



(19) **UA** (11) **80 743** (13) **C2**
 (51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
 УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
 ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: а200509021, 26.02.2003

(24) Дата начала действия патента: 25.10.2007

(46) Дата публикации: 25.10.2007C07D 475/00
 20060101CFI20070115VNUA C07D
 295/033 20060101ALI20070115VNUA
 A61K 31/519
 20060101CLI20070115VNUA A61P
 35/00 20060101CLI20070115VNUA

(86) Заявка PCT:
 PCT/EP2003/001935, 20030226

(72) Изобретатель:

Хоффманн Маттиас, DE,
 Грауерт Маттиас, DE,
 Брандль Трикси, DE,
 Брайтфельдер Штеффен, DE,
 Айкмайер Кристиан, DE,
 Штеегмайер Мартин, DE,
 Шнапп Гизела, DE,
 Баум Анке, DE,
 Квант Йенс Юрген, DE,
 Золька Флавио, CH,
 Кольбатцки Флориан, DE

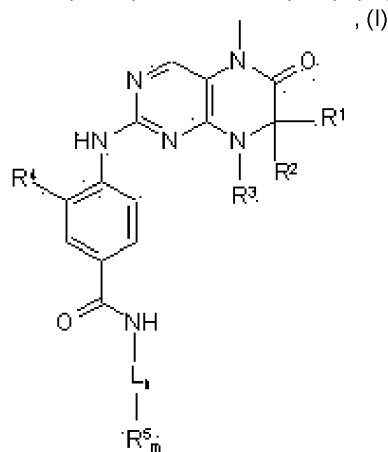
(73) Патентовладелец:

БЪЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ФАРМА ГМБХ &
 КО. КГ, DE

(54) ДИГИДРОПТЕРИДИНОНЫ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ
 ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

(57) Реферат:

В заявке описываются новые
 дигидроптеридиноны общей формулы (I)



в которой остатки L, R¹-R⁵ имеют указанные в формуле изобретения и в описании значения, их изомеры, способ получения этих дигидроптеридинонов, а также их применение как лекарственных средств.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 17, 25.10.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

UA 80743 C2

UA 80743 C2



(19) **UA** (11) **80 743** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

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

(21), (22) Application: a200509021, 26.02.2003

(24) Effective date for property rights: 25.10.2007

(46) Publication date: 25.10.2007C07D 475/00
20060101CFI20070115VHUA C07D
295/033 20060101ALI20070115VHUA
A61K 31/519
20060101CLI20070115VHUA A61P
35/00 20060101CLI20070115VHUA

(86) PCT application:
PCT/EP2003/001935, 20030226

(72) Inventor:

Hoffmann Matthias, DE,
Grauert Matthias, DE,
Brandl Trixi, DE,
Breitfelder Steffen, DE,
Eickmeier Christian, DE,
Stegmaier Martin, DE,
Schnapp Gisela, DE,
Baum Anke, DE,
Quant Jens Juergen, DE,
Solca Flavio, CH,
Colbatzky Florian, DE

(73) Proprietor:

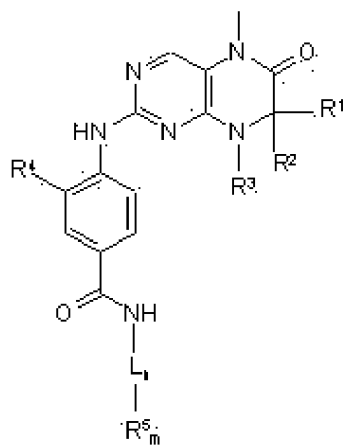
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH &
CO. KG, DE

(54) **DIHYDROPTERIDINONES, METHOD FOR THE PRODUCTION AND USE THEREOF IN THE FORM OF DRUGS**

(57) Abstract:

The invention relates to novel dihydropteridinones of general formula (I),

(I)



wherein residues L, R¹-R⁵ have the meaning defined in claims and a specification, isomers thereof, a method for producing and using said dihydropteridinones in the form of drugs.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 17, 25.10.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

UA 80743 C2

UA 80743 C2



(19) **UA** (11) **80 743** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
а200509021, 26.02.2003

(24) Дата набуття чинності: 25.10.2007

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(декларційного патенту): 25.10.2007С07D 475/00
20060101CFI20070115VHUA С07D
295/033 20060101ALI20070115VHUA
A61K 31/519
20060101CLI20070115VHUA A61P
35/00 20060101CLI20070115VHUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
РСТ/ЕР2003/001935, 20030226

(72) Винахідник(и):

Хоффманн Маттіас, DE,
Грауерт Маттіас, DE,
Брандль Тріксі, DE,
Брайтфельдер Штеффен, DE,
Айкмайер Крістіан, DE,
Штегмайер Мартін, DE,
Шнапп Гізела, DE,
Баум Анке, DE,
Квант Йенс Юрген, DE,
Золька Флавіо, CH,
Кольбатцкі Флоріан, DE

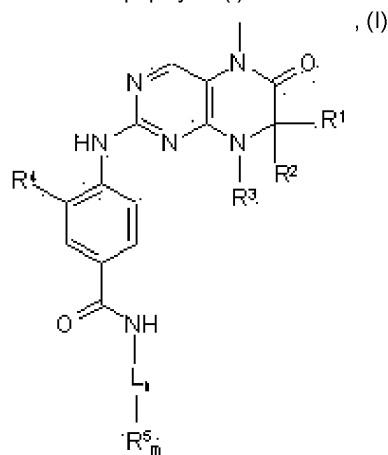
(73) Власник(и):

БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ФАРМА ГМБХ & КО.
КГ, DE

(54) ДИГІДРОПТЕРИДИНОНИ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

(57) Реферат:

У заявці описуються нові дигідроптеридинони загальної формули (I)



у якій залишки L, R¹-R⁵ мають зазначені у формулі винаходу та в описі значення, їх ізомери, спосіб одержання цих дигідроптеридинонів, а також їх застосування як лікарських засобів.

UA 80743 C2

UA 80743 C2

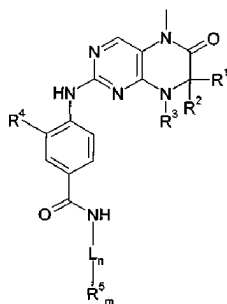
Опис винаходу

Даний винахід стосується нових дигідропртеридинонів загальної формули (I)

5

(I)

10



15

(I).

у якій залишки L, R¹, R², R³, R⁴ та R⁵ мають зазначені у формулі винаходу та в описі значення, їх ізомерів, способу одержання цих дигідропртеридинонів, а також їх застосування як лікарські засоби.

20

Похідні пртеридинонів відомі з рівня техніки як діючі речовини, що мають антипроліферативну дію. Так, зокрема, [у заявці WO 01/019825] описується застосування похідних пртеридинонів для лікування онкологічних та вірусних захворювань. Стійкість багатьох видів пухлин обумовлює необхідність розробки та створення нових високоєфективних протипухлинних лікарських засобів.

25

Виходячи з вищевикладеного, в основу даного винаходу було покладено завдання одержати нові сполуки, що мають протизапальну та антипроліферативну дію.

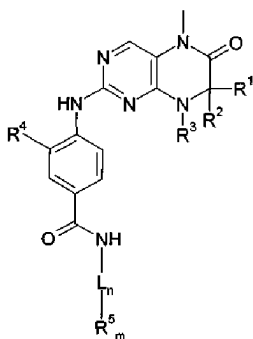
При створенні винаходу було встановлено, що сполуки загальної формули (I), у якій залишки L та R¹-R⁵ мають зазначені нижче значення, несподівано проявляють ефективність як інгібітори особливих кіназ, що беруть участь у регуляції клітинного циклу. Завдяки цьому пропонувані у винаході сполуки можуть застосовуватися, наприклад, для лікування захворювань, які так чи інакше пов'язані з активністю специфічних кіназ, що беруть участь у регуляції клітинного циклу, і при яких характерна надлишкова або аномальна проліферація клітин.

30

Відповідно до цього даний винахід стосується сполук загальної формули (I)

(I)

35



40

(I).

45

у якій

R¹ та R² мають ідентичні або різні значення й означають водень або необов'язково заміщений C₁-C₆алкіл або R¹ та R² спільно утворюють 2-5-членний алкільний місток, що може містити 1-2 гетероатоми,

50

R³ являє собою водень або залишок, що вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений C₁-C₁₂алкіл, C₂-C₁₂алкеніл, C₂-C₁₂алкініл та C₆-C₁₄арил, або

залишок, що вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений і/або з'єднаний містковим зв'язком C₃-C₁₂циклоалкіл, C₃-C₁₂циклоалкеніл, C₇-C₁₂поліциклоалкіл, C₇-C₁₂поліциклоалкеніл, C₅-C₁₂спіроциклоалкіл, C₃-C₁₂гетероциклоалкіл, що містить 1-2 гетероатоми, та C₃-C₁₂гетероциклоалкеніл, що містить 1-2 гетероатоми, або

55

R¹ та R³ або R² та R³ спільно утворюють насичений або ненасичений C₃-C₄алкільний місток, що може містити 1 гетероатом,

R⁴ являє собою залишок, що вибраний із групи, яка включає водень, -CN, гідроксигрупу, -NR₆R₇ та галоген, або

60

залишок, що вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений C₁-C₆алкіл, C₂-C₆алкеніл, C₂-C₆алкініл, C₁-C₆алкілоксигрупу, C₂-C₆алкенілоксигрупу, C₂-C₆алкінілоксигрупу, C₁-C₆алкілтіогрупу, C₁-C₆алкілсульфоксогрупу та C₁-C₆алкілсульфоніл,

L являє собою лінкер, що вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений C₂-C₁₀алкіл, C₂-C₁₀алкеніл, C₆-C₁₄арил, -C₂-C₄алкіл-C₆-C₁₄арил, -C₆-C₁₄арил-C₁-C₄алкіл, необов'язково з'єднаний містковим зв'язком C₃-C₁₂циклоалкіл та гетероарил, що містить 1 або 2 атоми азоту,

65

п означає 0 або 1,
т означає 1 або 2,

5 R^5 являє собою залишок, що вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений морфолініл, піперидиніл, піперазиніл, піперазинілкарбоніл, піролідиніл, тропеніл, R^8 -дикетометилпіперазиніл, сульфоксоморфолініл, сульфонілморфолініл, тіоморфолініл, $-NR^8R^9$ та азаціклопептил,

R^6 та R^7 мають ідентичні або різні значення й означають водень або C_1 - C_4 алкіл, та

10 R^8 та R^9 являють собою незаміщені азотні замісники при R^5 , мають ідентичні або різні значення й означають або водень, або залишок, що вибраний із групи, яка включає C_1 - C_6 алкіл, $-C_1$ - C_4 алкіл- C_3 - C_{10} циклоалкіл, C_3 - C_{10} циклоалкіл, C_6 - C_{14} арил, $-C_1$ - C_4 алкіл- C_6 - C_{14} арил, піраніл, піридиніл, піримідиніл, C_1 - C_4 алкілоксикарбоніл, C_6 - C_{14} арилкарбоніл-, C_1 - C_4 алкілкарбоніл-, C_6 - C_{14} арилметилоксикарбоніл-, C_6 - C_{14} арилсульфоніл-, C_1 - C_4 алкілсульфоніл- та C_6 - C_{14} арил- C_1 - C_4 алкілсульфоніл-,

15 необов'язково у вигляді їх таутомерів, їх рацематів, їх енантіомерів, їх діастереомерів та їх сумішей, а також необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей. Кращими є ті сполуки формули (I), де

R^1 - R^4 , R^6 та R^7 мають зазначені вище значення, а

20 L являє собою лінкер, що вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений C_2 - C_{10} алкіл, C_2 - C_{10} алкеніл, C_6 - C_{14} арил, $-C_2$ - C_4 алкіл- C_6 - C_{14} арил, $-C_6$ - C_{14} арил- C_1 - C_4 алкіл, необов'язково з'єднаний містковим зв'язком C_3 - C_{12} циклоалкіл та гетероарил, що містить 1 або 2 атоми азоту,

п означає 1,
т означає 1 або 2,

25 R^5 являє собою пов'язаний з L через атом азоту залишок, що вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений морфолініл, піперидиніл, R^8 -піперазиніл, піролідиніл, тропеніл, R^8 -дикетометилпіперазиніл, сульфоксоморфолініл, сульфонілморфолініл, тіоморфолініл, $-NR^8R^9$ та азаціклопептил,

30 R^8 та R^9 являють собою незаміщені азотні замісники при R^5 , мають ідентичні або різні значення й означають водень або залишок, що вибраний із групи, яка включає C_1 - C_6 алкіл, $-C_1$ - C_4 алкіл- C_3 - C_{10} циклоалкіл, C_3 - C_{10} циклоалкіл, C_6 - C_{14} арил, $-C_1$ - C_4 алкіл- C_6 - C_{14} арил, піраніл, піридиніл, піримідиніл, C_1 - C_4 алкілоксикарбоніл, C_6 - C_{14} арилкарбоніл-, C_1 - C_4 алкілкарбоніл-, C_6 - C_{14} арилметилоксикарбоніл-, C_6 - C_{14} арилсульфоніл-, C_1 - C_4 алкілсульфоніл- та C_6 - C_{14} арил- C_1 - C_4 алкілсульфоніл-,

необов'язково у вигляді їх таутомерів, їх рацематів, їх енантіомерів, їх діастереомерів та їх сумішей, а також необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей. Кращі далі ті сполуки формули (I), де

R^1 - R^4 , R^6 та R^7 мають зазначені вище значення, а

35 L являє собою лінкер, що вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений C_2 - C_{10} алкіл, C_2 - C_{10} алкеніл, C_6 - C_{14} арил, $-C_2$ - C_4 алкіл- C_6 - C_{14} арил, $-C_6$ - C_{14} арил- C_1 - C_4 алкіл, необов'язково з'єднаний містковим зв'язком C_3 - C_{12} циклоалкіл та гетероарил, що містить 1 або 2 атоми азоту,

п означає 0 або 1,
т означає 1 або 2,

40 R^5 являє собою пов'язаний з L через атом вуглецю залишок, що вибраний із групи, яка включає R^8 -піперидиніл-, R^8R^9 -піперазиніл-, R^8 -піролідиніл, R^8 -піперазинілкарбоніл-, R^8 -тропеніл, R^8 -морфолініл та R^8 -азабіціклопептил, а

45 R^8 та R^9 являють собою незаміщені азотні замісники при R^5 , мають ідентичні або різні значення та означають водень або залишок, що вибраний із групи, яка включає C_1 - C_6 алкіл, $-C_1$ - C_4 алкіл- C_3 - C_{10} циклоалкіл, C_3 - C_{10} циклоалкіл, C_6 - C_{14} арил, $-C_1$ - C_4 алкіл- C_6 - C_{14} арил, піраніл, піридиніл, піримідиніл, C_1 - C_4 алкілоксикарбоніл, C_6 - C_{14} арилкарбоніл-, C_1 - C_4 алкілкарбоніл-, C_6 - C_{14} арилметилоксикарбоніл-, C_6 - C_{14} арилсульфоніл-, C_1 - C_4 алкілсульфоніл- та C_6 - C_{14} арил- C_1 - C_4 алкілсульфоніл-,

50 необов'язково у вигляді їх таутомерів, їх рацематів, їх енантіомерів, їх діастереомерів та їх сумішей, а також необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей.

До особливо кращих відносяться ті сполуки формули (I), де L, m, n та R^3 - R^9 мають зазначені вище значення, а R^1 та R^2 мають ідентичні або різні значення й означають залишок, що

55 вибраний із групи, яка включає водень, Me, Et, Pr або R^1 та R^2 спільно утворюють C_2 - C_4 алкільний місток, необов'язково у вигляді їх таутомерів, їх рацематів, їх енантіомерів, їх діастереомерів та їх сумішей, а також необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей.

Найбільш кращими є ті сполуки формули (I), де

R^1 , R^2 , m, n та R^5 - R^8 мають зазначені вище значення, а

60 R^3 являє собою залишок, що вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений C_1 - C_{10} алкіл, C_3 - C_7 циклоалкіл, C_3 - C_6 гетероциклоалкіл та C_6 - C_{14} арил, або

R^1 та R^3 або R^2 та R^3 спільно утворюють насичений або ненасичений C_3 - C_4 алкільний місток, що може містити 1-2 гетероатоми, R^4 являє собою залишок, що вибраний із групи, яка включає водень,

OMe, OH, Me, Et, Pr, OEt, NHMe, NH_2 , F, Cl, Br, O-пропаргіл, O-бутиніл, CN, SMe, NMe₂, CONH₂, етиніл, пропініл, бутиніл і аліл, та

65 L являє собою лінкер, що вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений феніл, фенілметил, циклогексил і розгалужений C_1 - C_6 алкіл, необов'язково у вигляді їх таутомерів, їх рацематів, їх енантіомерів,

їх діастереомерів та їх сумішей, а також необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей.

Ще одним об'єктом винаходу є сполуки формули (I) для їх застосування як лікарські засоби.

Особливе значення відповідно до винаходу надається сполукам формули (I) для їх застосування як лікарські засоби з антипроліферативною дією.

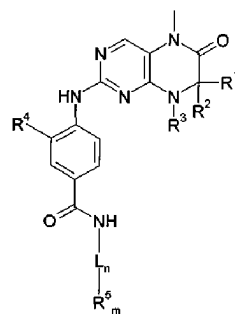
Ще одним об'єктом винаходу є застосування сполуки формули (I) для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування і/або попередження раку, інфекційних, запальних та аутоімунних захворювань.

Ще одним об'єктом винаходу є спосіб лікування і/або попередження раку, інфекційних, запальних та аутоімунних захворювань, який відрізняється тим, що пацієнтові вводять ефективну кількість сполуки формули (I).

Ще одним об'єктом винаходу є фармацевтичні композиції, що містять як діючу речовину одну або декілька сполук загальної формули (I) або її (їх) фізіологічно сумісної солі, при необхідності в сполученні зі звичайними допоміжними речовинами і/або носіями.

Ще одним об'єктом винаходу є спосіб одержання сполуки загальної формули (I)

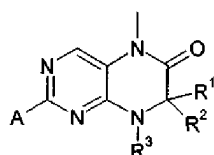
(I)



(I),

у якій R¹-R⁵, m, n та L мають зазначені вище значення, які відрізняються тим, що сполука загальної формули (II)

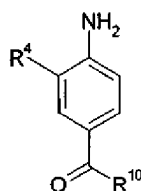
(II)



(II),

у якій R¹-R³ мають зазначені вище значення, а A означає групу, що відходить, піддають взаємодії з необов'язково заміщеною сполукою загальної формули (III)

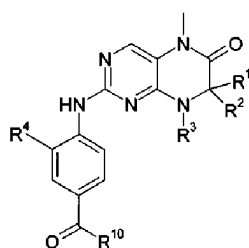
(III)



(III),

у якій R⁴ має зазначені вище значення, а R¹⁰ являє собою групу OH, -NH-L-R⁵, -O-метил, -O-етил, і потім за певних умов продукт загальної формули (IV)

(VI)



(IV),

у якій R¹-R⁴ мають зазначені вище значення, а R¹⁰ являє собою групу OH, -NH-L-R⁵, -O-метил або -O-етил, при необхідності після попереднього гідролізу складноєфірної групи -COR¹⁰, піддають взаємодії з аміном загальної формули (V)



5 у якій R⁵ має зазначені вище значення.
Ще одним об'єктом винаходу є сполука формули (II)



15 у якій R¹-R³ мають зазначені вище значення, а А означає групу, що відходить.

15 Під алкільними групами індивідуально і як фрагменти інших залишків маються на увазі розгалужені та нерозгалужені алкільні групи, що містять від 1 до 12 атомів вуглецю, краще 1-6, особливо краще 1-4 атоми вуглецю, наприклад, метил, етил, пропіл, бутил, пентил, гексил, гептил, октил, ноніл, децил і додецил. Під згаданими вище залишками, до яких відносяться пропіл, бутил, пентил, гексил, гептил, октил, ноніл, децил і додецил, маються на увазі також, якщо не зазначено інше, всі їх можливі ізомерні форми. Так, наприклад, поняття "пропіл" включає обидва ізомерних залишки n-пропіл та ізопропіл, поняття "бутил" включає я-бутил, ізобутил, втор-бутил та трет-бутил, поняття "пентил" включає ізопентил, неопентил і т.д.

20 У вищезгаданих алкільних групах один або декілька атомів водню за певних умов можуть бути заміщені на інші залишки. Так, наприклад, ці алкільні групи можуть бути заміщені атомами фтору. За певних умов можлива також заміна всіх атомів водню алкільної групи.

25 Поняття "алкільний місток" означає, якщо не зазначено інше, розгалужені або нерозгалужені алкільні групи, що містять 1-5 атомів вуглецю, наприклад, метиленові, етиленові, пропіленові, ізопропіленові, n-бутиленові, ізобутильні, втор-бутильні, трет-бутильні й тому подібні містки. Особливо кращими є метиленові, етиленові, пропіленові та бутиленові містки. У названих алкільних містках 1-2 C-атоми за певних умов можуть бути заміщені на один або декілька гетероатомів, вибраних із групи, що включає кисень, азот і сірку.

30 Під алкенільними групами (включаючи й ті випадки, коли ці групи є компонентами інших залишків) маються на увазі розгалужені або нерозгалужені алкенільні групи, що містять від 2 до 10 атомів вуглецю, краще від 2 до 6, особливо краще 2-3 атоми вуглецю, за умови, що вони мають щонайменше один подвійний зв'язок. Як приклад можна назвати етеніл, пропеніл, бутеніл, пентеніл і т.п. Якщо не зазначено інше, то із числа вищезгаданих понять пропеніл, бутеніл і т.п. включають всі можливі ізомерні форми. Так, наприклад, поняття "бутеніл" включає 1-бутеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 1-метил-1-пропеніл, 1-метил-2-пропеніл, 2-метил-1-пропеніл, 2-метил-2-пропеніл та 1-етил-1-етеніл.

35 У вищезгаданих алкенільних групах, якщо не зазначено інше, один або декілька атомів водню за певних умов можуть бути заміщені на інші залишки. Так, наприклад, ці алкенільні групи можуть бути заміщені атомами галогену фтору. За певних умов можлива також заміна всіх атомів водню алкенільної групи.

40 Під алкінільними групами (включаючи й ті випадки, коли ці групи є компонентами інших залишків) маються на увазі розгалужені або нерозгалужені алкінільні групи, що містять від 2 до 10 атомів вуглецю, за умови, що вони мають щонайменше один потрійний зв'язок, як приклад можна назвати етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл, гексиніл і т.п., кращі з них етиніл і пропініл.

45 У вищезгаданих алкінільних групах, якщо не зазначено інше, один або декілька атомів водню за певних умов можуть бути заміщені на інші залишки. Так, наприклад, ці алкінільні групи можуть бути заміщені атомами фтору. За певних умов можлива також заміна всіх атомів водню алкінільної групи.

50 Поняття "арил" означає ароматичну циклічну систему, що містить від 6 до 14 атомів вуглецю, краще 6 або 10 атомів вуглецю, краще феніл, який, якщо не зазначено інше, може нести, наприклад, один або декілька наступних замісників: групу ОН, NO₂, CN, -OCHF₂, -OCF₃, -NH₂, галоген, краще фтор або хлор, C₁-C₁₀алкіл, краще C₁-C₅алкіл, більш краще C₁-C₃алкіл, особливо краще метил або етил, -O-C₁-C₃алкіл, краще -O-метил або -O-етил, групу -COOH, -COO-C₁-C₄алкіл, краще -O-метил або -O-етил, групу -CONH₂.

55 Як гетероарильні залишки, у яких аж до двох C-атомів можуть бути заміщені на один або два атоми азоту, можна назвати, наприклад, пірол, піразол, імідазол, тіазол, піридин і піримідин, при цьому кожний з вищезгаданих гетероарильних циклів може бути в свою чергу за певних умов анельований з бензольним кільцем, краще з бензімідазолом, і, крім того, ці гетероцикли, якщо не зазначено інше, можуть нести, наприклад, один або декілька наступних замісників: F, Cl, Br, ОН, ОМе, метил, етил, CN, CONH₂, NH₂, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений гетероарил, краще необов'язково заміщений піридил.

60 Під циклоалкільними залишками маються на увазі циклоалкільні залишки, що містять від 3 до 12 атомів вуглецю, наприклад, циклопропіл, циклобутіл, циклопентил, циклогексил, циклогептил або циклооктил, краще циклопропіл, циклопентил або циклогексил, при цьому кожний з вищезгаданих циклоалкільних залишків у свою чергу може нести за певних умов один або декілька замісників, наприклад, групу ОН, NO₂, CN, ОМе, -OCHF₂, -OCF₃, -NH₂ або галоген, краще фтор або хлор, C₁-C₁₀алкіл, краще C₁-C₅алкіл, більш краще C₁-C₃алкіл, особливо краще метил або етил, -O-C₁-C₃алкіл, краще -O-метил або -O-етил, -COOH, -COO-C₁-C₄алкіл, краще -COO-метил або -COO-етил, або -CONH₂. Особливо кращими замісниками циклоалкільних залишків є =O, група ОН, NH₂, метил або F.

Під циклоалкенільними залишками маються на увазі циклоалкільні залишки, що містять від 3 до 12 атомів вуглецю й мають щонайменше один подвійний зв'язок, наприклад, циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл або циклогептеніл, краще циклопропеніл, циклопентеніл або циклогексеніл, при цьому кожний з вищезгаданих циклоалкенільних залишків у свою чергу може нести за певних умов один або декілька замісників.
"=O" означає приєднаний через подвійний зв'язок атом кисню.

Під гетероциклоалкільними залишками маються на увазі, якщо не зазначено інше, 5-, 6- або 7-членні насичені або ненасичені гетероцикли, які можуть містити як гетероатоми азот, кисень або сірку, наприклад, тетрагідрофуран, тетрагідрофуранон, γ -бутиролактон, А-піран, γ -піран, діоксолан, тетрагідропіран, діоксан, дигідротіофен, тіолан, дитіолан, піролін, піролідін, піразолін, піразолідін, імідазолін, імідазолідін, тетразол, піперидин, піридазин, піримідин, піразин, піперазин, триазин, тетразин, морфолін, тіоморфолін, діазепан, оксазин, тетрагідрооксазиніл, ізотіазол і піразолідін, краще морфолін, піролідін, піперидин або піперазин, при цьому такий гетероцикл у свою чергу може нести за певних умов замісники, наприклад, С₁-С₄алкіл, краще метил, етил або пропіл.

Під поліциклоалкільними залишками маються на увазі необов'язково заміщені бі-, три-, тетра- або пентациклічні циклоалкільні залишки, наприклад, пінан, 2,2,2-октан, 2,2,1-гептан або адамантан. Під поліциклоалкенільними залишками маються на увазі необов'язково з'єднані містковим зв'язком і/або заміщені 8-членні бі-, три-, тетра- або пентациклічні циклоалкенільні залишки, краще біциклоалкенільні або трициклоалкенільні залишки, за умови, що вони мають щонайменше один подвійний зв'язок, наприклад, норборнен.

Під спіроалкільними залишками маються на увазі необов'язково заміщені спіроциклічні С₅-С₁₂алкільні залишки.

Поняття "галоген" означає, як правило, фтор, хлор, бром або йод, краще фтор, хлор або бром, особливо краще хлор.

Під групою А, що відходить, яка має ідентичні або різні значення, мається на увазі така група, що відходить, як, наприклад, О-метил-, SCN, хлор, бром, йод, метансульфоніл, трифторметансульфоніл або п-толуолсульфоніл, краще хлор.

Пропоновані у винаході сполуки можуть бути представлені у вигляді окремих оптичних ізомерів, сумішей окремих енантіомерів, діастереомерів або рацематів, у вигляді таутомерів, а також у вигляді вільних основ або відповідних кислотно-адитивних солей, утворених з фармакологічно прийнятними кислотами, наприклад, кислотно-адитивних солей з галогеноводневими кислотами, такими як хлористо- або бромистоводнева кислота, або з органічними кислотами, такими як щавлева, фумарова, дигліколева або метансульфонова кислота.

Замісник R¹ може являти собою водень або залишок із групи, що включає необов'язково заміщений і/або розгалужений С₁-С₆алкіл, краще метил або етил.

Замісник R² може являти собою водень або залишок із групи, що включає необов'язково заміщений і/або розгалужений С₁-С₆алкіл, краще метил або етил.

R¹ та R² можуть спільно утворювати 2-5-членний алкільний місток, краще етиленовий, пропіленовий або бутиленовий місток, що може містити 1-2 гетероатоми, краще кисень або азот, особливо кращі з названих етиленовий і пропіленовий містки.

Замісник R³ може являти собою водень або залишок, що вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений С₁-С₁₂алкіл, краще етил, пропіл, бутил, пентил або гексил, особливо краще пропіл, бутил, пентил або гексил, С₂-С₁₂алкеніл, краще С₅-С₇алкеніл, С₂-С₁₂алкініл, краще С₅-С₇алкініл, і С₆-С₁₄арил, краще феніл, або може являти собою залишок, що вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений і/або з'єднаний містковим зв'язком С₃-С₁₂циклоалкіл, краще циклопентил або циклогексил, С₃-С₁₂циклоалкеніл, краще С₅-С₇циклоалкеніл, С₇-С₁₂поліциклоалкіл, С₇-С₁₂поліциклоалкеніл, С₅-С₁₂спіроциклоалкіл, С₃-С₁₂гетероциклоалкіл, краще піраніл або піпериніл, піролідініл, піразиніл або морфолініл, що містить 1-2 гетероатоми, краще кисень або азот, та С₃-С₁₂гетероциклоалкеніл, що містить 1-2 гетероатоми, краще кисень або азот. Найбільш кращими як замісник R³ є ізопропіл, ізобутил, ізопентил, циклопентил, феніл або циклогексил.

R¹ та R³ або R² та R³ можуть спільно утворювати насичений або ненасичений С₃-С₄алкільний місток, що може містити 1 гетероатом, краще кисень або азот.

Замісник R⁴ може являти собою залишок, що вибраний із групи, яка включає водень, -CN, гідроксигрупу, -NR⁶R⁷ і галоген, краще хлор або фтор, особливо краще хлор, або являти собою залишок, що вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений С₁-С₆алкіл, краще метил, етил або пропіл, С₂-С₆алкеніл, краще етиніл або пропеніл, С₂-С₆алкініл, краще етиніл, пропініл або бутиніл, С₁-С₅алкілоксигрупу, краще метокси-, етокси-або пропаргілоксигрупу, С₂-С₅алкенілоксигрупу, С₂-С₅алкінілоксигрупу, С₁-С₆алкіліогрупу, С₁-С₆алкілсульфоксогрупу та С₁-С₆алкілсульфоніл. Найбільш кращими як замісник R⁴ є метоксигрупа, метил, етоксигрупа, етил, пропаргілоксигрупа або хлор.

L може являти собою лінкер, що вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений С₂-С₁₀алкіл, краще етил, пропіл, бутил або пентил, С₂-С₁₀алкеніл, С₆-С₁₄арил, краще феніл, -С₂-С₄алкіл-С₆-С₁₄арил, -С₆-С₁₄арил-С₁-С₄алкіл, краще -фенілметил, необов'язково з'єднаний містковим зв'язком С₃-С₁₂циклоалкіл, краще циклогексил, та гетероарил, що містить 1-2 атоми азоту.

n означає 0 або 1.

m означає 1 або 2, краще 1.

R⁵ може являти собою залишок, що вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений морфолініл,

піперидиніл, піперазиніл, піперазинілкарбоніл, піролідиніл, тропеніл, R⁸-диметоксиметилпіперазиніл, сульфоксоморфолініл, сульфонілморфолініл, тіоморфолініл, -NR⁸R⁹ та азациклогептил, краще піперидиніл, морфолініл, піролідиніл, сульфоксоморфолініл, піперазиніл, тіоморфолініл або тропеніл.

5 Залишки R⁶ та R⁷ можуть бути ідентичними або різними і являти собою водень або C₁-C₄алкіл, краще метил або етил.

Залишки R⁸ та R⁹ можуть являти собою незаміщені азотні замісники при R⁵, мати ідентичні або різні значення й означати або водень, або залишок, що вибраний із групи, яка включає C₁-C₆алкіл, краще метил, етил або пропіл, -C₁-C₄алкіл-C₃-C₁₀циклоалкіл, краще -CH₂циклопропіл, C₃-C₁₀циклоалкіл, C₆-C₁₄арил, краще феніл, - C₁-C₄алкіл-C₆-C₁₄арил, краще бензил, піраніл, піридиніл, піримідиніл, піраніл, C₁-C₄алкілоксикарбоніл, C₆-C₁₄арилкарбоніл-, C₁-C₄алкілкарбоніл-, C₆-C₁₄арилметилоксикарбоніл-, C₆-C₁₄арилсульфоніл-, C₁-C₄алкілсульфоніл- та C₆-C₁₄арил-C₁-C₄алкілсульфоніл-. Найбільш кращі як замісник R⁸ метил, етил або пропіл. Найбільш кращі як замісник R⁹ метил, етил або пропіл.

15 R¹⁰ може являти собою замісник, що вибраний із групи, яка включає групу OH, NH₂-LR₅, -O-метил та -O-етил, краще групу OH, LR₅, -O-метил або -O-етил.

Всі залишки, що зазначені при розкритті значень R¹-R¹⁰, за певних умов можуть бути розгалуженими і/або можуть бути заміщені.

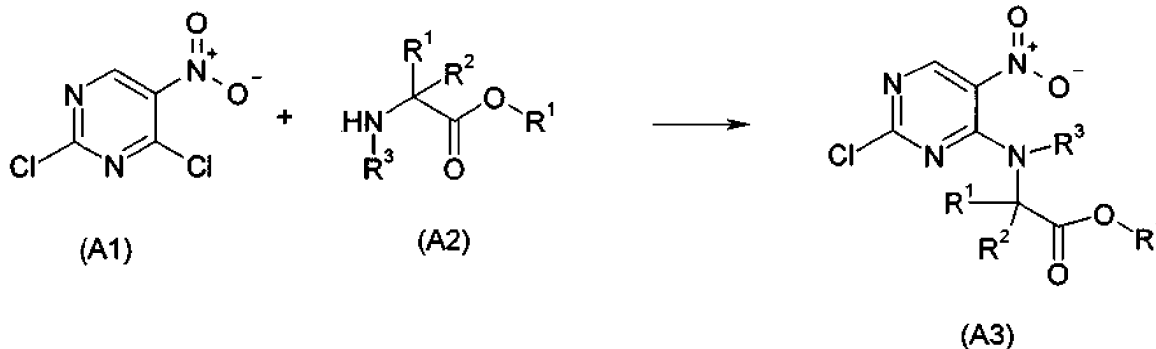
10 Пропоновані у винаході сполуки можна синтезувати за допомогою описаного нижче способу А, при цьому замісники в загальних формулах (A1)-(A9) мають зазначені вище значення. Представлений спосіб призначений лише для більш докладного пояснення винаходу, не обмежуючи при цьому його об'єм.

Спосіб А

Стадія 1А

25 Сполуку формули (A1) взаємодією з сполукою формули (A2) перетворюють у сполуку формули (A3) (схема 1А). Дану реакцію можна проводити [згідно з WO 00/43369 або WO 00/43372]. Сполука (A1) є комерційно доступним продуктом і поставляється, зокрема, фірмою City Chemical LLC, що розташована за адресою: 139 Allings Crossing Road, West Haven, CT, 06516, USA. Сполуку (A2) можна одержувати за відомою з літератури методикою: [а) F. Effenberger, U. Burkhart, J. Willfahrt, Liebigs Ann. Chem. 1986, сс. 314-333; б) Т. Fukuyama, С.-К. Jow, M. Cheung, Tetrahedron Lett. 1995, 36, сс.6373-6374; в) R.K. Olsen, J. Org. Chem. 1970, 35, сс.1912-1915; г) F.E. Dutton, В.Н. Byung, Tetrahedron Lett. 1998, 30, сс.5313-5316; д) J.M. Ranajuhi, M.M. Joullie, Synth. Commun. 1996, 26, сс.1379-1384].

30 Схема 1А



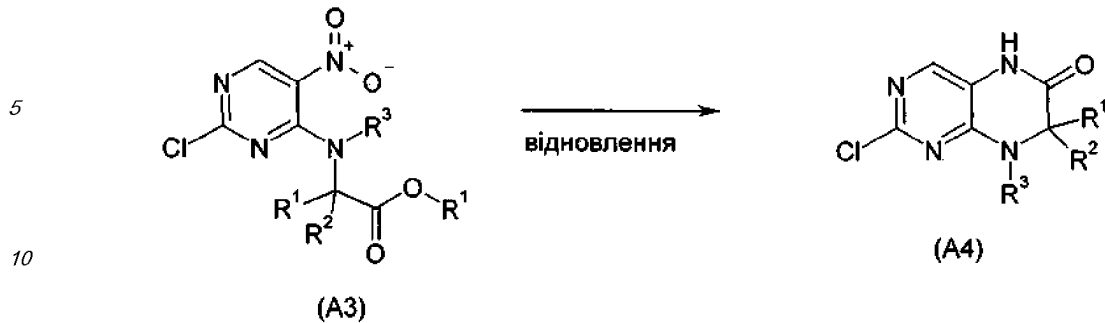
45 На стадії 1А 1 еквівалент сполуки (A1) та 1-1,5 еквівалента, краще 1,1 еквівалента, відповідної основи, краще карбонату калію, гідрокарбонату калію, карбонату натрію або гідрокарбонату натрію, карбонату кальцію, особливо краще карбонату калію, перемішують у розріджувачі, необов'язково з водою, наприклад, в ацетоні, тетрагідрофурані, діетиловому ефірі, циклогексані, петролейному ефірі або діоксані, краще в циклогексані або діетиловому ефірі. Далі при температурі в інтервалі від 0 до 15°C, краще від 5 до 10°C, по краплях додають 1 еквівалент амінокислоти формули (A2), розчинений в органічному розчиннику, наприклад, в ацетоні, тетрагідрофурані, діетиловому ефірі, циклогексані або діоксані. Реакційну суміш нагрівають при перемішуванні до температури в інтервалі від 18 до 30°C, краще до приблизно 22°C, і потім продовжують перемішування впродовж наступних 10-24 год., краще приблизно впродовж 12 год. Після цього розріджувач відганяють, залишок змिशують із водою та суміш двічі або тричі екстрагують за допомогою органічного розчинника, наприклад, діетилового ефіру або етилацетату. Об'єднані органічні екстракти сушать, а розчинник відганяють. Залишок (сполука (A3)) можна без попереднього очищення використовувати на стадії 2.

55 Стадія 2А

60 Одержану на стадії 1А сполуку (A3) відновлюють за нітрогрупою та циклізують з утворенням сполуки (A4) (схема 2А)

Схема 2А

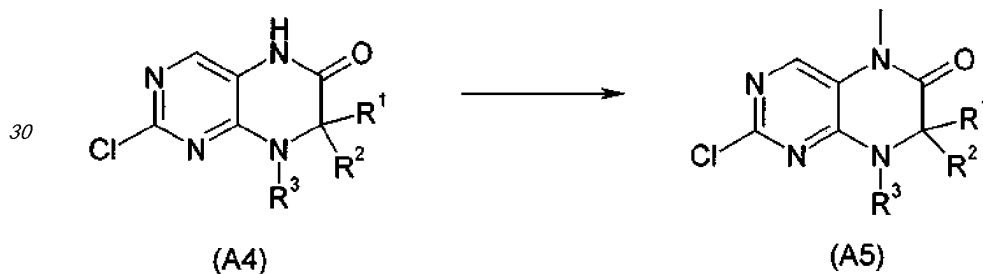
65



15 На стадії 2A 1 еквівалент нітросполуки (A3) розчиняють у відповідній кислоті, краще в льодяній оцтовій кислоті, мурашиній кислоті або водній соляній кислоті, насамперед у льодяній оцтовій кислоті, і нагрівають до 20 50-70°C, краще до приблизно 60°C. Потім аж до завершення екзотермічної реакції додають відновник, наприклад, цинк, олово або залізо, краще залізний порошок, і впродовж 0,2-2год., краще впродовж 0,5год., перемішують при температурі в інтервалі від 100 до 125°C, краще при температурі приблизно 117°C. Після охолодження до кімнатної температури сіль заліза відфільтровують, а розчинник відганяють. Залишок розчиняють у відповідному розчиннику або в суміші розчинників, наприклад, в етилацетаті або в суміші 20 дихлорметану/метанолу, взятих у співвідношенні 9:1, і напівнасиченого розчину NaCl, та фільтрують, наприклад, через кізельгур. Органічну фазу сушать і концентрують. Залишок (сполука (A4)) можна очищати за допомогою хроматографії або шляхом кристалізації або використовувати його як сирий продукт на стадії 3A синтезу.

Стадія 3A

25 Одержану на стадії 2A сполуку (A4) можна шляхом електрофільного заміщення відповідно до схеми 3A перетворювати в сполуку формули (A5)



35 На стадії 3A 1 еквівалент аміду формули (A4) розчиняють у відповідному органічному розчиннику, наприклад, у диметилформаміді або диметилацетаміді, краще в диметилацетаміді, і охолоджують до температури в інтервалі від приблизно -5 до +5°C, краще до 0°C. Потім додають 0,9-1,3 еквіваленти гідриду натрію та 0,9-1,3 еквіваленти метилюючого агента, наприклад, метилйодиду. Реакційну суміш впродовж 0,1-3год., краще впродовж 40 приблизно 1год., перемішують при 0-10°C, краще при температурі приблизно 5°C, після чого в разі потреби її можна витримувати в зазначеному інтервалі температур впродовж наступних 12год. Потім реакційну суміш зливають на суміш води та льоду й осад виділяють. Залишок (сполука (A5)) можна очищати за допомогою хроматографії, краще на силікагелі, або шляхом кристалізації або використовувати як сирий продукт на стадії 4A синтезу.

Стадія 4A

45 Амінування одержаної на стадії 3A сполуки (A5) з одержанням сполуки формули (A9) (схема 4A) можна здійснювати за відомими з літератури методами, а саме, у відповідності з наступними варіантами: [4.1A (a) M.P.V. Boarland, J.F.W. McOmie, J. Chem. Soc. 1951, cc.1218-1221; 6) F.H.S. Curd, F.C. Rose, J. Chem. Soc. 1946, cc.343-348, 4.2A (a) Banks, J. Am. Chem. Soc. 1944, 66, cc.1131; 6) Ghosh and Dolly, J. Indian Chem. Soc. 1981, 58, cc.512-513; в) N.P. Reddy та M. Tanaka, Tetrahedron Lett. 1997, 38, cc.4807-4810].

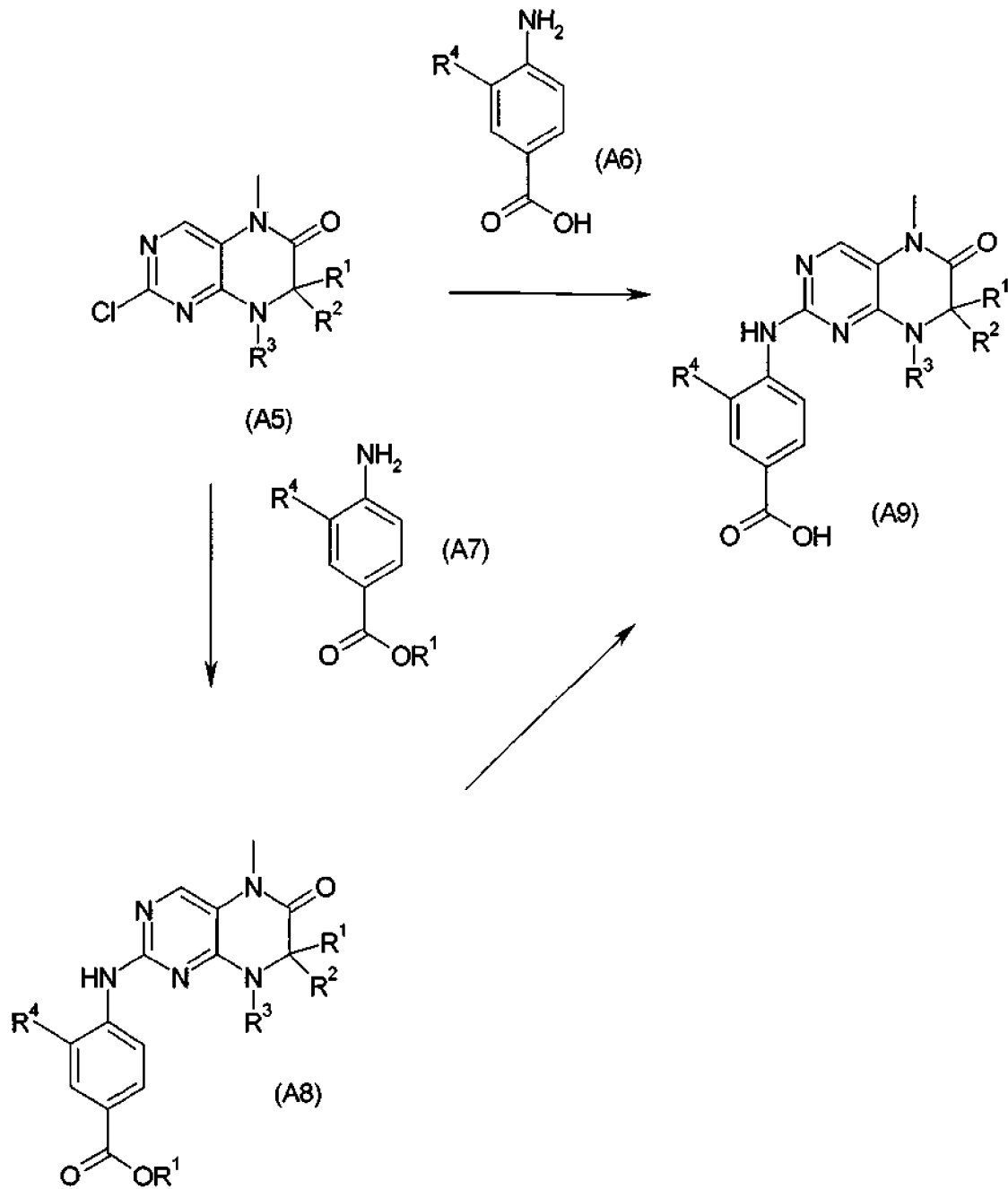
Схема 4A

55

60

65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



Наприклад, відповідно до варіанта 4.1A 1 еквівалент сполуки (A5) та 1-3 еквіваленти, краще 2 еквіваленти, сполуки (A6) без використання розчинника або у відповідному органічному розчиннику, такому, наприклад, як сульфолан, диметилформамід, диметилацетамід, толуол, N-метилпіролідон, диметилсульфоксид або діоксан, краще в сульфолані, нагрівають до 100-220°C, краще до приблизно 160°C, витримуючи при цій температурі впродовж 0,1-4 год., краще впродовж 1 год. Після охолодження додаванням органічних розчинників або сумішей розчинників, наприклад, діетилового ефіру/метанолу, етилацетату, метиленхлориду або діетилового ефіру, краще суміші діетилового ефіру/метанолу в співвідношенні 9:1, продукт (A9) кристалізують або очищують його за допомогою хроматографії.

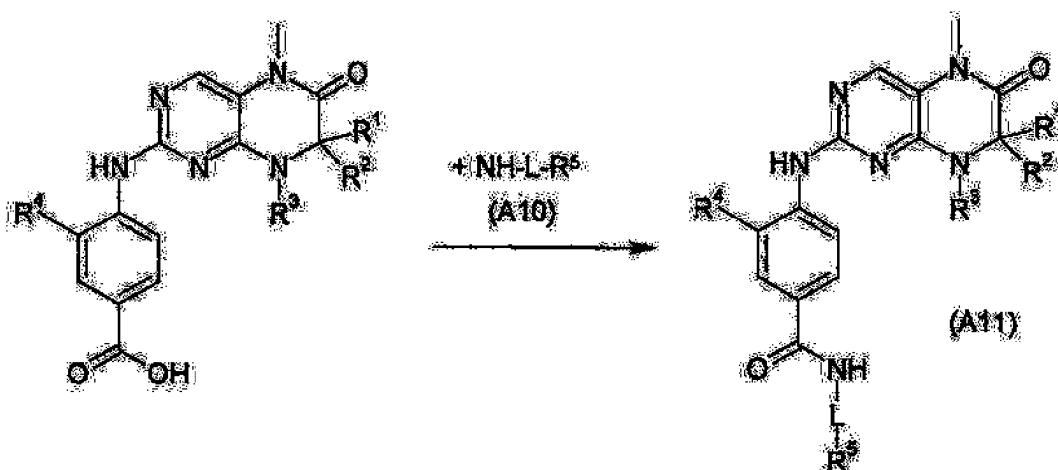
Відповідно до варіанта 4.2A 1 еквівалент сполуки (A5) та 1-3 еквіваленти сполуки (A6) перемішують зі зворотним холодильником впродовж 1-48 год., краще впродовж приблизно 5 год., разом з відповідною кислотою, наприклад, з 1-10 еквівалентами 10-38%-ої соляної кислоти, і/або з відповідним спиртом, наприклад, етанолом, пропанолом, бутанолом, краще з етанолом. Продукт, що випав в осад (A9) відфільтровують, при необхідності промивають водою, сушать і кристалізують з відповідного органічного розчинника.

Відповідно до варіанта 4.3 A 1 еквівалент сполуки (A5) та 1-3 еквіваленти сполуки (A7) розчиняють у відповідному розчиннику, наприклад, толуолі або діоксані, змішують з відповідним фосфіновим лігандом, наприклад, 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилом, та паладієвим каталізатором, таким як трис(добензиліденацетон)дипаладій(0), і відповідною основою, наприклад, карбонатом цезію, та впродовж 1-24 год., краще впродовж 17 год., кип'ячать зі зворотним холодильником. Потім реакційну суміш очищують, наприклад, на силікагелі, і продукт (A8) виділяють із розчину, одержують його шляхом відповідної кристалізації.

Продукт (A8) розчиняють у відповідному розчиннику, такому як діоксан, і додають разом з кислотою,

наприклад, напівконцентрованою соляною кислотою, наприклад, у співвідношенні розчинник/кислота 3:1. Потім впродовж 1-48 год., наприклад, впродовж 12 год., нагрівають зі зворотним холодильником та осад, що випав, виділяють. При необхідності продукт (A9) очищають шляхом кристалізації.

Схема 5A



Варіант 5.1A

Відповідно до даного варіанта, наприклад, 1 еквівалент сполуки (A9) разом з 1 еквівалентом активуючого реагенту, такого, наприклад, як тетрафторборат O-бензотриазоліл-N,N,N',N'-тетраметилуронія (ТБТУ), і приблизно 1,5 еквівалента відповідної основи, такої як діізопропілетиламін (ДІПЕА), розчиняють у відповідному органічному розчиннику, наприклад, дихлорметані, тетрагідрофурані, диметилформаміді, N-метилпіролідоні або диметилацетаміді, краще дихлорметані або диметилформаміді. Після додавання 1 еквівалента аміну (A10) реакційну суміш впродовж 0,1-24 год., краще впродовж приблизно 2 год., перемішують при температурі в інтервалі від 20 до 100°C. У результаті, наприклад, кристалізації або хроматографічного очищення одержують продукт формули (A11).

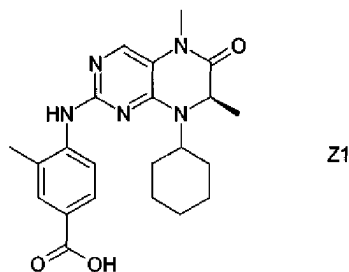
Нові сполуки загальної формули (I) можна синтезувати аналогічно представленим нижче прикладам. Ці приклади призначені лише для більш докладного пояснення винаходу, не обмежуючи при цьому його об'єм.

Нижче описується також одержання деяких проміжних сполук, що використовуються для синтезу сполук формули (I) у прикладах.

Одержання кислот

Для синтезу сполук у прикладах 94 та 95 спочатку одержують описаним нижче шляхом проміжну сполуку Z1

(Z1)



50,0г (0,48моль) метилового ефіру D-аланіну.HCl та 49,1г (0,50моль) циклогексанону попередньо поміщали в 300мл дихлорметану, після чого змішували з 41,0г (0,50моль) ацетату натрію та 159,0г (0,75моль) триацетоксиборогідриду натрію. Суміш впродовж ночі перемішували та потім додавали 300мл 10%-го розчину гідрокарбонату натрію. Водну фазу екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази промивали 10%-им розчином гідрокарбонату натрію, сушили над Na₂SO₄ і концентрували.

Вихід: 72,5г сполуки Z1a (прозора рідина).

72,5г сполуки Z1a попередньо поміщали в 500мл води та додавали 76,6г (0,39моль) 2,4-дихлор-5-нітропіримідину в 500мл діетилового ефіру. При температурі -5°C по краплях додавали 100мл 10%-го розчину гідрокарбонату калію. Спочатку впродовж 3год. перемішували при -5°C, а потім впродовж 12год. при кімнатній температурі. Органічну фазу відокремлювали й сушили над Na₂SO₄. При концентруванні продукт випадав у вигляді кристалів.

Вихід: 48,0г сполуки Z1b (кристали жовтого кольору).

48,0г сполуки Z1b розчиняли в 350мл льодяної оцтової кислоти й нагрівали до 60 °C. Потім порціями додавали 47,5г залізного порошку, при цьому температура підвищувалася до 105°C. Реакційну суміш впродовж 3год. перемішували при 80°C, потім у гарячому стані фільтрували через целюлозу та концентрували. Залишок розділяли шляхом перемішування у воді й етиловому ефірі оцтової кислоти, відокремлювали

вакуум-фільтрацією та світло-сірий осад, що утворився, промивали етиловим ефіром оцтової кислоти. Фільтрат промивали розведеним аміаком та водою, органічну фазу сушили над Na_2SO_4 , фільтрували через активоване вугілля й концентрували. У результаті одержували ще деяку кількість твердої речовини світло-сірого кольору.

Вихід: 29,5г сполуки Z1c (кристали світло-сірого кольору).

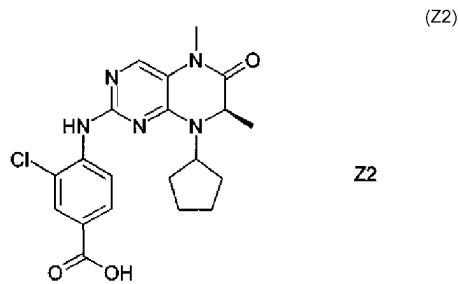
32,1г сполуки Z1c попередньо поміщали в 300мл диметилацетаміду й змішували з 13мл (0,2моль) метилйодиду. Потім при -5°C порціями додавали 6,4г (0,16моль) гідриду натрію у вигляді 60%-ої дисперсії в мінеральному маслі. Через 2год. реакційну суміш зливали на 800мл суміші води та льоду. Осад, що випав, відокремлювали вакуум-фільтрацією та промивали петролейним ефіром.

Вихід: 33,0г сполуки Z1d (кристали бежевих кольорів).

4,0г сполуки Z1d та 2,3г (15ммоль) 4-аміно-3-метилбензойної кислоти суспендували в 50мл етанолу та 120мл води, змішували з 2мл концентрованої соляної кислоти та впродовж 48год. кип'ятили зі зворотним холодильником. Осад, що випав при охолодженні, відокремлювали вакуум-фільтрацією та промивали водою, етанолом і діетиловим ефіром.

Вихід: 2,9г сполуки Z1 (безбарвні кристали).

Для синтезу сполук у прикладах 188 та 203 спочатку одержують описаним нижче шляхом проміжну сполуку Z2



Розчин 128,2г (0,83моль) етилового ефіру D-аланіну.HCl та 71,5г (0,85моль) циклопентанону в 1500мл дихлорметану змішували з 70,1г (0,85моль) ацетату натрію та 265,6г (1,25моль) триацетоксиборогідриду натрію. Реакційну суміш перемішували впродовж 12год. і потім зливали в 1,5л 10%-го розчину гідрокарбонату натрію. Водну фазу екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушили над Na_2SO_4 і концентрували.

Вихід: 143,4г сполуки Z2a (безбарвне масло).

66,0г сполуки Z2a попередньо поміщали в 500мл води й змішували з 85,0г (0,44моль) 2,4-дихлор-5-нітропіримідину в 500мл діетилового ефіру. При температурі -5°C по краплях додавали 100мл 10%-го розчину гідрокарбонату калію й реакційну суміш впродовж 48год. перемішували при кімнатній температурі. Водну фазу екстрагували діетиловим ефіром, об'єднані органічні фази сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Тверду речовину темно-червоного кольору розділяли шляхом перемішування з петролейним ефіром і відокремлювали вакуум-фільтрацією.

Вихід: 88,0г сполуки Z2b (кристали жовтого кольору).

88,0г сполуки Z2b розчиняли в 1000мл льодяної оцтової кислоти та при 60°C змішували порціями з 85г залізного порошку, при цьому температура піднімалася до 110°C . Суміш впродовж 1год. перемішували при 60°C , потім у гарячому стані відокремлювали вакуум-фільтрацією через целюлозу й концентрували. Тверду речовину коричневого кольору розділяли шляхом перемішування з 700мл води й відокремлювали вакуум-фільтрацією.

Вихід: 53,3г сполуки Z2c (кристали, злегка забарвлені в коричневий колір).

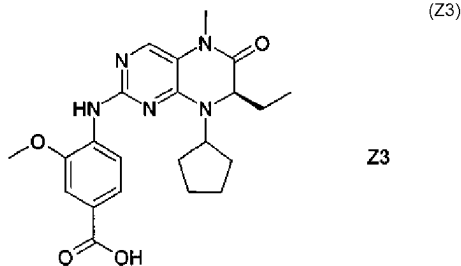
53,3г сполуки Z2c розчиняли в 300мл диметилацетаміду й змішували з 13мл (0,21моль) метилйодиду. Потім при -5°C додавали порціями 5,0г (0,21моль) гідриду натрію у вигляді 60%-ої дисперсії в мінеральному маслі. Через 12год. реакційну суміш зливали на 1000мл суміші води та льоду й осад, що утворився, відокремлювали вакуум-фільтрацією.

Вихід: 40,0г сполуки Z2d (безбарвні кристали).

4,0г сполуки Z2d та 2,8г (16ммоль) 4-аміно-3-метилбензойної кислоти суспендували в 25мл етанолу та 60мл води, змішували з 3мл концентрованої соляної кислоти й впродовж 43год. кип'ятили зі зворотним холодильником. Осад, що випав при охолодженні, відокремлювали вакуум-фільтрацією та промивали водою, етанолом і діетиловим ефіром.

Вихід: 0,9г сполуки Z2 (безбарвні кристали).

Для синтезу сполук у прикладах 19, 21, 22, 23, 45, 55, 58, 116, 128, 131, 133, 134, 136, 138, 177, 217, 231, 239, 46, 184, 166 та 187 спочатку одержують описаним нижче шляхом проміжну сполуку Z3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

54,0г (0,52моль) D-2-аміномасляної кислоти суспендували в 540мл метанолу та при охолодженні льодом повільно змішували з 132г (1,1моль) тіонілхлориду. Впродовж 1,5год. суміш кип'ятили зі зворотним холодильником і потім концентрували. Одержане масло змішували з 540мл трет-бутилметилового ефіру й кристали, що утворилися, відокремлювали вакуум-фільтрацією.

Вихід: 78,8г сполуки Z3a (безбарвні кристали).

74,2г сполуки Z3a та 43,5мл (0,49моль) циклопентанону розчиняли в 800мл дихлорметану. Після додавання при 0°C 40,0г (0,49моль) ацетату натрію та 150,0г (0,71моль) триацетоксиборогідриду натрію перемішували впродовж 12год. при кімнатній температурі та потім додавали 500мл 20%-го розчину гідрокарбонату натрію. Водну фазу екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази промивали водою, сушили над $MgSO_4$ і концентрували.

Вихід: 85,8г сполуки Z3b (масло, злегка забарвлене в жовтий колір).

40,0г сполуки Z3b та 30,0г (0,22моль) карбонату калію суспендували в 600мл ацетону та при охолодженні льодом змішували з 45,0г (0,23моль) 2,4-дихлор-5-нітропіримідином в 200мл ацетону. Через 12год. додавали ще 5,0г 2,4-дихлор-5-нітропіримідину та перемішували впродовж 3год. Потім реакційну суміш концентрували, розчиняли в 800мл етилового ефіру оцтової кислоти й 600мл води й водну фазу екстрагували етиловим ефіром оцтової кислоти. Об'єднані органічні фази промивали водою, сушили над $MgSO_4$ і концентрували.

Вихід: 75,0г сполуки Z3c (масло коричневого кольору).

100г сполуки Z3c розчиняли в 650мл льодяної оцтової кислоти та при 70 °C змішували порціями з 20г залізного порошку. Далі спочатку впродовж 1год. перемішували при 70°C, а потім впродовж 1,5год. при 100°C, після чого відфільтровували в гарячому стані через кізельгур. Реакційну суміш концентрували, розчиняли в суміші метанолу та дихлорметану, наносили на силікагель й очищали екстракцією за Соклетом за допомогою етилового ефіру оцтової кислоти. Розчинник видаляли й залишок розділяли шляхом перемішування з метанолом.

Вихід: 30,0г сполуки Z3d (кристали світло-коричневого кольору).

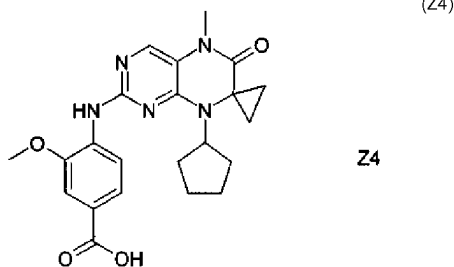
25,0г сполуки Z3d та 6,5мл (0,1моль) метилйодиду попередньо поміщали в 250мл диметилацетаміду та при -10°C змішували з 3,8г (0,95моль) гідриду натрію у вигляді 60%-ої дисперсії в мінеральному маслі. Далі перемішували спочатку впродовж 20хв. при 0°C, а потім впродовж 30хв. при кімнатній температурі й на завершення додавали лід. Реакційну суміш концентрували та змішували з 300мл води. Осад, що утворився, відокремлювали вакуум-фільтрацією та промивали петролейним ефіром.

Вихід: 23,0г сполуки Z3e (безбарвна тверда речовина).

6,0г сполуки Z3e та 5,1г (31ммоль) 4-аміно-3-метоксибензойної кислоти суспендували в 90мл етанолу та 350мл води, змішували з 3,5мл концентрованої соляної кислоти й впродовж 48год. кип'ятили зі зворотним холодильником. Потім реакційну суміш концентрували, залишок розділяли шляхом перемішування із сумішшю метанолу й діетилового ефіру й осад, що утворився, відокремлювали вакуум-фільтрацією.

Вихід: 6,3г сполуки Z3 (кристали світло-бежевого кольору).

Для синтезу сполук у прикладах 81, 82, 93 та 137 спочатку одержують описаним нижче шляхом проміжну сполуку Z4



25,0г (0,19моль) етилового ефіру 1-аміноциклопропан-1-карбонової кислоти.HCl та 16,8г (0,20моль) циклопентанону розчиняли в 300мл дихлорметану й змішували з 16,4г (0,20моль) ацетату натрію та 61,7г (0,29моль) триацетоксиборогідриду натрію. Далі перемішували впродовж ночі, після чого реакційну суміш зливали на 400мл 10%-го розчину гідрокарбонату натрію. Водну фазу екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушили над Na_2SO_4 і концентрували.

Вихід: 34,5г сполуки Z4a (безбарвне масло).

До суміші 34,5г сполуки Z4a в 350мл води додавали 42,5г (0,22моль) 2,4-дихлор-5-нітропіримідину в 350мл діетилового ефіру. Потім при -5°C змішували з 80мл 10%-го розчину гідрокарбонату калію й впродовж ночі перемішували при кімнатній температурі. Водну фазу екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані органічні фази сушили над Na₂SO₄ і концентрували.

Вихід: 53,8г сполуки Z4b (масло коричневого кольору).

20.1г сполуки Z4b розчиняли в 200мл льодяної оцтової кислоти та при 60 °C змішували порціями з 19,1г залізного порошку, при цьому температура піднімалася до 100°C. Далі впродовж 3год. перемішували при 60°C, потім відокремлювали вакуум-фільтрацією через целюлозу й концентрували. Залишок розділяли шляхом перемішування у воді й етиловому ефірі оцтової кислоти та осад, що випав, жовтого кольору відокремлювали вакуум-фільтрацією. Фільтрат промивали розведеним аміаком і водою, органічну фазу сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Після додавання діетилового ефіру кристалізувався подальший продукт.

Вихід: 4,0г сполуки Z4c (кристали жовтого кольору).

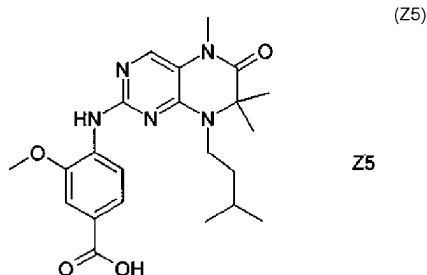
7,8г сполуки Z4c та 2,6мл (0,04моль) метилйодиду розчиняли в 100мл диметилацетаміду та при -5 °C змішували порціями з 1,5г (0,04моль) гідриду натрію у вигляді 60%-ої дисперсії в мінеральному маслі. Через 2год. реакційну суміш зливали на суміш води та льоду й осад, що утворився, відокремлювали вакуум-фільтрацією.

Вихід: 7,5г сполуки Z4d (кристали, злегка забарвлені в коричневі кольори.)

3,0г сполуки Z4d та 1,9г (11ммоль) 4-аміно-3-метоксибензойної кислоти суспендували в 40мл етанолу та 80мл води, змішували з 2мл концентрованої соляної кислоти й впродовж 20год. кип'ятили зі зворотним холодильником. Потім додавали ще 0,5г 4-аміно-3-метоксибензойної кислоти й впродовж 48год. продовжували кип'ятити зі зворотним холодильником. Осад, що випав при охолодженні, відокремлювали вакуум-фільтрацією та промивали водою, етанолом і діетиловим ефіром.

Вихід: 2,1г сполуки Z4 (безбарвні кристали), t_{пл} 222-223°C.

Для синтезу сполук у прикладах 162, 43, 53, 161, 202, 211, 215 та 212 спочатку одержують описаним нижче шляхом проміжну сполуку Z5



Суміш із 73,4мл (0,5моль) етилового ефіру 2-бромізомаляної кислоти, 87,1мл (0,75моль) 3-метил-1-бутиламіну, 82,5г (0,6моль) йодиду натрію та 76,0г (0,6моль) карбонату калію в 1000мл етилового ефіру оцтової кислоти кип'ятили впродовж 3 днів зі зворотним холодильником. Потім присутні солі відфільтровували й фільтрат концентрували.

Вихід: 97,0г сполуки Z5a (масло червоного кольору).

49,0г (0,25моль) 2,4-дихлор-5-нітропіримідину та 38,3г (0,28моль) карбонату калію суспендували в 500мл ацетону та при 0°C змішували з 93,0г сполуки Z5a в 375мл ацетону. Потім реакційну суміш перемішували впродовж ночі при кімнатній температурі, фільтрували й концентрували. Розчинений в етиловому ефірі оцтової кислоти залишок промивали водою й органічну фазу сушили над MgSO₄ і концентрували.

Вихід: 102,7г сполуки Z5b (масло коричневого кольору).

22,7г сполуки Z5b розчиняли в 350мл льодяної оцтової кислоти та при 60 °C змішували порціями з 17,4г залізного порошку. Після додавання зазначеного компонента впродовж 0,5год. кип'ятили зі зворотним холодильником, відфільтровували в гарячому стані й концентрували. Залишок розчиняли в 200мл суміші дихлорметану й метанолу (у співвідношенні 9:1) і промивали розчином хлориду натрію. Органічну фазу відокремлювали вакуум-фільтрацією через кизельгур, сушили над MgSO₄, концентрували й очищали колоночною хроматографією (елюент: етиловий ефір оцтової кислоти/циклогексан у співвідношенні 1:1).

Вихід: 1,9г сполуки Z5c (безбарвні кристали).

1,9г сполуки Z5c розчиняли в 32мл диметилацетаміду та при охолодженні льодом змішували з 0,3г (7ммоль) гідриду натрію у вигляді 60%-ої дисперсії в мінеральному маслі. Через 10хв. додавали 0,5мл (7ммоль) метилйодиду та перемішували впродовж 3год. при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш концентрували та змішували з водою. Осад, що утворився, відокремлювали вакуум-фільтрацією та промивали петролейним ефіром.

Вихід: 1,6г сполуки Z5d (безбарвні кристали).

14,0г сполуки Z5d та 10,0г (0,06моль) 4-аміно-3-метоксибензойної кислоти суспендували в 200мл діоксану та 80мл води, змішували з 10мл концентрованої соляної кислоти й кип'ятили впродовж 40год. зі зворотним холодильником. Осад, що випав при охолодженні, відокремлювали вакуум-фільтрацією та промивали водою, діоксаном і діетиловим ефіром.

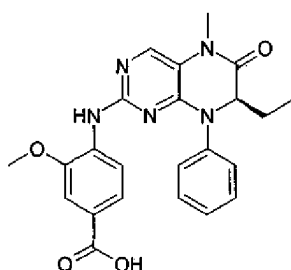
Вихід: 13,9г сполуки Z5 (безбарвні кристали).

Для синтезу сполук у прикладах 88, 194, 229 та 89 спочатку одержують описаним нижче шляхом проміжну сполуку Z6

5

(Z6)

10



Z6

15

6,0г (0,06моль) L-2-аміномасляної кислоти попередньо поміщали в 80мл 0,5-молярної сірчаної кислоти та при 0°C змішували з 5,5г (0,08моль) нітриту натрію в 15мл води. Реакційну суміш перемішували впродовж 22год. при 0°C, змішували з сульфатом амонію та фільтрували. Фільтрат екстрагували діетиловим ефіром й об'єднані

20

органічні фази сушили над $MgSO_4$ і концентрували.

Вихід: 6,0г сполуки Z6a (масло жовтого кольору).

200мл метанолу при охолодженні льодом послідовно змішували з 65,0мл (0,89моль) тіонілхлориду та 76,0г сполуки Z6a в 50мл метанолу. Суміш впродовж 1год. перемішували при 0°C та впродовж 2год. при кімнатній температурі і потім метанол і залишковий тіонілхлорид видаляли при 0°C у вакуумі.

25

Вихід: 40,0г сполуки Z6b (масло жовтого кольору).

30,0мл (0,17моль) ангідриду трифторметансульфонової кислоти попередньо поміщали в 150мл дихлорметану та при охолодженні льодом змішували впродовж 1год. із розчином 20,0г сполуки Z6b та 14,0мл (0,17моль) піридину в 50мл дихлорметану. Суміш впродовж 2год. перемішували при кімнатній температурі, солі, що утворилися відокремлювали вакуум-фільтрацією та потім промивали 100мл води. Органічну фазу сушили над $MgSO_4$ і концентрували.

30

Вихід: 42,0г сполуки Z6c (масло світло-жовтого кольору).

До розчину 15,5мл (0,17моль) аніліну та 24,0мл (0,17моль) триетиламіну в 400мл дихлорметану при охолодженні льодом по краплях додавали впродовж 1год. 42,0г сполуки Z6c в 200мл дихлорметану. Розчин впродовж 1год. перемішували при кімнатній температурі й ще впродовж 2год. при 35°C. Реакційну суміш промивали водою, сушили над $MgSO_4$ і концентрували. Залишок, що утворився, очищали шляхом перегонки (95-100°C, 1-10⁻³мбар).

35

Вихід: 14,0г сполуки Z6d (безбарвне масло).

14,0г сполуки Z6d та 16,0г (0,1моль) карбонату калію суспендували в 100мл ацетону та при 10°C змішували з 16,0г (0,08моль) 2,4-дихлор-5-нітропіримідину. Потім суміш впродовж 4год. перемішували при 40°C, солі, що утворилися відокремлювали вакуум-фільтрацією й фільтрат концентрували. Залишок розчиняли в 300мл етилового ефіру оцтової кислоти та промивали водою. Органічну фазу сушили над $MgSO_4$ і концентрували.

40

Вихід: 31,0г сполуки Z6e (масло коричневого кольору).

31,0г сполуки Z6e розчиняли в 200мл льодяної оцтової кислоти та при 60 °C змішували порціями з 10г залізного порошку, при цьому температура піднімалася до 85 °C. Перемішування продовжували ще впродовж 1год. при 60°C, потім фільтрували через кизельгур і концентрували. Залишок розділяли шляхом перемішування з метанолом.

45

Вихід: 4,5г сполуки Z6f (кристали коричневого кольору).

До суміші 4,5г сполуки Z6f та 1,0мл (16ммоль) метиліодиду в 100мл диметилацетаміду при -20°C додавали порціями 0,6г (16ммоль) гідриду натрію у вигляді 60%-ої дисперсії в мінеральному маслі. Через 1год. реакційну суміш змішували з 50мл води й концентрували. Залишок розмішували з 200мл води й осад, що випав, відокремлювали вакуум-фільтрацією та промивали петролейним ефіром.

50

Вихід: 4,5г сполуки Z6g (безбарвні кристали).

Суспензію 1,5г сполуки Z6g та 1,4г (8ммоль) метилового ефіру 4-аміно-3-метоксибензойної кислоти в 30мл толуолу змішували з 0,4г (0,6ммоль) 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу, 0,23г (0,3ммоль) трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) та 7,0г (21ммоль) карбонату цезію й кип'ятили впродовж 17год. зі зворотним холодильником. Потім реакційну суміш наносили на силікагель й очищали хроматографією на колонці (елюент: дихлорметан/метанол у співвідношенні 9:1).

55

Вихід: 1,7г сполуки Z6h (кристали жовтого кольору).

1,7г сполуки Z6h розчиняли в 50мл діоксану, змішували з 15мл напівконцентрованої соляної кислоти та кип'ятили впродовж 12год. зі зворотним холодильником. Після охолодження осад, що утворився, відокремлювали вакуум-фільтрацією.

60

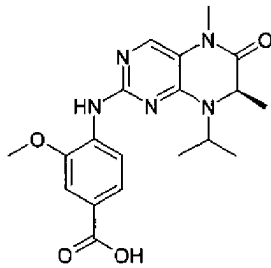
Вихід: 1,1г сполуки Z6 (безбарвна тверда речовина).

Для синтезу сполук у прикладах 26, 20, 32, 56, 101, 112 та 209 спочатку одержують описаним нижче шляхом проміжну сполуку Z7

65

(Z7)

5



Z7

10

50,0г (0,36моль) метилового ефіру О-аланіну.HCl суспендували в 500мл дихлорметану й 35мл ацетону та змішували з 30,0г (0,37моль) ацетату натрію й 80,0г (0,38моль) триацетоксиборогідриду натрію. Потім перемішували впродовж 12год., після чого зливали на 400мл 10%-го розчину гідрокарбонату натрію. Органічну фазу сушили над Na_2SO_4 і концентрували.

15

Вихід: 51,0г сполуки Z7a (масло жовтого кольору).

Суспензію 51,0г сполуки Z7a в 450мл води змішували з 80,0г (0,41моль) 2,4-дихлор-5-нітропіридину в 400мл діетилового ефіру. При -5°C по краплях додавали 100мл 10%-го розчину гідрокарбонату калію. Реакційну суміш перемішували впродовж 3год., органічну фазу сушили над Na_2SO_4 і концентрували.

20

Вихід: 74г сполуки Z7b (масло жовтого кольору).

18,6г сполуки Z7b розчиняли в 200мл льодяної оцтової кислоти та при 60°C змішували порціями з 20,0г залізного порошку. Суміш впродовж 2год. перемішували при 60°C і потім проводили вакуум-фільтрацію через целюлозу. Залишок розчиняли в етиловому ефірі оцтової кислоти та промивали водою та концентрованим аміаком. Органічну фазу сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок кристалізували з діетилового ефіру.

25

Вихід: 9,8г сполуки Z7c (безбарвні кристали).

17,0г сполуки Z7c та 7мл (0,1моль) метилїодиду розчиняли в 200мл диметилацетаміду та при -5°C змішували з 4,0г (0,1моль) гідриду натрію у вигляді 60%-ої дисперсії в мінеральному маслі. Реакційну суміш перемішували впродовж 30хв. і потім зливали на 300мл суміші води та льоду. Осад, що утворився, відокремлювали вакуум-фільтрацією та виділяли шляхом розмішування з петролейним ефіром.

30

Вихід: 14,8г сполуки Z7d (кристали бежевих кольорів).

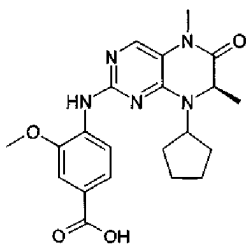
0,9г сполуки Z7d та 1,5г (9ммоль) 4-аміно-3-метоксибензойної кислоти нагрівали до 210°C з витриманням при цій температурі впродовж 30хв. Після охолодження залишок розділяли шляхом перемішування з етиловим ефіром оцтової кислоти й осад, що утворився, відокремлювали вакуум-фільтрацією.

35

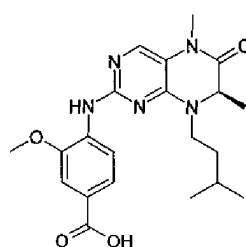
Вихід: 1,2г сполуки Z7 (кристали сірого кольору).

Аналогічно описаним вище варіантам синтезу одержували серед інших наступні кислоти:

40



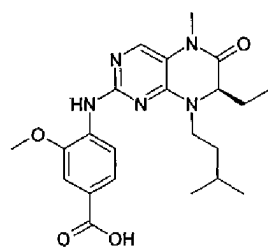
Z8



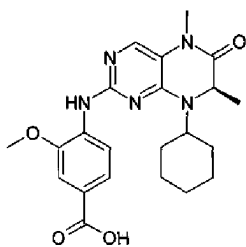
Z9

45

50



Z10



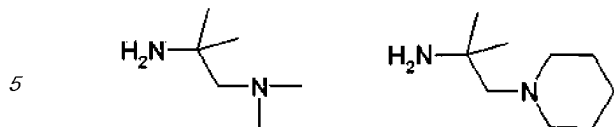
Z11

55

60

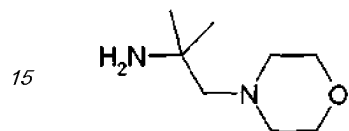
Синтез амінних структурних ланок L-R⁵
Описаним нижче шляхом одержували наступні аміни: 1,1-диметил-2-диметиламіно-1-ілетиламін та 1,1-диметил-2-піперидин-1-ілетиламін

65



Ці сполуки одержували за методикою, описаною в наступних джерелах: [a) S. Schuetz та ін., Arzneimittel-Forschung 21, 1971, сс.739-763; b) V.M. Belikov та ін., Tetrahedron 26, 1970, сс.1199-1216; c) E.B. Butler та McMillan, Journ. Amer. Chem. Soc. 72, 1950, с.2978].

За модифікованою у наведених джерелах методикою одержували також наступні аміни:
1,1-диметил-2-морфолін-1-ілетиламін

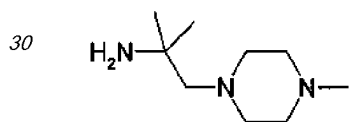


8,7мл морфоліну та 9,3мл 2-нітропропану попередньо поміщали спільно в реакційну посудину при охолодженні льодом, а потім повільно додавали по краплях 7,5мл формальдегіду (37%) і 4мл 0,5-молярного розчину NaOH (<10°C). Після цього перемішували впродовж 1год. при 25°C та впродовж 1год. при 50°C. Розчин обробляли водою та простим ефіром і водною фазою тричі екстрагували простим ефіром. Органічну фазу сушили над Na₂SO₄ і змішували з HCl у діоксані (4моль/л), осад, що утворився, відокремлювали вакуум-фільтрацією.

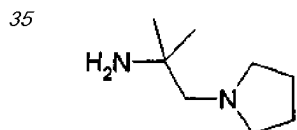
Вихід: 21,7г білого порошку.

5г цього порошку розчиняли в 80мл метанолу та при додаванні 2г нікелю Ренея обробляли воднем впродовж 40хв. при 35°C та тиску 50фунтів/кв.дюйм. У результаті одержали 3,6г 1,1-диметил-2-морфолін-1-ілетиламіну.

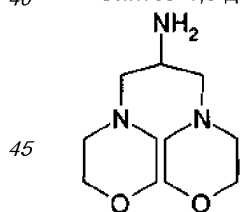
Аналогічно даній методиці одержували наступні аміни:
1,1- дим етил-2-метилпіперазин-1-ілетиламін



1,1-диметил-2-піролідін-1-ілетиламін

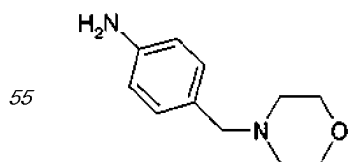


Синтез 1,3-диморфолін-2-амінопропану



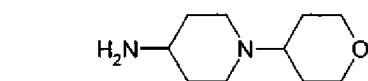
5г 1,3-диморфолін-2-нітропропану фірми Aldrich розчиняли в 80мл метанолу та при додаванні 2г нікелю Ренея обробляли впродовж 5,5год. воднем при 30 °C та тиску 50фунтів/кв.дюйм. У результаті одержали 4,2г 1,3-диморфолін-2-амінопропану.

4-амінобензилморфолін



Одержання цього аміну описано в наступній публікації: [S. Mitsuru та ін., Journ. Med. Chem. 43, 2000, сс.2049-2063].

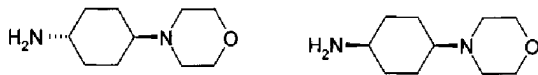
4-аміно-1-тетрагідро-4Н-піран-4-ілпіперидин



20г (100ммоль) 4-трет-бутилоксикарбоніламінопіперидину розчиняли в 250мл CH₂Cl₂ і впродовж 12год. перемішували при КТ з 10г (100ммоль) тетрагідро-4Н-піран-4-ону та 42г (200ммоль) NaBH(OAc)₃. Потім

змішували з водою та карбонатом калію, органічну фазу відокремлювали, сушили і у вакуумі видаляли розчинник. Залишок розчиняли в 200мл CH_2Cl_2 і перемішували впродовж 12год. при КТ з 100мл трифтороцтової кислоти. Розчинник видаляли у вакуумі, залишок розчиняли за допомогою CHCl_3 і повторно упарювали, після чого розчиняли в ацетоні й з використанням HCl у простому ефірі осаджували гідрохлорид. Вихід: 14,3г (56%).

цис- та транс-4-морфоліноциклогексиламін



Дибензил-4-морфоліноциклогексиламін

3,9г (30ммоль) 4-дибензилциклогексанону розчиняли в 100мл CH_2Cl_2 і впродовж 12год. перемішували при КТ з 3,9г (45ммоль) морфоліну та 9,5г (45ммоль) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. Потім змішували з водою та карбонатом калію, органічну фазу відокремлювали, сушили й у вакуумі видаляли розчинник. Залишок очищали на силікагелевій колонці (приблизно 20мл силікагелю; приблизно 500мл ефіру оцтової кислоти та метанолу в співвідношенні 90:10+1% концентрованого аміаку). Відповідні фракції концентрували у вакуумі. Вихід: 6,6г (60%) цис-ізомеру та 2г (18%) транс-ізомеру.

Відповідно до іншого варіанту транс-дибензил-4-морфоліноциклогексиламін можна одержувати наступним чином:

33г (112ммоль) 4-дибензилциклогексанону розчиняли в 300мл MeOH , змішували з 17,4г (250ммоль) гідрохлориду гідроксиламіну та перемішували впродовж 4год. при 60°C . Розчинник випарювали у вакуумі, потім домішували 500мл води та 50г карбонату калію й двічі екстрагували дихлорметаном його порціями по 300мл. Органічну фазу сушили, концентрували у вакуумі, залишок кристалізували з петролейного ефіру, розчиняли в 1,5л EtOH і нагрівали до 70°C . Далі порціями додавали 166г натрію та кип'ятили зі зворотним холодильником до моменту повного розчинення натрію. Потім розчинник видаляли у вакуумі, залишок змішували з 100мл води та двічі екстрагували простим ефіром його порціями по 400мл. Органічну фазу промивали водою, сушили, концентрували у вакуумі та за допомогою відповідної колонки (приблизно 1,5л силікагелю; приблизно 2л ефіру оцтової кислоти та метанолу в співвідношенні 80:2+2% концентрованого аміаку) виділяли транс-ізомер. Вихід: 12,6г (41,2%).

6,8г (23ммоль) транс-1-аміно-4-дибензиламіноциклогексану розчиняли в 90мл ДМФ та впродовж 8год. перемішували при 100°C з 5мл (42ммоль) 2,2'-дихлоретилового ефіру та 5г карбонату калію. Після охолодження змішували з 30мл води, кристали, що випали, відокремлювали вакуум-фільтрацією й очищали на невисокій колонці (приблизно 20мл силікагелю, приблизно 100мл ефіру оцтової кислоти). Залишок кристалізували з метанолу та концентрованої HCl з одержанням дигідрохлориду. Вихід: 7,3г (72,4%).

транс-4-морфоліноциклогексиламін

7,2г (16,4ммоль) транс-дибензил-4-морфоліноциклогексиламіну розчиняли в 100мл MeOH та гідрували в присутності 1,4г Pd/C (10%-го) при температурі від 30 до 50°C . Потім розчинник видаляли у вакуумі й залишок кристалізували з етанолу та концентрованої HCl . Вихід: 3,9г (93%); $t_{\text{пл}}$ 312°C .

цис-ізомер можна одержувати аналогічним шляхом.

цис- та транс-4-піперидиноциклогексиламін



транс-дибензил-4-піперидиноциклогексиламін

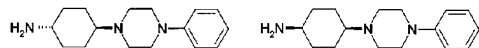
2,0г (6,8ммоль) транс-1-аміно-4-дибензиламіноциклогексану (див. приклад 2) розчиняли в 50мл ДМФ і впродовж 48год. перемішували при КТ з 1,6г (7ммоль) 1,5-дибромпентану та 2г карбонату калію. Потім суміш охолоджували, змішували з водою, двічі екстрагували дихлорметаном його порціями по 100мл, сушили й розчинник видаляли у вакуумі. Залишок очищали на відповідній колонці (приблизно 100мл силікагелю; приблизно 500мл ефіру оцтової кислоти та метанолу в співвідношенні 80:20+1% концентрованого аміаку). Відповідні фракції концентрували у вакуумі та кристалізували з петролейного ефіру. Вихід: 1,2г (49%).

транс-4-піперидиноциклогексиламін

1,7г (4,8ммоль) транс-дибензил-4-піперидиноциклогексиламіну розчиняли в 35мл MeOH та гідрували в присутності 350мг Pd/C (10%-го) при 20°C . Потім розчинник видаляли у вакуумі й залишок кристалізували з етанолу та концентрованої HCl . Вихід: 1,1г (78%).

цис-ізомер можна одержувати аналогічним чином.

цис- та транс-4-(4-фенілпіперазин-1-іл)циклогексиламін



4,1г (25,3ммоль) 4-дибензилциклогексанону розчиняли в 50мл дихлорметану та впродовж 12год. перемішували при КТ з 7,4г (25,3ммоль) N-фенілпіперазину та 7,4г (35ммоль) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. Потім змішували з водою та карбонатом калію, органічну фазу відокремлювали, сушили й розчинник видаляли у вакуумі. Залишок очищали на силікагелевій колонці (ефір оцтової кислоти та метанол у співвідношенні 80:20+0,5% концентрованого аміаку). Вихід: 1,7г (15,8%) цис-ізомеру та 0,27г (2,5%) транс-ізомеру.

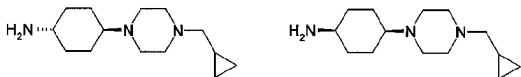
транс-4-(4-фенілпіперазин-1-іл)циклогексиламін

270мг (0,61ммоль) транс-дибензил-[4-(4-фенілпіперазин-1-іл)циклогексил]аміну розчиняли в 5мл MeOH і при

температурі в інтервалі від 20 до 30°C гідрували в присутності 40мг Pd/C (10%-го). Потім розчинник видаляли у вакуумі й залишок кристалізували з етанолу та концентрованої HCl. Вихід: 110мг (69%).

цис-Ізомер можна одержувати аналогічним чином.

5 цис- та транс-4-(4-циклопропілметилпіперазин-1-іл)циклогексиламін



9,8г (33,4ммоль) 4-дибензилциклогексанону розчиняли в 100мл дихлорметану та впродовж 12год. перемішували при КТ з 5,6г (40ммоль) N-циклопропілметилпіперазину та 8,5г (40ммоль) NaBH(OAc)₃. Потім змішували з водою та карбонатом калію, органічну фазу відокремлювали, сушили й розчинник видаляли у вакуумі. Залишок очищали на силікагелевій колонці (приблизно 50мл силікагелю; приблизно 3л ефіру оцтової кислоти та метанолу в співвідношенні 95:5+0,25% концентрованої аміаку). Відповідні фракції концентрували у вакуумі, цис-Сполука, яка елюється з більшою швидкістю, кристалізується з ефіру оцтової кислоти. 15 транс-Сполуку кристалізували з етанолу та концентрованої HCl. Вихід: 8,5г (61%) цис-ізомеру та 2,2 (13%) транс-ізомеру.

цис-4-(4-циклопропілметилпіперазин-1-іл)циклогексиламін

8,5г (20ммоль) цис-дибензил-[4-(4-циклопропілметилпіперазин-1-іл)циклогексил]аміну розчиняли в 170мл MeOH і при температурі в інтервалі від 30 до 50°C гідрували в присутності 1,7г Pd/C (10%-го). Потім розчинник 20 видаляли у вакуумі й залишок кристалізували з етанолу та концентрованої HCl. Вихід: 4,4г (91%).

транс-Ізомер можна одержувати аналогічним чином.

Синтез сполук, що наведені у прикладах

Приклад 152

0,15г сполуки Z10, 0,14г ТБТУ, 0,13мл ДІПЕА розчиняли в дихлорметані та перемішували впродовж 20хв. при 25°C. Потім додавали 90мкл 1-(3-амінопропіл)-4-метилпіперазину та продовжували перемішування ще впродовж 2год. при 25°C. Після цього розчин розбавляли дихлорметаном та екстрагували водою. Додаванням петролейного ефіру, простого ефіру та етилацетату до органічної фази продукт осаджували. Вихід: 0,16г твердої речовини бежевих кольорів. 25

Приклад 164

0,10г сполуки Z10, 0,1г ТБТУ, 0,08мл ДІПЕА розчиняли в 4мл дихлорметану та перемішували впродовж 20хв. при 25°C. Потім додавали 44 мкл диметиламінопропіламіну та продовжували перемішування ще впродовж 2год. при 25°C. Після цього розчин розбавляли дихлорметаном й екстрагували водою. Додаванням петролейного ефіру, простого ефіру та ацетону до органічної фази продукт осаджували. Вихід: 0,08г твердої речовини жовтого кольору. 30

Приклад 242

0,15г сполуки Z10, 0,14г ТБТУ, 0,13мл ДІПЕА розчиняли в 5мл дихлорметану та перемішували впродовж 20хв. при 25°C. Потім додавали 75мкл 1-(2-аміноетил)піперидину та продовжували перемішування ще впродовж 2год. при 25°C. Після цього розчин розбавляли дихлорметаном та екстрагували водою. Додаванням петролейного ефіру, простого ефіру та етилацетату до органічної фази продукт осаджували. Вихід: 0,14г твердої речовини жовтого кольору. 40

Приклад 188

0,1г сполуки Z2, 0,09г ТБТУ, 0,05мл ДІПЕА розчиняли в 15мл дихлорметану та перемішували впродовж 20хв. при 25°C. Потім додавали 33мг 1-метил-4-амінопіперидину та продовжували перемішування ще впродовж 3год. при 25°C. Розчин екстрагували 20мл води, після чого концентрували у вакуумі. За допомогою простого ефіру продукт кристалізували. Вихід: 0,047г кристалів білого кольору. 45

Приклад 203

0,1г сполуки Z2, 0,09г ТБТУ, 0,5мл ДІПЕА розчиняли в 15мл дихлорметану та перемішували впродовж 30хв. при 25°C. Потім додавали 50мг 4-аміно-1-бензилпіперидину та продовжували перемішування ще впродовж 3год. при 25°C. Розчин екстрагували 20мл води, після чого концентрували у вакуумі. Потім хроматографували на силікагелі й виділений продукт кристалізували за допомогою простого ефіру. Вихід: 0,015г кристалів білого кольору. 50

Приклад 94

0,17г сполуки Z1, 0,19г ТБТУ, 0,11мл ДІПЕА розчиняли в 50мл дихлорметану та перемішували впродовж 30хв. при 25°C. Потім додавали 63мг 1-метил-4-амінопіперидину та продовжували перемішування ще впродовж 17год. при 25°C. Далі до розчину додавали 50мл води та 1г карбонату калію й органічну фазу відокремлювали на спеціальній колонці для поділу фаз, після чого концентрували у вакуумі. Потім продукт очищали хроматографією на силікагелі та очищений продукт кристалізували за допомогою простого ефіру. Вихід: 0,1г кристалів білого кольору. 55

Приклад 95

0,17г сполуки Z1, 0,19г ТБТУ, 0,11мл ДІПЕА розчиняли в 50мл дихлорметану та перемішували впродовж 30хв. при 25°C. Потім додавали 77мг екзо-3-В-амінотропану та продовжували перемішування ще впродовж 17год. при 25°C. Далі до розчину додавали 50мл води та 1г карбонату калію й органічну фазу відокремлювали за допомогою спеціальної колонки для поділу фаз, після чого концентрували у вакуумі. Потім продукт очищали хроматографією на силікагелі й очищений продукт кристалізували за допомогою простого ефіру. Вихід: 0,03г кристалів білого кольору. 60 65

Приклад 46

0,15г сполуки Z3, 0,12г ТБТУ, 0,12мл ДІПЕА розчиняли в 5мл дихлорметану та перемішували впродовж 30хв. при 25°C. Потім додавали 50мг 1-метил-4-амінопіперидину та продовжували перемішування ще впродовж 2,5год. при 25°C. Далі розчин екстрагували водою та після цього концентрували. Залишок розчиняли в теплому етилацетаті й кристалізували за допомогою простого ефіру та петролейного ефіру. Вихід: 0,025г кристалів білого кольору, $t_{пл}$ 203°C (у вигляді основи).

Приклад 80

0,2г сполуки Z8, 0,2г ТБТУ, 0,1мл ДІПЕА розчиняли в 10мл дихлорметану та перемішували впродовж 30хв. при 25°C. Потім додавали 100мг 1-метил-4-амінопіперидину та продовжували перемішування ще впродовж 17год. при 25°C. Далі розчин екстрагували розведеним розчином карбонату калію та концентрували. Залишок кристалізували за допомогою простого ефіру. Вихід: 0,12г кристалів білого кольору.

Приклад 190

0,2г сполуки Z8, 0,2г ТБТУ, 0,3мл ДІПЕА розчиняли в 5мл дихлорметану та перемішували впродовж 1год. при 25°C. Потім додавали 0,13мг 4-аміно-1-бензилпіперидину та продовжували перемішування ще впродовж 1год. при 25°C. Далі розчин розбавляли 10мл метиленхлориду й екстрагували 20мл води. Після цього продукт очищали на силікагелі та кристалізували за допомогою етилацетату та простого ефіру. Вихід: 0,23г сполуки Z8.

0,23г бензиламіну Z8 розчиняли в 10мл метанолу, змішували з 50мг Pd/C та гідрували впродовж 3год. при тиску 3бар та температурі 25°C. У результаті додавання петролейного ефіру та етилацетату одержували кристали білого кольору, які потім хроматографували на силікагелі та кристалізували за допомогою етилацетату та простого ефіру. Вихід: 0,075г кристалів білого кольору.

Приклад 196

0,1г сполуки Z10, 0,09г ТБТУ, 0,3мл ДІПЕА розчиняли в 4мл дихлорметану та перемішували впродовж 20хв. при 25°C. Потім додавали 67мг аміну та продовжували перемішування ще впродовж 2год. при 25°C. Далі розчин розбавляли дихлорметаном та екстрагували водою. Потім хроматографували на силікагелі, залишок розчиняли в ацетоні, змішували з HCl у простому ефірі та виділяли осад, що утворився. Вихід: 0,09г твердої речовини світло-жовтого кольору.

Приклад 166

0,1г сполуки Z10, 0,11г ТБТУ, 0,14мл ДІПЕА розчиняли в 2мл диметилформаміду та перемішували впродовж 3год. при 50°C. Потім додавали 55мг 4-морфолінометилфеніламіну. За рахунок охолодження температуру реакції впродовж 17год. знижували до кімнатної температури. Після цього диметилформамід видаляли у вакуумі, залишок розчиняли в дихлорметані та екстрагували водою. На завершення хроматографували на силікагелі та продукт кристалізували з етилацетату та простого ефіру. Вихід: 0,06г кристалів жовтуватих кольорів.

Приклад 81

0,2г сполуки Z4, 0,2г ТБТУ, 0,1мл ДІПЕА розчиняли в 10мл дихлорметану та перемішували впродовж 30хв. при 25°C. Потім додавали 0,1г 1-метил-4-амінопіперидину та продовжували перемішування ще впродовж 17год. при 25°C. Далі розчин екстрагували водним розчином карбонату калію, після чого концентрували. Продукт кристалізували за допомогою простого ефіру. Вихід: 0,16г кристалів білого кольору.

Приклад 162

0,1г сполуки Z5, 0,07г ТБТУ, 0,15мл ДІПЕА розчиняли в 5мл дихлорметану та перемішували впродовж 20хв. при 25°C. Потім додавали 0,04г 1-метил-4-амінопіперидину та продовжували перемішування ще впродовж 2год. при 25°C. Далі розчин розбавляли 15мл дихлорметану та екстрагували 20мл води. Залишок розчиняли в MeOH та ацетоні, змішували з 1мл HCl у простому ефірі та концентрували. За допомогою простого ефіру, етилацетату та невеликої кількості MeOH одержували кристалічний продукт. Вихід: 0,1г кристалів білого кольору.

Приклад 88

0,1г сполуки Z6, 0,12г ТБТУ, 0,12мл ДІПЕА розчиняли в 10мл дихлорметану та перемішували впродовж 30хв. при 25°C. Потім додавали 0,04г 1-метил-4-амінопіперидину та продовжували перемішування ще впродовж 2год. при 25°C. Далі розчин розбавляли 10мл дихлорметану й екстрагували 10мл води. За допомогою етилацетату, простого ефіру та петролейного ефіру одержували кристалічний продукт. Вихід: 0,6г кристалів білого кольору.

Приклад 89

0,1г сполуки Z6, 0,08г ТБТУ, 0,08мл ДІПЕА розчиняли в 10мл дихлорметану та перемішували впродовж 30хв. при 25°C. Потім додавали 37мкл N,N-диметилнеопентандіаміну та продовжували перемішування ще впродовж 2год. при 25°C. Далі розчин розбавляли 10мл дихлорметану та екстрагували 10мл води. На завершення продукт хроматографували на силікагелі та кристалізували за допомогою етилацетату, простого ефіру та петролейного ефіру. Вихід: 0,005г кристалів білого кольору.

Приклад 26

0,15г сполуки Z7, 0,16г ТБТУ, 1мл ДІПЕА розчиняли в 5мл дихлорметану та перемішували впродовж 30хв. при 25°C. Потім додавали 0,1г 4-морфоліноциклогексиламіну та продовжували перемішування ще впродовж 17год. при 25°C. Залишок змішували з 10мл 10%-го розчину карбонату калію, осад виділяли та промивали водою. Далі його розчиняли в дихлорметані та повторно концентрували. За допомогою етилацетату продукт кристалізували. Вихід: 0,1г кристалів білого кольору.

Приклад 9

150мг сполуки Z9 та 93мг аміну розчиняли в 5мл дихлорметану та впродовж 12год. перемішували при КТ з 160мг (0,50ммоль) ТБТУ та 1мл ДІПЕА. Потім розчинник видаляли у вакуумі й залишок змішували з 10мл 10%-го

розчину карбонату калію. Осад відокремлювали вакуум-фільтрацією, промивали водою, розчиняли в дихлорметані, сушили й розчинник видаляли у вакуумі. Залишок кристалізували з ефіру оцтової кислоти. Вихід: 82,0мг, $t_{пл}$ 253°C (у вигляді основи).

5 Приклад 16

150мг сполуки Z8 та 73мг транс-4-піперидиноциклогексиламіну розчиняли в 5мл дихлорметану й впродовж 12год. перемішували при КТ з 160мг (0,50ммоль) ТБТУ та 1мл ДІПЕА. Потім розчинник видаляли у вакуумі й залишок змішували з 10мл 10%-го розчину карбонату калію. Осад відокремлювали вакуум-фільтрацією, промивали водою, розчиняли в дихлорметані, сушили й розчинник видаляли у вакуумі. Залишок кристалізували з ефіру оцтової кислоти. Вихід: 87,0 мг, $t_{пл}$ 237°C (у вигляді основи).

10 Приклад 37

100мг сполуки Z9 та 42мг 3-аміно-1-етилпіролідону розчиняли в 10мл дихлорметану та впродовж 12год. перемішували при КТ з 90мг ТБТУ та 0,5мл ДІПЕА. Потім розчинник видаляли у вакуумі й залишок змішували з 10мл 10%-го розчину карбонату калію. Осад відокремлювали вакуум-фільтрацією, промивали водою, розчиняли в дихлорметані, сушили й розчинник видаляли у вакуумі. Залишок кристалізували з ефіру оцтової кислоти та петролейного ефіру. Вихід: 24,0мг.

15 Приклад 120

100мг сполуки Z11 та 73мг 4-аміно-1-тетрагідро-4Н-піран-4-ілпіперидину розчиняли в 10мл дихлорметану та впродовж 1год. перемішували при КТ з 90мг ТБТУ та 0,5мл ДІПЕА. Потім розчинник видаляли у вакуумі й залишок змішували з 10мл 10%-го розчину карбонату калію. Осад відокремлювали вакуум-фільтрацією, промивали водою, розчиняли в дихлорметані, сушили й розчинник видаляли у вакуумі. Залишок кристалізували з ефіру оцтової кислоти та петролейного ефіру. Вихід: 89мг.

20 Приклад 212

150мг сполуки Z5 та 150мг транс-4-(4-циклопропілметилпіперазин-1-іл)циклогексиламіну (у вигляді гідрохлориду) розчиняли в 5мл дихлорметану та впродовж 2год. перемішували при КТ з 160мг ТБТУ та 2мл ДІПЕА. Потім розчинник видаляли у вакуумі й залишок змішували з 10мл 10%-го розчину карбонату калію. Осад відокремлювали вакуум-фільтрацією, промивали водою, розчиняли в дихлорметані, сушили й розчинник видаляли у вакуумі. Залишок очищали на відповідній колонці (20мл силікагелю; 300мл ефіру оцтової кислоти та метанолу в співвідношенні 90:10+2% концентрованого аміаку). Відповідні фракції концентрували у вакуумі та кристалізували з ефіру оцтової кислоти. Вихід: 140 мг, $t_{пл}$ 187°C (у вигляді основи).

30 Приклад 232

390мг сполуки Z11 та 240мг транс-4-(4-трет-бутилоксикарбонілпіперазин-1-іл)циклогексиламіну розчиняли в 2,5мл N-метилпіролідону та впродовж 2год. перемішували при КТ з 482мг ТБТУ та 1мл триетиламіну. Потім змішували з 100мл води та 200мг карбонату калію, осад відокремлювали вакуум-фільтрацією, промивали водою та очищали на силікагелевій колонці. Відповідні фракції концентрували у вакуумі, розчиняли в 2мл дихлорметану, змішували з 2мл трифтороцтової кислоти та перемішували впродовж 2год. при КТ. Потім повторно змішували з 100мл води та 200мг карбонату калію, осад відокремлювали вакуум-фільтрацією та промивали водою. Після цього осад очищали на силікагелевій колонці. Відповідні фракції концентрували у вакуумі й залишок кристалізували з етанолу та концентрованої соляної кислоти. Вихід: 95мг; $t_{пл}$ 291°C.

40 Приклад 213

60мг сполуки з прикладу 232 розчиняли в 10мл ефіру оцтової кислоти та впродовж 30хв. перемішували при КТ з 1мл ангідриду оцтової кислоти та 1мл триетиламіну. Потім розчинник видаляли у вакуумі, залишок змішували з водою та аміаком, кристали, що випали в осад, відокремлювали вакуум-фільтрацією та промивали водою і невеликою кількістю холодного ацетону. Вихід: 40мг, $t_{пл}$ 248°C.

45 Приклад 218

1,2г сполуки Z9 та 0,5г 1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-иламіну розчиняли в 20мл дихлорметану та впродовж 12год. перемішували при КТ із 1,28г ТБТУ та 4мл триетиламіну. Потім змішували з 50мл води та 0,5г карбонату калію, органічну фазу відокремлювали, сушили та концентрували у вакуумі. Залишок кристалізували з ефіру оцтової кислоти, змішували з 25мл 1н. соляної кислоти та 20мл метанолу й впродовж 30хв. перемішували при 50°C. Після цього метанол видаляли у вакуумі, осад відокремлювали вакуум-фільтрацією, промивали водою та сушили. Залишок розчиняли в 20мл дихлорметану та впродовж 12год. перемішували при КТ з 0,5г тіоморфоліну та 0,5г NaBH(OAc)₃. Потім домішували воду та карбонат калію, органічну фазу відокремлювали, сушили й розчинник видаляли у вакуумі. Залишок очищали на силікагелевій колонці. Відповідні фракції концентрували у вакуумі й за допомогою HCl у простому ефірі осаджували гідрохлорид. Вихід: 86мг транс-ізомеру, аморфний порошок.

55 Приклад 187

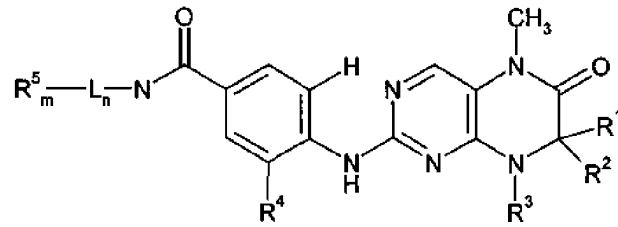
200мг сполуки Z3, розчиненої в 5мл дихлорметану, змішували з 0,1мл діізопропілетиламіну (ДІПЕА) та 180мг ТБТУ та перемішували впродовж 30хв. Потім додавали 191мг 4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіну та перемішували впродовж ночі. Реакційну суміш змішували з водою та водною фазою екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали хроматографією на колонці (елюент: дихлорметан/метанол у співвідношенні 100:7). Вихід: 128мг (кристали, злегка забарвлені в жовтий колір).

За методикою, що аналогічна описаній вище, одержують серед інших також сполуки формули (I), що наведені в таблиці 1.

65 Символи X₁, X₂, X₃, X₄ та X₅, що використовуються в цій таблиці 1, означають відповідно положення, у якому

відповідний залишок R¹, R², R³, R⁴ та L-R⁵ приєднаний до іншої частини молекули загальної формули, що наведена перед таблицею 1.

Таблиця 1



Приклад	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Конфіг. R ¹ або R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m	t _{пл}
1	0,046	0,604	H	X ₂ -CH ₃	R	X ₃ H ₃ C-CH-CH ₃	X ₄ -O-CH ₃	X ₅ H ₃ C-CH-CH ₃ CH ₃	
2	0,056	0,971	H	X ₂ -CH ₃	R	X ₃ H ₃ C-CH-CH ₃	X ₄ -O-CH ₃	X ₅ CH ₃	

U A 8 0 7 4 3 C 2

U A 8 0 7 4 3 C 2

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Приклад	HELA	H460VINC	R'	R''	Конфиг. R' 150 R''	R'	R''	L ₂ R'' ₂	t _{lim}
3	0,061		H		R		H		
4	0,098		H		R		H		
5	0,052	0,363	H		R				
6	0,053	0,322	H		R				
7	0,084	0,365	H		R				
8	0,063		H		R		H		
9	0,057	0,207	H		R				253
10	0,091		H		R		H		
11	0,086	1,300	H		R		H		

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Приклад	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Конфиг. R ¹ або R ²	R ³	R ⁴	L-R _m ³	t _m
12	0,099	1,069	H		R		H		
13	0,026	1,320	H		R				
14	0,055	3,000	H		R		H		
15	0,020	1,000	H		R			 	231
16	0,017	0,483	H		R			 	237
17	0,024	0,730	H		R				
18	0,040	1,764	H		R		H		
19	0,013	0,747	H		R			 	254
20	0,083	3,000	H		R				

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Index- tag	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Comb. R ³ R ⁴ R ⁵	R ⁶	R ⁷	L ₂ R ₂ ⁸	lit.
21	0.009	0.488	H		R				
22	0.008	0.347	H		R				
23	0.013	0.679	H		R				
24	0.017	0.277	H		R				152
25	0.038	1.000	H		R				254
26	0.059	0.424	H		R				
27	0.014	0.164	H		R				292
28	0.018	0.160	H		R				160
29	0.049	1.000	H		R				251

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Прим. п/п	HBLA	H460VINC	R ¹	R ²	Конфиг. R ³ abs R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ₂ -R ₃	L ₁
30	0,012	0,574	H		R				
31	0,023	3,000	H		R		H		
32	0,049	3,000	H		R				
33	0,097	3,000	H		R		H		
34	0,055	1,000	H		R				242
35	0,088	1,000	H		R				213
36	0,021	1,000	H		R				232
37	0,072	0,762	H		R				160
38	0,087	0,278	H		R				225

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Прис- луд	HELA H460VINC	R	R'	Конфиг. R' або R'	R''	R'''	L _n R _m	t _{ret}
39	0,075	1,000	H		R			
40	0,038	0,137	H		R			226
41	0,083	3,000	H		R			
42	0,076	2,310	H		R			
43	0,094	3,000	X-CH3					218
44	0,009	0,204	H		R			
45	0,022	0,792	H		R			
46	0,012	0,208	H		R			203
47	0,028		H		R			

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Прис- дан	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Конфиг. R ³ и R ⁴	R ³	R ⁴	L ₁ R ₂	Em
48	0,083	3,000	H		R		H		
49	0,059	0,529	H		R				
50	0,081	0,436	H		R				
51	0,080	0,150	H		R				
52	0,079	0,183	H		R				
53	0,076	0,245							
54	0,031	0,226	H		R				
55	0,013	0,086	H		R				
56	0,064	0,324	H		R				

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Прис- лад	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Koordin. R ¹ на R ²	R ³	R ⁴	L ₁ -R ₂	Ind
57	0.038	0.067	H		R				
58	0.010	0.023	H		R				
59	0.095	1.000	H		R				
60	0.041	0.189	H		R				
61	0.065	1.040							217
62	0.058	0.538	H		R				259
63	0.081	0.206	H		R				184
64	0.064	0.394	H		R				173
65	0.052	0.215	H		R				172

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Иприм- дан	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Kombir. R ¹ до R ²	R ³	R ⁴	L _n R _m	t _{ин}
66	0,064	0,250	H	X-CH ₃	R		CH ₃ -O-X		164
67	0,032	0,566	H	X-CH ₃	R		CH ₃ -O-X		115
68	0,092	1,242	H	X-CH ₃	R		H		
69	0,055	0,633	H	X-CH ₃	R		H		
70	0,092	1,000	H	X-CH ₃	R		H		
71	0,035	0,227	H	X-CH ₂ -CH ₃	R		H ₃ C-O-X		146
72	0,050		H	X-CH ₂ -CH ₃	R		H ₃ C-O-X		
73	0,091		H	X-CH ₂ -CH ₃	R		H		
74	0,043		H	X-CH ₂ -CH ₃	R		H ₃ C-O-X		

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

При- пад	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Конфиг. R ¹ або R ²	R ³	R ⁴	L _n -R _m	L _n
75	0,046	0,557	H		R				
76	0,068		H		R				
77	0,055	1,000	H		R		H		
78	0,035	0,610	H		R		H		
79	0,043		H		R		H		
80	0,038	0,286	H		R				
81	0,050	0,237	H		R				194
82	0,083	1,580	H		R				
83	0,069	0,263	H		R				

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Примечание	HELA	H450VINC	R ¹	R ²	Кодиф. R ¹ або R ²	R ³	R ⁴	L ₂ R ₂ ³	n ₂₀
84	0,015	0,312	H		R				
85	0,025	0,754	H		R		H		
86	0,038	0,024	H		R				
87	0,029	0,066	H		R				
88	0,020	1,018	H		R				
89	0,047	0,245	H		R				
90	0,032	0,137	H		R				
91	0,041	1,780	H		R				
92	0,043		H		R		H		181

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Приклад	HELA H460VINC	R	R'	Конфиг. R' або R''	R''	R'''	L _n R _m	t _{ли}
93	0,060		H		R			
94	0,018	0,510	H		R			178
95	0,047	1,000	H		R			
96	0,011	0,577	H		R			203
97	0,032	0,066	H		R			179
98	0,077	1,319	H		R			
99	0,023	0,209	H		R			280
100	0,058	0,124	H		R			233
101	0,031	0,124	H		R			

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Прис- пан	HELA	HA60VINC	R ¹	R ²	Kombir. R ¹ aGo R ²	R ³	R ⁴	L ₁ R ₂	L ₂
102	0,006	0,033	H		R				
103	0,005	0,076	H		R				
104	0,041	0,133	H		R				
105	0,015	0,055	H		R				229
106	0,025	1,000	H		R				213
107	0,043	0,363	H		R				285
108	0,016	1,000	H		R				
109	0,031	0,760	H		R				
110	0,027	0,122	H		R				278

Приклад	HELA	H460VINC	R'	R''	Конфиг. R' ато R''	R'''	R''''	L ₁ -R _m	L ₂
120	0,014	0,374	H		R				154
121	0,011	0,427	H		R				
122	0,009	0,261	H		R				
123	0,043	0,490	H		R				
124	0,006	0,391	H		R				
125	0,049	0,795	H		R				283
126	0,051	0,742	H		R				238
127	0,045	0,787	H		R				221
128	0,015	0,282	H		R				257

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Табак №№	НБЛА	НМ60VINC	R ¹	R ²	Конфиг. R ¹ або R ²	R ³	R ⁴	L ₂ R _m	L ₂
129	0,035	0,646	H		R				234
130	0,015	0,091	H		R				236
131	0,023	0,101	H		R				141
132	0,052	1,000	H		R				268
133	0,011	0,075	H		R				272
134	0,015	0,053	H		R				319
135	0,012	0,699	H		R				289
136	0,041	0,821	H		R				201
137	0,039	0,148	H		R				223

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Прим. №№	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Конфиг. R ¹ або R ²	R ³	R ⁴	L ₂ -R ₂ ' _n	L ₂
138	0,043	1,137	H		R				217
139	0,027	3,000	H		R				112
140	0,029	1,970	H		R				215
141	0,037		H		R				198
142	0,030		H		R				192
143	0,086		H		R		H		139
144	0,044		H		R		H		191
145	0,043	3,000	H		R				
146	0,056	0,966	H		R				

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Прим- лад	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Канди- R 100 R ²	R ³	R ⁴	L ₁ R ₂	L _m
147	0,055	1,760	H		R		H		
148	0,087		H		R				
149	0,085		H		R				
150	0,043		H		R		H		
151	0,043		H		R				155
152	0,081		H		R				147
153	0,072	2,640	H		R				128
154	0,097		H		R		H		
155	0,079		H		R		H		

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Прех- пан	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Конфиг. R ¹ або R ²	R ³	R ⁴	L _n -R _m	t _{пр}
156	0,048	0,481	H		R				173
157	0,051		H		R				134
158	0,043	0,536	H		R				230
159	0,029	1,000	H		R				260
160	0,037	0,728	H		R				193
161	0,081		X-CH ₂						199
162	0,071	0,903	X-CH ₂						254
163	0,071	1,000	H		R				249
164	0,030	0,975	H		R				

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Прок- нет	HELA H460VINC	R ¹	R ²	Конфиг. R ¹ або R ²	R ³	R ⁴	L ₂ -R ₂ 's	t ₀
165	0,046	0,668	H		R			
166			H		R			
167	0,034	0,817	H		R			
168	0,042	0,088	H		R			
169	0,044	0,503	H		R			
170	0,045	0,427	H		R			170
171	0,031	0,790	H		R			166
172	0,020	0,772	H		R			166
173	0,070	0,871	H		R			

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Прис- дан	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Конфиг. R ¹ R ² R ³	R ³	R ⁴	L ₁ R ₂ ³	L ₂
174	0,000	0,155	H		R				
175	0,000	0,296	H		R				
176	0,000	0,301	H		R				
177	0,000	0,082	H		R				
178	0,000	1,000	H		R				
179	0,000	1,000	H		R				
180	0,000	0,147	H		R				136
181	0,000	0,734	H		R				
182			H		R				

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Прим- нод	HELA	H ₂ SOVINC	R ¹	R ²	Kombir. R ¹ або R ²	R ³	R ⁴	L _n R _m	T _{im}
183			H		R				
184			H		R				
185			H		R				217
186			H		R				287
187			H		R				223
188			H		R				161
189			H		R				267
190			H		R				
191			H		R				

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Прим. №№	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Конфиг. R ¹ и R ²	R ³	R ⁴	L ₁ -R ₂	L ₂
192			H		R				
193			H		R				
194			H		R				
195			H		R				
196			H		R				
197			H		R				
198			H		R				301
199			H		R				291
200			H		R				

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Прим. №№	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Конфиг. R або R'	R ³	R ⁴	L ₁ R _n	L _n
201			H		R				
202									
203			H		R				
204			H		R				
205			H		R				255
206			H		R				190
207			H		R				236
208			H		R				192
209			H		R				211

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

При- лад	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Конфиг. R або R [*]	R ³	R ⁴	L _n -R _m	№
210			H		R				210
211			X-CH ₂						182
212			X-CH ₂						187
213			H		R				248
214			H		R				338
215			X-CH ₂						252
216			H		R				217
217			H		R				139
218			H		R				

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Испит- дан	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Konfig. R ¹ i R ²	R ³	R ⁴	L ₂ -R ₂ ¹¹	l ₁₁
219			H		R				298
220			H		R				279
221			H		R				336
222			H		R				241
223		1	H		R				
224	1,056	1	H		R				
225	1,18	1	H		R		H		
226	0,295	1	H		R				
227	0,853	0,046	H		R				

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Прок- дан	HELA H460VINC	R ¹	R ²	Конфиг. R, S, R	R ³	R ⁴	L ₁ R ₂	t ₀
228	1	H		R				
229	0,381	H		R				
230	0,193	H		R				
231	0,17	H		R				
232	1	H		R				
233		H		R				
234		H		R				
235		H		R				
236		H		R				

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

Прим- пан	HELA H460VING	R ¹	R ²	Kombi. R ¹ або R ²	R ³	R ⁴	L _n -R _m	L _n
237	0,012	1	H		R			
238	0,015	1	H		R			
239	0,051	0,07	H		R			
240	0,017	0,054	H		R			
241	0,044	0,093	H		R			
242	0,019	0,524	H		R			
243	0,018	0,975	H		R			
244	0,0115		H		R			

Сполуки загальної формули (I) мають, як було встановлено, широкі можливості для застосування в терапевтичних цілях. Особливо при цьому слід зазначити можливість їх застосування в тих випадках, коли важливу роль відіграє інгібування специфічних кіназ, що беруть участь у регуляції клітинного циклу, насамперед інгібуюча дія, що надається на проліферацію культивованих людських пухлинних клітин, а також на проліферацію інших клітин, таких, наприклад, як ендотеліальні клітини.

За результатами FACS-аналізу (сортування клітин методом збудженої флуоресценції) вдалося встановити, що інгібування проліферації клітин, що викликається пропонованими у винаході сполуками, опосередковується затримкою клітин головним чином в G₂/M-періоді клітинного циклу. Клітини залежно від їх конкретно використуваного в аналізі типу затримуються в цій фазі клітинного циклу впродовж певного проміжку часу, після чого настає запрограмована загибель клітин. Затримка клітин в G₂/M-періоді клітинного циклу ініціюється, наприклад, інгібуванням специфічних кіназ, що беруть участь у регуляції клітинного циклу.

Дослідження, що проводилися на організмах-моделях, таких як *Schizosaccharomyces pombe* або *Xenopus*, або ж дослідження, що проводилися на людських клітинах, свідчать про те, що перехід від G_2 -періоду до мітозу регулюється кіназою CDK1/циклін В (Nurse, 1990). Ця кіназа, яка називається також "фактором стимуляції мітозу" (MPF від англ. "mitosis promoting factor"), фосфорилує та регулює тим самим велику кількість різних білків, таких, наприклад, як ядерні пластинки, кінезінподібні моторні білки, конденсини та матриксні протеїни комплексу Гольджи, які відіграють важливу роль у руйнуванні оболонки клітинного ядра, у розділенні центросом, у формуванні мітотичного веретена розподілу, у конденсації хромосом та у руйнуванні комплексу Гольджи (Nigg, E., 2001). В однієї з мишачих клітинних ліній з чутливим до температури мутантом кінази CDK1 після підвищення температури спостерігається швидке руйнування кінази CDK1 і наступна за ним затримка клітин в G_2 /M-періоді клітинного циклу (Th'ng та ін., 1990). Обробка людських пухлинних клітин інгібіторами зі спрямованою проти CDK1/цикліну В дією, такими, наприклад, як бутиролактон, також приводить до затримки клітин в G_2 /M-періоді та наступного їх апоптозу (Nishio та ін., 1996). Іншою кіназою, що відіграє певну роль в G_2 -періоді та мітозі, є Polo-подібна кіназа 1 ("Polo-like kinase 1", P1k1), яка відповідає за дозрівання центросом, за активацію фосфатази Cdc25C, а також за активацію стимулюючого анафазу комплексу ("anaphase promoting complex") (Glover та ін., 1998, Qian та ін., 2001). Ін'єкція антитіл до P1k1 приводить до затримки в G_2 -періоді нетрансформованих клітин, на відміну від яких затримка пухлинних клітин відбувається в мітозі (Lane та Nigg, 1996). Крім цього відповідно до літературних джерел істотну функцію при входженні в мітоз виконує та протеїнкіназа aurora B. Ця кіназа aurora B фосфорилує гістон H3 на Ser11 і тим самим ініціює конденсацію хромосом (Hsu J.Y. та ін., 2000). Однак специфічна затримка, відповідно зупинка клітинного циклу в G_2 /M-періоді може також ініціюватися, наприклад, у результаті інгібування особливих фосфатаз, таких, наприклад, як Cdc25C (Russell та Nurse, 1986). Дріжджі з дефектним геном cdc25 затримуються в G_2 -періоді, тоді як надекспресія cdc25 приводить до передчасного входження в мітоз (Russell та Nurse, 1987). Разом з тим затримка клітин, відповідно зупинка клітинного циклу в G_2 /M-періоді може також ініціюватися в результаті інгібування певних моторних білків, тобто так названих кінезинів, як, наприклад, Eg5 (Mayer та ін., 1999), або стабілізуючими або дестабілізуючими мікротрубочки агентами (наприклад, колхіцином, таксоллом, етопозидом, вінбластином, вінкристином) (Schiff та Horwitz, 1980).

Пропоновані у винаході сполуки загальної формули (I), їх ізомери та їх фізіологічно сумісні солі з врахуванням їх біологічних властивостей придатні для лікування захворювань, при яких характерна надлишкова або аномальна проліферація клітин.

До подібних захворювань відносяться, наприклад, вірусні інфекції (наприклад, ВІЛ та саркома Капоши), запальні процеси й аутоімунні захворювання (наприклад, коліт, артрит, хвороба Альцгеймера, гломерулонефрит та процеси, що протікають при загоєнні ран), бактеріальні, грибові і/або паразитарні інфекції, різні типи лейкомії, лимфома, солідні пухлини, шкірні захворювання (наприклад, псоріаз), захворювання кісток, а також серцево-судинні захворювання (наприклад, рестеноз та гіпертрофія). Крім цього пропоновані у винаході сполуки ефективні для захисту проліферуючих клітин (наприклад, волосяних клітин, ентероцитів, гемоцитів та клітин-попередників) від ушкодження їх ДНК під впливом радіації, під впливом УФ-випромінювання і/або при питостатичній терапії (Davis та ін., 2001).

Пропоновані у винаході нові сполуки можуть використовуватися для попередження, короткострокового або довгострокового лікування зазначених вище захворювань, у тому числі й у сполученні з іншими діючими речовинами, що застосовуються при тих же показаннях, наприклад, з цитостатиками.

Дію пропонованих у винаході сполук визначали, наприклад, на клітинах HeLaS3 у досліді на цитотоксичність з використанням культивованих людських пухлинних клітин і/або шляхом FACS-аналізу. Пропоновані у винаході сполуки при їх дослідженні обома цими методами виявили ефективність від гарної до дуже гарної, тобто, наприклад, одержане в досліді на цитотоксичність з використанням клітин HeLaS3 значення EC_{50} становило менше ніж 5мкмоль/л, як правило, навіть менше ніж 1мкмоль/л.

Визначення цитотоксичності на культивованих людських пухлинних клітинах

Для визначення цитотоксичності на культивованих людських пухлинних клітинах пухлинні клітини рака шийки матки лінії HeLaS3 (одержані з Американської колекції типових культур (ATCC)) культивували в F12-середовищі Хема (фірма Life Technologies) та 10%-ій фетальній телячій сироватці (фірма Life Technologies) і збирали у фазі логарифмічного росту. Потім клітини HeLaS3 вносили в 96-ямокві планшети (фірма Costar) із щільністю 1000 клітин на лунку та інкубували впродовж ночі в інкубаторі (при 37°C в атмосфері з 5%-им вмістом CO_2), ари цьому по 6 лункок на кожному планшеті заповнювали тільки культуральним середовищем (по 3 лунки використовували як контроль з культуральним середовищем і по 3 лунки використовували для інкубації з відновленням барвником блакитного кольору AlamarBlue). Діючі речовини додавали до клітин у різних концентраціях (у розчиненому в ДМСО вигляді, кінцева концентрація 1%) (досліді з діючими речовинами в кожній з досліджуваних концентрацій проводили в трьох повторюваннях). Після інкубації впродовж 72 год. у кожному лунку додавали по 20мкл барвника AlamarBlue (фірма AccuMed International) і клітини інкубували ще впродовж 7 год. Для контролю в 3 лунки додавали по 20мкл відновленого барвника AlamarBlue (реактив AlamarBlue, автоклавований впродовж 30хв). Після інкубації впродовж 7 год. визначали зміну кольорів реактиву AlamarBlue в окремих лунках у флуоресцентному спектрофотометрі фірми PerkinElmer (довжина хвилі збуджуючого випромінювання 530нм, довжина хвилі випромінювання, що випускається, 590нм, 15 щільн, час інтегрування 0,1с). Кількість реактиву, що прореагував (змінив колір) AlamarBlue є мірою метаболічної активності клітин. Відносну активність клітин розраховували у відсотковому відношенні до контролю (клітини HeLaS3 без інгібітору) і за отриманими значеннями визначали концентрацію діючої речовини, при якій активність клітин інгібується на 50% (IC_{50}). При цьому відповідні величини обчислювали на основі середнього значення за

результатами трьох окремих дослідів з поправкою на значення, що одержане в досліді без інгібітору (контроль із культуральним середовищем).

FACS-аналіз

Пропідіййодид (PI) стехіометрично зв'язується із дволанцюжковою ДНК і завдяки цієї його властивості придатний для визначення кількості клітин, що виражається у відсотках, які знаходяться в G₁-, S- та G₂/M-періодах клітинного циклу, на основі вмісту ДНК у клітині. Клітини, що перебувають в G₀- та G-періоді, містять диплоїдну ДНК (2N), а клітини, що перебувають в G₂-періоді або мітозі, містять 4N ДНК.

Для забарвлення пропідіййодидом, наприклад, 0,4 млн. клітин HeLaS3 висівали в колбу для культивування об'ємом 75см² і через 24год. до клітин додавали 1%-ий ДМСО як контроль, відповідно досліджувана речовина в різних концентраціях (в 1%-ому ДМСО). Потім клітини впродовж 24год. інкубували в присутності досліджуваної речовини, відповідно ДМСО, після чого клітини промивали дворазовим забуференим фосфатом фізіологічним розчином (ЗФР) і відокремлювали за допомогою трипсину/ЕДТК. Далі клітини центрифугували (1000об/хв, 5хв., 4°C) і осад, що містить клітини у пробірці після центрифугування, двічі промивали ЗФР, а потім клітини ресуспендували в 0,1мл ЗФР. Після цього клітини фіксували 80%-им етанолом впродовж 16год. при 4°C або ж впродовж 2год. при -20°C. Фіксовані клітини (10⁶ клітин) центрифугували (1000об/хв, 5хв., 4°C), промивали ЗФР і потім знову центрифугували. Осад, що містить клітини у пробірці після центрифугування ресуспендували в 2мл тритону X-100 в 0,25%-ому ЗФР та інкубували впродовж 5хв. на льоду, після чого додавали 5мл ЗФР і повторно центрифугували. Осад, що містить клітини у пробірці після центрифугування, ресуспендували в 350мкл розчину барвника PI (0,1мг/мл РНКазі А, 10мкг/мл пропідіййодиду в однократному ЗФР). Потім клітини впродовж 20хв. інкубували в темряві в присутності буферного розчину барвника, після чого їх переносили в ємності для FACS-аналізу зразків. Вміст ДНК у клітинах визначали в FACS-аналізаторі фірми Becton Dickinson за використанням аргонного лазера (потужність 500мВт, довжина хвилі випромінювання 488нм) і програми DNA Cell Quest (фірми BD). Логарифмічну флуоресценцію PI визначали за допомогою смугового фільтра (BP 585/42). Для кількісної оцінки популяції клітин, що перебувають в окремих періодах клітинного циклу, використовували програму ModFit LT, розроблену фірмою Becton Dickinson.

Сполуки загальної формули (I) можна застосовувати індивідуально або в сполученні з іншими пропонованими у винаході діючими речовинами, а за певних умов - і в сполученні з іншими фармакологічно активними діючими речовинами. Як приклад прийнятних лікарських форм можна назвати таблетки, капсули, супозиторії, розчини, зокрема розчини для ін'єкцій (підшкірних, внутрішньовенних, внутрішньом'язових) та інфузії, мікстури, емульсії або порошки, що диспергуються. На частку фармацевтично активної(-их) сполуки(-ук) у таких лікарських формах повинно доводитися в кожному випадку від 0,1 до 90мас.%, краще від 0,5 до 50мас.%, від загальної маси препарату, тобто вміст фармацевтично активної(-их) сполуки(-ук) у лікарських формах повинен бути достатнім для введення лікарської речовини в організм у дозуваннях, інтервали яких зазначені нижче. Такі дози при необхідності можна розподіляти на декілька прийомів на день.

Відповідні таблетки можна виготовляти, наприклад, змішуванням діючої речовини або діючих речовин з відомими допоміжними речовинами, наприклад, інертними розріджувачами, такими як карбонат кальцію, фосфат кальцію або лактоза, розпушувачами, такими як кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота, зв'язувальними речовинами, такими як крохмаль або желатин, змащувальними речовинами, такими як стеарат магнію або тальк, і/або засобами для забезпечення депо-ефекту, такими як карбоксиметилцелюлоза, ацетофталат целюлози або полівінілацетат. Таблетки можуть також складатися з декількох шарів.

Відповідним чином можна виготовляти драже, наносючи на одержані аналогічно таблеткам ядра покриття з матеріалів, що звичайно застосовуються у цих цілях, наприклад, колідону або шелаку, гуміарабіку, тальку, діоксиду титану або цукру. Ядра драже для забезпечення депо-ефекту або щоб уникнути несумісності можна також виготовляти багат шаровими. Так само й оболонка драже також може складатися для забезпечення депо-ефекту з декількох шарів, при цьому можна використовувати допоміжні речовини, що зазначені вище для таблеток.

До складу мікстур на основі пропонованих у винаході діючих речовин, відповідно їх комбінацій додатково можуть входити також, підсолоджувальні речовини, такі як сахарин, цикламат, гліцерин або цукор, а також поліпшувач смаку, наприклад, ароматизатор, такий як ванілін або апельсиновий екстракт. Крім цього мікстури можуть містити суспендуючі допоміжні речовини або загусники, такі як натрійкарбоксиметилцелюлоза, змочувальні речовини, наприклад, продукти конденсації жирних спиртів з етиленоксидом, або консерванти (захисні речовини), такі як п-гідроксибензоати.

Розчини для ін'єкцій або інфузії одержують за відомою технологією, наприклад, з додаванням агентів, що надають ізотонічність, консервантів, таких як п-гідроксибензоати або стабілізаторів, таких як лужнометалеві солі етилендіамінтетроцтової кислоти, і при необхідності з застосуванням емульгаторів і/або диспергаторів, при цьому, наприклад, при застосуванні води як розріджувач при необхідності можна використовувати органічні розчинники як гідротропні солюбілізатори або допоміжні розчинники, і потім розливають в пляшки або ампули для ін'єкцій, відповідно в пляшки для інфузії.

Капсули, що містять одну або декілька діючих речовин, відповідно комбінації діючих речовин, можна виготовляти, наприклад, змішуванням діючих речовин з інертними носіями, такими як лактоза або сорбіт, і розфасовуванням одержаної суміші в желатинові капсули.

Відповідні супозиторії можна виготовляти, наприклад, змішуванням з передбаченими для цієї мети носіями, такими як нейтральні жири або поліетиленгліколь, відповідно їх похідні.

Як приклад допоміжних речовин, що використовуються при приготуванні лікарських форм, можна назвати воду, фармацевтично прийнятні (нешкідливі) органічні розчинники, такі як парафіни (наприклад, фракції

мінерального масла), олія рослинного походження (наприклад, арахісова або кунжутна олія), моно- або поліфункціональні спирти (наприклад, етанол або гліцерин), носії, такі як природне борошно гірських порід (наприклад, каолін, глиноземи, тальк, крейда), синтетичне борошно гірських порід (наприклад, високодисперсна кремнієва кислота та силікати), цукор (наприклад, тростинний, молочний і виноградний цукор), емульгатори (наприклад, лігнін, відпрацьований сульфітний луг, метилцелюлоза, крохмаль і полівінілпіролідон) та змащувальні речовини (наприклад, стеарат магнію, тальк, стеаринова кислота та лаурилсульфат натрію).

Одержані на основі відповідних діючих речовин препарати вводять в організм звичайними методами, переважно перорально або трансдермально, краще перорально. У випадку перорального введення відповідні таблетки можуть, як очевидно, крім вищевказаних носіїв містити також домішки, такі, наприклад, як цитрат натрію, карбонат кальцію та дикальційфосфат, разом з різного роду наповнювачами, такими як крохмаль, краще картопляний крохмаль, желатин і т.п. Крім цього при виробництві таблеток можуть використовуватися також, змащувальні речовини, такі як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію та тальк. У випадку водних суспензій діючі речовини крім вищеописаних допоміжних речовин можна також змішувати з різного роду поліпшувачами смаку або барвниками. Для парентерального введення можна використовувати розчини діючих речовин з придатними для цієї мети рідкими носіями.

При внутрішньовенному введенні доза, що вводиться в організм, становить від 1 до 1000мг за годину, краще від 5 до 500мг за годину.

Однак у деяких випадках, а саме, залежно від маси тіла пацієнта, відповідно шляху введення, індивідуальної реакції організму на лікарський засіб, типу фармацевтичної композиції і її природи й від моменту введення лікарського засобу, відповідно періоду часу, впродовж якого вводиться лікарський засіб, доза, що вводиться в організм може відрізнятись від зазначених вище кількостей. Так, зокрема, іноді може виявитися достатнім використовувати діючу речовину або діючі речовини в дозуванні, меншому зазначеній вище нижньої межі, тоді як в інших випадках може знадобитися використовувати діючу речовину або діючі речовини в дозуванні, що перевищує вищевказану верхню межу. При необхідності введення діючої речовини або діючих речовин у більшій дозі, може виявитися доцільним розділяти її на декілька більш дрібних доз з розрахунку на декілька прийомів на день.

Нижче винахід проілюстрований на прикладах, у яких представлені склади деяких лікарських форм та які не обмежують його обсяг.

Приклади фармацевтичних композицій

А) Таблетки

Компонент	Вміст з розрахунку на одну таблетку
діюча речовина	100мг
лактоза	140мг
кукурудзяний крохмаль	240мг
полівінілпіролідон	15мг
стеарат магнію	5мг
	500мг

Тонкоподрібнену діючу речовину змішують із лактозою та частиною від усієї передбаченої кількості кукурудзяного крохмалю. Одержану суміш просівають, після чого її зволожують розчином полівінілпіролідону у воді, місять, гранулюють у вологому стані та сушать. Одержаний гранулят разом з іншою кількістю кукурудзяного крохмалю та стеаратом магнію просівають і змішують між собою. З одержаної суміші пресують таблетки необхідної форми та розмірів.

Б) Таблетки

Компонент	Вміст з розрахунку на одну таблетку
діюча речовина	80мг
лактоза	55мг
кукурудзяний крохмаль	190мг
мікрокристалічна целюлоза	35мг
полівінілпіролідон	15мг
натрійкарбоксиметилкрохмаль	23мг
стеарат магнію	2мг
	400мг

Тонкоподрібнену діючу речовину змішують з частиною від усієї передбаченої кількості кукурудзяного крохмалю, лактозою, мікрокристалічною целюлозою та полівінілпіролідон, одержану суміш просівають і разом з іншою кількістю кукурудзяного крохмалю та водою переробляють у гранулят, який сушать і просівають. Далі додають натрійкарбоксиметилкрохмаль і стеарат магнію, перемішують і з одержаної суміші пресують таблетки необхідних розмірів.

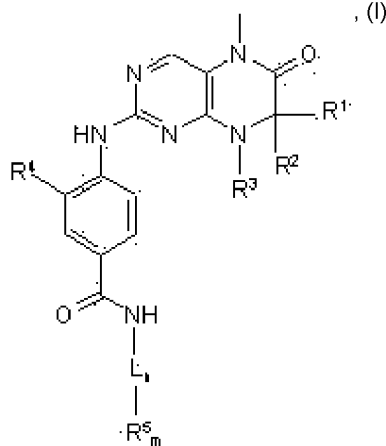
В) Розчин в ампулах

діюча речовина	50мг
хлорид натрію	50мг

Діючу речовину при її власному значенні рН або при необхідності при рН від 5,5 до 6,5 розчиняють у воді та змішують із хлоридом натрію як агентом, що надає ізотонічність. Одержаний розчин фільтрують у непірогенних умовах і фільтрат в асептичних умовах розфасовують в ампули, які потім стерилізують і запаюють. Такі ампули можуть містити 5 мг, 25мг або 50мг діючої речовини.

Формула винаходу

1. Сполуки загальної формули (I)



у якій

R¹ та R² мають ідентичні або різні значення й означають водень або необов'язково заміщений C₁-C₆алкіл, або

R¹ та R² спільно утворюють 2-5-членний алкільний місток, що може містити 1-2 гетероатоми,

R³ являє собою водень або залишок, що вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений C₁-C₁₂алкіл, C₂-C₁₂алкеніл, C₂-C₁₂алкініл та C₆-C₁₄арил, або

залишок, що вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений і/або з'єднаний місточковим зв'язком C₃-C₁₂циклоалкіл, C₃-C₁₂циклоалкеніл, C₇-C₁₂поліциклоалкіл, C₇-C₁₂поліциклоалкеніл, C₅-C₂₂спіроциклоалкіл, C₃-C₁₂гетероциклоалкіл, що містить 1-2 гетероатоми, та C₃-C₁₂гетероциклоалкеніл, що містить 1-2 гетероатоми, або

R¹ та R³ або R² та R³ спільно утворюють насичений або ненасичений C₃-C₄алкільний місток, що може містити 1 гетероатом,

R⁴ являє собою залишок, що вибраний із групи, яка включає водень, -CN, гідроксигрупу, -NR⁶R⁷ та галоген, або

залишок, що вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений C₁-C₆алкіл, C₂-C₆алкеніл, C₂-C₆алкініл, C₁-C₆алкілоксигрупу, C₂-C₆алкенілоксигрупу, C₂-C₆алкінілоксигрупу, C₁-C₆алкілтіогрупу, C₁-C₆алкілсульфоксогрупу та C₁-C₆алкілсульфоніл,

L являє собою лінкер, що вибраний з групи, яка включає необов'язково заміщений C₂-C₁₀алкіл, C₂-C₁₀алкеніл, C₆-C₁₄арил, -C₂-C₄алкіл-C₆-C₁₄арил, -C₆-C₁₄арил-C₁-C₄алкіл, необов'язково з'єднаний місточковим зв'язком C₃-C₁₂циклоалкіл та гетероцикліл, що містить 1 або 2 атоми азоту,

n означає 0 або 1,

m означає 1 або 2,

R⁵ являє собою залишок, що вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений морфолініл, піперидиніл, піперазиніл, піперазинілкарбоніл, піролідиніл, тропеніл, R⁸-дикетометилпіперазиніл, сульфоксоморфолініл, сульфонілморфолініл, тіоморфолініл, -NR⁸R⁹ та азациклогептил,

R⁶ та R⁷ мають ідентичні або різні значення й означають водень або C₁-C₄алкіл, а

R⁸ та R⁹ являють собою незаміщені азотні замісники при R⁵, мають ідентичні або різні значення й означають або водень, або залишок, що вибраний із групи, яка включає C₁-C₆алкіл, -C₁-C₄алкіл-C₃-C₁₀циклоалкіл, C₃-C₁₀циклоалкіл, C₆-C₁₄арил, -C₁-C₄алкіл-C₆-C₁₄арил, піраніл, піридиніл, піримідиніл, C₁-C₄алкілоксикарбоніл, C₆-C₁₄арилкарбоніл-, C₁-C₄алкілкарбоніл-, C₆-C₁₄арилметилоксикарбоніл-, C₆-C₁₄арилсульфоніл-, C₁-C₄алкілсульфоніл- та C₆-C₁₄арил-C₁-C₄алкілсульфоніл-,

необов'язково у вигляді їх таутомерів, їх рацематів, їх енантіомерів, їх діастереомерів та їх сумішей, а також необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей.

2. Сполуки за п. 1, у яких

R¹-R⁴, R⁶ та R⁷ мають зазначені вище значення, а

L являє собою лінкер, що вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений C₂-C₁₀алкіл, C₂-C₁₀алкеніл, C₆-C₁₄арил, -C₂-C₄алкіл-C₆-C₁₄арил, -C₆-C₁₄арил-C₁-C₄алкіл, необов'язково з'єднаний

містчковим зв'язком C₃-C₁₂циклоалкіл та гетероцикліл, що містить 1 або 2 атоми азоту,
п означає 1,
m означає 1 або 2,

5 R⁵ являє собою зв'язаний з L через атом азоту залишок, що вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений морфолініл, піперидиніл, R⁸-піперазиніл, піролідиніл, тропеніл, R⁸-дикетометилпіперазиніл, сульфоксоморфолініл, сульфонілморфолініл, тіоморфолініл, -NR⁸R⁹ та азациклогептил,

10 R⁸ та R⁹ являють собою незаміщені азотні замісники при R⁵, мають ідентичні або різні значення й означають водень або залишок, що вибраний із групи, яка включає C₁-C₆алкіл, -C₁-C₄алкіл-C₃-C₁₀циклоалкіл, C₃-C₁₀циклоалкіл, C₆-C₁₄арил, -C₁-C₄алкіл-C₆-C₁₄арил, піраніл, піридиніл, піримідиніл, C₁-C₄алкілоксикарбоніл, C₆-C₁₄арилкарбоніл-, C₁-C₄алкілкарбоніл-, C₆-C₁₄арилметилоксикарбоніл-, C₆-C₁₄арилсульфоніл-, C₁-C₄алкілсульфоніл- та C₆-C₁₄арил-C₁-C₄алкілсульфоніл-, необов'язково у вигляді їх таутомерів, їх рацематів, їх енантіомерів, їх діастереомерів та їх сумішей, а також необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей.

15 3. Сполуки за п. 1, у яких

R¹-R⁴, R⁶ та R⁷ мають зазначені вище значення, а

20 L являє собою лінкер, що вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений C₂-C₁₀алкіл, C₂-C₁₀алкеніл, C₆-C₁₄арил, -C₂-C₄алкіл-C₆-C₁₄арил, -C₆-C₁₄арил-C₁-C₄алкіл, необов'язково з'єднаний містчковим зв'язком C₃-C₁₂циклоалкіл та гетероцикліл, що містить 1 або 2 атоми азоту,
п означає 0 або 1,
m означає 1 або 2,

25 R⁵ являє собою зв'язаний з L через атом вуглецю залишок, що вибраний із групи, яка включає R⁸-піперидиніл-, R⁸R⁹-піперазиніл-, R⁸-піролідиніл, R⁸-піперазинілкарбоніл-, R⁸-тропеніл, R⁸-морфолініл та R⁸-азациклогептил, а

30 R⁸ та R⁹ являють собою незаміщені азотні замісники при R⁵, мають ідентичні або різні значення й означають водень або залишок, що вибраний із групи, яка включає C₁-C₆алкіл, -C₁-C₄алкіл-C₃-C₁₀циклоалкіл, C₃-C₁₀циклоалкіл, C₆-C₁₄арил, -C₁-C₄алкіл-C₆-C₁₄арил, піраніл, піридиніл, піримідиніл, C₁-C₄алкілоксикарбоніл, C₆-C₁₄арилкарбоніл-, C₁-C₄алкілкарбоніл-, C₆-C₁₄арилметилоксикарбоніл-, C₆-C₁₄арилсульфоніл-, C₁-C₄алкілсульфоніл- та C₆-C₁₄арил-C₁-C₄алкілсульфоніл-, необов'язково у вигляді їх таутомерів, їх рацематів, їх енантіомерів, їх діастереомерів та їх сумішей, а також необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей.

4. Сполуки за будь-яким з пп. 1-3, у яких

L, m, n та R³-R⁹ мають зазначені вище значення, а

35 R¹ та R² мають ідентичні або різні значення й означають залишок, що вибраний з групи, яка включає водень, Me, Et, Pr, або

R¹ та R² спільно утворюють C₂-C₄алкільний місток,

необов'язково у вигляді їх таутомерів, їх рацематів, їх енантіомерів, їх діастереомерів та їх сумішей, а також необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей.

40 5. Сполуки за будь-яким з пп. 1-4, у яких

R¹, R², m, n та R⁵-R⁸ мають зазначені вище значення, а

R³ являє собою залишок, що вибраний з групи, яка включає необов'язково заміщений C₁-C₁₀алкіл, C₃-C₇циклоалкіл, C₃-C₆гетероциклоалкіл та C₆-C₁₄арил, або

45 R¹ та R³ або R² та R³ спільно утворюють насичений або ненасичений C₃-C₄алкільний місток, що може містити 1-2 гетероатоми,

R⁴ являє собою залишок, що вибраний з групи, яка включає водень, OMe, OH, Me, Et, Pr, OEt, NHMe, NH₂, F, Cl, Br, O-пропаргіл, O-бутиніл, CN, SMe, NMe₂, CONH₂, етиніл, пропініл, бутиніл та аліл, та

50 L являє собою лінкер, що вибраний з групи, яка включає необов'язково заміщений феніл, фенілметил, циклогексил і розгалужений C₁-C₆алкіл,

необов'язково у вигляді їх таутомерів, їх рацематів, їх енантіомерів, їх діастереомерів та їх сумішей, а також необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей.

6. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-5 для застосування як лікарський засіб.

55 7. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-5 для застосування як лікарський засіб, що має антипроліферативну дію.

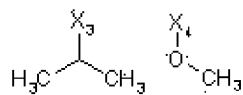
8. Сполуки загальної формули (I) за п. 1, у якій замісники для кожної конкретної сполуки мають значення, наведені у одному рядку таблиці:

R ¹ R ²	Конфіг. R ¹ або R ² R ³	R ⁴	L _n -R ^{5m}
-------------------------------	--	----------------	---------------------------------

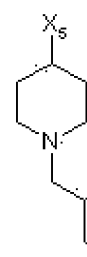
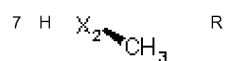
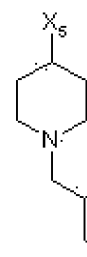
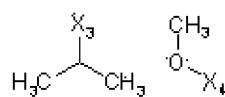
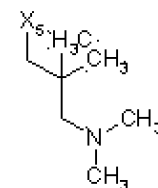
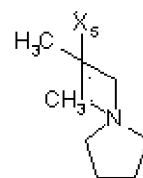
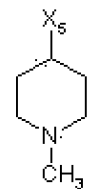
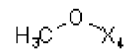
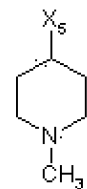
60

65

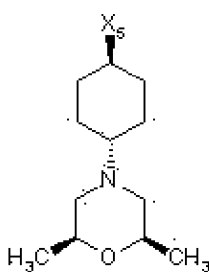
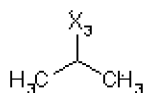
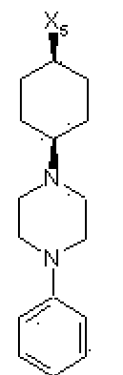
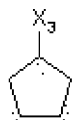
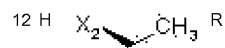
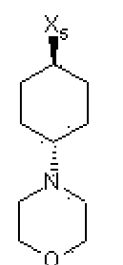
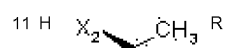
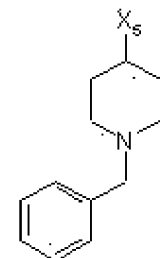
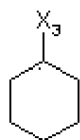
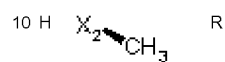
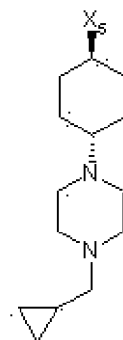
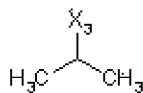
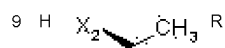
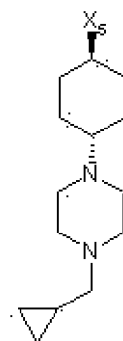
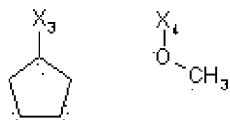
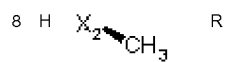
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



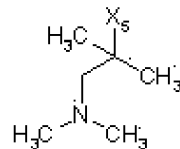
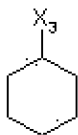
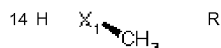
H



5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



5



де символи X_1 , X_2 , X_3 , X_4 та X_5 , що наведені в цій таблиці, означають положення, у якому відповідний залишок R^1 , R^2 , R^3 , R^4 та $L-R^5$ приєднаний до іншої частини молекули загальної формули (I).

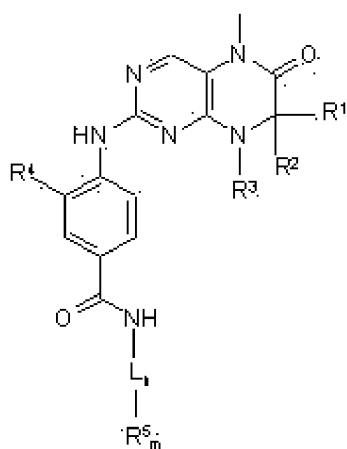
9. Фармацевтична композиція, що містить як діючу речовину одну або декілька сполук загальної формули (I) за будь-яким з пп. 1-4 або її (ix) фізіологічно прийнятні солі, при необхідності разом зі звичайними допоміжними речовинами і/або носіями.

10. Спосіб одержання сполуки загальної формули (I)

15

20

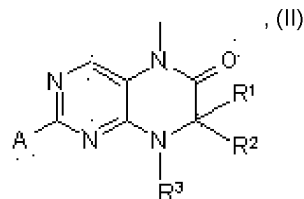
25



30

у якій R^1 - R^5 , m, n та L мають значення, що зазначені в пп. 1-5, який відрізняється тим, що сполуку загальної формули (II)

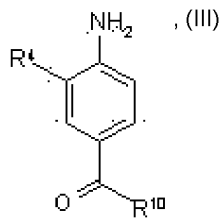
35



40

у якій R^1 - R^3 мають значення, що зазначені в пп. 1-4, а A означає відхідну групу, яка вибрана з O-метилу, -SCN, хлору, бром, йоду, метансульфонілу, трифторметансульфонілу або n-толуолсульфонілу, піддають взаємодії з неонов'язково заміщеною сполукою загальної формули (III)

45

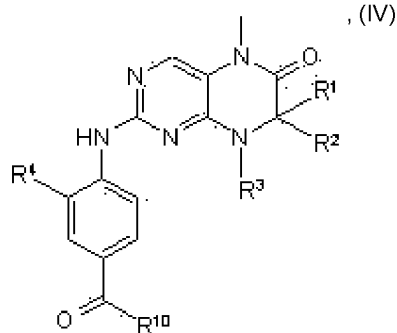


50

у якій R^4 має значення, що зазначені в пп. 1-5, а R^{10} являє собою групу OH, NH-L- R^5 , -O-метил або -O-етил, і потім за певних умов продукт загальної формули (IV)

55

60



65

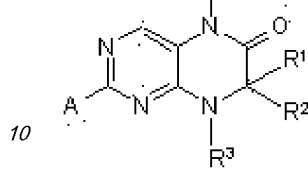
у якій R^1 - R^4 мають значення, що зазначені в пп. 1-5, а R^{10} являє собою групу OH, -NH-L- R^5 , -O-метил або -O-етил, при необхідності після попереднього гідролізу складноєфірної групи -COR¹⁰, піддають взаємодії з аміном загальної формули (V)

NH₂-L-R⁵_m (V),

у якій R⁵ має значення, що зазначені в пп. 1-5.

11. Сполука формули (II)

5 , (II)



у якій R¹-R³ мають значення, що зазначені в пп. 1-5, а А означає відхідну групу, яка вибрана з О-метилу, -SCN, хлору, бром, йоду, метансульфонілу, трифторметансульфонілу або п-толуолсульфонілу.

12. Сполука, яка є проміжною для одержання сполуки загальної формули I за будь-яким з пп. 1-5, у якій

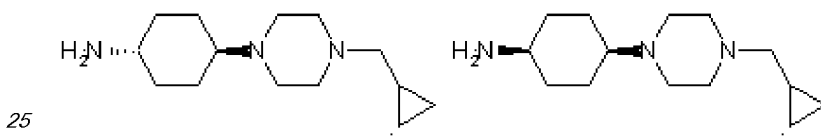
15 L являє собою циклогексил,

n означає 1,

m означає 1, та

R⁵ являє собою 4-циклопропілметилпіперазиніл,

20 причому зазначена проміжна сполука являє собою цис- або транс-4-(4-циклопропілметилпіперазин-1-іл)-циклогексиламін



Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 17, 25.10.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

30

35

40

45

50

55

60

65

U A 8 0 7 4 3 C 2

U A 8 0 7 4 3 C 2