI) з підходящим відновником, таким як, наприклад, LiAlH_4 , в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.



reduction= відновлення

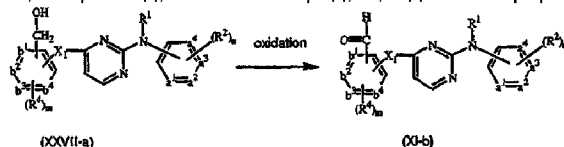
Проміжні продукти формули (XXVII-a) можуть бути перетворені в проміжний продукт формули (XXXI) реакцією з реагентом Джонса в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, ацетон.



Jones reagent= реагент Джонса

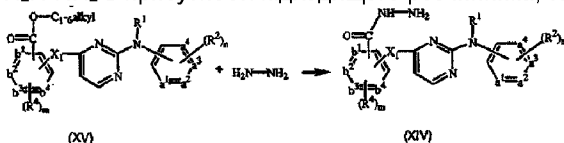
Проміжні продукти формули (XI-b) можуть бути отримані окисненням проміжного продукту формули

(XXVII-a) в присутності підходящого окисника, такого як, наприклад MnO_2 , та підходящого розчинника, такого як, наприклад, метиленхлорид, N,N-диметилформамід.

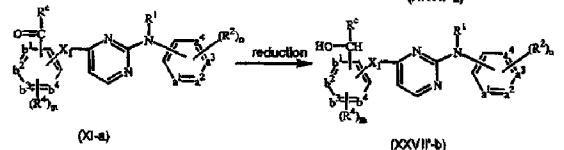
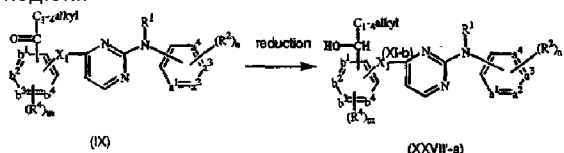


oxidation= окиснення

Проміжні продукти формули (XIV) можуть бути отримані реакцією проміжного продукту формули (XV) з $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$ в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, етанол та подібні.

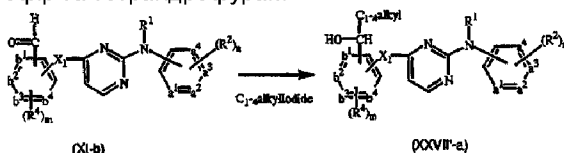


Проміжні продукти формули (IX) та (XI-a) можуть бути відновлені до проміжного продукту формули (XXVII'-a) та (XXVII'-b) в присутності підходящого відновника, такого як, наприклад, NaBH_4 , LiAlH_4 або BuLi , та підходящого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран або спирт, наприклад метанол, етанол та подібні.

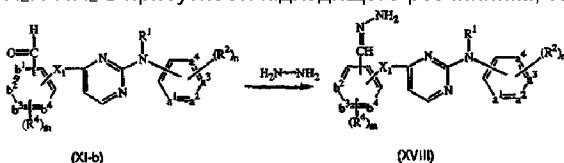


reduction= відновлення

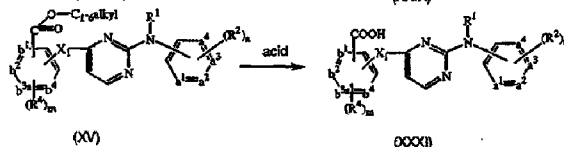
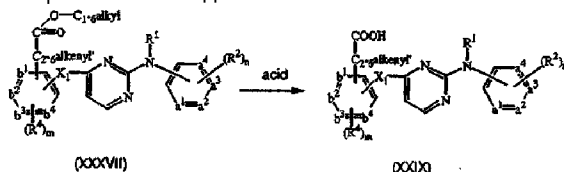
Проміжний продукт формули (XI-b) може бути перетворений в проміжний продукт формули (XXVII'-a) реакцією з C_{1-6} алкілідом в присутності Mg та підходящого розчинника, такого як, наприклад, діетиловий ефір та тетрагідрофуран.



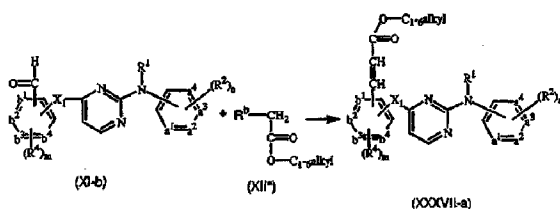
Проміжні продукти формули (XVIII) можуть бути отримані реакцією проміжного продукту формули (XI-b) з $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$ в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад етанол та подібні.



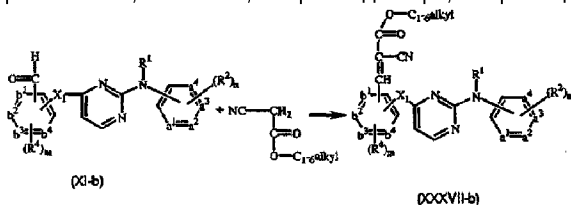
Проміжні продукти формули (XXIX) або (XXXI) можуть бути отримані гідролізом проміжного продукту формули (XXXVII), де C_{1-6} алкеніл' являє собою C_{2-6} алкеніл, необов'язково заміщений ціано, або проміжного продукту формули (XV) в присутності підходящого водного розчину кислоти, такого як, наприклад, 2N соляні кислоти та подібні, та в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад ізопропанол та подібні.



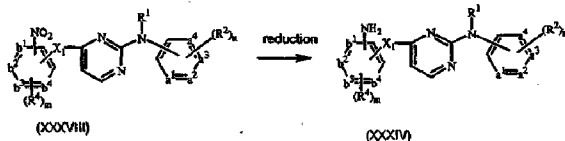
Проміжні продукти формули (XXXVII), в якій C_{2-6} алкеніл являє собою $\text{CH}=\text{CH}$, зазначені проміжні продукти представлені формулою (XXXVII-a), можуть бути отримані реакцією проміжного продукту формули (XI-b) з реагентом Вітіра або Горнера-Емонса формули (XII''), де R^b являє собою, наприклад, $(\text{феніл})_3\text{P}^+-\text{Cl}^-$ або $(\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{O})_2\text{P}(=\text{O})-$, що може бути розчинений як підходящий попередник іліду фосфору, в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.



Проміжні продукти формули (XXXVII), в яких C_{2-6} алкенил є $-CH=C(CN)-$, зазначені проміжні продукти представлені формулою (XXXVII-b), можуть бути отримані реакцією проміжного продукту формули (XI-b) з $NC-CH_2-C(=O)O-C_{1-6}$ алкілом, в присутності підходящої основи, такої як, наприклад, піперидин, та підходящого розчинника, такого як, наприклад спирт, наприклад етанол.

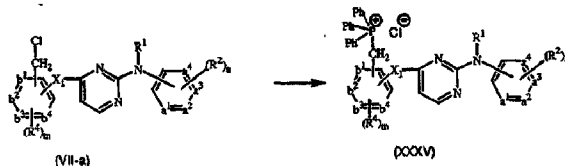


Проміжні продукти формули (XXXIV) можуть бути отримані відновленням проміжного продукту формули (XXXVIII) в присутності H_2 та підходящого каталізатора, такого як, наприклад, паладій на активованому вугіллі або нікель Ренея та в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад метанол та подібні.

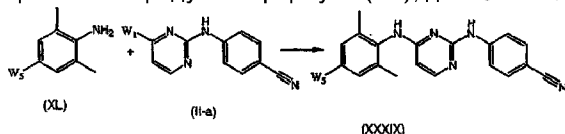


reduction= відновлення

Проміжні продукти формули (XXXV) можуть бути отримані реакцією проміжного продукту формули (VII-a) в присутності трифенілфосфіну та підходящого розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрil.



Проміжні продукти формули (XXXIX) можуть бути отримані реакцією проміжного продукту формули (XL) із проміжним продуктом формули (II-a), де W_5 та W_1 є такими, як визначено в даному описі вище.



Сполуки формули (I), як отримано в описаних у даному описі вище процесах, можуть бути синтезовані у вигляді суміші стереоізомерних форм, зокрема, у формі рацемічних сумішей енантіомерів, що можуть бути відділені друг від друга, використовуючи відомі з рівня техніки методики розділення. Рацемічні сполуки формули (I) можуть бути перетворені у відповідні діастереомерні форми солей реакцією з підходящої хіраліною кислотою. Зазначені діастереомерні форми солей послідовно розділяють, наприклад, селективною або фракційною кристалізацією, та енантіомери вивільнюють лугом. Альтернативні способи розділення енантіомерних форм сполук формули (I) включають рідинну хроматографію з використанням хіраліної стаціонарної фази. Зазначені чисті стереохімічно ізомерні форми також можуть бути отримані з відповідних чистих стереохімічно ізомерних форм відповідних вихідних речовин, забезпечуючи те, що реакція протікає стереоспецифічно. Переважно, якщо бажаним є специфічний стереоізомер, зазначену сполуку будуть синтезувати за допомогою стереоспецифічних способів одержання. В таких способах переважно будуть використовувати енантіомерно чисті вихідні речовини.

Фахівцю в області техніки необхідно приймати до уваги, що в процесах, описаних вище, може бути необхідно блокувати функціональні групи проміжних сполук за допомогою захисних груп.

Функціональні групи, що є бажаними для захисту, включають гідрокси, аміно та карбонову кислоту. Підходящі захисні групи для гідрокси включають триалкілсилілові групи (наприклад трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдифенілсиліл або триметилсиліл), бензил та тетрагідропіраніл. Підходящі захисні групи для аміно включають трет-бутилоксикарбоніл або бензилоксикарбоніл. Підходящі захисні групи для карбонової кислоти включають C_{1-6} алкіл або бензилові складні ефіри.

Захист та депротектування функціональних груп можуть мати місце до або після стадії реакції.

Застосування захисних груп цілком описане в «Protective Groups in Organic Chemistry», редактор J W F McOmie, Plenum Press (1973), та «Protective Groups in Organic Synthesis» 2nd edition, T W Greene & P G M Wutz, Wiley biterscience (1991).

Сполуки формули (I) або будь-яка їх підгрупа виявляють протиретровірусні властивості (властивості інгібування зворотної транскриптази), зокрема у відношенні Вірусу Імунодефіциту Людини (ВІЛ), що є

етіологічним агентом Синдрому Набутого Імунодефіциту (СНІД) у людей.

Сполуки формули (I) або їх будь-яка підгрупа також виявляють активність у відношенні (мульти)резистентних до лікарських засобів штамів ВІЛ, зокрема, (мульти)резистентних до лікарських засобів штамів ВІЛ-1, точніше дані сполука виявляють активність у відношенні штамів ВІЛ, особливо штамів ВІЛ-1, що мають придбану стійкість до одного або більше відомих з рівня техніки нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази. Відомими з рівня техніки нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази є такі нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, відмінні від даних сполук, та зокрема комерційні нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази. Дані сполука також мають невелику або не мають взагалі зв'язуючої здатності до людського α -1 кислого глікопротеїну; людський α -1 кислий глікопротеїн не впливає або лише слабо впливає на анти-ВІЛ активність даних сполук.

Фахівці в лікуванні ВІЛ-інфекції можуть визначити ефективну добову кількість з результатів досліджень, представлених у даному описі. Загалом, припускають, що ефективна добова кількість складає від 0,01мг/кг до 50мг/кг маси тіла, більш переважно від 0,1мг/кг до 10мг/кг маси тіла. Може бути адекватним вводити необхідну дозу у вигляді двох, трьох, чотирьох або більше суб-доз з відповідними інтервалами протягом дня. Зазначені суб-دوزи можуть бути виготовлені як стандартні лікарські форми, наприклад, що містять від 1 до 1000мг, та зокрема від 5 до 200мг активного інгредієнта на стандартну лікарську форму.

Точне дозування та частота введення залежить від визначеної використовуваної сполуки формули (I), визначеного стану, що піддається лікуванню, важкості стану, що піддається лікуванню, віку, маси та загального фізичного стану визначеного пацієнта, а також інших лікарських засобів, що індивід може одержувати, як це добре відомо фахівцю в області техніки. Більш того, є очевидним, що зазначена ефективна добова кількість може бути знижена або збільшена в залежності від реакції суб'єкта, що одержує лікування, та/або в залежності від оцінки лікаря, що пропонує сполуку за даним винаходом. Діапазони ефективної добової кількості, згадані в даному описі вище, отже, є лише рекомендаціями та не призначені для обмеження меж або застосування винаходу яким-небудь чином.

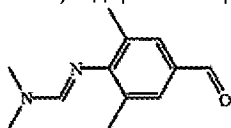
Наступні приклади призначені для ілюстрації сполук формули (I).

Надалі, «ДМФ» визначають як N,N-диметилформамід «ДІПЕ» визначають як діізопропіловий ефір, «ТГФ» визначають як тетрагідрофуран, «ДМА» визначають як N,N-диметилацетамід, «ДМСО» визначають як диметилсульфоксид, «ДМЕ» визначають як диметіловий ефір, «EtOA» визначають як етилацетат, «ЕДКІ» визначають як N'-(етилкарбонімідоіл)-N,N-диметил-1,3-пропандіамін.

А. Одержання проміжних сполук

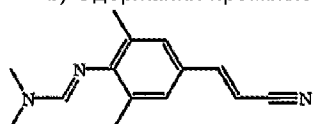
Приклад А1

а) Одержання проміжного продукту 1



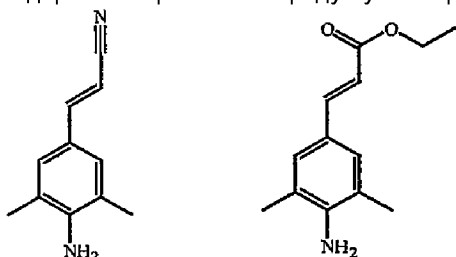
nBuLi (0,012моль) додавали по краплях при -70°C до суміші N'-(4-бром-2,6-диметилфеніл)-N,N-диметилметанімідаміду (0,0078моль) у ТГФ (20мл) в потоці N_2 . Суміш перемішували при -30°C протягом 30 хвилин, потім охолоджували до -70°C . Суміш ДМФ (0,078моль) у ТГФ (30мл) додавали по краплях. Суміш перемішували при -70°C протягом 2 годин, потім доводили до 0°C , вливали в H_2O та екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4), відфільтровували та розчинник упарювали. Вихід: 1,8г проміжного продукту 1.

б) Одержання проміжного продукту 2



Суміш діетил(ціанометил)фосфонату (0,0037моль) у ТГФ (10мл) охолоджували до 5°C в потоці N_2 . Трет-бутоксид калію (0,0037моль) додавали по частинам. Суміш перемішували при 5°C протягом 30 хвилин, потім перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додавали суміш проміжного продукту 1 (0,0024моль) у ТГФ (10мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім вливали в H_2O та екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4), відфільтровували та розчинник упарювали. Вихід: 0,82г (100%) проміжного продукту 2.

с) Одержання проміжного продукту 3 та проміжного продукту 22



Проміжна сполука 3; Проміжна сполука 22

Суміш проміжного продукту 2 (0,059моль) та ZnCl_2 (0,299моль) в етанол (150мл) перемішували та нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 24 годин, потім вливали в розчин K_2CO_3 (10% у воді) та екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4), відфільтровували та розчинник упарювали. Залишок (9г) кристалізували з ДШЕ. Осад відфільтровували та сушили. Вихід: 0,8г (6%)

проміжного продукту 22. Фільтрат концентрували та перекристалізовували з ДШЕ для одержання 6г проміжного продукту 3.

Як альтернатива, проміжний продукт 3 також одержували як зазначено далі:

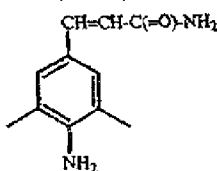
До розчину 159г 4-йод-2,6-диметилбензоламіну додавали 63,8г ацетату натрію. Реакційну суміш тримали в атмосфері азоту. Додавали 7г зволоженого палладія на активованому куті (Pd/C 10%) та 64,4мл акрилнітрилу. Реакційну суміш нагрівали до 130°C та перемішували протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури, додавали 0,5л толуолу та 0,5л N,N-диметилацетаміду. Реакційну суміш відфільтровували через дикаліт та фільтр промивали 0,5л толуолу. Воду (6л) додавали до суміші, що перемішували протягом 30 хвилин. Шари розділяли. До водного шару додавали 1л толуолу та суміш перемішували протягом 30 хвилин. Шари знову розділяли. Розділені органічні шари збирали та розчинник упарювали, одержуючи 123г проміжного продукту 3.

Проміжний продукт 3 перетворювали в його сіль соляної кислоти як зазначено далі:

До суміші 123г проміжного продукту 3 в 630мл етанолу додавали 1,25л діізопропілового ефіру. Реакційну суміш утримували в атмосфері азоту. Суміш нагрівали до 60°C та перемішували протягом 30 хвилин. 120мл 6Н розчину соляної кислоти в 2-пропанолі додавали та суміш перемішували протягом 30 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш відфільтровували, та залишок промивали 100мл 2-пропанолу. Отриманий осад сушили при зниженому тиску при 50°C. Вихід: 103г (77%) солі соляної кислоти (1:1) проміжного продукту 3.

Проміжний продукт 3 (Е) одержували, як зазначено далі:

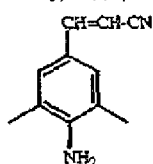
х) Одержання проміжного продукту 3а (Е)



Проміжний продукт 3 (Е)

В 10мл ацетонітрилу, сухого, розчиняли 2,00г (10,0моль) 4-бром-2,6-диметиланіліну, 1,07г (1,5екв.) акриламід, 224мг (0,1екв.) Pd(OAc)₂, 609мг (0,2екв.) трис(2-метилфеніл)фосфіну та 1,52г N,N-діегілеганаміну. Суміш продували N₂ протягом 20 хвилин та перемішували протягом ночі при 70°C. Суміш розводили 150мл метиленхлориду, промивали насиченим водним розчином NaHCO₃, сушили (насич. NaCl, Na₂SO₄) та відфільтровували. Розчинник упарювали, та залишок перемішували в діізопропіловому ефірі з наступною фільтрацією. Вихід: 1,51г (79,5%) проміжного продукту 3а (Е).

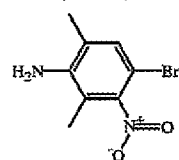
у) Одержання проміжного продукту 3 (Е)



Проміжний продукт 3 (Е)

POCl₃ (3мл) охолоджували до 0°C та додавали 500мг (2,63ммоль) проміжного продукту 3а (Е). Через 30 хвилин, охолоджуючу баню видаляли, суміш перемішували протягом ночі при 20°C. Суміш додавали по краплях до 150мл діізопропілового ефіру при ретельному перемішуванні. Осад відфільтровували та промивали діізопропіловим ефіром. Залишок додавали до 100мл етил ацетату/100мл насиченого водного розчину NaHCO₃ та перемішували. Етилацетатний шар відокремлювали, сушили (насич. NaCl, Na₂SO₄) та відфільтровували. Розчинник упарювали. Вихід: 380мг (84%) проміжного продукту 3 (Е).

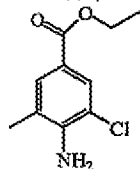
d) Одержання проміжного продукту 4



Суміш 4-бром-2,6-диметилбензоламіну (0,024моль) в H₂SO₄ (30мл) перемішували при -5°C. Повільно додавали KNO₃ (0,024моль). Суміш перемішували при -5°C протягом 30 хвилин, вливали в льод та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали H₂O, розділяли, сушили (MgSO₄), відфільтровували та розчинник упарювали. Залишок (0,058г, 95%) очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: циклогексан/етилацетат; 70/30; 15-40мкм). Чисті фракції збирали та розчинник упарювали. Вихід: 4,1г проміжного продукту 4.

Приклад А1А

Одержання проміжного продукту 28



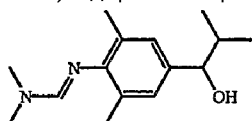
1-хлорпіролідін-2,5-діон (0,032моль) додавали при 60°C до суміші етилового ефіру 4-аміно-3-метилбензойної кислоти [CAS 40800-65-5] (0,029моль) в CH₃CN (50мл). Суміш перемішували та повільно нагрівали в колбі зі зворотним холодильником. Додавали 10% K₂CO₃. Суміш екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар упарювали. Залишок (6,6г) очищати колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc 85/15; 15-40мкм). Чисті фракції збирали та розчинник упарювали. Вихід: 5,2г проміжні продукти 28 (84%).

Приклад А2

Суміш 4-[(1,4-дигідро-4-оксо-2-піримідиніл)аміно]бензонітрилу (0,12моль) у POCl₃ (90мл) перемішували та нагрівали в колбі зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 20 хвилин. Реакційну суміш повільно вливали в 750мл льоду/води, та тверду речовину відокремлювали фільтрацією. Тверду речовину суспендували в 500мл води та рН суспензії доводили до нейтрального шляхом додавання 20% розчину NaOH. Тверду речовину знову відокремлювали фільтрацією, суспендували в 200мл 2-пропанолу, та додавали 1000мл CH₂Cl₂. Суміш нагрівали, поки вся тверда речовина не розчиниться. Після охолодження до кімнатної температури, водний шар відокремлювали й органічний шар сушили. Під час видалення агента, що осушує, фільтрацією, біла тверда речовина утворювалася у фільтраті. Наступне охолодження фільтрату в морозильнику з наступною фільтрацією давало 21,38г (77,2%) 4-[(4-хлор-2-піримідиніл)аміно]бензонітрилу (проміжний продукт 5).

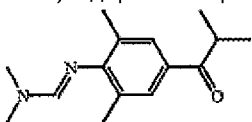
Приклад А3

а) Одержання проміжного продукту 6



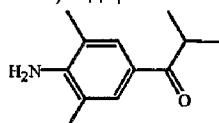
nBuLi (0,024моль) додавали по краплях при -70°C до суміші N'-(4-бром-2,6-диметилфеніл)-N,N-диметилметанімідаміду (0,0157моль) в ТГФ (50мл) в потоці N₂. Суміш перемішували при -30°C протягом 30 хвилин, потім охолоджували до -70°C. Додавали розчин 2-метилпропаналу (0,055моль) в ТГФ (50мл). Суміш перемішували при -70°C протягом 2 годин, потім доводили до 0°C, вливали в H₂O та екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄), відфільтровували та розчинник упарювали. Залишок (6,7г) очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,5; 15-40мкм). Дві фракції збирали та розчинник упарювали. Фракція 1: вихід: 1,5г проміжного продукту 6 (38%).

б) Одержання проміжного продукту 7



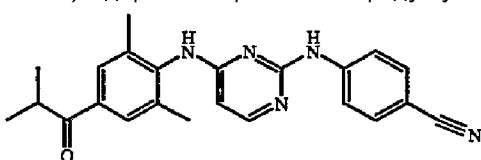
Трис[2-(2-метоксіетокси)етил]амін (0,0193моль) додавали при кімнатній температурі до розчину проміжного продукту 6 (0,0048моль) у CH₂Cl₂ (20мл). KMnO₄ (0,0193моль) додавали по частинам. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім відфільтровували через целіт та промивали CH₂Cl₂. Органічний шар промивали 10% K₂CO₃, розділяли, сушили (MgSO₄), відфільтровували та розчинник упарювали. Вихід: 1,2г (100%) проміжного продукту 7.

с) Одержання проміжного продукту 8



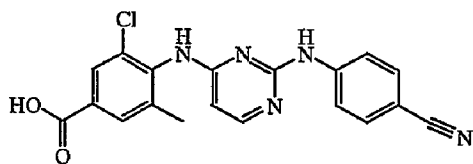
Суміш проміжного продукту 7 (0,0043моль) та ZnCl₂ (0,017моль) в етанолі (20мл) перемішували та нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом ночі, вливали в H₂O та екстрагували CH₂Cl₂/CH₃OH. Органічний шар розділяли, сушили (MgSO₄), відфільтровували та розчинник упарювали. Вихід: 0,94г (82%) проміжного продукту 8.

д-1) Одержання проміжного продукту 9



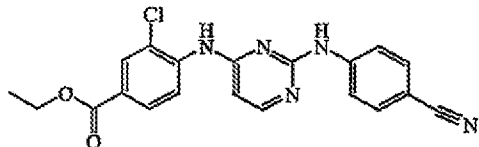
Суміш проміжного продукту 8 (0,0049моль) та проміжного продукту 5 (0,0025моль) перемішували при 150°C протягом 2 годин та забирали в K₂CO₃ 10%/CH₂Cl₂/CH₃OH. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄), відфільтровували та розчинник упарювали. Залишок (1,3г) кристалізували з ДШЕ. Осад відфільтровували та сушили. Материнський шар очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 98,5/1,5; 15-40мкм). Чисті фракції збирали та розчинник упарювали. Вихід: 0,21г проміжного продукту 9.

д-2) Одержання проміжного продукту 29



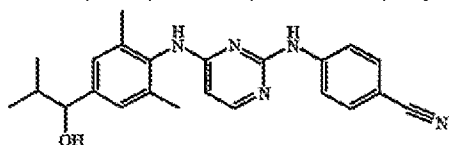
Суміш проміжного продукту 28 (0,023моль) та проміжного продукту 5 (отриманого відповідно до А2) (0,025моль) у 3Н НСl (10мл) перемішували при 105°C, потім доводили до кімнатної температури та відфільтровували. Осад промивали ДІПЕ та сушили. Вихід: 8,4г проміжні продукти 29 (96%).

d-3) Одержання проміжного продукту 30



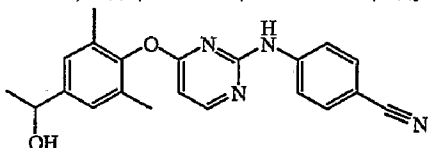
Суміш етилового ефіру 4-аміно-3-хлорбензойної кислоти [CAS 82765-44-4] (0,02моль) та проміжного продукту 5 (отриманого відповідно до А2) (0,0243моль) у 1-метилпіролідін-2-оні (40мл) перемішували при 180°C протягом 2 годин, потім вливали в Н₂О та екстрагували три рази EtOAc (80мл). Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄), відфільтровували та розчинник упарювали. Залишок (10г) очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂ 100; 15-30мкм). Дві фракції збирали та розчинник упарювали. Вихід: 1,7г F1 та 1г F2. F2 забирали в діетиловий ефір. Осад відфільтровували та сушили. Вихід: 0,95г проміжного продукту 30 (12%).

e-1) Одержання проміжного продукту 17

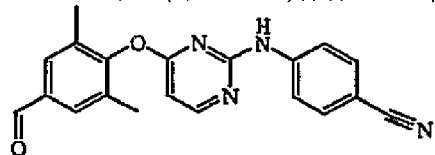


NaBH₄ (0,0001моль) додавали по частинам при 5°C до суміші проміжного продукту 9 (0,0001моль) в етанолі (7мл) в потоці N₂. Суміш перемішували при 5°C протягом 1 години, виливали на лід та екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄), відфільтровували та розчинник упарювали. Залишок (0,1г) кристалізували з ДІПЕ. Осад відфільтровували та сушили. Вихід: 0,044г проміжного продукту 17.

e-2) Одержання проміжного продукту 32

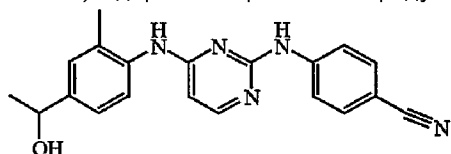


BuLi 1,6М (0,009моль) додавали при -78°C до суміші

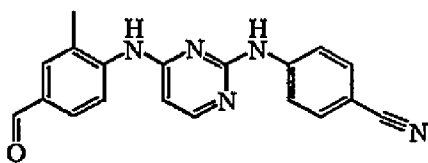


(проміжний продукт 31) (отриманий відповідно до А4а) (0,0029моль) у ТГФ (25мл) в потоці N₂. Суміш перемішували при -78°C протягом 10 хвилин, потім доводили до кімнатної температури та перемішували протягом 3 годин. Додавали Н₂О. Суміш екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄), відфільтровували та розчинник упарювали. Залишок (1,28г) очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0,1; 15-40мкм). Три фракції збирали та розчинник упарювали. Вихід: 0,189г фракції 1, 0,14г фракції 2 та 0,5г фракції 3 (48%). Фракцію 3 очищали колоночною хроматографією на кромасилі (елюент: CH₂Cl₂/EtOAc 80/20; 10мкм). Дві фракції (F1, F2) збирали та розчинник упарювали. Вихід: 0,25г F1 (24%) та 0,1г F2. F1 кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтровували та сушили. Вихід: 0,21г проміжного продукту 32 (20%).

e-3) Одержання проміжного продукту 34



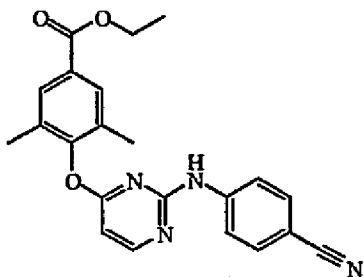
Розчин йодиду метилмагнію (1,0М розчин у діетиловому ефірі) (0,6мл) додавали до розчину



проміжного продукту 33 (отриманого відповідно до А5.а) (0,0006моль) у ТГФ (3мл). Суміш перемішували протягом 2 годин. Додавали H_2O . Суміш відфільтровували через целіт. Додавали H_2O . Суміш екстрагували EtOAc . Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4), відфільтровували та розчинник упарювали. Залишок (0,05г) очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 96/4; 15-40мкм). Чисті фракції збирали та розчинник упарювали. Вихід: 0,015г проміжного продукту 34 (7,2%).

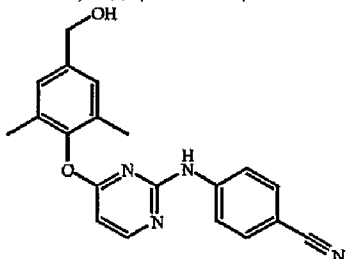
Приклад А4

а) Одержання проміжного продукту 10



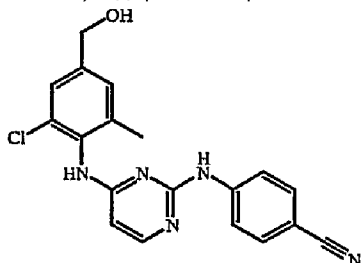
Суміш етил 3,5-диметил-4-гідроксибензоату (0,0025моль) у 1,4-діоксані (2,5мл) перемішували при кімнатній температурі в потоці N_2 . Додавали гідрид натрію (0,0033моль). Суміш перемішували протягом 2 хвилин. Додавали проміжний продукт 5 (0,0028моль). Суміш перемішували протягом 10 хвилин. Додавали 1-метил-2-піролідинон (2,5мл). Суміш перемішували при 150°C протягом 12 годин, вливали в H_2O та екстрагували $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4), відфільтровували та розчинник упарювали. Залишок (1,7г) очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 92/8; 15-40мкм). Чисті фракції збирали та розчинник упарювали. Вихід: 0,7г проміжного продукту 10 (70%).

б-1) Одержання проміжного продукту 11



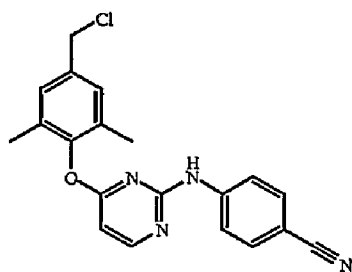
Розчин проміжного продукту 10 (0,0005моль) у ТГФ (5мл) додавали по краплях при 0°C до суспензії LiAlH_4 (0,001моль) у ТГФ (5мл) в потоці N_2 . Суміш перемішували при 0°C протягом 1 години та вливали в H_2O (0,5мл). Додавали CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4), відфільтровували та розчинник упарювали. Залишок очищали колоночною хроматографією на кромасилі (елюент: CH_2Cl_2 100 до $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 5мкм). Чисті фракції збирали та розчинник упарювали. Залишок (0,1г) кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтровували та сушили. Вихід: 0,043г проміжного продукту 11 (24%).

б-2) Одержання проміжного продукту 37



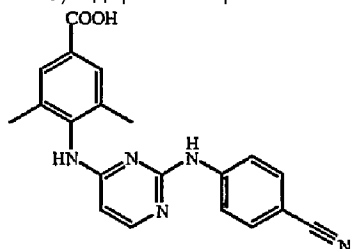
LiAlH_4 (0,0196 моль, 0,75г) додавали по частинам при 5°C до суміші проміжного продукту 29 (отриманого відповідно до А3d-2) (0,0098моль) у ТГФ (100мл) в потоці N_2 . Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, вливали в EtOAc , потім у H_2O та відфільтровували через целіт. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4), відфільтровували та розчинник упарювали. Вихід: 3,4г. Отриману фракцію очищали колоночною хроматографією на кромасилі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1; 15-40мкм). Чисті фракції збирали та розчинник упарювали. Вихід 1г (27%). Отриману фракцію кристалізували з ДІПЕ/ CH_3CN . Осад відфільтровували та сушили. Вихід: 0,03г проміжного продукту 37.

с) Одержання проміжного продукту 12



Суміш проміжного продукту 11 (0,0043моль) у CH_2Cl_2 (50мл) перемішували при 0°C . SOCl_2 (0,0206моль) додавали по краплях. Суміш вливали в крижану воду/ K_2CO_3 . Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4), відфільтровували та розчинник упарювали. Вихід: 1,5г проміжного продукту 12 (98%).

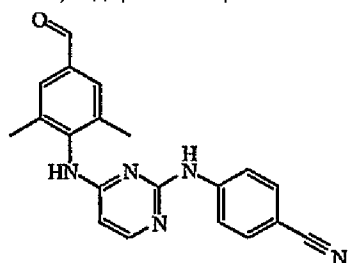
d) Одержання проміжного продукту 55



Реагент Джонса (0,0084моль) додавали до суміші проміжного продукту 19 (див. Таблицю 1) (отриманого відповідно до A4b-1) (0,0028моль) в ацетоні (50мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім вливали в H_2O та підлужували NaHCO_3 . Осад відфільтровували та сушили. Вихід: 1,39г. Залишок (0,1г) очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 85/15/1 потім CH_3OH 100). Чисту фракцію кристалізували з ізопропанол/ДІПЕ. Вихід: 0,071г проміжного продукту 55.

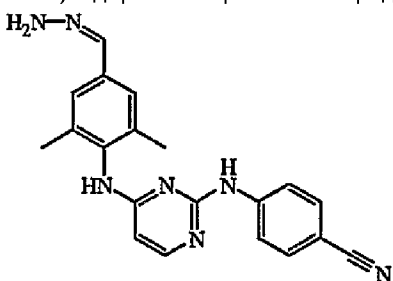
Приклад A5

a) Одержання проміжного продукту 13



Суміш проміжного продукту 19 (див. таблицю 1) (отриманого відповідно до A4.b-1) (0,0037моль) та MnO_2 (0,0185моль) в CH_2Cl_2 (100мл) перемішували при кімнатній температурі, потім відфільтровували через целіт. Фільтрат упарювали. Вихід: 1,3г проміжні продукти 13.

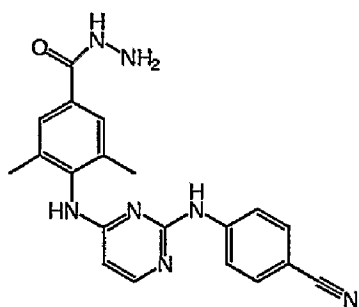
b) Одержання проміжного продукту 21



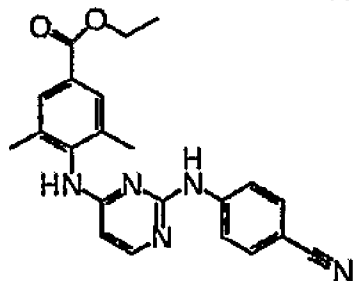
Суміш проміжного продукту 13 (отриманого відповідно до A5.a) (0,0029моль) та $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$, H_2O (0,0058моль) у EtOH (10мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник упарювали насухо. Вихід: 0,53г проміжного продукту 21.

Приклад A6

Одержання проміжного продукту 14



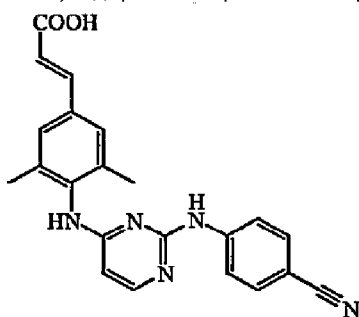
Гідразин (0,0077моль) додавали до суміші



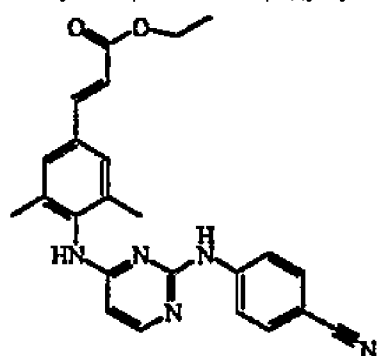
(отриманого відповідно до А3.d-1) (0,0005моль) у EtOH (10мл). Суміш перемішували та нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом ночі. Додавали гідразин (0,028моль). Суміш перемішували та нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом ночі. Вихід: 0,28г проміжного продукту 14.

Приклад А7

а) Одержання проміжного продукту 23

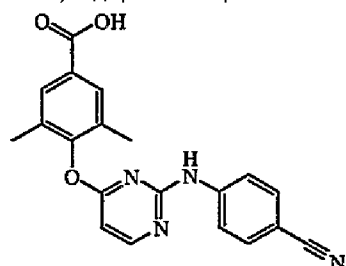


Суміш проміжного продукту 35



(отриманого відповідно до А3.d-1) (0,0056моль) у HCl 3Н (60мл) та iPrOH (15мл) перемішували та нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом ночі. Осад відфільтровували, промивали H₂O, забирали в ДІПЕ та сушили. Вихід: 2,3г проміжні продукти 23 (100%).

б) Одержання проміжного продукту 56

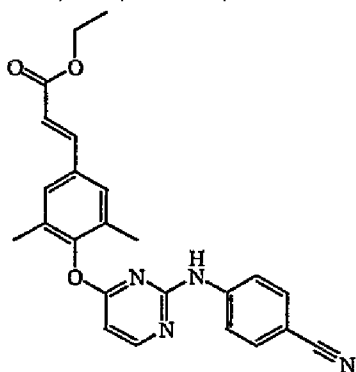


Суміш проміжного продукту 10 (отриманого відповідно до А4.а) (0,0012моль) у HCl 3Н (26мл) та iPrOH (4мл) перемішували та нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом. Розчинник упарювали насухо.

Залишок забирали в $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$. Розчинник упарювали. Залишок забирали в діетиловий ефір. Осад відфільтровували та сушили. Вихід: 0,4г (78,5%). Отриману фракцію перемішували при 60°C протягом 20 хвилин. Вихід: 0,19г. Отриману фракцію кристалізували з $\text{H}_2\text{O}/2$ -пропанону. Осад відфільтровували та сушили. Вихід: 0,12г проміжного продукту 56 (26%).

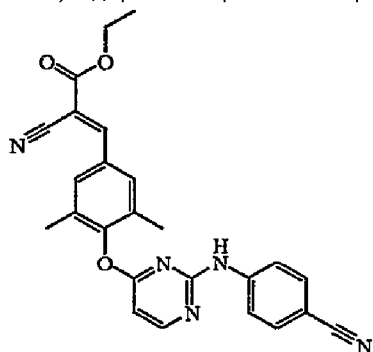
Приклад А8

а) Одержання проміжного продукту 24



Суміш проміжного продукту 31 (отриманого відповідно до А4.а) (0,0005моль) та етилового ефіру (трифенілфосфоранілідено)оцтової кислоти [CAS 1099-45-2] (0,0006моль в ТГФ (5мл) перемішували при 80°C протягом 48 годин, вливали в H_2O та екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4), відфільтровували та розчинник упарювали. Залишок (0,4г) кристалізували з ДІПЕ. Осад відфільтровували та сушили. Вихід: 0,08г (33%). Отриману фракцію кристалізували з ДІПЕ/ CH_3CN . Осад відфільтровували та сушили. Вихід: проміжний продукт 24 (33%).

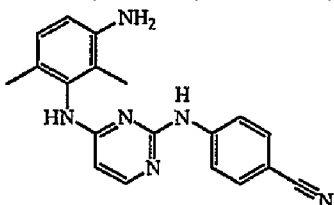
б) Одержання проміжного продукту 25



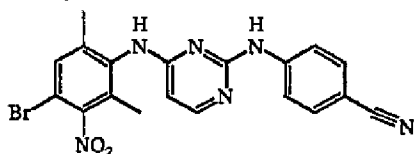
Піперидин (0,0011моль) додавали при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додавали проміжний продукт 31 (отриманий відповідно до А4.а) (0,0005моль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, вливали в H_2O та екстрагували CH_2Cl_2 . Осад відфільтровували та сушили. Залишок (0,2г) кристалізували з $\text{CH}_3\text{CN}/\text{ДІПЕ}$. Осад відфільтровували та сушили. Вихід: 0,048г проміжного продукту 25 (19%) (тп. 222°C).

Приклад А9

Одержання проміжного продукту 26



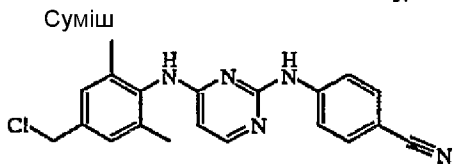
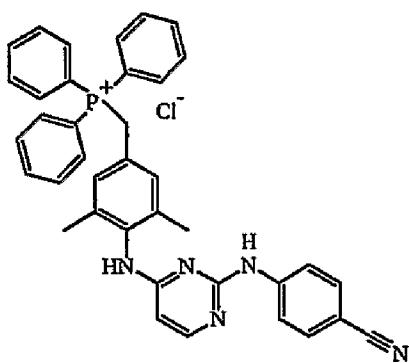
Суміш



(отриманого відповідно до А3.d-1) (0,0011моль) та Pd/C (0,2г) у метанолі (30мл) гідрогенізували при кімнатній температурі протягом 2 годин під тиском один бар, потім відфільтровували через целіт. Целіт промивали CH_3OH . Фільтрат упарювали насухо. Залишок (0,3г) кристалізували з 2-пропанон/ CH_3OH /діетиловий ефір. Осад відфільтровували та сушили. Вихід: 0,07г фракції 1. Фракцію 1 очищали колоночною хроматографією на кромасилі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99,5/0,5; 5мкм). Три фракції (F1, F2, F3) збирали та розчинник упарювали. Вихід: 0,0516г F1, 0,1г F2 та 0,15г F3. F1 забирали в діетиловий ефір. Осад відфільтровували та сушили. Вихід: 0,028г проміжного продукту 26 (8%) (тп. 272°C).

Приклад А10

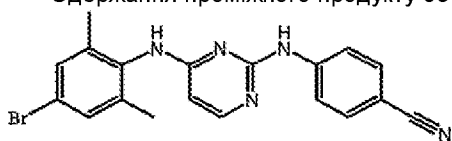
Одержання проміжного продукту 27



(отриманого відповідно до А4.с) (0,0005моль) та трифенілфосфіну (0,0005моль) у CH_3CN (10мл) перемішували та нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом вихідних днів. Розчинник упарювали насухо. Залишок забирали в діетиловий ефір. Осад відфільтровували та сушили. Вихід: 0,34г проміжного продукту 27 (94%).

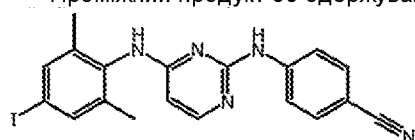
Приклад А11

Одержання проміжного продукту 58



Суміш 4-бром-2,6-диметилбензоламіну (0,013моль) та проміжного продукту 5 (0,013моль) перемішували при 150°C протягом 1 години. Суміш вливали в 10% водний розчин K_2CO_3 та екстрагували $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/5). Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4), відфільтровували та розчинник упарювали. Залишок кристалізували з діізопропілового ефіру. Осад відфільтровували та сушили. Вихід: 2,3г (45%). Маточний шар очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}-\text{NH}_4\text{OH}$ 98,5/1,5; 15-40мкм). Чисті фракції збирали та розчинник упарювали. Вихід: 0,90г (17%). Загальний вихід проміжного продукту 5 складав: 3,2г (62%).

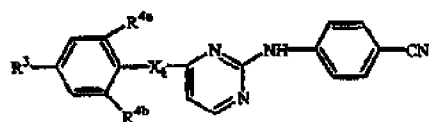
Проміжний продукт 59 одержували аналогічно.



Проміжний продукт 59

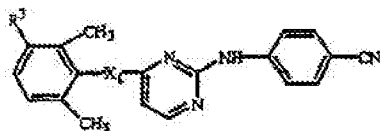
В Таблиці 1 та 2 наведено проміжні продукти, що беруть участь в одержанні сполук формули (I).

Таблиця 1



Пром. прод. №	Прикл. №	X ₁	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	Фізичні дані
11	A4b-1	O	-CH ₂ -OH	CH ₃	CH ₃	
12	A4c	O	-CH ₂ -Cl	CH ₃	CH ₃	
16	A3e	NH	-CH(OH)-CH ₃	CH ₃	CH ₃	
17	A3e	NH	-CH(OH)-CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	
18	A3e	NH	-CH(OH)-CH ₂ -CH ₃	CH ₃	CH ₃	
19	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	CH ₃	CH ₃	
15	A4c	NH	-CH ₂ -Cl	CH ₃	CH ₃	
24	A8a	O	-CH=CH-C(=O)-O-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	т.п. 180 °С; (Е)
25	A8b	O		CH ₃	CH ₃	т.п. 222 °С; (А)
35	A3d-1	NH	-CH=CH-C(=O)-O-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	т.п. 200 °С; (Е)
23	A7a	NH	-CH=CH-COOH	CH ₃	CH ₃	
34	A3e-3	NH	-CH(OH)-CH ₃	CH ₃	CH ₃	т.п. 182 °С
36	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	CH ₃	CH ₃	т.п. 210 °С
37	A4b-2	NH	-CH ₂ -OH	Cl	CH ₃	
38	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	Cl	H	т.п. 226 °С
39	A3b-1	O	-CH(OH)-CH ₃	CH ₃	H	т.п. 160 °С
40	A4b-1	S	-CH ₂ -OH	CH ₃	CH ₃	т.п. 173 °С
41	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	Br	H	т.п. 234 °С
32	A3e-2	O	-CH(OH)-CH ₃	CH ₃	CH ₃	т.п. 193 °С
42	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	Br	CH ₃	т.п. 250 °С
43	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	OH	H	т.п. 124 °С
44	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	H	H	т.п. 215 °С
45	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	O-CH ₃	H	
46	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	CF ₃	H	т.п. 194 °С
47	A4c	NH	-CH ₂ -Cl	Cl	CH ₃	
48	A4c	NH	-CH ₂ -Cl	Cl	H	
49	A3e-1	O	-CH ₂ -OH	CH ₃	H	
50	A4c	O	-CH ₂ -Cl	CH ₃	H	
51	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	C(CH ₃) ₃	H	
52	A4c	NH	-CH ₂ -Cl	CH ₃	H	
53	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	2-фураніл	CH ₃	
54	A4c	NH	-CH ₂ -Cl	Br	CH ₃	
57	A7b	O	-CH=CH-COOH	CH ₃	CH ₃	

Таблиця 2

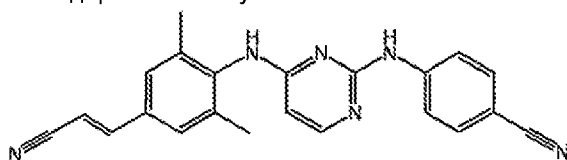


Пром. прод. №	№ прикладу	X ₁	R ³	Фізичні дані
20	A3e	NH	-CHOH-CH ₃	

В. Одержання кінцевих сполук

Приклад В1

Одержання сполуки 1



Суміш проміжного продукту 3 (0,034моль) та проміжного продукту 5 (0,0174моль) перемішували при 150°C протягом 1 години та забирали в K_2CO_3 10%/CH₂Cl₂/CH₃OH. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄), відфільтровували та розчинник упарювали. Залишок (10г) очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/етилацетат 80/20; 15-40мкм). Фракцію 1 кристалізували з iPrOH. Осад відфільтровували та сушили. Вихід: 1,3г 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (Е) (сполука 1) (20%).

Приклад В1А

Сполуку 1 також одержували, як зазначено далі:

Суміш 93,9г (0,45моль) солі соляної кислоти проміжного продукту 3, отриманої відповідно до прикладу А1с), та 109г (0,4725моль) проміжного продукту 5 в 1,8л ацетонітрилу одержували в атмосфері азоту. Суміш перемішували та нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 69 годин, потім дозволяли охолонути до 55°C. Суміш відфільтровували, та залишок промивали 200мл ацетонітрилу, з наступним сушінням при зниженому тиску при 50°C протягом ночі. 144,6г (0,3666моль) отриманої твердої речовини поміщали в 1л 10% водного розчину K₂CO₃. Суміш перемішували при кімнатній температурі з наступним фільтруванням. Отриманий осад промивали двічі водою, потім сушили при 50°C при зниженому тиску. Залишок поміщали в 6,55л ізопропанолу, та суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником, потім перемішували протягом ночі та відфільтровували при кімнатній температурі. Залишок сушили при 50°C при зниженому тиску. Вихід: 113,2г (68,6%) 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (Е) (сполука 1).

Приклад В1В

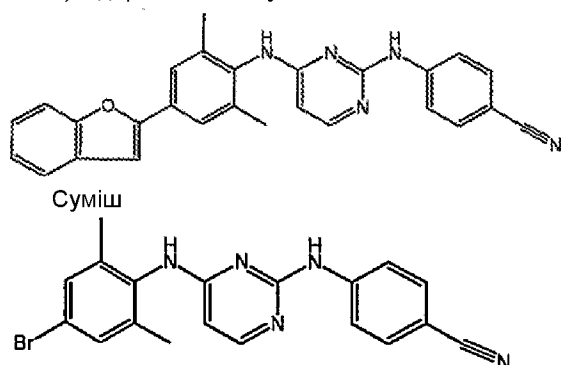
Як альтернатива, сполуку 1 також одержували, як описано нижче:

а) Суміш проміжного продукту 58 (0,00021моль), отриманого відповідно до прикладу А11, акрилонітрилу (CH₂=CH-CN) (0,00213моль), Pd(OAc)₂ (0,000043моль), N,N-діетилетанаміну (0,000043моль) та трис(2-метилфеніл)фосфіну (0,00021моль) в CH₃CN (7мл) перемішували в герметичній посудині при 150°C протягом ночі. Додавали H₂O. Суміш екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄), відфільтровували та розчинник упарювали. Залишок (0,15г) очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/етилацетат 80/20; 15-40мкм). Фракцію 1 збирали, та розчинник упарювали, одержуючи 0,045г 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (Е/Z=80/20). Тверда речовина кристалізували з діетилового ефіру. Вихід: 0,035г 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (Е) (сполука 1) (55%).

б) 4,41г (10ммоль) проміжні продукти 59 та 15мл N,N-диметилацетаміду поміщали в 100мл колбу в азот. До такої суміші додавали 0,98г ацетату натрію (12ммоль), 107мг (0,1ммоль Pd) Pd/C 10% (вологого) та 1мл (15ммоль) акрилонітрилу. Суміш нагрівали при 140°C та розвиток реакції відслідковували за допомогою рідинної хроматографії. Реакція давала 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (Е/Z=80/20), який можна перетворити у 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (Е) як описано вище в прикладі В1В).

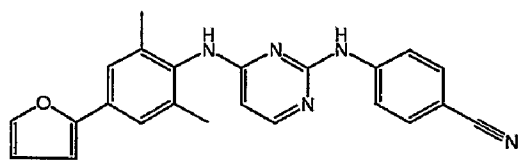
Приклад В2

а) Одержання сполуки 2

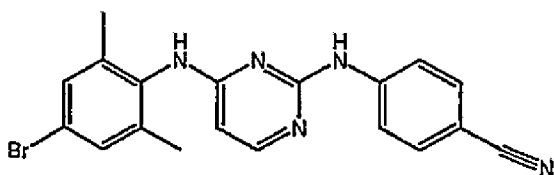


(отриманого відповідно до А3.d-1) (0,0002моль), 2-бензофуранілборонової кислоти (0,0005моль), Pd(PPh₃)₄ (0,00002моль) та Na₂CO₃ (0,0007моль) в ДМЕ (3мл) перемішували та нагрівали в колбі зі зворотним холодильником в герметичній пробірці протягом 3 годин. Додавали H₂O. Суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄), відфільтровували та розчинник упарювали. Залишок (0,126г) очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2; 15-40мкм). Чисті фракції збирали та розчинник упарювали. Вихід: 0,011г сполуки 2 (10%).

б) Одержання сполуки 3

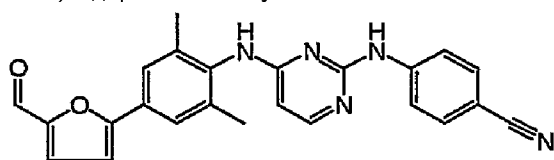


Суміш

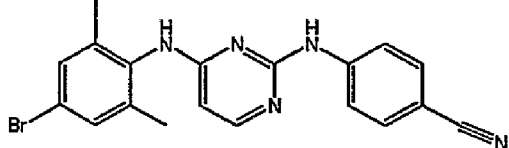


(отриманого відповідно до А3.d-1) (0,0002моль), трибутил-2-фуранілстанана (0,0005моль) та $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,00001моль) у діоксані (5мл) перемішували при 80°C. Розчинник упарювали. Залишок очищали колоночного хроматографією на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 15-40мм). Чисті фракції збирали та розчинник упарювали. Залишок (0,025г) кристалізували з ДІПЕ. Осад відфільтровували та сушили. Вихід: 0,021г сполуки 3 (22%).

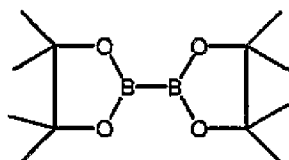
с) Одержання сполуки 104



Суміш



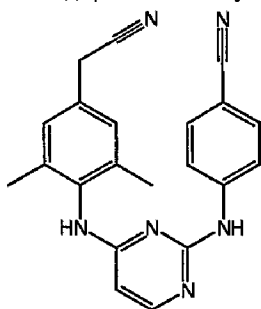
(отриманого відповідно до А3.d) (0,005моль),



[CAS 73183-34-3] (0,0055моль), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,29г) та K_2CO_3 (2,8г, 0,02моль) у толуолі (100мл) та етанолі/воді (5-10мл) перемішували та нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом вихідних. Додавали 5-бромфуран-2-карбальдегід (0,0055моль) та K_2CO_3 (1,4г, 0,01моль). Суміш перемішували та нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш (2,25г) очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0 до 99/1; 15-40мм). Чисті фракції збирали та розчинник упарювали. Вихід: 0,135г сполуки 104 (6%).

Приклад В3

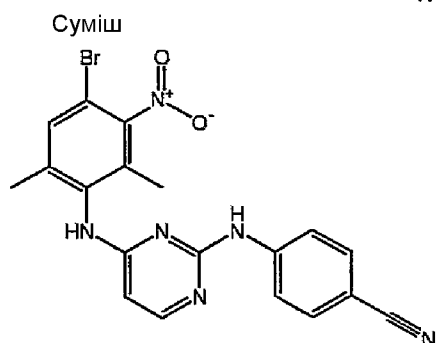
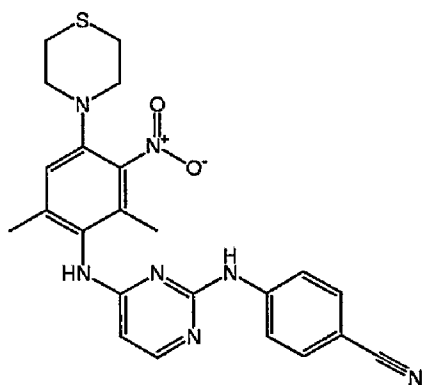
Одержання сполуки 4



Суміш проміжного продукту 15 (див. таблицю 1) (отриманого відповідно до А4.с) (0,0005моль) та NaCN (0,0011моль) у ДМФ (5мл) перемішували при 80°C протягом ночі, вливали в H_2O та екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4), відфільтровували та розчинник упарювали. Залишок (0,15г) очищали колоночною хроматографією на кромасилі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 10мм). Чисті фракції збирали та розчинник упарювали. Залишок (0,024г) очищали колоночною хроматографією на гіперсилі (елюент: ацетонітрил/ H_2O 52/48; 8мм). Чисті фракції збирали та розчинник упарювали. Вихід: 0,02г сполуки 4 (10%).

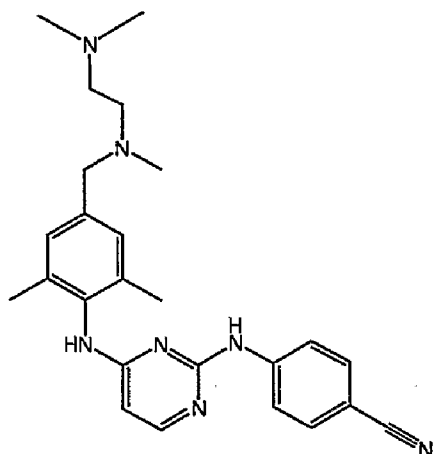
Приклад В4

а) Одержання сполуки 5



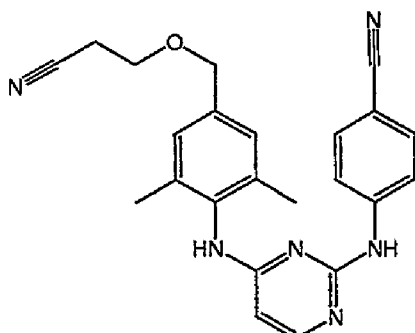
(отриманого відповідно до А3.d) (0,0006моль) та тіоморфоліну (0,5г) перемішували при 120°C протягом 48 годин, забирали в CH_2Cl_2 та розчинник упарювали. Залишок (0,44г) очищали колоночною хроматографією на кромасилі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 10мкм). Чисті фракції збирали та розчинник упарювали. Вихід: 0,06г (20%). Отриману фракцію кристалізували з діетилового ефіру/2-пропанону. Осад відфільтровували та сушили. Вихід: 0,035г сполуки 5.

b) Одержання сполуки 6



Суміш проміжного продукту 15 (див. таблицю 1) (отриманого відповідно до А4.c) (0,000137моль), N,N,N'-триметил-1,2-етандіаміну (2екв., 0,000275моль) та K_2CO_3 (2екв., 0,000275моль) у CH_3CN (q.s.) перемішували при 80°C протягом 12 годин. Додавали H_2O . Суміш екстрагували CH_2Cl_2 . Розчинник екстракту упарювали. Залишок очищали хроматографією. Фракції продукту збирали та розчинник упарювали. Вихід: 0,006г сполуки 6 (10,16%).

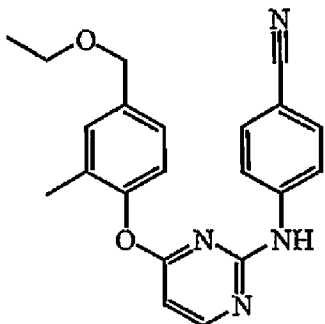
c) Одержання сполуки 7



Суміш проміжного продукту 15 (див. таблицю 1) (отриманого відповідно до А4.c) (0,0005моль) у 3-

гідроксипропаннітрилі (2мл) перемішували протягом ночі, вливали в H_2O та екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, сушили ($MgSO_4$), відфільтровували, та розчинник упарювали. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 99/1/0,1; 15-40мкм). Дві фракції (F1, F2) збирали та розчинник упарювали. Вихід: 0,034г F1 та 0,514г F2. F2 промивали HCl 3Н та екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, сушили ($MgSO_4$), відфільтровували та розчинник упарювали. Залишок кристалізували з ДІПЕ. Осад відфільтровували та сушили. Вихід: 0,039г сполуки 7 (18%)

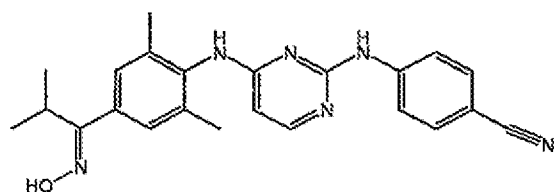
d) Одержання сполуки 105



Суміш проміжного продукту 50 (отриманого відповідно до А4с) (0,001моль), KCN (0,0011моль) та KI (0,00005моль) у $EtOH$ (15мл) перемішували та нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Розчинник упарювали насухо. Залишок забирали в CH_2Cl_2/H_2O . Суміш екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, сушили ($MgSO_4$), відфільтровували та розчинник упарювали. Залишок (0,31г) очищали колоночною хроматографією на кромасилі (елюент: циклогексан/ $EtOAc$ 70/30; 110мкм). Три фракції збирали та розчинник упарювали. Вихід: 0,044г фракції 1, 0,11г фракції 2 та 0,055г фракції 3. Фракцію 3 кристалізували з ДІПЕ. Осад відфільтровували та сушили. Вихід: 0,046г сполуки 105 (12%) (тп. $140^\circ C$).

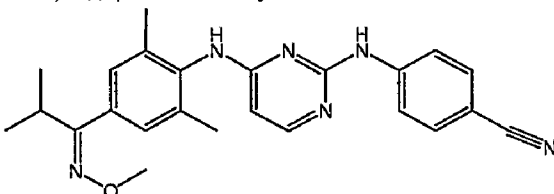
Приклад В5

а) Одержання сполуки 8



Суміш проміжного продукту 9 (0,0001моль) та гідроксиламіну (0,0002моль) у $EtOH$ (7мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, вливали в 10% K_2CO_3 та екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, сушили ($MgSO_4$), відфільтровували та розчинник упарювали. Залишок (0,1г) кристалізували з ДІПЕ/ CH_3CN . Осад відфільтровували та сушили. Вихід: 0,026г сполуки 8.

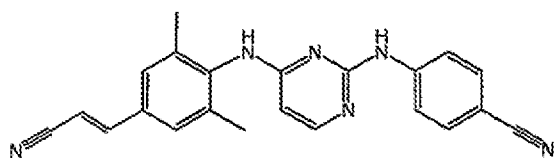
б) Одержання сполуки 9



Суміш проміжного продукту 9 (0,0002моль) та О-метилгідроксиламіну (0,0003моль) у $EtOH$ (10мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, вливали в H_2O та екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, сушили ($MgSO_4$), відфільтровували та розчинник упарювали. Залишок (0,13г) очищали колоночною хроматографією на кромасилі (елюент: циклогексан/ $iPrOH/NH_4OH$; 5мкм). Чисті фракції збирали та розчинник упарювали. Залишок (0,06г) кристалізували з ДІПЕ. Осад відфільтровували та сушили. Вихід: 0,036г сполуки 9 (34%).

Приклад В6

а) Одержання сполук 1 та 10

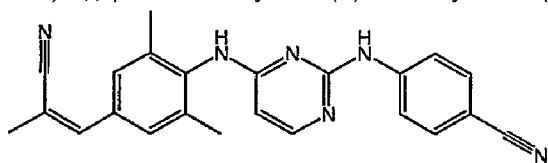


Сполука 1=(E); сполука 10=(Z)

Суміш хлориду (ціанометил)трифенілфосфонію (0,0022моль) та трет-бутоксиду калію (0,0022моль) у ТГФ (7мл) перемішували при $5^\circ C$ протягом 30 хвилин в потоці N_2 , потім перемішували при $5^\circ C$ протягом 30 хвилин. Додавали суміш проміжного продукту 13 (0,0015моль) у ТГФ (7мл). Суміш перемішували протягом 8 годин у темноті, вливали в H_2O та екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, сушили ($MgSO_4$), відфільтровували та розчинник упарювали. Залишок (1,4г) очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: толуол/ $iPrOH/NH_4OH$ 96/4/0,1; 15-40мкм). Дві фракції (F1, F2) збирали та розчинник упарювали.

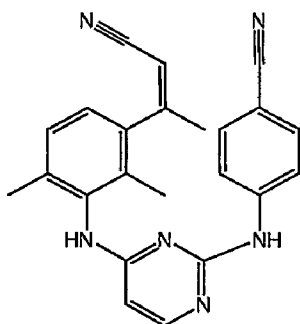
Вихід: 0,165г F1 (E/Z=32/68) (30%) та 0,225г F2 (E/Z=90/10) (41%). F2 кристалізували з CH₃CN/діетилового ефіру. Вихід: 0,036г сполуки 1 (7%). F1 очищали колоночною хроматографією на кромасилі (елюент: толуол/iPrOH 98/2; 5мкм). Чисті фракції збирали та розчинник упарювали. Вихід: 0,029г сполуки 10 (5%).

b) Одержання сполуки 11 (Z) та сполуки 103 (E)



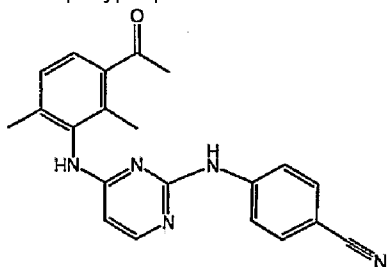
Трет-бутоксид калію (0,0196моль) додавали по частинам при 5°C до суміші діетилового ефіру (1-ціаноетил)фосфонової кислоти (0,0196моль) у ТГФ (25мл) в потоці N₂. Суміш перемішували при 5°C протягом 30 хвилин, потім при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додавали розчин проміжного продукту 13 (0,0130моль) у ТГФ (25мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, вливали в H₂O та екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄), відфільтровували та розчинник упарювали. Залишок (5,8г) очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: толуол/iPrOH/NH₄OH 92/8/0,5; 15-40мкм). Чотири фракції (F1, F2, F3, F4) збирали та розчинник упарювали. Вихід: 0,21г F1 (суміш Z/E=90/10), 0,836г F2 (суміш Z/E=57/43), 0,9г F3 та 0,87г F4. F3 кристалізували з ДІПЕ/iPrOH для одержання 0,7г сполуки 11 (14%). F4 кристалізували з ДІПЕ/iPrOH для одержання 0,67г сполуки 103 (13%).

c) Одержання сполук 12 та 13



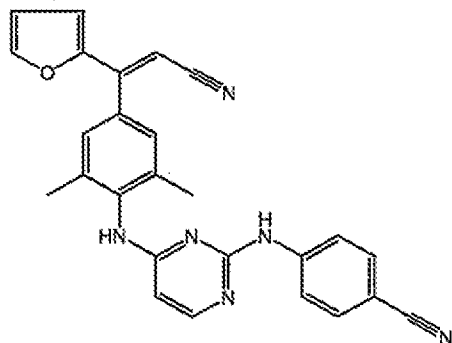
Сполука 12=(E); сполука 13=(Z)

Трет-бутоксид калію (0,0008моль) додавали по частинам при 5°C до суміші діетилового ефіру (ціанометил)фосфонової кислоти (0,0005моль) у ТГФ (20мл) в потоці N₂. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Розчин



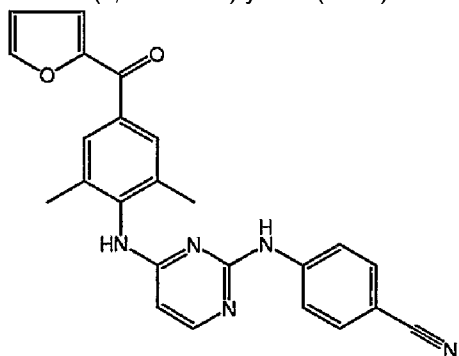
(отриманого відповідно до A3.d-1) (0,0005моль) у ТГФ (4мл) додавали по краплях. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, вливали в H₂O та екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄), відфільтровували та розчинник упарювали. Вихід: 0,3г. Отриману фракцію очищали колоночною хроматографією на кромасилі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 5мкм). Чисті фракції збирали та розчинник упарювали. Вихід: 0,21г. Отриману фракцію очищали колоночною хроматографією на кромасилі (елюент: циклогексан/етилацетат 50/50; 10мкм). Дві фракції (F1, F2) збирали та розчинник упарювали. Вихід: 0,04г F1 та 0,047г F2. F1 сушили при 70°C протягом 2 годин. Вихід: 0,038г сполуки 13 (18%). F2 сушили при 70°C протягом 2 годин. Вихід: 0,041г сполуки 12 (20%).

d) Одержання сполуки 14



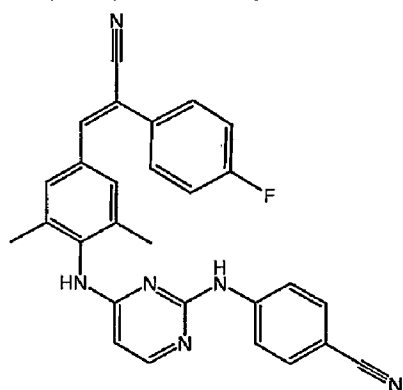
Трет-бутоксид калію (0,0013моль) додавали при 5°C до суміші діетилового ефіру (ціанометил)фосфонової

кислоти (0,0013моль) у ТГФ (10мл) в потоці N₂. Суміш перемішували при 5°C протягом 30 хвилин. Суміш



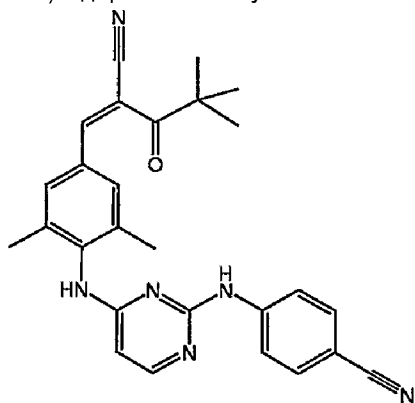
(отриманого відповідно до A3.d-1) (0,0009моль) у ТГФ (10мл) додавали. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, вливали в H₂O та екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄), відфільтровували та розчинник упарювали. Залишок (0,17г) очищали колоночною хроматографією на кромасилі (елюент: CH₂Cl₂ 100 до CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 5мм). Дві фракції (F1, F2) збирали, та розчинник упарювали Вихід: 0,054г F1 та 0,05г F2. F1 кристалізували з ДІПЕ/CH₃CN. Осад відфільтровували та сушили. Вихід: 0,046г сполуки 14 (12%).

е) Одержання сполуки 15



4-Фторбензолацетонітрил (1,2екв., 0,000175мл) додавали до суміші проміжного продукту 13 (0,000146моль) у CH₃OH (1мл). NaOCH₃/CH₃OH (1,2екв., 0,000175моль) додавали при кімнатній температурі. Суміш перемішували при 60°C протягом 2 годин, потім вливали в крижану воду й екстрагували CH₂Cl₂. Розчинник упарювали. Залишок очищали хроматографією. Фракції продукту збирали та розчинник упарювали. Вихід: 0,009г сполуки 15 (13,42%).

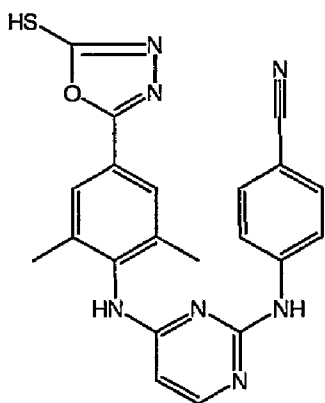
ф) Одержання сполуки 106



Суміш проміжного продукту 13 (отриманого відповідно до A5.a) (0,0005моль) та піперидину (0,0005моль) в етанолі (5мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додавали 4,4-диметил-3-оксопентаннітрил (0,0011моль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, вливали в HgO та екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄), відфільтровували та розчинник упарювали. Залишок (0,3г) очищали колоночною хроматографією на кромасилі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 10мм). Чисті фракції збирали та розчинник упарювали. Залишок (0,2г) кристалізували з ДІПЕ. Осад відфільтровували та сушили. Вихід: 0,141г сполуки 106 (54%) (тп. 193°C).

Приклад В7

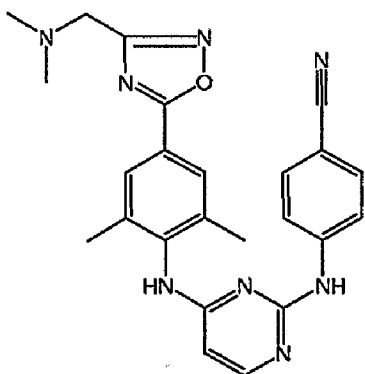
Одержання сполуки 16



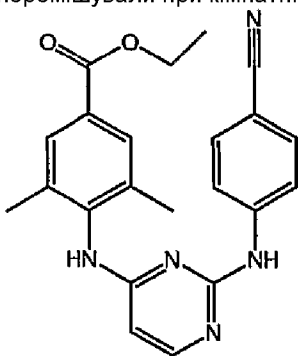
Суміш проміжного продукту 14 (0,00005моль) та карбонотіоевого дихлориду (0,001моль) у діоксані (10мл) перемішували при кімнатній температурі. Додавали H_2O . Суміш екстрагували CH_2Cl_2 . Отриману фракцію очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 90/10/0,1; 15-40мкм). Чисті фракції збирали та розчинник упарювали. Вихід: 0,027г сполуки 16 (95,6%).

Приклад В8

Одержання сполуки 17



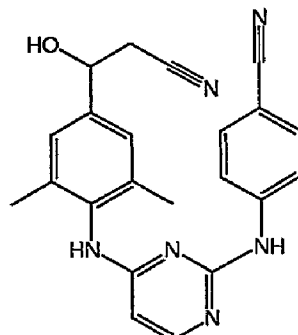
Суміш NaOCH_3 (0,001моль) та 2-(диметиламіно)-N-гідроксіетанимідаміду (0,001моль) у EtOH (10мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додавали



(отриманий відповідно до А3.d-1) (0,0005моль). Суміш перемішували та нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом ночі. Додавали H_2O . Суміш екстрагували CH_2Cl_2 . Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,1; 15-40мкм). Чисті фракції збирали та розчинник упарювали. Вихід: 0,07г сполуки 17 (31%).

Приклад В9

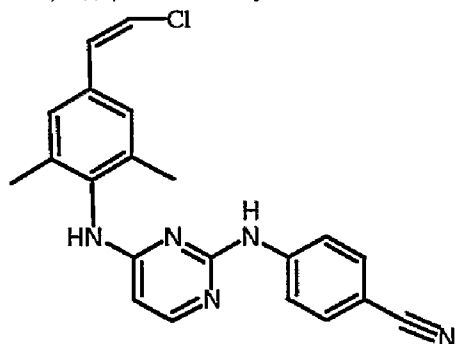
Одержання сполуки 18



nBuLi (0,0038моль) додавали по краплях при -70°C до суміші iPr₂NH (0,0038моль) у ТГФ (5мл) в потоці N₂. Суміш переносили на -20°C, перемішували протягом 30 хвилин та знову охолоджували до -70°C. Розчин CH₃CN (0,0038моль) у ТГФ (6мл) додавали по краплях. Суміш переносили на -20°C, перемішували протягом 1, знову охолоджували до -70°C. Додавали суміш проміжного продукту 13 (0,0009моль) у ТГФ (1мл). Суміш перемішували протягом 2 годин, виливали на лід при -30°C та екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄), відфільтровували та розчинник упарювали. Залишок (0,433г) очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2; 35-70мм). Дві фракції збирали та розчинник упарювали. Вихід: 0,056г F1 та 0,23г F2 (78%). F1 кристалізували з ДІПЕ/CH₃CN. Осад відфільтровували та сушили. Вихід: 0,036г сполуки 18.

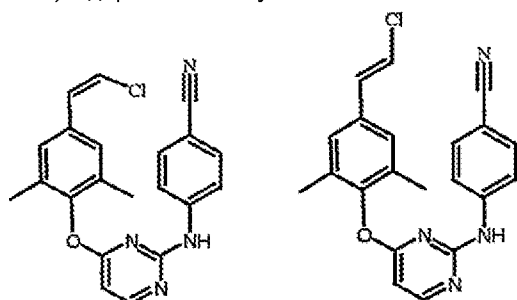
Приклад В9А

а) Одержання сполуки 107



nBuLi[1,6] (0,0026моль) додавали по краплях при -70°C до суміші проміжного продукту 13 (отриманого відповідно до А5.а) (0,0008моль) у ТГФ (10мл) в потоці N₂. Суміш перемішували при -70°C протягом 30 хвилин. Розчин хлориду (хлорметил)трифенілфосфонію (0,0026моль) у ТГФ (5мл) додавали по краплях. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, вливали в H₂O та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄), відфільтровували та розчинник упарювали. Залишок (0,7г) очищали колоночною хроматографією на кромасилі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 10мм). Чисті фракції збирали та розчинник упарювали. Залишок (0,155г) очищали колоночною хроматографією на С18 (елюент: CH₃CN/NH₄Ac 0,5% 60/40). Чисті фракції збирали та розчинник упарювали. Залишок (0,051г) кристалізували з ДІПЕ. Осад відфільтровували та сушили. Вихід: 0,029г сполуки 107(9%). (тп. 250°C)

б) Одержання сполук 108 та 109

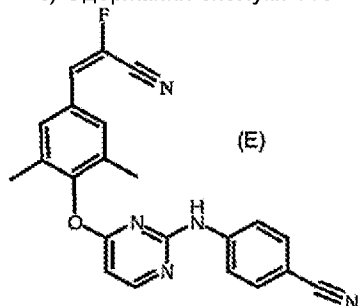


(Z) сполука 108

(E) сполука 109

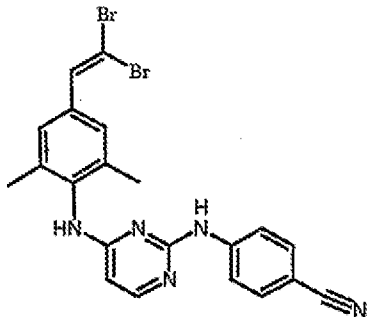
nBuLi[1,6] (0,00261моль) додавали по краплях при -70°C до суміші хлориду (хлорметил)трифенілфосфонію (0,00261моль) у ТГФ (10мл) в потоці N₂. Суміш перемішували протягом 30 хвилин. Розчин проміжного продукту 31 (отриманого відповідно до А4.а) (0,00087моль) у ТГФ (5мл) додавали по краплях. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім вливали в H₂O та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄), відфільтровували та розчинник упарювали. Залишок (1,1г) очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0,1; 15-40мм). Чисті фракції збирали та розчинник упарювали. Залишок (0,3г) очищали колоночною хроматографією на гіперсилі 318 (елюент: CH₃OH/NH₄Ac 0,5% 70/30). Дві фракції (F1, F2) збирали та розчинник упарювали. Вихід: 0,097г F1 та 0,085г F2. F1 кристалізували з ДІПЕ. Осад відфільтровували та сушили. Вихід: 0,045г сполуки 108 (14%) (тп. 165°C). F2 кристалізували з ДІПЕ. Осад відфільтровували та сушили. Вихід: 0,049г сполуки 109 (15%) (тп. 200°C).

с) Одержання сполуки 110



nBuLi[1,6] (1,1мл, 0,0017моль) додавали по краплях при -70°C до суміші 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисалазану (HN(TMS)₂) (0,0017моль) у ТГФ (6мл). Суміш перемішували при -70°C протягом 30 хвилин. Додавали ціанофторметил (0,0017моль). Суміш перемішували протягом 30 хвилин. Додавали діетиловий ефір фосфорохлорної кислоти (0,0017моль). Суміш перемішували при -70°C протягом 15 хвилин. nBuLi[1,6] (1,1мл, 0,0017моль) додавали по краплях. Суміш перемішували протягом 30 хвилин. Розчин проміжного продукту 31 (отриманого відповідно до А4.а) (0,0008моль) у ТГФ (4мл) додавали. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, вливали в H₂O та екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄), відфільтровували та розчинник упарювали. Залишок (0,5г) очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/ЕОАс 95/5; 15-40мкм). Чотири фракції (F1, F2, F3, F4) збирали та розчинник упарювали. Вихід: 0,026г сполуки 110 (8%) (тп. 254°C).

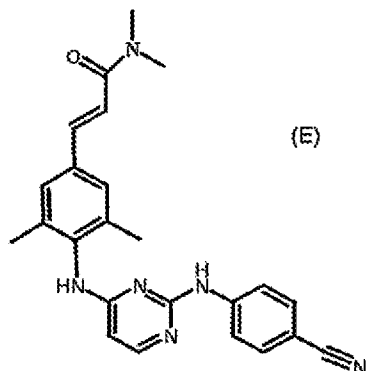
d) Одержання сполуки 111



Розчин (CuCl)₂ (0,00015моль) у водному NH₃ (500мл) додавали до суміші проміжного продукту 21 (отриманого відповідно до А5.б) (0,0014моль) у ДМСО (1мл). Розчин CBr₄ (0,0044моль) у ДМСО (1,5мл) додавали при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, виливали на лід та відфільтровували. Органічний шар промивали CH₂Cl₂, сушили (MgSO₄), відфільтровували та розчинник упарювали. Залишок (2,73г) очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 100/0 до 99/1; 15-40мкм). Дві фракції збирали та розчинник упарювали. Вихід: 0,007г фракції 1 та 0,11г фракції 2. Фракцію 2 кристалізували з ДІПЕ. Осад відфільтровували та сушили. Вихід: 0,075г сполуки 111 (тп. 223°C).

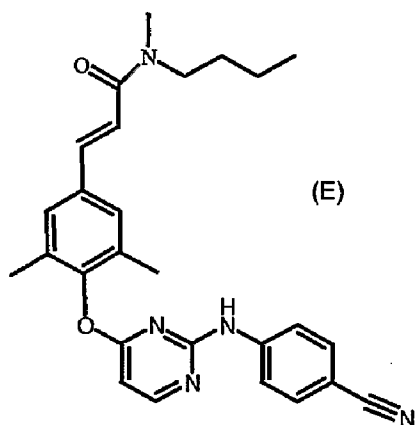
Приклад В9В

а) Одержання сполуки 112



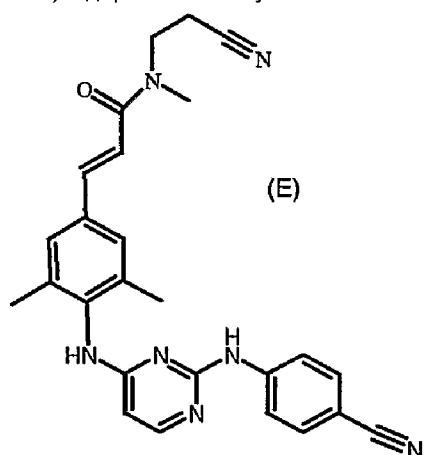
Суміш проміжного продукту 23 (0,0005моль), 1-гідроксибензотриазолу (0,0007моль) та ЕДКІ (0,0007моль) у CH₂Cl₂ (10мл) та ТГФ (2мл) перемішували. Додавали розчин NH(CH₃)₂.HCl (0,0006моль) та Et₃N (0,0005моль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Додавали H₂O. Суміш екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄), відфільтровували та розчинник упарювали. Залишок очищали колоночною хроматографією на кромасилі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 100/0 до 90/10; 5мкм). Чисті фракції збирали та розчинник упарювали. Вихід: 0,124г (58%). Отриману фракцію очищали колоночною хроматографією на кромасилі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 5мкм). Чисті фракції збирали та розчинник упарювали. Вихід: 0,045г сполуки 112 (21%) (тп. >264°C).

b) Одержання сполуки 113



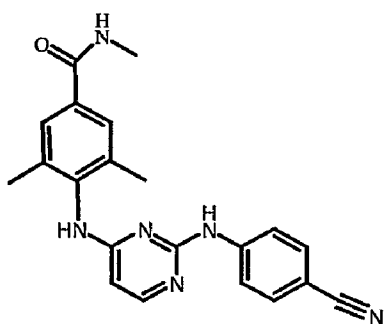
Суміш проміжного продукту 57 (отриманого відповідно до А7.б) (0,0002моль), 1-гідроксибензотриазолу (0,0003моль) та ЕДКІ (0,0003моль) у CH_2Cl_2 (10мл) перемішували. Додавали N-метил-1-бутанамін [CAS 110-68-9] (0,0002моль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Додавали H_2O . Суміш екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4), відфільтровували та розчинник упарювали. Вихід: 0,149г. Отриману фракцію очищали колоночною хроматографією на кромасилі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0 до 90/10; 5мм). Чисті фракції збирали та розчинник упарювали. Вихід: 0,065г. Отриману фракцію забирали в ДІПЕ. Осад відфільтровували та сушили. Вихід: 0,035г сполуки 113 (30%) (тп. 212°C).

с) Одержання сполуки 114

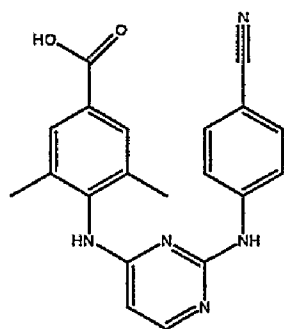


Суміш проміжного продукту 23 (отриманого відповідно до А7.а) (0,0005моль), 1-гідроксибензотриазолу (0,0007моль) та ЕДКІ (0,0007моль) у CH_2Cl_2 (10мл) та ТГФ (2мл) перемішували. Додавали 3-(метиламіно)пропаннітрил (0,0006моль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Додавали H_2O . Суміш екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4), відфільтровували, та розчинник упарювали. Залишок очищали колоночною хроматографією на кромасилі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0 до 90/10; 5мм). Чисті фракції збирали та розчинник упарювали. Вихід: 0,068г. Отриману фракцію кристалізували з ДІПЕ. Осад відфільтровували та сушили. Вихід: 0,032г сполуки 114 (14%) (тп. 168°C).

d) Одержання сполуки 115



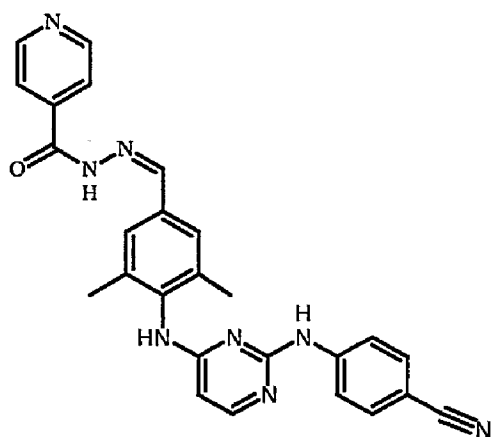
Суміш



(0,000195моль) та метиламіну (2екв., 0,000390моль) у ТГФ (5мл) та Et_3N (0,054мл) перемішували при кімнатній температурі. Додавали ЕДКІ (2екв., 0,000390моль) та 1-гідроксибензотриазол (2екв., 0,000390моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин та забирали в H_2O . Органічний шар відокремлювали, сушили, відфільтровували та розчинник упарювали. Продукт виділяли й очищали колоночною хроматографією. Вихід: 0,026г сполуки 115 (17,92%).

Приклад В9С

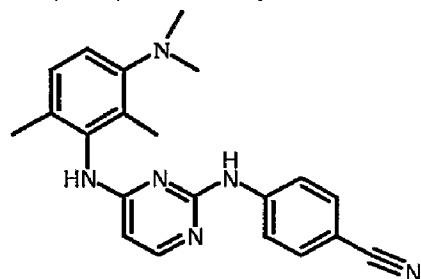
Одержання сполуки 116



Суміш проміжного продукту 13 (отриманого відповідно до А5.а) (0,000291моль) та гідразиду ізоникотинової кислоти (2,5екв., 0,000728моль) в етанолі (1мл) та CH_2Cl_2 (2мл) перемішували та нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 12 годин. Розчинник упарювали насуху. Залишок очищали хроматографією. Вихід: 0,033г сполуки 116 (24,50%).

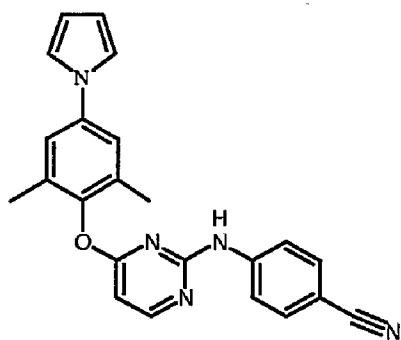
Приклад В9D

а) Одержання сполуки 117

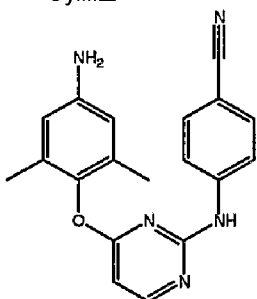


Ціаноборогідрид натрію (0,0024моль) додавали при кімнатній температурі до розчину проміжного продукту 26 (отриманого відповідно до А9) (0,0008моль) у формальдегіді (0,5мл) та CH_3CN (20мл) в потоці N_2 . Додавали оцтову кислоту (0,5мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, вливали в $\text{H}_2\text{O}/\text{K}_2\text{CO}_3$ 10% та екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4), відфільтровували та розчинник упарювали. Залишок (0,3г) очищали колоночною хроматографією на гіперсолі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97/3; 5мкм). Чисті фракції збирали та розчинник упарювали. Вихід: 0,08г (28%). Отриману фракцію кристалізували з 2-пропанону/діетилового ефіру. Осад відфільтровували та сушили. Вихід: 0,012г сполуки 117 (5%) (та. 132°C).

б) Одержання сполуки 118



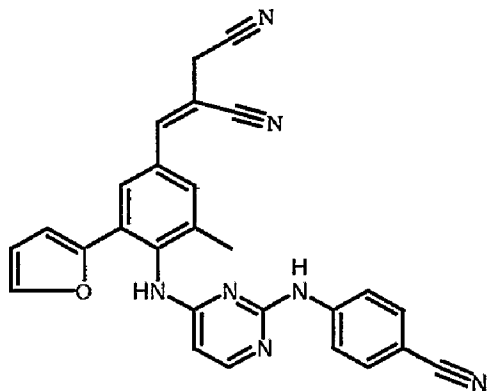
Суміш



(отриманого відповідно до А9) (0,0015моль) та тетрагідро-2,5-диметоксифурану (0,0077моль) в оцтовій кислоті (10мл) перемішували та нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 1 години, потім вливали в крижану воду та K_2CO_3 та екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, сушили ($MgSO_4$), відфільтровували та розчинник упарювали. Залишок (1г) очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: циклогексан/ $EtOAc$ 95/5; 15-40мм). Чисті фракції збирали та розчинник упарювали. Вихід: 0,23г. Отриману фракцію кристалізували з ДІПЕ/діетилового ефіру. Осад відфільтровували та сушили. Вихід: 0,075г. Отриману фракцію кристалізували знову з ДІПЕ/діетилового ефіру. Осад відфільтровували та сушили. Вихід: 0,027г сполуки 118 (5%).

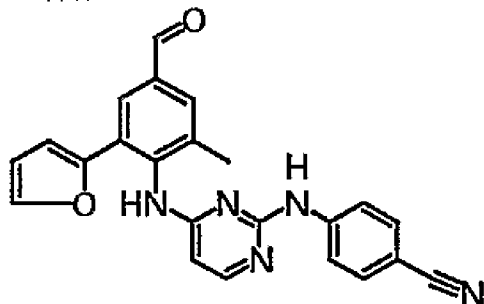
Приклад В9Е

а) Одержання сполуки 119



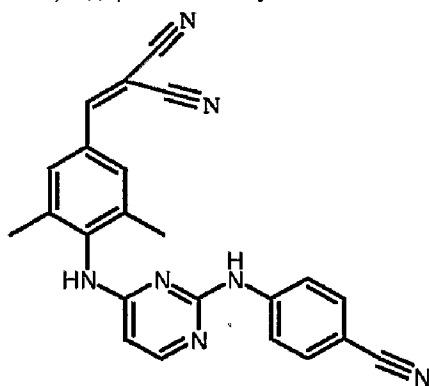
Трибутилфосфін (0,0015моль) додавали до суміші бут-2-ендинітрилу (0,0015моль) у ТГФ (8мл). Суміш перемішували та нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 2 годин.

Додавали



отриманий відповідно до А5.а) (0,0005моль). Суміш перемішували та нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом ночі. Додавали H_2O . Суміш екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, сушили ($MgSO_4$), відфільтровували та розчинник упарювали. Залишок (0,618г) очищали колоночною хроматографією на кромасилі (елюент: CH_2Cl_2 100; 10мм). Дві фракції збирали та розчинник упарювали. Вихід: 0,03г сполуки 119 (13%).

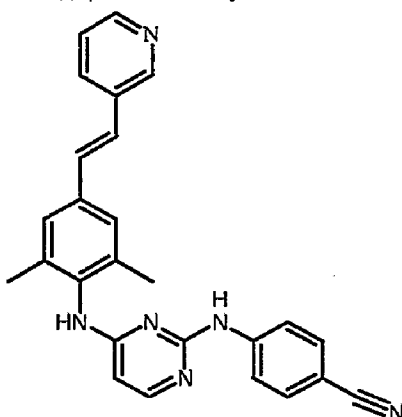
б) Одержання сполуки 120



Проміжний продукт 13 (отриманий відповідно до А5.а) (0,002моль) додавали до суміші пропандинітрилу (0,004моль) та піперидину (0,004моль) в етанолі (10мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Розчинник упарювали. Залишок забирали в CH_2Cl_2 та очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 15-40мкм). Чисті фракції збирали та розчинник упарювали. Вихід: 0,6г сполуки 120.

Приклад В9F

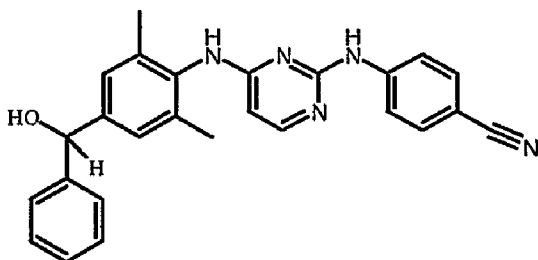
Одержання сполуки 122



$n\text{BuLi}$ [1,6M] (0,0016моль) додавали по краплях при -78°C до суміші проміжного продукту 27 (отриманого відповідно до А10) (0,0004моль) у ТГФ (10мл) в потоці N_2 . Суміш перемішували при -78°C протягом 1 години, потім поміщали при кімнатній температурі, перемішували протягом 30 хвилин та охолоджували до -78°C . Додавали розчин 2-піридинкарбосальдегіду (0,0004моль) у ТГФ (10мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, виливали на лід та екстрагували EtOAc . Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4), відфільтровували та розчинник упарювали. Залишок (0,32г) очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1; 10мкм). Дві фракції збирали та розчинник упарювали. Вихід: 0,021г сполуки 122 (10,4%) (тп. 120°C).

Приклад В10

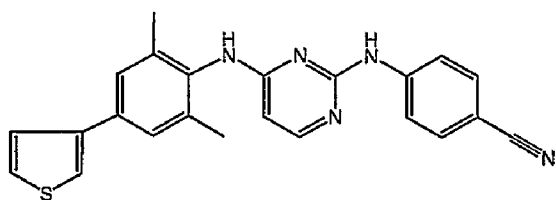
Одержання сполуки 20



NaBH_4 (0,0015моль) додавали по частинам при 5°C до суміші сполуку 19 (див. таблицю 3) (отриманої відповідно до В1) (0,0014моль) у CH_3OH (15мл) в потоці N_2 . Суміш перемішували при 5°C протягом 1 години, вливали в H_2O та екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4), відфільтровували та розчинник упарювали. Залишок (0,15г) очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 10мкм). Чисті фракції збирали та розчинник упарювали. Залишок (0,068г, 12%) кристалізували з ДІПЕ. Осад відфільтровували та сушили. Вихід: 0,032г сполуки 20.

Приклад В11

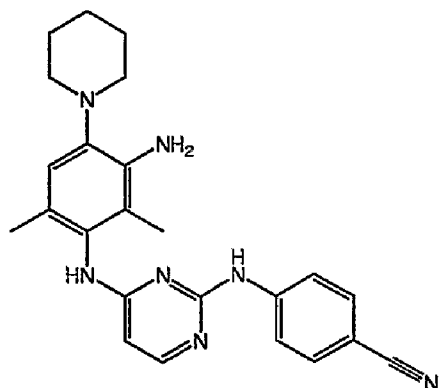
Одержання сполуки 21



Суміш сполуки 2 (див. таблицю 3) (0,0002моль), 3-тієнілборонової кислоти (0,0005моль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,00002моль) та Na_2CO_3 (0,0007моль) у ДМЕ (3мл) перемішували та нагрівали в колбі зі зворотним холодильником у герметичній пробірці протягом 3 годин. Додавали H_2O . Суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4), відфільтровували та розчинник упарювали. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 15-40мкм). Чисті фракції збирали та розчинник упарювали. Вихід: 0,04г сполуки 21 (40%).

Приклад В12

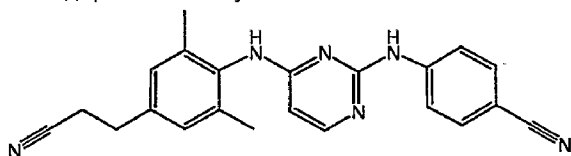
Одержання сполуки 23



Суміш сполуки 22 (див. таблицю 3) (отриманої відповідно до В4.а) (0,0002моль) та Нікелю Ренея (0,1г) у CH_3OH (10мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин під тиском H_2 2 бар, потім відфільтровували через целіт. Целіт промивали CH_3OH . Фільтрат упарювали. Вихід: 0,48г. Отриману фракцію очищали колоночною хроматографією на кромасилі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 15-40мкм). Дві фракції (F1, F2) збирали та розчинник упарювали. Вихід: 0,13г F1 та 0,13г F2. F2 кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтровували та сушили. Вихід: 0,09г сполуки 23 (20%).

Приклад В13

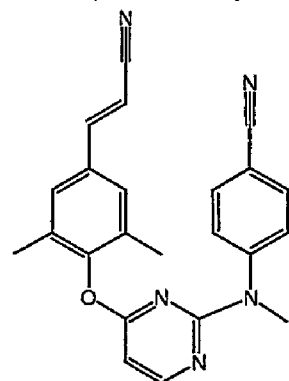
Одержання сполуки 24



Суміш сполуки 1 (0,0004моль) та Pd/C (0,07г) у CH_3OH (10мл) гідрогенізували при кімнатній температурі протягом 5 годин під тиском H_2 3 бар, потім відфільтровували через целіт, промивали CH_2Cl_2 та розчинник упарювали насухо. Залишок кристалізували з ДІПЕ. Осад відфільтровували та сушили. Залишок (0,7г) очищали колоночною хроматографією на кромасилі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0 до 99/1; 5мкм). Чисті фракції збирали та розчинник упарювали. Залишок (0,06г) кристалізували з ДІПЕ. Осад відфільтровували та сушили. Вихід: 0,04г сполуки 24 (27%).

Приклад В14

Одержання сполуки 26

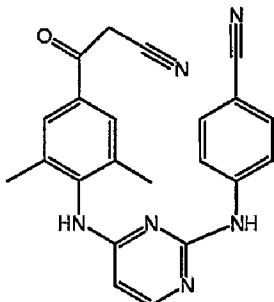


На 60% (0,0004моль) додавали при кімнатній температурі до суміші сполуки 25 (див. таблицю 4) (отриманої відповідно до В6.с) (0,0004моль) у ТГФ (30мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали розчин ICH_3 (0,0004моль) у ТГФ (30мл). Суміш перемішували при 60°C протягом

2 годин, потім охолоджували, вливали в H_2O та екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, сушили ($MgSO_4$), відфільтровували та розчинник упарювали. Залишок (0,12г) очищали колоночною хроматографією на кромасилі (елюент: CH_2Cl_2/CH_3OH 99/1; 10мкм). Чисті фракції збирали та розчинник упарювали. Вихід: 0,049г сполуки 26(32%).

Приклад В15

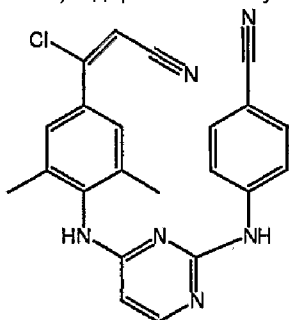
а) Одержання сполуки 123



Реагент Джонса (0,0056моль) додавали при $5^\circ C$ до суміші сполуки 18 (отриманої відповідно до В9) (0,0029моль) у 2-пропаноні (20мл) в потоці N_2 . Суміш перемішували при $5^\circ C$ протягом 2 годин, потім вливали в H_2O , підлужували $NaHCO_3$ та екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, сушили ($MgSO_4$), відфільтровували, та розчинник упарювали. Залишок (1,5г) очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 98/2/0,1; 15-40мкм).

Дві фракції (F1, F2) збирали та розчинник упарювали. Вихід: 0,122г F1 (11%) та 0,19г F2 (17%). F2 кристалізували з ДІПЕ. Осад відфільтровували та сушили. Вихід: 0,034г сполуки 123 (тп. $150^\circ C$).

б) Одержання сполуки 124



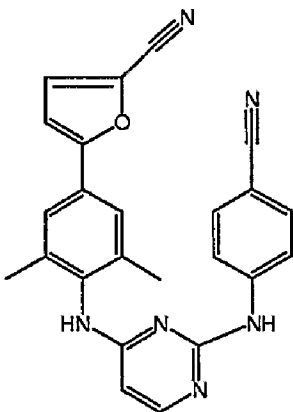
Суміш сполуки 123 (0,0005моль) у $POCl_3$ (1,5мл) перемішували при $80^\circ C$ протягом 24 годин, виливали в лід та K_2CO_3 10% та екстрагували CH_2Cl_2/CH_3OH . Органічний шар відокремлювали, сушили ($MgSO_4$), відфільтровували та розчинник упарювали. Залишок (0,14г) очищали колоночною хроматографією на кромасилі (елюент: CH_2Cl_2/CH_3OH 99/1; 10мкм). Чисті фракції збирали та розчинник упарювали. Вихід: 0,026г сполуки 124.

Приклад В16

а) Одержання сполуки 125

$NaOH$ 5Н (2мл) додавали по краплях при $50^\circ C$ до суміші сполуки 104 (див. таблицю 3) (отриманої відповідно до В2.с) (0,0003моль) та NH_2OH , HCl (0,0004моль) в етанолі (10мл). Суміш перемішували при $50^\circ C$ протягом 2 годин. Дві третини суміші упарювали. Суміш вливали в H_2O та екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар промивали 10% K_2CO_3 , сушили ($MgSO_4$), відфільтровували, та розчинник упарювали. Вихід: 0,21г сполуки 125.

б) Одержання сполуки 126

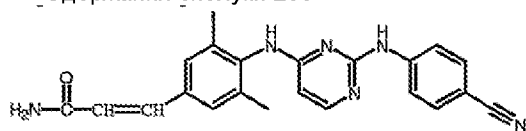


1,1'-карбонілдіімідазол (0,0012моль) додавали до суміші сполуки 125 (0,0003моль) у ТГФ (20мл). Суміш перемішували та нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом ночі, вливали в H_2O та екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, сушили ($MgSO_4$), відфільтровували та розчинник упарювали. Залишок (0,17г) очищали колоночною хроматографією на кромасилі (елюент: CH_2Cl_2/CH_3OH 98/2; 10мкм). Дві

фракції збирали та розчинник упарювали. Вихід: 0,035г фракції 1 та 0,05г фракції 2. Обидві фракції змішували та кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтровували та сушили. Вихід: 0,05г сполуки 126 (38%) (т.п.>260°C).

Приклад В17

Одержання сполуки 253



□

(E)

а) 2,53мл ацетонітрилу, 0,056г (0,253ммоль) Pd(OAc)₂ та 0,154г (0,506ммоль) трис(2-метилфеніл)фосфіну поміщали в 100 мл колбу в атмосферу азоту та суміш перемішували протягом 10 хвилин. До суміші додавали 1г (2,53ммоль) проміжного продукту 58, 0,51мл (3,8ммоль) N,N-діетилетанаміну та 0,36г (5,06ммоль) акриламід. Суміш нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником (80°C) протягом 5 днів, одержуючи 28% сполуки 253.

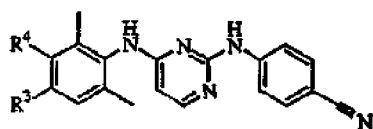
б) У 100мл колбу в атмосфері азоту поміщали 0,8г (4,33ммоль; 1екв.) проміжного продукту 3а (E), 1г (4,33ммоль; 1екв.) проміжні продукти 5 та 16мл 2-пропанолу. До такої суміші додавали 0,72мл HCl 6N в 2-пропанолі. Суміш перемішували при кипінні зі зворотним холодильником протягом 72 годин та потім охолоджували отриману сіль соляної кислоти сполуки 253, тобто сполуку 254.

Сполука 254 може бути перетворена у вільну основу відповідно до методик, що відомі в області техніки (див. також приклад В1А).

Сполука 253 може бути перетворена в 1 відповідно до способу, що описаний вище в Прикладі А1с)у).

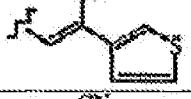
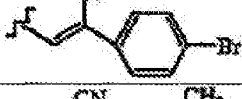
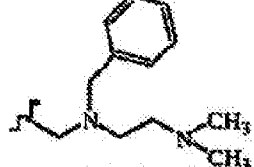
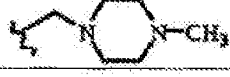
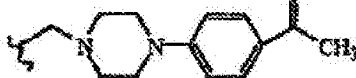
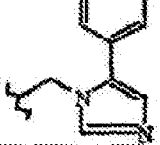
В наступних таблицях 3, 4 та 5 наведено сполуки формули (I), отримані відповідно до одного з вищевказаних прикладів (Прикл. №).

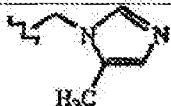
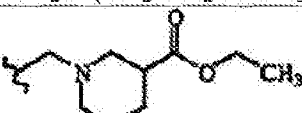
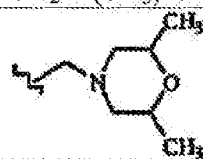
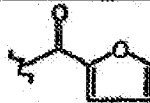
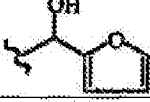
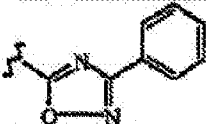
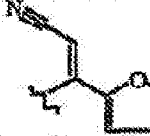
Таблиця 3

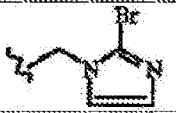
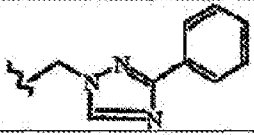
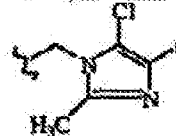
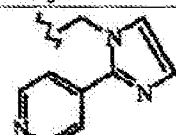
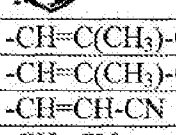


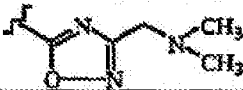
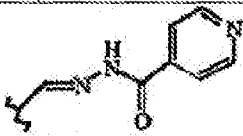
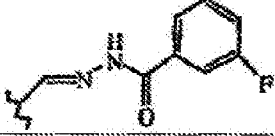
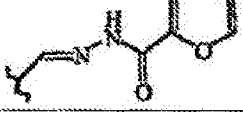
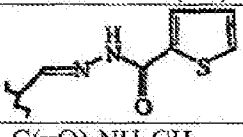
Спол. №	Прикл. №	R ³	R ⁴	Фізичні дані точка пл. °C / (МН+)*
2	В2а	2-бензофураніл	H	т.п. > 240
21	В11	3-тієніл	H	т.п. 220
3	В2b	2-фураніл	H	т.п. 228
28	В2а	2-тієніл	H	т.п. 235
29	В2а	феніл	H	т.п.230
1	В1/В6а	-CH=CH-CN	H	т.п. 245, (E)
30	В2а	2,4-дихлорофеніл	H	(460)
31	В2а	2-бензо[b]тієніл	H	(448)
32	В2а	1-нафталеніл	H	(442)
33	В2а	3-хлорофеніл	H	(426)
34	В2а	3-ацетилфеніл	H	(434)
35	В2а	3-метилфеніл	H	(406)
36	В2а	2-нафтеленіл	H	(442)
37	В2а	4-хлорофеніл	H	(426)
38	В2а	4-метоксифеніл	H	(422)
39	В2а	4-метилтіофеніл	H	(438)

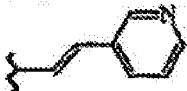
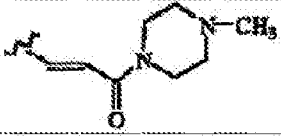
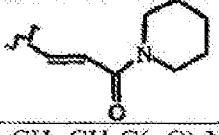
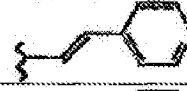
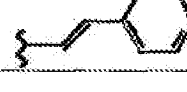
40	B2a		H	
19	B2a		H	т.п. 220
8	B5a	$-C(=N-OH)-CH(CH_3)_2$	H	т.п. 156
20	B10		H	т.п. 205
27	B1		H	т.п. 193
41	B10		H	т.п. 200
42	B5a		H	т.п. 155
43	B4b		H	т.п. 110
44	B5b		H	т.п. 110
45	B5a	$-C(=N-OH)-CH_3$	H	т.п. 135
9	B5b	$-C(=N-O-CH_3)-CH(CH_3)_2$	H	т.п. 185
46	B5b		H	т.п. 164
47	B4b	$-CH_2-N(CH_2-CH_3)_2$	H	т.п. 150
48	B4b		H	т.п. 85
15	B6e		H	(461)
49	B6e		H	(449)
50	B6e		H	(487)
51	B6e		H	(493)

52	B6e		H	(473)
53	B6e		H	(443)
54	B6e		H	(446)
55	B6e		H	(449)
56	B6e		H	(521)
57	B6e		H	(457)
6	B4b	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	(430)
58	B4b		H	(506)
59	B4b		H	(428)
60	B4b		H	(532)
61	B4b		H	(504)
62	B4b		H	(503)
63	B4b		H	(472)
64	B4b		H	(491)
65	B4b	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	(415)
66	B4b		H	(442)

67	B4b		H	(410)
68	B4b	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	(401)
69	B4b		H	(399)
70	B4b		H	(396)
71	B4b	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3)_2$	H	(461)
72	B4b		H	(485)
73	B4b		H	(456)
74	B4b		H	(492)
75	B4b	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	(412)
76	B4b		H	(443)
77	B4b		H	(397)
78	B4b		H	(417)
79	B4b		H	(464)
80	B4b	$-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$	H	т.п. 105
81	B1		H	т.п. 240
82	B10		H	т.п. 170
24	B13	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	т.п. 208
83	B8		H	т.п. > 250 °C
14	B6d		H	т.п. 158
84	B6c	$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CN}$	H	т.п. 224 °C (E)

18	B9	$-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	т.п. 252 °C
85	B4b		H	(474)
86	B4b		H	(473)
87	B4b		H	(426)
88	B4b		H	(424)
89	B4b		H	(446)
90	B4b		H	(397)
91	B4b		H	(438)
92	B4b		H	(438)
93	B4b		H	(410)
94	B4b		H	(410)
95	B4b		H	(478)
96	B4b		H	(473)
103	B6b	$-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CN}$	H	т.п. 201 °C (E)
11	B6b	$-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CN}$	H	т.п. 246 °C (Z)
10	B6a	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CN}$	H	т.п. 258 °C (Z)
4	B3	$-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	

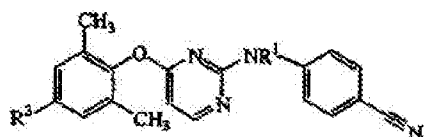
17	B8		H	т.п. 110 °C
97	B8		H	т.п. 240 °C
16	B7		H	т.п. > 250 °C
7	B4c	-CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	т.п. > 260
5	B4a	4-тіоморфолініл	-NO ₂	т.п. 268
98	B4a	4-морфолініл	-NO ₂	т.п. 210
22	B4a	1-піперидиніл	-NO ₂	т.п. 252
23	B12	1-піперидиніл	-NH ₂	т.п. 262
12	B6c	H	-C(CH ₃)=CH-CN	(E) (381)
13	B6c	H	-C(CH ₃)=CH-CN	(Z) (381)
127	B1	-N(CH ₃) ₂	H	т.п. 228 °C
123	B15a	-C(=O)-CH ₂ -CN	H	т.п. 150 °C
116	B9C		H	(463)
128	B9C		H	(480)
129	B9C		H	(452)
130	B9C	-CH=N-NH-C(=O)-CH ₂	H	(400)
131	B9C	-CH=N-NH-C(=O)-CH ₂ -CN	H	(425)
132	B9C		H	(468)
115	B9Bd	-C(=O)-NH-CH ₃	H	(373)
134	B9Bd	-C(=O)-N(CH ₃) ₂	H	(387)
135	B9Bd	-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	H	(401)
136	B9Bd	-C(=O)-N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	(415)
137	B9Bd	-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₃	H	(387)
138	B9Bd	-C(=O)-NH-CH ₂ -CN	H	(398)
139	B9Bd	-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CN	H	(412)
140	B9Bd	-C(=O)-NH-CH ₂ C≡CH	H	(397)
141	B9Bd	-C(=O)-NH-CH ₂ -CH=CH ₂	H	(399)
142	B9Bd	-C(=O)-NH-CH(CH ₃) ₂	H	(401)
143	B1	-N[CH ₂ -CH(CH ₃) ₂] ₂	H	т.п. 238 °C
144	B13	-CH ₂ -CH(CN) ₂	H	т.п. 160 °C

106	B6f	$-\text{CH}=\text{C}(\text{CN})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	(E), т.п. 193 °C
145	B9F		H	(E), т.п. 229 °C
146	B9F		H	(Z), т.п. 258 °C
147	B9Ea	$-\text{CH}=\text{C}(\text{CN})-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	(Z/E=88/12) (406)
148	B6c	$-\text{C}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CN}$	H	(E), т.п. 173 °C
149	B6c	$-\text{C}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)=\text{CH}-\text{CN}$	H	(E), т.п. 132 °C
150	B6c	$-\text{C}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)=\text{CH}-\text{CN}$	H	(Z), т.п. 132 °C
151	B6b	$-\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CN}$	H	(Z), т.п. 246 °C
152	B6b	$-\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CN}$	H	(E), т.п. 201 °C
153	B13	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CN}$	H	т.п. 187 °C
124	B15b	$-\text{C}(\text{Cl})=\text{CH}-\text{CN}$	H	
154	B9Ba	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-\text{CN}$	H	(E)
112	B9Ba	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	(E), т.п. > 264 °C
155	B9Bc		H	(E), т.п. 156 °C
156	B9Bc		H	(E), т.п. 168 °C
157	B9Bc		H	(E), т.п. > 265 °C
158	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	(E), т.п. > 260 °C
114	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-\text{CN}$	H	(E), т.п. 168 °C
159	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$	H	(E), т.п. 249 °C
160	B6b	$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CN}$	H	(E)
107	B9Aa	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{Cl}$	H	(Z), т.п. 250 °C
161	B9Aa	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{Br}$	H	(Z), т.п. 248 °C
111	B9Ad	$-\text{CH}=\text{C}(\text{Br})_2$	H	т.п. 223 °C
122	B9F		H	(E), т.п. 120 °C
162	B9F		H	(E), т.п. > 260 °C
163	B9F		H	т.п. 128 °C

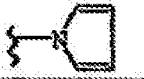
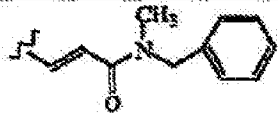
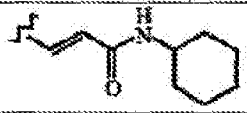
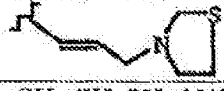
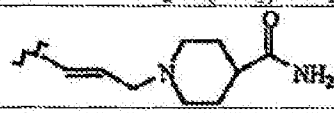
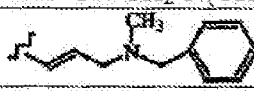
164	B9FF		H	т.п. 104 °C
125	B16a		H	
104	B2c		H	
165	B9F		H	т.п. 112 °C
166	B9F		H	т.п. 194 °C
167	B9F		H	т.п. 191 °C
126	B16b		H	т.п. > 260 °C
168	B4c	-CH2-O-CH2-CH3	H	т.п. 201 °C
117	B9Da	H	-N(CH3)2	т.п. 132 °C
120	B9Eb	-CH=C(CN)2	H	
253	B17a/b	-CH=CH-C(=O)NH2	H	(E)
254	B17b	-CH=CH-C(=O)NH2	H	(E) HCl

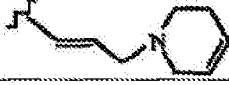
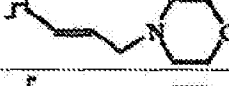
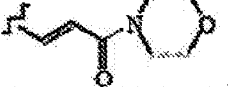
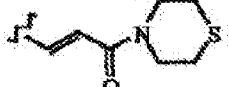
*(MH⁺) визначає масу протонованої сполуки; її визначали за допомогою спектрометра MicroMass, оснащеного електронопроменевим зондом з чотирьохполюсним аналізатором.

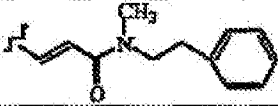
Таблиця 4:



Спол. №	Прикл. №	R ³	R ⁴	Фізичні дані точка пл. °C / (MH ⁺)*
25	B6c	-CH=CH-CN	H	т.п. 256 °C
99	B3	-CH2-CN	H	т.п. 184 °C
100	B4b	-CH2-N(CH2-CH3)2	H	т.п. 172 °C
102	B13	-CH2-CH2-CN	H	т.п. 224 °C
101	B4b	-CH2-N(CH3)-CH2-CH2-CN	CH3	т.п. 196 °C
26	B14	-CH=CH-CN	H	т.п. 195 °C
169	B9Bd	-C(=O)-N(CH2-CH3)2	H	т.п. 172 °C
170	B4b	-CH2-N(CH3)-CH2-CN	H	

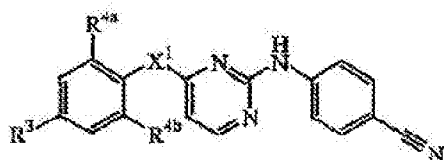
171	B4b		H	(398)
172	B2a		H	т.п. 158 °C
173	B4b	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	т.п. 196 °C
174	B4b	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{N}-\text{CN}$	H	т.п. 254 °C
175	B14	2-фураніл	CH_3	т.п. 178 °C
118	B9Db		H	164 °C
176	B14		CH_3	т.п. 188 °C
177	B9Aa	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{Br}$	H	(Z), т.п. 169 °C
110	B9Ac	$-\text{CH}=\text{C}(\text{F})-\text{CN}$	H	(E), т.п. 254 °C
178	B6b	$-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CN}$	H	(Z)
179	B6b	$-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CN}$	H	(E)
180	B9Bb		H	(E)
181	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{циклопропіл}$	H	(E) (426)
182	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	(E) (427)
183	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$	H	(E) (458)
184	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	(E) (442)
185	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	(E) (439)
186	B9Bc		H	(E) (468)
187	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	(E) (471)
188	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	(E) (472)
189	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	(E) (414)
190	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$	H	(E) (444)
191	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	(E) (428)
192	B4b		H	(E) (491)
193	B4b		H	(E) (444)
194	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	(E) (439)
195	B4b		H	(E) (483)
196	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3)_2$	H	(E) (488)
197	B4b		H	(E) (476)
198	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	(E) (428)

199	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$	H	(E) (485)
200	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)-\text{CH}_3$	H	(E) (414)
201	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$	H	(E) (456)
202	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	(E) (442)
203	B4b		H	(E) (438)
204	B4b		H	(E) (442)
205	B4b		H	(E) (455)
206	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{бензил})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	(E) (533)
207	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	(E) (457)
208	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{ізопропіл})_2$	H	(E) (456)
121	B9Bb	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$	H	(E)
209	B9Bb		H	(E), т.п. 116 °C
210	B9Bb		H	(E), т.п. 254 °C
211	B9Bb	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	H	(E), т.п. 222 °C
212	B9Ba	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	(E), т.п. 198 °C
213	B6c	$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CN}$	H	(E)
214	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	(E), т.п. 204 °C
215	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	(E), т.п. 211 °C
216	B9Bc		H	(E), т.п. 246 °C
217	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$	H	(E), т.п. 226 °C
218	B9Bc		H	(E), т.п. 196 °C
219	B9Ba	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	(E), т.п. 225 °C
220	B9E	$-\text{CH}=\text{C}(\text{CN})-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	(Z), т.п. 195 °C
109	B9Ab	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{Cl}$	H	(E), т.п. 200 °C
108	B9Ab	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{Cl}$	H	(Z), т.п. 165 °C
221	B9Ba	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_3$	H	(E), т.п. 260 °C
222	B9Bb	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3)_2$	H	(E), т.п. 158 °C
223	B9Bb		H	(E), т.п. 208 °C

224	B9Bb		H	(E), т.п. 208 °C
113	B9Bb	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	(E), т.п. 212 °C
225	B4b	-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₂ -CN) ₂	H	т.п. 154 °C
226	B2a	2-фураніл	H	т.п. 162 °C

*(МН⁺) визначає масу протонованої сполуки; її визначали за допомогою спектрометра MicroMass, оснащеного електронопроменевим зондом з чотирьохполосним аналізатором.

Таблиця 5:



Спол. №	Прикл. №	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	X ¹	Фізичні дані точка пл. °
227	B13	-CH ₂ -CH ₂ -CN	CH ₃	H	-NH	т.п. 186 °C
228	B4b	-CH-N(CH ₃)-CH ₂ -CN	CH ₃	H	-NH	т.п. 138 °C
229	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	H	-NH	т.п. 190 °C
230	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	H	-O-	(E), т.п. 254 °C
231	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	H	-O-	т.п. 150 °C
232	B6c	-C(CH ₃)=CH-CN	CH ₃	H	-O-	(E), т.п. 234 °C
105	B4d	-CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₃	CH ₃	H	-O-	т.п. 140 °C
233	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	Cl	-NH	т.п. 214 °C
234	B13	-CH ₂ -CH ₂ -CN	CH ₃	H	-O-	т.п. 199 °C
235	B13	-CH(CH ₃)-CH ₂ -CN	CH ₃	H	-O-	т.п. 195 °C
236	B13	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CN	CH ₃	H	-O-	т.п. 161 °C
237	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	H	-NH	(E), т.п. > 264 °C
238	B3	-CH ₂ -CN	CH ₃	Cl	-NH	т.п. 184 °C
239	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	2-фураніл	-NH	(E), т.п. 175 °C
119	B9E	-CH=C(CN)-CH ₂ -CN	CH ₃	2-фураніл	-NH	
240	B9F		CH ₃	Cl	-NH	т.п. 248 °C Z/E=50/50
241	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CN	CH ₃	Br	-NH	т.п. 148 °C
242	B1	-CH=CH-CN	H	ізопроніл	-NH	(E) 30% - (Z) 70%
243	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CN	CH ₃	Cl	-NH	т.п. 85 °C

244	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	Br	-NH	(E), т.п. 270 °C
245	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	-OCH ₃	-NH	(E), т.п. 258 °C
246	B6b	-C(CH ₃)=C(CH ₃)-CN	CH ₃	H	-O-	(E), т.п. 214 °C
247	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	Br	-NH	т.п. 212 °C
248	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	Br	-NH	(E), т.п. 250 °C
249	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	-OCH ₃	-NH	т.п. 166 °C
250	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	Br	-NH	т.п. 186 °C
251	B13	-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	-OCH ₃	-NH	т.п. 228 °C
252	B4c	-CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	Cl	-NH	т.п. 168 °C
133	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	Cl	-NH	(E), т.п. 258 °C

С. Фармакологічний приклад

Фармакологічну активність даних сполук досліджували з використанням наступного тесту.

Швидку, чутливу й автоматизовану процедуру аналізу використовували для оцінки *in vitro* анти-ВІЛ агентів. Трансформована ВІЛ-1 Т4-клітинна лінія, MT-4, про яку було показано раніше (Koyanagi et al., Int. J. Cancer, 36, 445-451, 1985), що вона є високо чутливою та пристосованою до інфікування ВІЛ, служила клітинною лінією - мішенню. Інгібування цитопатичного ефекту, індукованого ВІЛ, використовували як кінцеву точку. Життєздатність, як ВІЛ-, так і фальшиво-інфікованих клітин оцінювали спектрофотометрично за допомогою відновлення *in situ* броміду 3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифенілтетразолію (МТТ). 50% цитотоксичну концентрацію (ЦК₅₀ в М) визначали як концентрацію сполуки, що зменшує оптичну густину фальшиво-інфікованого контрольного зразка на 50%. Відсоток захисту, що досягається сполуками у ВІЛ-інфікованих клітинах, розраховували за наступною формулою:

$$\frac{(\bar{A}_{\text{ВІЛ}} - (\bar{A}_{\text{ВІЛ}})_{\text{АЕ}})}{(\bar{A}_{\text{ВІЛ}})_{\text{АЕ}} - (\bar{A}_{\text{ВІЛ}})_{\text{АЕ}}}$$

виражений у відсотках,

де (ОГ_Т)_{ВІЛ} є оптичною густиною, яку вимірюють при заданій концентрації тестової сполуки в клітинах, інфікованих ВІЛ; (ОГ_Т)_{ВІЛ} є оптичною густиною, яку вимірюють для контрольних необроблених ВІЛ-інфікованих клітин; (ОГ_С)_{фальш} є оптичною густиною, яку вимірюють для контрольних необроблених фальшиво-інфікованих клітин; всі значення оптичної густини визначали при 540нм. Дозу, що сприяє 50% захисту відповідно до вищевказаної формули, визначали як 50% інгібуючу концентрацію (ІК₅₀ у М). Співвідношення ЦК₅₀ до ІК₅₀ визначали як індекс чутливості (ІЧ).

В таблиці 6 наведено значення pІК₅₀ (-logІК₅₀), pЦК₅₀ (-logІЦК₅₀) та pІЧ (pЦК₅₀-pІК₅₀) для сполук формули (І). Наприклад, сполука зі значенням ІК₅₀ 10⁻⁹М, тобто pІК₅₀=9 та значення ЦК₅₀ 10⁻⁵М, тобто pЦК₅₀=5, має ІЧ 10⁻⁵М/10⁻⁹М, тобто pІЧ 5-9=-4.

Таблиця 6

Спол.№	pK ₅₀ (М)	pЦК ₅₀ (М)	pГЧ
21	8,4	4,9	-3,5
3	8,4	5,5	-2,9
1	9,4	5,0	-4,4
34	8,0	4,8	-3,2
19	8,4	4,8	-3,6
45	8,7	5,0	-3,8
49	8,0	4,8	-3,2
70	8,1	4,8	-3,3
75	9,0	5,0	-4,0
78	8,4	4,9	-3,5
79	8,0	5,3	-2,7
84	9,0	4,5	-4,5
18	8,8	4,9	-4,0
25	9	4	-5
24	9,1	5,7	-3,4
81	9,1	5,6	-3,5
11	9,2	5,7	-3,5
10	9,2	6,3	-2,9
174	8,8	5,3	-3,5
227	9,5	<4,0	<-5,5
144	8,6	6,4	-2,2
229	8,8	<4,0	<-4,8
118	8,4	4,1	<-4,1
177	8,3	<4,0	<-4,3
106	7,7	5,2	-2,5
145	8,7	5,3	-3,4

147	9,4	5,7	-3,7
148	8,8	4,9	-3,9
230	9,2	<4,0	<-5,2
231	9,2	<4,0	<-5,2
232	8,4	<4,0	<-4,4
105	7,2	<4,0	<-3,2
110	8,6	4,3	-4,3
233	9,3	5,7	-3,6
234	8,7	<4,0	<-4,7
235	9,3	<4,0	<-5,3
236	8,8	<4,0	<-4,8
149	9,1	5,3	-3,8
150	8,8	4,8	-4,0
237	8,9	<4,0	<-4,9
151	9,1	5,5	-3,6
152	9,1	4,8	-4,3
178	8,8	5,7	-3,1
179	8,9	<4,0	<-4,9
153	9,2	6,3	-2,9
124	8,5	4,7	-3,8
238	9,5	5,6	-3,9
112	9,1	4,9	-4,2
244	9,2	4	-5,2
209	8,6	4,9	-3,7
210	8,3	4,8	-3,5
155	8,8	6,3	-2,5
156	7,7	5,1	-2,6
158	8	5,5	-2,5
212	9,1	5	-4,1
114	8,6	5,1	-3,5
213	9	4,8	-4,2
214	8,6	5,1	-3,5
215	9,1	5,5	-3,6

216	8,2	5	-3,6
219	9,1	5	-4,1
245	8,8	4	-4,8
146	8,4	5,4	-3
247	9,2	6,2	-3
248	9,3	5,7	-3,5
249	8,5	4	-4,5
42	9	6,3	-2,7
251	8,9	5	-3,9
133	9,2	4	-5,2
9	8,8	4,8	-4
239	8,9	5	-3,9
241	9,4	5,3	-4,1
126	8,4	4,9	-3,5

Композиції за даним винаходом можуть, крім того, містити органічний полімер.

Перенасичений розчин лікарської сполуки, утворений з компонентів композиції під впливом води, як зазначено вище, може бути стабілізований дією, що підсилює в'язкість, органічного полімеру. Присутність органічного полімеру буде перешкоджати осадженню лікарської сполуки, тому що мікрооточення стає більш розведеним при більшому надходженні води.

Органічний полімер, який використовують в композиціях за винаходом, може бути будь-яким з фізіологічно прийнятних водорозчинних синтетичних, напівсинтетичних або несинтетичних органічних полімерів.

Таким чином, наприклад, полімер може бути натуральним полімером, таким як полісахарид або поліпептид або їх похідне, або синтетичним полімером, таким як поліалкіленоксид (наприклад ПЕГ), поліакрилат, полівінілпіролідон, та ін. Змішані полімери, наприклад блоккополімери та глікопептиди, звичайно, можуть бути використані.

Так як вважають, що ефект органічного полімеру є результатом збільшення в'язкості, що служить для стабілізації перенасичених розчинів лікарської сполуки при розчиненні композиції за винаходом, полімер звичайно має молекулярну масу в діапазоні від 500 Да до 2 МДа, та звичайно має структурну в'язкість від 1 до 100 мПа.с при знаходженні в 2% водному розчині при 20°C. Наприклад, водорозчинний полімер може бути обраний із групи, що включає

- алкілцелюлози, такі як метилцелюлоза,
- гідроксіалкілцелюлози, такі як гідроксиметилцелюлоза, гідроксіетилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза та гідроксибутилцелюлоза,
- гідроксіалкілалкілцелюлози, такі як гідроксіетилметилцелюлоза та гідроксипропілметилцелюлоза,
- карбоксіалкілцелюлози, такі як карбоксиметилцелюлоза,
- солі лужних металів карбоксіалкілцелюлоз, такі як карбоксиметилметилцелюлоза натрію,
- карбоксіалкілалкілцелюлози, такі як карбоксиметилетилцелюлоза,
- складні ефіри карбоксіалкілцелюлози,
- крохмалі,
- пектини, такі як карбоксиметиламілопектин натрію,
- похідні хітину, такі як хитозан,
- гепарини та гепариноїди,
- полісахариди, такі як альгінова кислота та її солі лужних металів та амонію, карагенани, галактоманани, трагакант, агар-агар, гуміарабік, гуарова камедь та ксантанова камедь,
- поліакрилові кислоти та їх солі,
- поліметакрилові кислоти та їх солі, кополімери метакрилатів,
- полівінілові спирти,
- полівінілпіролідон, кополімери полівінілпіролідону з вінілацетатом,
- поліалкіленоксиди, такі як поліетиленоксид та поліпропіленоксид та кополімери етиленоксиду та пропіленоксиду, наприклад полоксамери та полоксаміни.

Неперераховані полімери, що є фармацевтично прийнятними та мають відповідні фізико-хімічні властивості, як визначено в даному описі вище, є також підходящими для одержання композицій відповідно до даного винаходу.

Переважно органічним полімером є ефір целюлози, наприклад метилцелюлози, гідроксіетилметилцелюлози або гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ), наприклад Methocel™ (доступний від Colorcon, England) такий як Methocel™ A, Methocel™ E, Methocel™ F, Methocel™ K, Methocel™ J або Methocel™ HB або Metolose™, такі як Metolose™ SM, Metolose™ SH або Metolose™ SE. Особливо переважно органічний полімер є гідроксипропілметилцелюлозою, наприклад з 5 видів Methocel™ E до 15000 видів

Methocel™ K15M.

Навіть дуже маленькі кількості органічного полімеру допомагають досягти корисного ефекту в композиціях за винаходом. Отже, в композиціях за винаходом органічний полімер може звичайно бути присутнім в кількості від 0,05 до 35% за масою, переважно від 0,1 до 20%, більш переважно від 0,5 до 15%, та найбільше переважно від 2 до 11% за масою (щодо загальної маси лікарської сполуки, кислоти або основи, поверхнево-активної речовини та органічного полімеру). Вміст та ступінь в'язкості органічного полімеру впливають на профіль розчинення лікарської сполуки в композиціях за винаходом, зі збільшеним вмістом органічного полімеру та/або збільшеним ступенем в'язкості (наприклад, 15000мПа.с замість 5мПа.с (значення мПа.с у 2% водному розчині при 20°C) обидва сприяють уповільненню розчинення лікарської сполуки). Відповідно вибір природи та кількості органічного полімеру буде звичайно залежати від профілю розчинення, що є бажаним. Наприклад, композиція, що забезпечує уповільнене вивільнення лікарського засобу, буде включати водорозчинний полімер, що має структурну в'язкість більше 1000мПа.с при розчиненні в 2% водному розчині при 20°C.

Таким чином, композиції відповідно до винаходу можуть бути виготовлені таким чином, щоб забезпечувати визначений сприятливий профіль розчинення лікарського засобу. Наприклад, розчинення може бути досить швидким для забезпечення, по суті, повної доступності лікарської сполуки для біологічного поглинання (наприклад, з порожнини рота, носа, шлунка або піхви), ще досить повільним для забезпечення більш тривалого профілю споживання в плазмі, наприклад, уникаючи повторного осадження лікарського засобу перед досягненням композицією шлунка.

Як переважний варіант втілення, винахід забезпечує фармацевтичну композицію, що включає основну лікарську сполуку, поверхнево-активну речовину, фізіологічно прийнятну кислоту та необов'язково органічний полімер, яка відрізняється тим, що на 5, 15 та 45 хвилин після додавання кількості зазначеної композиції, що містить 100мг зазначеної лікарської сполуки до 600мл 0,1N соляної кислоти при 37°C, від 7 до 25 (переважно від 10 до 20, особливо від 12 до 18) %, від 45 до 70 (переважно від 50 до 65, особливо від 54 до 63) % та, щонайменше, 96 (переважно, щонайменше, 97, особливо, щонайменше, 98) % відповідно зазначеної лікарської сполуки знаходиться в розчині зазначеної соляної кислоти. Такі розрахунки відносяться до досліджень розчинення *in vitro*, які проведені відповідно до монографії USP 23, <711> Dissolution, pp.1791-1793.

Наприклад, при визначенні профілів розчинення, встановленого вище, композицію поміщають без покриття оболонкою або зі швидкорозчинною оболонкою (наприклад, оболонкою з желатинової капсули) у 0,1N HCl (або інше відповідне середовище) та суміш перемішують з використанням методу USP з лопаттю, прилад 2, при швидкості 50 або 100об./хв.

Композиції за винаходом можуть при бажанні бути водними, але звичайно є переважно, по суті, безводними, що наприклад містять до 3% за масою, переважно менше, ніж 1% за масою води, та найбільше переважно менше, ніж 0,5%, але можуть бути змішані з водою безпосередньо перед введенням або можуть бути покриті оболонкою та дисперговані у водному середовищі таким чином, що оболонка руйнується тільки після введення. Вважають, що такі водні композиції входять в межі винаходу.

В залежності від вибору компонентів, композиції за винаходом можуть бути рідкими, твердими або напівтвердими, наприклад, гелеподібними. Переважно композиції є не вільносіпучими при температурі навколишнього середовища (наприклад, 21°C), інші, ніж вільно сіпучі частки. Отже, композиції при температурі навколишнього середовища є переважно твердими або напівтвердими або, менш переважно, високов'язкими рідинами.

В композиціях за винаходом лікарська сполука, поверхнево-активна речовина, кислота, або відповідно основа та необов'язково органічний полімер є тісно змішаними.

Отже, коли композиція є сіпучою, кислота (основа), лікарська сполука, поверхнево-активна речовина та необов'язково органічний полімер є змішаними з частками (наприклад, на молекулярному рівні; це може бути досягнуто шляхом видалення розчинника з розчину таких компонентів, що призводить до утворення твердої або напівтвердої дисперсії). Гранульовані суміші, де окремі частки не містять всі три або необов'язково чотири компоненти, або ядра одного або більше компонентів, покриті іншими компонентами, не є переважними. Таке тісне змішування є важливим, тому що ефекти компонентів є комплементарними на мікроскопічному рівні під час розчинення композицій за винаходом, як пояснювалося в даному описі вище.

Переважно, всі компоненти є диспергованими так, щоб утворювати систему, що є хімічно та фізично однорідною або цілком гомогенною, або складається з однієї фази, що визначається термодинамікою; така дисперсія буде називатися термопластичною фазою або системою нижче в даному описі. Компоненти термопластичної системи є легко біодоступними в організмах, в які їх вводять. Ця перевага може можливо бути пояснена легкістю, з якою зазначена термопластична система може утворювати рідкі розчини при контакті з рідинами тіла, такими як шлунковий сік. Простота розчинення може бути обумовлена, щонайменше, частково тим фактом, що енергія, необхідна для розчинення компонентів з термопластичної системи, є меншою, ніж така, що необхідна для розчинення компонентів із кристалічної або мікрокристалічної твердої фази.

Термін "тверда дисперсія", що використовується в даному описі вище, визначає систему у твердому стані (на противагу рідкому або газоподібному стану), яка містить компоненти даних композицій, де один компонент диспергований більш-менш рівномірно серед інших компонентів (компоненти можуть включати додаткові фармацевтично прийнятні рецептурні агенти, звичайно відомі з рівня техніки, такі як пластифікатори, консерванти та подібні). Коли зазначена дисперсія компонентів є такою, що система є хімічно та фізично однорідною або гомогенною в цілому або складається з однієї фази, як визначено в термодинаміці, така тверда дисперсія називається "твердий розчин". Тверді розчини є переважними фізичними системами, тому що їх компоненти є звичайно легко біодоступними для організмів, яким їх вводять. Така перевага, можливо, може бути пояснено простою, з якою зазначені тверді розчини можуть утворювати рідкі розчини при контакті з рідким середовищем, таким як шлунково-кишкові соки. Легкість розчинення може бути

обумовлена, щонайменше, частково, тим фактом, що енергія, необхідна для розчинення компонентів із твердого розчину, є меншою, ніж така, що необхідна для розчинення компонентів із кристалічної або мікрокристалічної твердої фази.

Термін "тверда дисперсія" також включає дисперсії, що є менш гомогенними в цілому, ніж тверді розчини. Такі дисперсії не є хімічно та фізично однорідними в цілому або включають більше, ніж одну фазу. Наприклад, термін "тверда дисперсія" також відноситься до системи, що має домени або невеликі ділянки, де аморфна, мікрокристалічна або кристалічна лікарська сполука та/або аморфна, мікрокристалічна або кристалічна поверхнево-активна речовина, та/або аморфна, мікрокристалічна або кристалічна кислота або необов'язково аморфний, мікрокристалічний або кристалічний полімер є диспергованими більш-менш рівномірно в іншій фазі, що включає твердий розчин, який містить лікарську сполуку, поверхнево-активну речовину, кислоту (основу) та необов'язково полімер. Зазначені домени є ділянками в твердій дисперсії, чітко відзначеними деякими фізичними особливостями, невеликими за розміром та рівномірно і випадково розподіленими по всій твердій дисперсії.

Композиції за винаходом можуть бути отримані шляхом створення тісної суміші лікарської сполуки, поверхнево-активної речовини, кислоти (основи) та необов'язково органічного полімеру. Це може бути досягнуте найбільше безпосередньо шляхом розчинення таких компонентів в їх рідкому розчиннику та наступному видаленні розчинника. Отже, як видно з наступного аспекту, винахід забезпечує спосіб для одержання фармацевтичної композиції, зазначений спосіб включає: розчинення лікарської сполуки, поверхнево-активної речовини, фізіологічно прийнятної водорозчинної кислоти (основи) та необов'язково фізіологічно прийнятної водорозчинного органічного полімеру в розчиннику; видалення розчинника з отриманого розчину; необов'язкове перетворення отриманого продукту в бажану форму; та необов'язкове покриття отриманого продукту фізіологічно прийнятним матеріалом оболонки.

Як альтернатива, коли компоненти композиції є термостабільними, тоді тісна суміш зазначених компонентів також може бути отримана шляхом їх спільного плавлення. Таким чином, даний винахід також забезпечує спосіб одержання даної фармацевтичної композиції, зазначений спосіб включає спільне плавлення лікарської сполуки, поверхнево-активної речовини, фізіологічно прийнятної водорозчинної кислоти (основи) та необов'язково фізіологічно прийнятної водорозчинного органічного полімеру; та необов'язкове перетворення отриманого продукту в бажану форму; та необов'язкове покриття отриманого продукту фізіологічно прийнятним матеріалом для покриття оболонкою.

Зокрема вищеописані процеси можуть бути проведені з використанням однієї з наступних методик:

a) розпилювальне сушіння:

Компоненти даних композицій можуть бути розчинені в підходящому розчиннику, та, таким чином, отриманий розчин може бути розпилений сушінням для одержання порошку. Порошок може бути оброблений далі в, наприклад, таблетки або заповнений у капсули.

b) Сублімаційне сушіння:

Компоненти даної композиції можуть бути розчинені в підходящому розчиннику, та отриманий таким чином розчин потім може бути висушений сублімацією з метою одержання порошку, що далі може бути перетворений, наприклад, у таблетки або заповнений у капсули. Як альтернатива, розчин також може бути висушений сублімацією безпосередньо в підходящій формі, зазначена підходяща форма містить кінцеву блістерну упаковку.

c) Методика надкритичної рідини (НКР):

Компоненти даних композицій можуть бути розчинені в стислій рідині, зокрема надкритичній рідині (тобто будь-яка речовина вище її критичної температури та критичного тиску, зазначена надкритична рідина має і газо-, і рідиноподібні властивості) (в цьому випадку НКР розглядається як розчинник; для цього роблять посилання на RESS (Rapid Expansion of Supercritical Solutions) або PGSS (particles from Gas Saturated Solutions)) з наступним видаленням НКР (наприклад, декомпресією) та, таким чином, одержують порошок, що далі може бути перероблений, наприклад, у таблетки або заповнений у капсули. Методика надкритичної рідини також може бути застосована, коли НКР розглядають як анти-розчинник (для цього посилання роблять на GAS (Gas Anti Solvent), SEDS (Solution Enhanced Dispersion by Supercritical fluids), ASES (Aerosol Solvent Extraction System), SAS (Supercritical Anti Solvent) або PCA (Precipitation with Compressed Antisolvent)). В такому випадку, компоненти композиції є розчиненими у відповідному розчиннику та НКР використовується для посилення випарювання розчинника, таким чином даючи порошок, що далі може бути перероблений, як описано вище.

d) Покриття оболонкою носія:

Компоненти даних композицій можуть бути розчинені в підходящому розчиннику, та отриманий розчин може бути накладений оболонкою, розпилений, гранульований на підходящий носій з наступним випарюванням розчинника. Відповідні носії, що можуть бути використані, залежать від використовуваної методики, наприклад, мікрокристалічна целюлоза може бути використана, коли гранулювання є передбаченим і тоді відповідним апаратом є, наприклад, апарат псевдозрідженного шару або димлячий SiO_2 можуть бути використані для формування гранулятів, та це може бути досягнуте в, наприклад, грануляторі високого зсуву, або носій може бути інертним ядром, наприклад, кульками цукру, на які розчин компонентів даної композиції може бути розпилений. Випарювання розчинника може бути досягнуте шляхом, наприклад, сушіння при підвищеній температурі та/або у вакуумі, або застосовуючи мікрохвилі.

e) Спільне плавлення:

Коли компоненти композиції є термостабільними, вони можуть бути фізично змішані, розплавлені та змішані знову. Розплавлена суміш потім може безпосередньо бути перетворена в бажані форми (каландрування; лиття під тиском) наприклад, розплав може бути безпосередньо заповнений або відлитий в кінцеву блістерну упаковку або може бути заповнений або відлитий у бажані форми або може бути безпосередньо заповнений або відлитий в капсулу, з наступним охолодженням. Розплавленій суміші також спочатку може бути дозволено охолонути, та потім вона може бути далі оброблена, наприклад, шляхом

подрібнювання в порошок та пресування в таблетки або заповнення в капсули. Спільне плавлення компонентів даної композиції може бути проведено простим нагріванням фізичної суміші або шляхом екструзії розплаву. В останньому випадку, компоненти є фізично змішаними та подаються в екструзійну машину з гарячою платформою, у якій суміш нагрівають, розплавляють та змішують з наступним формуванням розплавленого екструдата, як описано вище, наприклад, шляхом лиття під тиском, або розплавлений екструдат може бути охолоджений з наступним перемелюванням в порошок, що може надалі бути перетворений в таблетку або який може бути заповнений у капсулу.

Як альтернатива, розплав також може бути гранульований (гранулювання розплаву; гранулятор великого зсуву), розпилений або покритий оболонкою на підходящий носій (для цього роблять посилання на пункт d)). У випадку гранулювання розплаву, плавлення може проводитися в екструзійній машині розплаву, де носій додають під час процесу екструзії й отриманий екструдат може бути перетворений, як описано вище. У випадку, якщо носій є підходящою допоміжною речовиною, що дозволяє сферонізацію, отриманий екструдат може бути сферонізований, наприклад, з використанням *marumarizer*.

f) Екструзія

Компоненти композиції можуть бути змішані та подані в екструзійну машину, наприклад за допомогою дозатора сухого порошку, та розчинник, що необов'язково містить поверхнево-активну речовину, може бути доданий в екструзійну машину, наприклад, через впускний отвір. Розчинник випарюють, поки суміш все ще знаходиться в екструзійній машині. Після екструзії екструдат формують (каландруванням).

Як альтернатива, розчин, що містить компоненти за винаходом, може подаватися в екструзійну машину, розчинник випарюють, поки продукт все ще знаходиться в екструзійній машині та, нарешті, екструдат формують.

Як альтернатива, розчин компонентів композиції може бути гранульований на підходящий носій, наприклад, мікрокристалічну целюлозу, та вологий порошок пресують. Отриманий екструдат потім сферонізують, наприклад, з використанням *marumarizer*, після чого отримані кульки сушать для видалення розчинника. Кульки можуть бути безпосередньо заповнені в капсули, або вони можуть далі бути перетворені в таблетки.

Переважаю, дані композиції одержують екструзією, як описано в пункті f) вище. Фахівець здатний визначити відповідні стадії та параметри процесу для проведення екструзії композиції, що включає розчинник, де розчинник випарюють в екструзійній машині. Для цього роблять посилання на, наприклад WO98/10752.

Розчинником, що використовується в способах, описаних вище, є переважно фізіологічно прийнятна речовина, відповідно органічний розчинник, такий як C₁₋₆алканол (наприклад, етанол), ацетон, N,N-диметилформамід, лінійний або циклічний ефір (наприклад, діетиловий ефір, диметиловий ефір або тетрагідрофуран), циклогексан, диметилсульфоксид, та ін., або суміш розчинників, що також може містити воду. Для кислоти з високою температурою плавлення, розчинники або суміші розчинників, що мають високі температури кипіння, можуть звичайно бути використані; звичайно, однак, температура кипіння розчинника або системи розчинників складає не більше, ніж близько 100°C. Такі розчинники можуть бути використані ефективно в одержанні композицій за винаходом, та рівень залишкового розчинника буде мінімальним. Розчинник може звичайно бути вилучений випарюванням, наприклад, при зниженому тиску, та так як це може залишати деякий залишок розчинника (наприклад, до 3% за масою) є особливо бажаним використовувати розчинник, такий як етанол (або суміш етанол-вода), що є припустимою фармацевтичною допоміжною речовиною.

Як описано вище, надкритичні рідини також можуть бути використані. Підходящими НКР є, наприклад, CO₂, N₂O, N₂, алкани з коротким ланцюгом, такі як, наприклад, метан, етан та подібні.

Якщо лікарська сполука є нерозчинною або погано розчинною у розчиннику, що вибрано, процес за винаходом може включати дисперсію мікрочасток (наприклад, наночасток, що мають розмір часток від 1 до 100nm) лікарської сполуки в розчиннику, замість повного розчинення лікарської сполуки. Якщо роблять так, є бажаним, щоб частки лікарської сполуки були настільки маленькими, наскільки можливо. Наночастки нерозчинних сполук можуть бути, наприклад, отримані різними методиками осадження або подрібненням з фізіологічно прийнятними неорганічними кульками, наприклад, двоокису цирконію (EP-0,499,299).

Видалення розчинника може бути переважно повним або воно може бути неповним, у першому випадку для одержання твердої речовини або гелеподібної твердої речовини або напівтвердої речовини, та в останньому випадку для одержання в'язкої рідини, що, наприклад, може бути заповнена в капсули.

Загалом, найбільш повне видалення розчинника буде переважним, тому що отриманий продукт потім легко може бути сформований. Як вже зазначено вище, формування може бути здійснено розпилювальним сушінням розчину (для одержання продукту у формі часток), випарюванням розчинника з розчину, розміщеного у формах, литтям (наприклад, литтям під тиском), екструзією та подібним. Як вже зазначено, продукт може бути сформований, коли він є гарячим, та йому може бути дозволено затвердіти при охолодженні. Сформований продукт може бути подібним чином представлений у формі плівки або листа шляхом випарювання або виливання гарячої маси на планшет та випарювання розчинника.

В одному переважному варіанті втілення винаходу продукт формують шляхом заповнення в (наприклад вливанням або екструзією або введенням) оболонки капсул, наприклад з желатину.

Альтернативним способом одержання композицій за винаходом є одержання дисперсії лікарської сполуки, поверхнево-активної речовини та кислоти (основи), як описано вище, та змішування в такий спосіб отриманого продукту фізично з органічним полімером.

Ще одним альтернативним способом одержання даних композицій є одержання дисперсії лікарської сполуки, кислоти (основи) та необов'язково органічного полімеру шляхом розчинення їх у розчиннику з наступним видаленням розчинника та послідовним змішуванням продукту, отриманого таким чином, з поверхнево-активною речовиною необов'язково при підвищеній температурі.

Необхідно усвідомлювати, що для вищеписаних способів фахівець здатний визначати найбільш сприятливі параметри та найбільш відповідне устаткування. Також добре відомо фахівцю, що розмір часток,

гранулометричний розподіл, кристалічність та структура отриманих порошків відповідно до способів, описаних вище, можуть бути пристосовані до специфічних вимог шляхом відповідної установки параметрів процесу, таких як, наприклад, температура, розмір та форма форсунки, додавання газу у випадку процесів розпилення.

Композиції за даним винаходом можуть бути рецептовані в підходящі лікарські форми.

Таким чином, даний винахід також забезпечує фармацевтичні лікарські форми, що включають терапевтично ефективну кількість композиції, як описано в даному описі вище.

Наприклад, якщо лікарський засіб призначений для доставки в стандартній капсулі (наприклад, з 900мг місткості для скляної термопластичної системи, як описано в даному винаході, та бажана доза лікарського засобу складає 100мг/капсулу), тоді кількості та природа інших компонентів композиції можуть бути обрані для одержання бажаного профілю розчинення лікарського засобу - загалом, тільки невелика кількість органічного полімеру, наприклад від 20 до 50мг, може бути необхідною, та баланс може бути отриманий з кислоти (основи) та поверхнево-активної речовини зі співвідношенням кислоти до поверхнево-активної речовини, встановленим відповідно до необхідного профілю розчинення, наприклад, від 200 до 400мг поверхнево-активної речовини та від 450 до 650мг кислоти (основи).

Крім лікарської сполуки, органічного полімеру, кислоти (основи) та поверхнево-активної речовини, композиції за винаходом можуть містити інші звичайні фармацевтичні допоміжні речовини, наприклад ароматизатори, барвники, антиоксиданти, наповнювачи, гліданти, змачуючі агенти, жири, воски, глазуруючі засоби, диспергуючі добавки, (наприклад, де композиція, покрита оболонкою, яка стійка до шлункового соку та диспергована у вигляді часток у суспензійній рідині, такий як вода або сироп) та ін. Переважно такі компоненти, коли знаходяться в тісній суміші з лікарською сполукою, складають тільки мінімальну частину композиції, наприклад від 0,01 до 10% за масою (стосовно загальної маси кислоти (основи), поверхнево-активної речовини, лікарської сполуки та необов'язково органічного полімеру). Однак, коли композиція за винаходом є інкапсульованою або розміщеною в носії (наприклад, рідині або твердій або напівтвердій матриці), наступні компоненти не в тісній суміші з лікарською сполукою (наприклад, оболонкові або інкапсулюючі речовини, дисперсійне середовище й ін.) можуть, звичайно, складати другорядну або велику частину, наприклад від 5 до 95% за масою всієї композиції.

Продукт може бути гігроскопічним та, отже, може бути "клейким" при дотику рукою через його поглинання вологи зі шкіри. Відповідно, є особливо переважним для продукту бути забезпеченим захисною оболонкою для запобігання поглинання вологи під час обробки. Такі оболонки можуть, наприклад, приймати форму оболонки капсули (як описано вище), оболонки таблетки, захисної плівки або покриття на стрічці та вологостійких знімних обгортках. Оболонки таблеток можуть бути нанесені звичайним образом та можуть бути такими, що розчиняються в порожнині рота або шлунку (наприклад, оболонки з цукру або цукру/бджолиного воску), або як альтернатива, можуть бути полімерами, які стійкі до шлункового соку (такими як оболонки Eudragit™, стійкі до шлункового соку, вироблені Rohm GmbH), де є бажаним, щоб споживання лікарського засобу відбувалося в тонкому кишечнику. Захисні плівки або стрічки можуть, наприклад, використовуватися, коли продукт необхідно наносити місцево, наприклад, для поглинання через шкіру або ніготь пальця кисті або стопи. В такому випадку, шар композиції звичайно розташований між клейким верхнім захисним шаром та нижнім знімним шаром. Приклад форми для місцевого застосування для нанесення на нігті та прилягаючі тканини, наприклад, для лікування грибкової інфекції, показаний у US-A-5181914.

Дані композиції також можуть включати підходящі змачуючі агенти, такі як, наприклад, стеарилфумарат натрію, щоб уникнути приклеювання.

Коли продукт одержують у формі часток, наприклад, шляхом розпилювального сушіння, частки можуть бути поміщені у водонепроникні пристрої для введення (наприклад, спреї або пристрої, що дозують порошки, такі як інгалятори) для перорального, назального або місцевого введення часток. Як альтернатива, частки можуть бути поміщені в капсули або змішані з наповнювачами, такими як лактоза, крохмаль, мікрокристалічна целюлоза та їх суміші, та пресовані для утворення таблеток. В будь-якому випадку, частки можуть додатково бути поставлені однієї або більше оболонками, наприклад для забезпечення форм введення з відкладеним або тривалим вивільненням.

Звичайно, однак, є переважним формувати продукт в окремі дози та забезпечувати їх захисною оболонкою, наприклад для одержання стандартної лікарської форми капсули, покритою оболонкою таблетки або подушечки, покритою плівкою.

Композиції за винаходом можуть бути в будь-якій формі, звичайній для місцевого застосування або введення в порожнину тіла, що відкриваються назовні (наприклад, ніс, легені, рот, вухо, шлунок, пряма кишка або піхва). Типові форми введення включають пластири, таблетки, букальні таблетки, пастилки, вушні свічі, носові свічі, таблетки, покриті оболонкою, капсули, супозиторії, жувальну гумку, гелі, порошки, гранули, сиропи та дисперсії, хоча пластири та порошки та, особливо, капсули та таблетки, покриті оболонкою, є переважними. Доза лікарського засобу залежить від лікарської сполуки, а також від стану, що піддається лікуванню, та від виду та розміру суб'єкта, якого лікують.

Крім того, даний винахід включає фармацевтичну композицію або фармацевтичну лікарську форму, як описано в даному описі вище, для використання в способі профілактики, лікування або діагностики людського або нелюдського тваринного тіла.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції для використання у виробництві фармацевтичної лікарської форми для перорального введення ссавцю, що потребує такого лікування, яка відрізняється тим, що зазначена лікарська форма може вводитися в будь-яку годину дня, незалежно від споживання їжі зазначеним ссавцем.

Або, іншими словами, даний винахід також передбачає застосування фармацевтичної композиції, як описано вище, для виробництва фармацевтичної лікарської форми для перорального введення ссавцю, що потребує лікування, яке відрізняється тим, що зазначена лікарська форма може вводитися в будь-яку годину дня, незалежно від їжі, споживаної зазначеним ссавцем.

Даний винахід також відноситься до способу профілактики, лікування або діагностики людського або

нелюдського тваринного організму, що включає введення в зазначений організм терапевтично або діагностично ефективної дози фармацевтичної композиції відповідно до даного винаходу.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичної упаковки, що підходить для комерційного продажу, що містить контейнер, пероральну лікарську форму, як заявлено в будь-якому з пунктів формули винаходу 16-18, та асоційований із зазначеною упаковкою письмовий матеріал, що не обмежує щодо того, що лікарська форма може вводитися з або без їжі.

Далі винахід буде описано далі з посиланням на наступні необмежуючі приклади.

Приклад 1

Одержували наступні композиції відповідно до даного винаходу:

Композиція 1	
Цизаприд	114мг
Винна кислота	35,6мг
Lutrol™F68	457мг
Композиція 2	
Цизаприд	114мг
Винна кислота	10г
Lutrol™ F68	457мг

Одержання композиції I

114мг цизаприду та 457 Lutrol™ F68 розчиняли в 1,14г ацетону. Винну кислоту 35,6мг розчиняли в 1,90мл EtOH, та отриманий розчин додавали до розчину ацетону. Отриману суміш упарювали в вакуумі (ротапар) при температурі 85°C. Залишок подрібнювали та далі сушили у вакуумі при 80°C, потім подрібнювали.

Одержання композиції 2

Композицію 2 одержували аналогічно композиції 1, крім того, що 10г винної кислоти розчиняли в 53,3мл EtOH.

Профілі розчинення in vitro композицій 1 та 2 визначали шляхом приміщення такої кількості композиції 1 або 2, що містить 5,7мг цизаприду, в 10мл буферу USP pH6,8 (буфер USP pH6,8 одержували шляхом внесення 6,805г KH₂PO₄, 109,5мл 0,2Н розчину NaOH та 700мл дистильованої води в 1 літрову лабораторну склянку. Після повного розчинення при перемішуванні, отриману суміш доводили до обсягу 1 літр дистильованою водою у відповідному резервуарі при 37°C та шляхом вимірювання процентного вмісту розчиненого цизаприду як функції часу (перемішування проводили магнітною мішалкою та концентрацію розчиненого цизаприду вимірювали по УФ поглинанню).

Результати представлені в таблиці 7

Таблиця 7

Процентний вміст цизаприду в розчині

Час	Композиція 1	Композиція 2
0	0	0
5	1,68	98,15
30	1,51	98,33
60	1,47	98,15
120	1,45	98,24

Композиція 2 очевидно показала значно більш швидке розчинення in vitro у порівнянні з композицією 1. Отже, включення значної кількості кислоти в композицію приводить до підвищеної розчинності, таким чином лікарська сполука стає набагато більш легко біодоступною.

Приклад 2

Одержували желатинові капсули, що містять наступну композицію:

Композиція 3	
R103757*	100мг
Моногідрат лимонної кислоти	500мг
Cremophor RH 40	250мг
Methocel™ E5	50мг

R103757 відповідає (-)-[2S-[2α,4α(S)]]-4-[4-[4-[4-[(2-(4-хлорфеніл)-2-[(4-мегил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]метил]-1,3-діоксолан-4-іл]метокси]феніл]-1-піперазиніл]феніл]-2,4-дигідро-2-(1-метилпропіл)-3Н-1,2,4-триазол-3-ону

Вищевказану композицію одержували розчиненням 500мг R103757, 2,5г моногідрату лимонної кислоти, 250мг Methocel™ E5 та 1250мг Cremophor RH 40 у 2,5мл EtOH. Після повного розчинення, розчин виливали на тефлоновий планшет, що потім поміщали в сушильну піч протягом 2 годин при 80°C у вакуумі. Отриманий залишок зіскрібали та кількість, що відповідає 100мг R103757, заповнювали в желатинові капсули (розмір №0).

Профілі розчинення in vitro композиції 3 визначали розміщенням однієї капсули, що містить композицію 3, в 600мл 0,1Н HCl, що перемішується, при 37°C, та спостерігали (поглинання УФ) процентний вміст розчиненої лікарської сполуки в момент часу 0, 5, 15, 30, 45 та 60 хвилин (перемішування проводили з використанням способу USP з мішалкою, прилад 2, 100об./хв.).

Результати представлені в таблиці 8.

Таблиця 8

Композиція 3
Процентний вміст R103757 у розчині

Час	Зразок 1	Зразок 2
0	0	0
5	14,94	14,34
15	62,70	59,10
30	94,32	93,12
45	101,64	102,06
60	102,84	103,14

Приклад 3

Одержували желатинові капсули, що містять наступну композицію:

Композиція 4

R112625* 100мг

Моногідрат лимонної кислоти 325мг

Laureth 23 325мг

Methocel™ E5 25мг

*R112625 відповідає ацетаміду (+)-(транс)-4-[1-[3,5-біс(трифторометил)бензоїл]-2-(фенілметил)-4-піперидиніл]-N-(2,6-диметилфеніл)-1-піперазину

Вищевказану композицію одержували розчиненням 1г R112625, 3,25г моногідрату лимонної кислоти та 250мг Methocel™ E5 у 6мл EtOH при 70°C. Додавали 3,25г Laureth 23 до зазначеного розчину при подальшому перемішуванні. Після повного розчинення, розчин виливали на тефлоновий планшет, що потім поміщали в сушильну піч на 2 години при 80°C у вакуумі. Отриманий залишок зіскрібали та кількість, що відповідає 100мг R112625 заповнювали в желатинові капсули (розмір №0).

Профіль розчинення in vitro композиції 4 визначали відповідно до методики, описаної для композиції 3.

Результати представлені в таблиці 9.

Таблиця 9

Композиція 4
Процентний вміст R112625 у розчині

Час	Зразок 1
0	0
5	10,98
15	51,87
30	80,82
45	97,08
60	101,91

Приклад 4

Дослідження стабільності

Одержували желатинові капсули, що містять наступну композицію: Композиція 5

R112625* 100мг

Моногідрат лимонної кислоти 325мг

Cremophor RH40 325мг

Methocel™ E5 25мг

Композицію одержували аналогічно відповідно до методики, описаної в Прикладі 3.

Капсули, що містять композицію 5, зберігали протягом 1 місяця при кімнатній температурі.

Вимірювання розчинення проводили відповідно до способу, описаного вище для композиції 3.

Результати представлені в таблиці 10.

Таблиця 10

Композиція 5
Процентний вміст R112625 у розчині

Час	Тестування в момент часу 0	Тестування через 1 місяць при кімнатній температурі
0	0	0
5	9,26	9,75
15	43,74	44,16
30	78,13	80,22
45	92,64	99,09
60	101,64	102,39

Вищевказані результати підтверджують стабільність композицій за винаходом.

Приклад 5

Композиції з негайним вивільненням-уповільненим вивільненням

Одержували наступні композиції за даним винаходом:

Композиція 6

R165335* 50мг

Моногідрат лимонної кислоти 500мг

Cremophor RH 40 250мг

Композиція 7

R165335* 50мг

Моногідрат лимонної кислоти 500мг

Cremophor RH 40 250мг

Polyox™ WSR 303 30мг

Композиція 8

R165335* 50мг

Моногідрат лимонної кислоти 500мг

Cremophor RH 40 250мг

Polyox™ WSR 303 50мг

*R165335 відповідає 4-[[6-аміно-5-бром-2-[(4-ціанофеніл)аміно]-4-піримідиніл]окси]-3,5-диметилбензонітрилу.

Композицію 6 одержували розчиненням 5000мг R165335 у 150мл ацетону при 60°C з наступним додаванням 50г моногідрату лимонної кислоти при перемішуванні до повного розчинення. Послідовно до розчину додавали 25г Cremophor RH 40. Після повного розчинення, розчин виливали на тефлонові планшети, що потім поміщали в сушильну піч на 2 години при 80°C у вакуумі. Отриманий залишок зіскрібали. Композиції 7 та 8 одержували, починаючи з композиції 6, шляхом змішування відповідної кількості Polyox™ WSR 303 з відповідною кількістю композиції 6.

Профіль розчинення in vitro композицій 6, 7 та 8 визначали розміщенням такої кількості композицій 6, 7 або 8, що містить 50мг R165335, в коробку в 900мл 0,01N HCl, що перемішується, який містить 2,5% лаурилсульфату натрію, при 37°C та спостерігали (поглинання УФ) процентний вміст розчиненої лікарської сполуки в момент часу 0, 5, 15, 30, 45, 60 до 360 хвилин (перемішування проводили з використанням способу USP з коробкою, прилад 1, 100об./хв.).

Результати представлені в таблиці.

Таблиця 11

Композиція 5
Процентний вміст R165335 у розчині

Час	Композиція 6	Композиція 7	Композиція 8
0	0	0	0
5	22,86	8,42	4,12
15	65,88	20,03	7,45
30	95,82	35,96	12,17
45	100,18	47,89	16,67
60	100,70	58,24	24,07
75		69,65	29,52
90		78,24	35,25
105		84,73	40,61
120		90,35	47,00
150		101,01	56,28
180		101,90	65,30
240			79,29
300			93,45
360			100,70

З результатів, наведених в таблиці 11, може бути зроблено висновок, що швидкість розчинення композицій за винаходом може бути продовжена шляхом додавання органічного полімеру до композицій.

Композицію 6 також піддавали дослідженню стабільності. Композицію зберігали протягом 8 місяців при кімнатній температурі та потім визначали процентний вміст R165335 у композиції вискоефективною рідинною хроматографією. Після періоду збереження 8 місяців, композиція все ще містила 98,5% R165335, підтверджуючи стабільність лікарської сполуки в композиції.

Приклад 6

Дослідження in vivo

Одержували наступні композиції

Композиція 9

R165335 125мг

Моногідрат лимонної кислоти 492мг

Cremophor RH 40 242мг

Methocel™ E5 42мг

Композиція 10

R278474* 50мг

Моногідрат лимонної кислоти 500мг

vit TPGS 250мг
Methocel™ E5 25мг

R278474* відповідає 4-[[4-[[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу.

Композицію 9 одержували розчиненням 500мг R165335 у 5мл тетрагідрофурану при температурі кипіння (розчин А). 1966,6мг моногідрату лимонної кислоти, 966мг Cremophor RH 40 та 166,66мг Methocel™ E5 розчиняли в 4мл EtOH при 80°C (розчин В). Розчин А додавали до розчину В при перемішуванні. Отриманий у такий спосіб розчин виливали на тефлоновий планшет, що потім поміщали в сушильну піч на 2 години при 80°C у вакуумі. Отриманий залишок зіскрібали та заповнювали в желатинові капсули (розмір №0) для використання в дослідженні *in vivo*.

Композицію 10 одержували розчиненням 300мг R278474, 3г моногідрату лимонної кислоти та 150мг Methocel™ E5 у 5мл EtOH при 70°C. Розчин упарювали при 85°C у вакуумі протягом 1 години. Зг отриманого в такий спосіб залишку змішували з 1,304г Vit TPGS при 80°C.

R165335 вводили перорально самцям гончих собак у вигляді капсули, що містить композицію 9, та у вигляді розчину ПЕГ-400 (10мг R165335/мл ПЕГ 400) у дозуванні 10мг/кг. Кожну композицію досліджували на двох собаках. Рівень R165335 у плазмі вимірювали (ВЕРХ) протягом 32 годин після перорального введення. Результати показані в таблиці 12.

R278474 вводили перорально самцям гончих собак у вигляді капсули, що містить композицію 10, та у вигляді розчину ПЕГ-400 (40мг R278474/мл ПЕГ 400) у дозуванні 5мг/кг. Кожну композицію досліджували на двох собаках. Рівень R278474 у плазмі вимірювали (РХ-МС) протягом 72 годин після перорального введення. Результати представлені в таблиці 13. У таблиці 14 представлені середні значення для C_{max} , T_{max} та $AUC_{0-72год}$ для дослідження розчину PEG-400 та дослідження композиції 10.

Таблиця 12

			Рівень R165335 в плазмі (нг/мл)	
Композиція	день	час	Собака 1	Собака 2
Розчин ПЕГ-400	0	0год.	NQ	NQ
		0,5год.	160	93,9
		1год.	251	183
		2год.	420	301
		4год.	498	351
		8год.	283	384
	1	24год.	105	167
		32год.	92,2	120
Капсула з композицією 9	0	0год.	NQ	NQ
		0,5год.	53,3	NQ
		1год.	898	97,2
		2год.	2930	1011
		4год.	1868	548
		8год.	873	243
	1	24год.	301	113
		32год.	227	82,5

NQ=не вимірювали

Таблиця 13

			Уровень R278474 в плазме (нг/мл)	
Композиція	день	час	Собака 1	Собака 2
Розчин ПЕГ-400	0	0год.	0	0
		0,5год.	1,8	203
		1год.	8,4	404
		2год.	35,8	520
		4год.	115	460
		6год.	162	367
		8год.	148	365
	1	24год.	74,0	187
		32год.	38,4	147
	2	48год.	31,9	94,6
	3	72год.	19,3	70,1
Капсула з композицією 10	0	0год.	0	0
		0,5год.	NQ	80,2
		1год.	13	694
		2год.	260	1178
		4год.	899	1040

		6год.	1056	1052
		8год.	1111	850
	1	24год.	427	497
		32год.	316	490
	2	48год.	236	232
	3	72год.	181	226

NQ=не вимірювали

Таблиця 14

Середні значення	Розчин PEG-400	Композиція 10
C _{max} (нг/мл)	341	1144.50
T _{max} (ч)	4	5
AUC _{0-72ч} (нг.ч/мл)	8359	31008

Вищевказані результати ясно демонструють виняткову дію композиції 10 у порівнянні з розчином ПЕГ 400. Композиція 10 явно має поліпшений фармакокінетичний профіль у порівнянні з розчином ПЕГ 400.

Приклад 7

Дія поверхнево-активної речовини на розчинність та стабільність перенасиченого стану.

Одержували водні розчини А 2,5% (мас./об.) гідроксипропіл-β-циклодекстрину (HPβCD) [1], 2,5% (мас./об.) Vit E TPGS [2], 2,5% (мас./об.) Cremophor RH 40 [3], 2,5% (мас./об.) лаурилсульфату натрію [4] або 2,5% (мас./об.) ПЕГ 4000 [5] у 0,01Н HCl при 37°C.

До 10мл отриманих розчинів при перемішуванні додавали по краплях концентрований розчин R278474 або R165335 у N,N-диметилформаміді (100мг/мл) до того, як спостерігалось осадження лікарської сполуки. Через 5, 30, 60 та 120 хвилин визначали концентрацію розчиненого R278474 або R165335, виражену в мг % (тобто кількість мг, розчинених у 100мл). Результати представлені в таблиці 15.

Таблиця 15

	Час (хвилини)	0,01Н HCl	[1]	[2]	[3]	[4]	[5]
Концентрація		Мг %	Мг %	Мг %	Мг %	Мг %	Мг %
R278474	5	18,02	27,68	91,75			23,60
	30	16,30	24,80	83,50			21,60
	60	15,90	24,40	76,25			20,60
	120	15,95	24,10	75,25			20,10
R165335	5	NM*	0,04		54,20	35,09	0,02
	30	NM	0,12		24,88	37,85	0,04
	60	NM	0,17		20,06	38,80	0,07
	120	NM	0,07		18,44	38,35	0,04

* NM означає не вимірювали

Результати, представлені в таблиці 15, ясно демонструють більш високий розчинюючий ефект (який створює перенасичений стан) поверхнево-активної речовини в порівнянні з таким циклодекстрином, як наприклад HPβCD, або співрозчинником, таким як ПЕГ 4000. Результати також показують, що поверхнево-активні речовини здатні підтримувати перенасичений стан протягом деякого часу.