



(19) **UA** (11) **80 162** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: а200505138, 25.10.2003

(24) Дата начала действия патента: 27.08.2007

(30) Приоритет: 31.10.2002 DE 102 50 708.2

(46) Дата публикации: 27.08.2007A61P 3/04
20070101AFI20070115RMUA C07D
213/30 20070101ALI20070115RMUA
C07D 213/38
20070101ALI20070115RMUA C07D
213/40 20070101ALI20070115RMUA
C07D 213/42
20070101ALI20070115RMUA C07D
213/48 20070101ALI20070115RMUA
C07D 213/53
20070101ALI20070115RMUA C07D
213/55 20070101ALI20070115RMUA
C07D 213/56
20070101ALI20070115RMUA C07D
213/57 20070101ALI20070115RMUA
C07D 213/61
20070101ALI20070115RMUA C07D
213/64 20070101ALI20070115RMUA
C07D 213/65
20070101ALI20070115RMUA C07D
213/73 20070101ALI20070115RMUA
C07D 213/74
20070101ALI20070115RMUA C07D
213/75 20070101ALI20070115RMUA
C07D 213/85
20070101ALI20070115RMUA C07D
215/12 20070101ALI20070115RMUA
C07D 237/08
20070101ALI20070115RMUA C07D
239/26 20070101ALI20070115RMUA
C07D 241/12
20070101ALI20070115RMUA C07D
333/16 20070101ALI20070115RMUA
C07D 401/06
20070101ALI20070115RMUA C07D
401/10 20070101ALI20070115RMUA
C07D 401/12
20070101ALI20070115RMUA C07D
401/14 20070101ALI20070115RMUA
C07D 403/10
20070101ALI20070115RMUA C07D
405/06 20070101ALI20070115RMUA
C07D 453/00
20070101CLI20070115RMUA C07D
471/04 20070101ALI20070115RMUA
C07D 471/10

(72) Изобретатель:

Мюллер Штефан-Георг, DE,
Штенкамп Дирк, DE,
Ардт Кирстен, DE,
Рот Геральд Юрген, DE,
Лотц Ральф Рихард Херманн, DE,
Леманн-Линтц Торстен, DE,
Лентер Мартин, DE,
Лустенбергер Филипп, DE,
Рудольф Клаус, DE

(73) Патентовладелец:

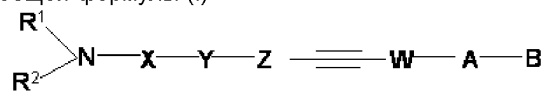
БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК., DE

20070101ALI20070115RMUA	C07D
487/08	20070101ALI20070115RMUA
C07D 487/10	
20070101ALI20070115RMUA	C07D
495/04	20070101ALI20070115RMUA
(86) Заявка PCT:	
PCT/EP2003/011887, 20031025	

(54) АЛКИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, КОТОРЫЕ ИМЕЮТ АНТАГОНИСТИЧЕСКОЕ В ОТНОШЕНИИ МСН ДЕЙСТВИЕ, И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, СОДЕРЖАЩИЕ ЭТИ СОЕДИНЕНИЯ

(57) Реферат:

В заявке описаны алкиновые соединения общей формулы (I)



(I),

в которой группы и остатки A, B, W, X, Y, Z, R¹ и R² имеют указанные в п. 1 формулы изобретения значения. В заявке описаны далее лекарственные средства, которые содержат, по крайней мере, одно предложенное в изобретении алкиновое соединение. Предложенные в изобретении

лекарственные средства благодаря наличию в них антагонистической в отношении МСН-рецептора активности пригодны для лечения связанных с нарушением обмена веществ расстройств и/или расстройств приема пищи, прежде всего, ожирения, булимии, анорексии, гиперфагии и диабета.

Официальный бюлетьн "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 13, 27.08.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **80 162** (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: a200505138, 25.10.2003

(24) Effective date for property rights: 27.08.2007

(30) Priority: 31.10.2002 DE 102 50 708.2

(46) Publication date: 27.08.2007A61P 3/04
20070101AFI20070115RMUA C07D
213/30 20070101ALI20070115RMUA
C07D 213/38
20070101ALI20070115RMUA C07D
213/40 20070101ALI20070115RMUA
C07D 213/42
20070101ALI20070115RMUA C07D
213/48 20070101ALI20070115RMUA
C07D 213/53
20070101ALI20070115RMUA C07D
213/55 20070101ALI20070115RMUA
C07D 213/56
20070101ALI20070115RMUA C07D
213/57 20070101ALI20070115RMUA
C07D 213/61
20070101ALI20070115RMUA C07D
213/64 20070101ALI20070115RMUA
C07D 213/65
20070101ALI20070115RMUA C07D
213/73 20070101ALI20070115RMUA
C07D 213/74
20070101ALI20070115RMUA C07D
213/75 20070101ALI20070115RMUA
C07D 213/85
20070101ALI20070115RMUA C07D
215/12 20070101ALI20070115RMUA
C07D 237/08
20070101ALI20070115RMUA C07D
239/26 20070101ALI20070115RMUA
C07D 241/12
20070101ALI20070115RMUA C07D
333/16 20070101ALI20070115RMUA
C07D 401/06
20070101ALI20070115RMUA C07D
401/10 20070101ALI20070115RMUA
C07D 401/12
20070101ALI20070115RMUA C07D
401/14 20070101ALI20070115RMUA
C07D 403/10
20070101ALI20070115RMUA C07D
405/06 20070101ALI20070115RMUA
C07D 453/00
20070101CLI20070115RMUA C07D
471/04 20070101ALI20070115RMUA
C07D 471/10

(72) Inventor:

Mueller Stephan-Georg, DE,
Stenkamp Dirk, DE,
Arndt Kirsten, DE,
Roth Gerald Juergen, DE,
Lotz Ralf Richard Hermann, DE,
Lehmann-Lintz Thorsten, DE,
Lenter Martin, DE,
Lustenberger Philipp, DE,
Rudolf Klaus, DE

(73) Proprietor:

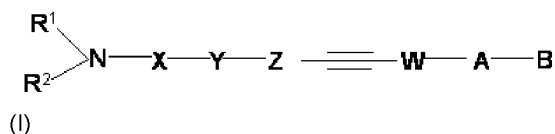
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH &
CO. KG, DE

20070101ALI20070115RMUA	C07D
487/08	20070101ALI20070115RMUA
C07D 487/10	
20070101ALI20070115RMUA	C07D
495/04	20070101ALI20070115RMUA
(86) PCT application:	
PCT/EP2003/011887, 20031025	

(54) NOVEL ALKYNE COMPOUNDS HAVING AN MCH ANTAGONISTIC EFFECT AND MEDICAMENTS CONTAINING THESE COMPOUNDS

(57) Abstract:

The invention relates to alkyne compounds of general formula (I), in which groups and residues A, B, W, X, Y, Z, R¹ and R² have the meanings as cited in Claim 1. The invention also relates to medicaments containing at least one inventive alkyne. The MCH receptor antagonistic effect renders the inventive medicaments suitable for treating metabolic disorders and/or eating disorders, in particular, obesity, bulimia, anorexia, hyperphagia and diabetes.



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 13, 27.08.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 8 0 1 6 2 C 2

U A 8 0 1 6 2 C 2



(19) **UA** (11) **80 162** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
а200505138, 25.10.2003

(24) Дата набуття чинності: 27.08.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 31.10.2002 DE 102 50 708.2

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(декларційного патенту): 27.08.2007A61P 3/04
20070101ALI20070115RMUA C07D
213/30 20070101ALI20070115RMUA
C07D 213/38
20070101ALI20070115RMUA C07D
213/40 20070101ALI20070115RMUA
C07D 213/42
20070101ALI20070115RMUA C07D
213/48 20070101ALI20070115RMUA
C07D 213/53
20070101ALI20070115RMUA C07D
213/55 20070101ALI20070115RMUA
C07D 213/56
20070101ALI20070115RMUA C07D
213/57 20070101ALI20070115RMUA
C07D 213/61
20070101ALI20070115RMUA C07D
213/64 20070101ALI20070115RMUA
C07D 213/65
20070101ALI20070115RMUA C07D
213/73 20070101ALI20070115RMUA
C07D 213/74
20070101ALI20070115RMUA C07D
213/75 20070101ALI20070115RMUA
C07D 213/85
20070101ALI20070115RMUA C07D
215/12 20070101ALI20070115RMUA
C07D 237/08
20070101ALI20070115RMUA C07D
239/26 20070101ALI20070115RMUA
C07D 241/12
20070101ALI20070115RMUA C07D
333/16 20070101ALI20070115RMUA
C07D 401/06
20070101ALI20070115RMUA C07D
401/10 20070101ALI20070115RMUA
C07D 401/12
20070101ALI20070115RMUA C07D
401/14 20070101ALI20070115RMUA
C07D 403/10
20070101ALI20070115RMUA C07D
405/06 20070101ALI20070115RMUA
C07D 453/00

(72) Винахідник(и):

Мюллер Штефан-Георг , DE,
Штенкамп Дірк , DE,
Ардт Кірстен , DE,
Рот Геральд Юрген , DE,
Лотц Ральф Ріхард Херманн , DE,
Леманн-Лінтц Торстен , DE,
Лентер Мартін , DE,
Лустенбергер Філіпп , DE,
Рудольф Клаус , DE

(73) Власник(и):

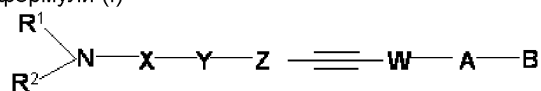
БЬОРИНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ФАРМА ГМБХ & КО.
КГ, DE

20070101CLI20070115RMUA C07D
 471/04 20070101ALI20070115RMUA
 C07D 471/10
 20070101ALI20070115RMUA C07D
 487/08 20070101ALI20070115RMUA
 C07D 487/10
 20070101ALI20070115RMUA C07D
 495/04 20070101ALI20070115RMUA
 (86) Номер та дата подання міжнародної заявки
 відповідно до договору РСТ:
 РСТ/ЕР2003/011887, 20031025

(54) АЛКІНОВІ СПОЛУКИ, ЯКІ МАЮТЬ АНТАГОНІСТИЧНУ ПО ВІДНОШЕННЮ МСН ДІЮ, І ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЯКІ МІСТЯТЬ ЦІ СПОЛУКИ

(57) Реферат:

У заявці описані алкінові сполуки загальної формули (I)



(I)

,
у якій групи й залишки A, B, W, X, Y, Z, R¹ й R²

мають вказані в п. 1 формули винаходу значення. У заявці описані далі лікарські засоби, які містять принаймні одну запропоновану у винаході алкінову сполуку. Запропоновані у винаході лікарські засоби завдяки наявності в них антагоністичної по відношенню до МСН-рецептора активності придатні для лікування зв'язаних з порушенням обміну речовин розладів та/або розладів прийому їжі, насамперед ожиріння, булімії, анорексії, гіперфагії й діабету.

Опис винаходу

Даний винахід стосується нових алкінових сполук, їх фізіологічно сумісних солей й їх застосування як антагоністів МСН, а також їх застосування для одержання лікарського засобу, придатного для профілактики та/або лікування станів та/або захворювань, які викликаються МСН або знаходяться в іншому причинному зв'язку з МСН. Даний винахід стосується також застосування принаймні однієї запропонованої в ньому сполуки для впливу на харчову поведінку ссавця, а також для зниження ваги тіла та/або для запобігання збільшенню ваги тіла ссавця. Крім цього даний винахід стосується композицій і лікарських засобів, які містять принаймні одну запропоновану в ньому сполуку, а також способу одержання таких композицій і лікарських засобів.

Передумови створення винаходу

Харчування, тобто прийом їжі і її перетравлення, всмоктування й засвоєння в організмі, має життєво важливе значення для всіх живих організмів протягом всього їх життя. Тому які-небудь відхилення від норми при прийомі їжі і її перетравленні, всмоктуванні й засвоєнні в організмі звичайно приводять до виникнення різного роду розладів, а також різних захворювань. Зміна способу життя людей й їх харчових звичок, головним чином в індустриальних країнах, сприяла в останні десятиліття росту кількості людей, які страждають від ожиріння. Ожиріння в людей, які страждають від нього, безпосередньо приводить до обмеження їх рухливості й зниження "якості" життя. Ці проблеми додатково погіршуються тим, що ожиріння часто є причиною розвитку інших захворювань, наприклад, діабету, дисліпідемії, артеріальної гіпертонії, артеріосклерозу й ішемічних хвороб серця. Крім цього через одну тільки надлишкову масу тіла зростає навантаження на опорно-руховий апарат, що може привести до розвитку хронічних патологічних процесів і захворювань, таких як артрит або остеоартрит. Тим самим ожиріння представляє для суспільства серйозною проблему, яка загрожує здоров'ю людей.

Під терміном "ожиріння" мається на увазі надлишок жирової тканини в організмі. Щодо цього ожиріння принципово слід розглядати як будь-який підвищений ступінь відкладення жиру в організмі, зв'язану з ризиком загрози здоров'ю людини. Провести чітку межу між "нормальними" і індивідуумами та індивідуумами, які страждають від ожиріння, в остаточному підсумку не є можливим, однак цілком резонно принустити, що зв'язаний з ожирінням ризик загрози здоров'ю людини зростає пропорційно до збільшення кількості жиру, який надлишково відкладається в його організмі. З метою спрощення в контексті даного винаходу як індивідууми, які страждають від ожиріння, переважно розглядаються індивідууми, у яких індекс (або показник) маси тіла, яке розраховується як відношення виміряної в кілограмах маси тіла до піднесеного у квадрат росту (у метрах), перевищує значення 25, насамперед перевищує значення 30.

За винятком фізичного навантаження й переходу на збалансоване, раціональне харчування ніякого іншого способу, який дозволяє домогтися 100%-ного результату можливості ефективного зниження маси тіла лікувальними засобами в цей час не існує. Оскільки, однак, ожиріння являє собою підвищений фактор ризику виникнення серйозних захворювань і навіть таких захворювань, які загрожують життю, істотно зростає те значення, яке надається пошуку фармацевтичних діючих речовин для профілактики та/або лікування ожиріння. Запропонований останнім часом підхід до вирішення цієї проблеми заснований на терапевтичному застосуванні антагоністів МСН [див., зокрема, WO 01/21577, WO 01/82925].

Меланінконцентруючий гормон (скорочено МСН від англ. "melanin-concentrating hormone") являє собою циклічний нейропептид, який складається з 19 амінокислот. У ссавців цей гормон синтезується переважно в гіпоталамусі, звідки він через проєкції гіпоталамічних нейронів досягає інших ділянок головного мозку. В організмі людини біологічна активність цього гормону опосередковується двома різними зв'язаними із глікопротеїном рецепторами (GPCR) із сімейства споріднених родапсину GPCR-рецепторів, тобто МСН-рецепторами 1 й 2 (МСН-1R, МСН-2R).

Результати досліджень функції МСН на моделі тварин дозволяють одержати цілком достовірні дані про ту роль, що цей пептид відіграє в регуляції енергетичного балансу, тобто в зміні метаболічної активності в організмі тваринах і споживанні ними корму [1, 2]. Так, наприклад, щури після інтравентрикулярного введення МСН починали споживати більшу кількість корму в порівнянні з контрольними тваринами. Разом із цим трансгенні щури, організм яких виробляє МСН у більших кількостях у порівнянні з кількістю МСН, який виробляється в організмі контрольних тварин, після одержання багатого жиром корму набагато швидше набирали у вазі в порівнянні із тваринами з не зміненим в експериментальних цілях рівнем МСН. Крім цього вдалося встановити, що між фазами підвищеної потреби в кормі й кількістю мрнк МСН у гіпоталамусі щурів існує позитивна кореляція. Однак особливою інформативністю відносно функції МСН мають дані експериментів на "нокаутних" за МСН-гормоном мишей. У результаті втрати цього нейропептиду тварини, споживаючи значно менше корму в порівнянні з контрольними тваринами, починають худнути, і в них зменшується жирова маса.

Аноректична дія МСН у гризунів опосередковується зв'язаним з G_{as} МСН-1R-рецептором [3-6]. На відміну від приматів, тхорів-альбіносів і собак у гризунів дотепер не вдалося виявити другий рецептор. Після втрати МСН-1R-рецептора в "нокаутних" за цією ознакою мишей у порівнянні з контрольними тваринами зменшується жирова маса, зростає ступінь перетворення енергії в їх організмі, і вони не додають у вазі при споживанні багатого жиром корму. Вплив системи МСН/МСН-1R на регуляцію енергетичного балансу підтверджується також результатами експериментів з антагоністом вказаного вище рецептора (SNAP-7941) [3]. У ході тривалих дослідів тварини, яким вводили цей антагоніст, значно втрачали у вазі.

Разом зі своєю аноректичною дією SNAP-7941, що є антагоністом МСН-1R-рецептора, в експериментах на щурах з дослідження їх поведінкових реакцій додатково проявляє також анксиолітичну й антидепресивну дію [3]. Результати цих експериментів, таким чином, переконливо свідчать про те, що система МСН/МСН-1R бере участь

не тільки в регуляції енергетичного балансу, але й в емоційній регуляції.

Література

1. Qu D. i ін., A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behavior, Nature, 380(6571), 1996, стор.243-247.

2. Shimada M. i ін., Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean, Nature, 396(6712), 1998, стор.670-674.

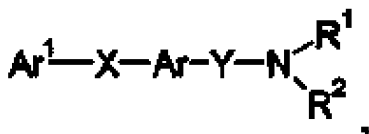
3. Borowsky B. i ін., Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist, Nat. Med., 8(8), 2002, стор.825-830.

4. Chen Y. i ін., Targeted disruption of the melanin-concentrating hormone receptor-1 results in hyperphagia and resistance to diet-induced obesity, Endocrinology, 143(7), 2002, стор.2469-2477.

5. Marsh DJ. i ін., Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A, 99(5), 2002, стор.3240-3245.

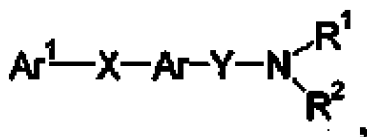
6. Takekawa S. i ін., T-226296: a novel, orally active and selective melanin-concentrating hormone receptor antagonist, Eur. J. Pharmacol., 438(3), 2002, стор.129-135.

У патентній літературі описані певні амінові сполуки, які були запропоновані для застосування як антагоністи MCH. Так, зокрема, [у заявці WO 01/21577 (на ім'я Takeda)] описані сполуки формули



у якій Ar^1 означає циклічну групу, X означає спейсер, Y означає зв'язок або спейсер, Ar означає ароматичне кільце, яке може бути сконденсоване з неароматичним кільцем, R^1 й R^2 незалежно один від одного означають H або вуглеводневу групу, при цьому R^1 й R^2 разом із сусіднім з ними N-атомом можуть утворювати гетероцикл, який містить азот, а R^2 разом з Ar можуть також утворювати спіроциклічне кільце й R^2 разом з сусіднім N-атомом й Y можуть утворювати також гетероцикл, який містить азот, як антагоністів MCH, придатних крім іншого для лікування ожиріння.

Крім цього [в заявці WO 01/82925 (на ім'я Takeda)] також описані сполуки формули

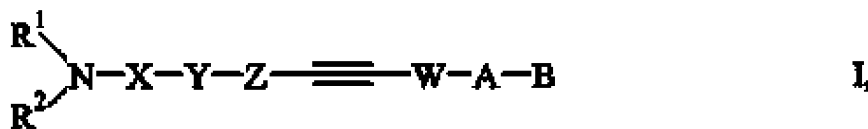


у якій Ar^1 означає циклічну групу, X й Y означають спейсерні групи, Ar означає необов'язково заміщену конденсовану поліциклічну ароматичну кільцеву систему, R^1 й R^2 незалежно один від одного означають H або вуглеводневу групу, при цьому R^1 й R^2 разом із сусіднім з ними N-атомом можуть утворювати гетероциклічне кільце, яке містить атом азоту, а R^2 разом із сусіднім з ним N-атомом й Y можуть утворювати гетероцикл, який містить азот, як антагоністів MCH, придатних крім іншого для лікування ожиріння.

В основу даного винаходу була покладена задача запропонувати нові алкінові сполуки, насамперед алкінові сполуки, які мають активність як антагоністи MCH. Задача даного винаходу полягала також у тому, щоб запропонувати нові алкінові сполуки, які дозволяли б впливати на харчову поведінку ссавців і насамперед забезпечували б зниження ваги тіла ссавців та/або дозволяли б запобігати збільшенню ваги їх тіла.

Задача даного винаходу також полягала у тому, щоб запропонувати нові лікарські засоби, придатні для профілактики та/або лікування станів та/або захворювань, які викликаються MCH або знаходяться в іншому причинному зв'язку з MCH. Щодо цього задача даного винаходу полягала насамперед у тому, щоб запропонувати лікарські засоби для лікування зв'язаних з порушенням обміну речовин розладів, таких як ожиріння та/або діабет, а також зумовлених ожирінням і діабетом захворювань та/або розладів. Ще одна задача даного винаходу полягала в тому, щоб запропонувати переважні галузі застосування запропонованих у ньому сполук. Так само задача даного винаходу полягала в розробці способу одержання запропонованих у ньому алкінових сполук. Інші, очевидні для фахівця в даній галузі задачі даного винаходу безпосередньо впливають із попереднього й наступного опису даного винаходу й варіантів його здійснення.

Першим об'єктом даного винаходу є алкінові сполуки загальної формули I



у якій

R^1 , R^2 незалежно один від одного означають H, необов'язково заміщену залишком R^{11} C_1 - C_8 алкільную або C_3 - C_7 циклоалкільную групу, де група CH_2 -у положенні 3 або 4 5-, 6- або 7-членної циклоалкільної групи може

бути замінена на -O-, -S- або -NR¹³-, або необов'язково одно- або багатократно заміщений залишком R¹² та/або однозаміщений нітрогрупою фенільний або піридинільний залишок або

R¹ й R² утворюють C₂-C₈алкіленовий місток, у якому одна або дві групи-CH₂-незалежно одна від одної можуть бути замінені на -CH=N- або -CH=CH- і/або одна або дві групи -CH₂- незалежно одна від одної можуть бути замінені на -O-, -S-, -SO-, -(SO₂)-, -C=N-R¹⁸, -C=N-O-R¹⁸, -CO-, -C(=CH₂)- або -NR¹³- таким чином, що гетероатоми не з'єднані безпосередньо один з одним,

при цьому у вказаному вище алкіленовому містку один або декілька Н-атомів можуть бути замінені на R¹⁴ і вказаний вище алкіленовий місток може бути заміщений однією або двома ідентичними або різними карбо- або гетероциклічними групами Су таким чином, що алкіленовий місток і група Су зв'язані між собою простим або подвійним зв'язком, через спільний С-атом з утворенням спіроциклічної кільцевої системи, через два спільні суміжні С- і/або N-атоми з утворенням конденсованої біциклічної кільцевої системи або через три або більше С- і/або N-атоми з утворенням системи з'єднаних містком кілець,

X означає простий зв'язок або C₁-C₆алкіленовий місток, у якому одна група-CH₂-може бути замінена на -CH=CH- або -C≡C- і/або одна або дві групи -CH₂- незалежно одна від одної можуть бути замінені на -O-, -S-, -(SO)-, -(SO₂)-, -CO- або -NR⁴- таким чином, що по два О-, S- або N-атоми безпосередньо не з'єднані один з одним або О-атом безпосередньо не з'єднаний з S-атомом,

при цьому місток X може бути з'єднаний з R¹, включаючи з'єднаний з R¹ й X N-атом, з утворенням гетероциклічної групи й додатково може бути також з'єднаний з R², включаючи з'єднаний з R² й X N-атом, з утворенням гетероциклічної групи,

два С-атоми або один С- і один N-атом алкіленового містка можуть бути з'єднані між собою додатковим C₁-C₄алкіленовим містком й

один С-атом може бути заміщений залишком R¹⁰ та/або один або два С-атоми в кожному випадку можуть бути заміщені одним або двома ідентичними або різними замісниками, вибраними з C₁-C₆алкілу, C₂-C₆алкенілу, C₂-C₆алкінілу, C₃-C₇циклоалкілу, C₃-C₇циклоалкіл-С₁-С₃алкілу, C₄-С₇циклоалкенілу й C₄-С₇циклоалкеніл-С₁-С₃алкілу, причому два алкільних та/або алкенільних замісники можуть бути з'єднані між собою з утворенням карбоциклічної кільцевої системи,

W, Z незалежно один від одного означають простий зв'язок або C₁-C₄алкіленовий місток,

при цьому в групі W та/або Z не суміжна із групою -C≡C-група -CH₂- може бути замінена на -O- або -NR⁵-, два суміжні С-атоми або один С-атом і суміжний N-атом можуть бути з'єднані між собою додатковим C₁-C₄алкіленовим містком й в алкіленовому містку та/або в додатковому алкіленовому містку один С-атом може бути заміщений залишком R¹⁰ та/або один або два С-атоми незалежно один від одного можуть бути заміщені одним або двома ідентичними або різними C₁-C₆алкільними залишками, причому два алкільні залишки можуть бути з'єднані між собою з утворенням карбоциклічного кільця,

Y має одне із вказаних для Су значень,

при цьому R¹ може бути з'єднаний з Y, включаючи групу X і з'єднаний з R¹ й X N-атом, з утворенням сконденсованої з Y гетероциклічної групи та/або X може бути з'єднаний з Y з утворенням сконденсованої з Y карбо- або гетероциклічної групи,

A має одне із вказаних для Су значень,

B має одне із вказаних для Су значень або означає C₁-C₆алкіл, C₁-C₆алкеніл, C₁-C₆алкініл, C₃-C₇циклоалкіл-С₁-С₃алкіл, C₃-C₇циклоалкеніл-С₁-С₃алкіл, C₃-C₇циклоалкіл-С₁-С₃алкеніл або C₃-C₇циклоалкіл-С₁-С₃ алкініл, де один або декілька С-атомів можуть бути одно- або багатозаміщені галогеном та/або однозаміщені гідрокси- або ціаногрупою та/або циклічні групи можуть бути одно- або багатозаміщені залишком R²⁰,

Су означає одну з наступних карбо- або гетероциклічних груп: насичену 3-7-членну карбоциклічну групу, ненасичену 4-7-членну карбоциклічну групу, фенільну групу, насичену 4-7-членну або ненасичену 5-7-членну гетероциклічну групу з N-, O- або S-атомом як гетероатомом, насичену або ненасичену 5-7-членну гетероциклічну групу із двома або більше N-атомами або з одним або двома N-атомами й одним O- або S-атомом як гетероатомами або ароматичну гетероциклічну 5- або 6-членну групу з одним або декількома ідентичними або різними гетероатомами, вибраними з N, O та/або S,

при цьому вказані вище 4-, 5-, 6- або 7-членні групи можуть бути через два загальні суміжні С-атоми з'єднані з фенільним або піридиновим кільцем з утворенням конденсованої кільцевої системи, у вказаних вище 5-, 6- або 7-членних групах одна або дві не суміжні групи-CH₂-незалежно одна від одної можуть бути замінені на групу-CO-, -C(=CH₂)-, -(SO)- або -(SO₂)-, вказані вище насичені 6- або 7-членні групи можуть також бути присутні у вигляді системи з'єднаних іміномістком, (C₁-C₄алкіл)іміномістком, метиленовим містком, (C₁-C₄алкіл)метиленовим містком або ди(C₁-C₄алкіл)метиленовим містком кілець і вказані вище циклічні групи можуть бути одно- або багатозаміщені за одним або декількома С-атомами залишком R²⁰, а у випадку фенільної групи додатково можуть бути також однозаміщені нітрогрупою, і/або одна або декілька груп NH можуть бути заміщені залишком R²¹,

R⁴, R⁵ незалежно один від одного мають одне із вказаних для R¹⁷ значень,

R¹⁰ означає гідроксигрупу, ω-гідрокси-С₁-С₃алкіл, C₁-C₄алкоксигрупу, ω-(C₁-C₄алкокси)-С₁-С₃алкіл, карбоксигрупу, C₁-C₄алкоксикарбоніл, аміногрупу, C₁-C₄алкіламіногрупу, ди(C₁-C₄алкіл)аміногрупу, цикло-С₃-С₆алкіленіміногрупу, аміно-С₁-С₃алкіл, C₁-C₄алкіламіно-С₁-С₃алкіл, ди(C₁-C₄алкіл)аміно-С₁-С₃алкіл, цикло-С₃-С₆алкіленіміно-С₁-С₃алкіл, аміно-С₂-С₃алкоксигрупу, C₁-C₄алкіламіно-С₂-С₃алкоксигрупу,

ди(С₁-С₄алкіл)аміно-С₂-С₃алкоксигрупу, цикло-С₃-С₆алкіленіміно-С₂-С₃алкоксигрупу, амінокарбоніл, С₁-С₄алкіламінокарбоніл, ди(С₁-С₄алкіл)амінокарбоніл або цикло-С₃-С₆алкіленімінокарбоніл,

R¹¹ означає С₂-С₆алкеніл, С₂-С₆алкініл, R¹⁵-О-, R¹⁵-О-С(О)-, R¹⁵-С(О)-О-, R¹⁶R¹⁷N-, R¹⁸R¹⁹N-С(О)- або Сy-,

R¹² має одне із вказаних для R²⁰ значень,

R¹³ має одне із вказаних для R¹⁷ значень, за винятком карбоксигрупи,

R¹⁴ означає галоген, С₁-С₆алкіл, С₂-С₆алкеніл, С₂-С₆алкініл, R¹⁵-О-, R¹⁵-О-С(О)-, R¹⁵-С(О)-, R¹⁵-С(О)-О-, R¹⁶R¹⁷N-, R¹⁸R¹⁹N-С(О)-, R¹⁵-О-С₁-С₃алкіл, R¹⁵-О-С(О)-С₁-С₃алкіл, R¹⁵-О-С(О)-NH-, R¹⁵-SO₂-NH-, R¹⁵-О-С(О)-NH-С₁-С₃алкіл, R¹⁵-SO₂-NH-С₁-С₃алкіл, R¹⁵-С(О)-С₁-С₃алкіл, R¹⁵-С(О)-О-С₁-С₃алкіл, R¹⁶R¹⁷N-С₁-С₃алкіл, R¹⁸R¹⁹N-С(О)-С₁-С₃алкіл або Сy- С₁-С₃алкіл,

R¹⁵ означає Н, С₁-С₄алкіл, С₃-С₇циклоалкіл, С₃-С₇циклоалкіл-С₁-С₃алкіл, феніл, феніл-С₁-С₃алкіл, піридиніл або піридиніл-С₁-С₃алкіл,

R¹⁶ означає Н, С₁-С₆алкіл, С₃-С₇циклоалкіл, С₃-С₇циклоалкіл-С₁-С₃алкіл, С₄-С₇циклоалкеніл, С₄-С₇циклоалкеніл-С₁-С₃алкіл, ω-гідрокси-С₂-С₃алкіл, ω-(С₁-С₄алкокси)-С₂-С₃алкіл, аміно-С₂-С₆алкіл, С₁-С₄алкіламіно-С₂-С₆алкіл, ди(С₁-С₄алкіл)аміно-С₂-С₆алкіл або цикло-С₃-С₆алкіленіміно-С₂-С₆алкіл,

R¹⁷ має одне із вказаних для R¹⁶ значень або означає феніл, феніл-С₁-С₃алкіл, піридиніл, діоксолан-2-іл, -СНО, С₁-С₄алкілкарбоніл, карбоксигрупу, гідроксикарбоніл-С₁-С₃алкіл, С₁-С₄алкоксикарбоніл, С₁-С₄алкоксикарбоніл-С₁-С₃алкіл, С₁-С₄алкілкарбоніламіно-С₂-С₃алкіл,

N-(С₁-С₄алкілкарбоніл)-N-(С₁-С₄алкіл)аміно-С₂-С₃алкіл, С₁-С₄алкілсульфоніл, С₁-С₄алкілсульфоніламіно-С₂-С₃алкіл або N-(С₁-С₄алкілсульфоніл)-N-(С₁-С₄алкіл)аміно-С₂-С₃алкіл,

R¹⁸, R¹⁹ незалежно один від одного означають Н або С₁-С₆алкіл,

R²⁰ означає галоген, гідроксигрупу, ціаногрупу, С₁-С₆алкіл, С₂-С₆алкеніл, С₂-С₆алкініл, С₃-С₇циклоалкіл, С₃-С₇циклоалкіл-С₁-С₃алкіл, гідрокси-С₁-С₃алкіл, R²²-С₁-С₃алкіл або має одне із вказаних для R²² значень,

R²¹ означає С₁-С₄алкіл, ω-гідрокси-С₂-С₆алкіл, го-С₁-С₄алкокси-С₂-С₆алкіл, ω-С₁-С₄алкіламіно-С₂-С₆алкіл, ω-ди(С₁-С₄алкіл)аміно-С₂-С₆алкіл, ω-цикло-С₃-С₆алкіленіміно-С₂-С₆алкіл, феніл, феніл-С₁-С₃алкіл, С₁-С₄алкілкарбоніл, С₁-С₄алкоксикарбоніл, С₁-С₄алкілсульфоніл, фенілкарбоніл або феніл-С₁-С₃алкілкарбоніл,

R²² означає піридиніл, феніл, феніл-С₁-С₃алкоксигрупу, ОНС-, НО-Н=НС-, С₁-С₄алкокси-Н=НС-, С₁-С₄алкоксигрупу, С₁-С₄алкілтіогрупу, карбоксигрупу, С₁-С₄алкілкарбоніл, С₁-С₄алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, С₁-С₄алкіламінокарбоніл, ди(С₁-С₄алкіл)амінокарбоніл, цикло-С₃-С₆алкіламінокарбоніл, цикло-С₃-С₆алкіленімінокарбоніл, цикло-С₃-С₆алкіленіміно-С₂-С₄алкіламінокарбоніл, С₁-С₄алкілсульфоніл, С₁-С₄алкілсульфоніл, С₁-С₄алкілсульфоніламіногрупу, аміногрупу, С₁-С₄алкіламіногрупу,

ди(С₁-С₄алкіл)аміногрупу, С₁-С₄алкілкарбоніламіногрупу, цикло-С₃-С₆алкіленіміногрупу, феніл-С₁-С₃алкіламіногрупу, N-(С₁-С₄алкіл)феніл-С₁-С₃алкіламіногрупу, ацетиламіногрупу, пропіонаміногрупу, фенілкарбоніл, фенілкарбоніламіногрупу, фенілкарбонілметиламіногрупу, гідрокси-С₂-С₃алкіламінокарбоніл, (4-морфолініл)карбоніл, (1-піролідиніл)карбоніл, (1-піперидиніл)карбоніл, (гексагідро-1-азепініл)карбоніл, (4-метил-1-піперазиніл)карбоніл, метилендіоксигрупу, амінокарбоніламіногрупу або алкіламінокарбоніл аміногрупу,

при цьому в кожній з вищевказаних груп і кожному з вищевказаних залишків, насамперед в А, В, W, X, Y, Z, R⁴-R⁵ й R¹⁰-R²², один або декілька С-атомів додатково можуть бути одно- або багатозаміщені фтором та/або один або два С-атоми незалежно один від одного додатково можуть бути однозаміщені хлором або бромом та/або одне або декілька фенільних кілець незалежно один від одного додатково містять один, два або три замісники, вибраних із групи, яка включає F, Cl, Br, I, С₁-С₄алкіл, С₁-С₄алкоксигрупу, диформетил, триформетил, гідроксигрупу, аміногрупу, С₁-С₃алкіламіногрупу, ди(С₁-С₃алкіл)аміногрупу, ацетиламіногрупу, амінокарбоніл, диформетоксигрупу, триформетоксигрупу, аміно-С₁-С₃алкіл, С₁-С₃алкіламіно-С₁-С₃алкіл і ди(С₁-С₃алкіл)аміно-С₁-С₃алкіл, і/або можуть бути однозаміщені нітрогрупою й Н-атом присутньої карбоксигрупи або зв'язаний з N-атомом Н-атом у кожному випадку може бути замінений на залишок, який відщеплюється in vivo,

їх таутомери, їх діастереомери, їх енантіомери, їх суміші і їх солі.

Об'єктом винаходу є також відповідні, запропоновані в ньому сполуки у вигляді окремих оптичних ізомерів, сумішей окремих енантіомерів або рацематів, у вигляді таутомерів, а також у вигляді вільних сполук або відповідних кислотно-адитивних солей з фармакологічно прийнятними кислотами. Так само до обсягу даного винаходу відповідно до цього його об'єкта включені й запропоновані у винаході сполуки, включаючи їх солі, у яких один або декілька атомів водню заміщені на дейтерій.

Об'єктом даного винаходу є далі фізіологічно сумісні солі описаних вище й нижче запропонованих у винаході алкінових сполук.

Об'єктом даного винаходу є також композиції, які містять принаймні одну запропоновану у винаході алкінову сполуку та/або одну запропоновану у винаході сіль і необов'язково одну або декілька фізіологічно сумісних допоміжних речовин.

Наступним об'єктом даного винаходу є лікарські засоби, які містять принаймні одну запропоновану у винаході алкінову сполуку та/або одну запропоновану у винаході сіль і необов'язково один або декілька інертних носіїв та/або розріджувачів.

Так само об'єктом даного винаходу є застосування принаймні однієї запропонованої в ньому алкінової

сполуки та/або однієї запропонованої в ньому солі для впливу на харчову поведінку ссавця.

Об'єктом даного винаходу є, крім того, застосування принаймні однієї запропонованої в ньому алкінової сполуки та/або однієї запропонованої в ньому солі для зниження ваги тіла та/або для запобігання збільшенню ваги тіла ссавця.

Об'єктом даного винаходу є також застосування принаймні однієї запропонованої в ньому алкінової сполуки та/або однієї запропонованої в ньому солі для одержання лікарського засобу з антагоністичної по відношенню до МСН-рецептора активністю, насамперед з антагоністичною по відношенню до МСН-1-рецептора активністю.

Крім цього ще одним об'єктом даного винаходу є застосування принаймні однієї запропонованої в ньому алкінової сполуки та/або однієї запропонованої в ньому солі для одержання лікарського засобу, придатного для профілактики та/або лікування станів та/або захворювань, які викликаються МСН або знаходяться в іншому причинному зв'язку з МСН.

Наступним об'єктом даного винаходу є застосування принаймні однієї запропонованої в ньому алкінової сполуки та/або однієї запропонованої в ньому солі для одержання лікарського засобу, придатного для профілактики та/або лікування зв'язаних з порушенням обміну речовин розладів та/або розладів прийому їжі, насамперед ожиріння, булімії, нервової булімії, кахексії, анорексії, нервової анорексії й гіперфагії.

Об'єктом даного винаходу є далі застосування принаймні однієї запропонованої в ньому алкінової сполуки та/або однієї запропонованої в ньому солі для одержання лікарського засобу, придатного для профілактики та/або лікування зумовлених ожирінням захворювань та/або порушень, насамперед діабету, головним чином діабету тину II, діабетичних ускладнень, включаючи діабетичну ретинопатію, діабетичну невропатію, діабетичну нефропатію, інсулінорезистентність, патологічну толерантність до глюкози, крововиливу в мозок, серцевої недостатності, серцево-судинних захворювань, насамперед артеріосклерозу й артеріальної гіпертонії, артрити й гоніту.

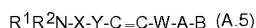
Наступним об'єктом даного винаходу є застосування принаймні однієї запропонованої в ньому алкінової сполуки та/або однієї запропонованої в ньому солі для одержання лікарського засобу, придатного для профілактики та/або лікування гіперліпідемії, панікуліту, відкладення жиру, злоякісного мастоцитозу, системного мастоцитозу, емоційних розладів, афективних розладів, депресій, станів страху, порушень сну, порушень репродуктивної функції, сексуальних розладів, порушень пам'яті, епілепсії, різних форм деменції й гормональних розладів.

Ще одним об'єктом даного винаходу є застосування принаймні однієї запропонованої в ньому алкінової сполуки та/або однієї запропонованої в ньому солі для одержання лікарського засобу, придатного для профілактики та/або лікування порушень сечовипускання, наприклад, нетримання сечі, гіперактивності сечового міхура, імперативних позивів на сечовипускання, ніктурії й енурезу.

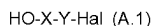
Об'єктом даного винаходу є, крім того, спосіб одержання запропонованого у винаході лікарського засобу, який відрізняється тим, що принаймні одну запропоновану у винаході алкінову сполуку та/або принаймні одну запропоновану у винаході сіль не хімічним шляхом об'єднують із одним або декількома інертними носіями та/або розріджувачами.

Іншим об'єктом даного винаходу є лікарський засіб, який містить першу діючу речовину, вибрану із запропонованих у винаході алкінових сполук та/або відповідних солей, а також другу діючу речовину, вибрану із групи, яка включає діючі речовини для лікування діабету, діючі речовини для лікування діабетичних ускладнень, діючі речовини для лікування ожиріння, переважно відмінні від МСН-антагоністів, діючі речовини для лікування артеріальної гіпертонії, діючі речовини для лікування гіперліпідемії, включаючи артеріосклероз, діючі речовини для лікування артрити, діючі речовини для лікування станів страху й діючі речовини для лікування депресій, і необов'язково один або декілька інертних носіїв та/або розріджувачів.

Наступним об'єктом даного винаходу є спосіб одержання алкінових сполук формули А.5



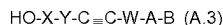
де у формулах А.1, А.2, А.3, А.4 й А.5 R^1 , R^2 , X, Y, W, А й В мають одне із вказаних для них вище й нижче значень, а Y означає арил або гетероарил, який полягає в тому, що галогенвмісну сполуку формули А.1



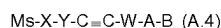
де Hal являє собою хлор, бром або йод, переважно бром або йод, піддають у присутності прийнятного паладієвого каталізатора, прийнятної основи й йодиду міді(І) взаємодії в прийнятному розчиннику з алкіновою сполукою формули А.2



і отриману сполуку формули А.3



піддають взаємодії із хлорангідридом метансульфонової кислоти (MsCl) з одержанням метансульфонатного похідного формули А.4



яке потім піддають взаємодії з аміном формули $H-NR^1R^2$ з одержанням кінцевого продукту формули А.5.
Ще одним об'єктом даного винаходу є спосіб одержання алкінових сполук формули В.5



де у формулах В.1, В.2, В.3, В.4 й В.5 R^1 , R^2 , X, Y, Z, А й В мають одне із вказаних для них вище й нижче значень, а А означає арил або гетероарил, який полягає в тому, що галогенвмісну сполуку формули В.1



де Hal означає хлор, бром або йод, переважно бром або йод, піддають у присутності прийнятного паладієвого каталізатора, прийнятої основи й йодиду міді(І) взаємодії в прийнятному розчиннику з алкіною сполукою формули В.2



і отриману сполуку формули В.3



піддають взаємодії із хлорангідридом метансульфонової кислоти (MsCl) з одержанням метансульфонатного похідного формули В.4



яке потім піддають взаємодії з аміном формули $H-NR^1R^2$ з одержанням кінцевого продукту формули В.5.
Об'єктом даного винаходу є далі спосіб одержання алкінових сполук формули С.3



де у формулах С.1, С.2 й С.3 R^1 , R^2 , X, Y, W, А й В мають одне із вказаних для них вище й нижче значень, а Y означає арил або гетероарил, який полягає в тому, що галогенвмісну сполуку формули С.1



де Hal означає хлор, бром або йод, переважно бром або йод, піддають у присутності прийнятного паладієвого каталізатора, прийнятої основи й йодиду міді(І) взаємодії в прийнятному розчиннику з алкіною сполукою формули С.2



з одержанням кінцевого продукту формули С.3.

Наступним об'єктом даного винаходу є спосіб одержання алкінових сполук формули D.3



де у формулах D.1, D.2 й D.3 R^1 , R^2 , X, Y, Z, А й В мають одне із вказаних для них вище й нижче значень, а А означає арил або гетероарил, що полягає в тому, що галогенвмісну сполуку формули D.2



де Hal означає хлор, бром або йод, переважно бром або йод, піддають у присутності прийнятного паладієвого каталізатора, прийнятої основи й йодиду міді(І) взаємодії в прийнятному розчиннику з алкіною сполукою формули D.1



з одержанням кінцевого продукту формули D.3.

60 Якщо не вказане інше, всі згадані в даному описі групи, залишки й замісники, насамперед А, В, W, X, Y, Z, R^1 - R^5 й R^{10} - R^{22} , мають одне із вказаних для них вище й нижче значень.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу групи R^1 , R^2 , X, W, Z, В, R^{10} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{17} , R^{20} , R^{22} мають наступні значення: R^1 , R^2 незалежно один від одного означають Н, необов'язково заміщену

65 залишком R^{11} C_1 - C_8 алкілну або C_3 - C_7 циклоалкілну групу або необов'язково одно- або багатократно заміщений залишком R^1 та/або однозаміщений нітрогрупою фенільний залишок або R^1 й R^2 утворюють C_2 - C_8 алкіленовий місток, у якому одна або дві групи $-CH_2-$ незалежно одна від одної можуть бути замінені на

- 5 -CH=N- або -CH=CH- і/або одна або дві групи -CH₂- незалежно одна від одної можуть бути замінені на -O-, -S-, -CO-, -C(=CH₂)- або -NR¹³- таким чином, що гетероатоми не з'єднані безпосередньо один з одним, при цьому у вказаному вище алкіленовому містку один або декілька Н-атомів можуть бути замінені на R¹⁴ і вказаний вище алкіленовий місток може бути заміщений однією або двома ідентичними або різними карбо- або гетероциклічними групами Су таким чином, що алкіленовий місток і група Су зв'язані між собою простим або подвійним зв'язком, через спільний С-атом з утворенням спіроциклічної кільцевої системи, через два спільні суміжні С- і/або N-атоми з утворенням конденсованої біциклічної кільцевої системи або через три або більше С- і/або N-атоми з утворенням системи з'єднаних містком кілець,
- 10 X означає простий зв'язок або С₁-С₆алкіленовий місток, у якому одна група -CH₂- може бути замінена на -CH=CH- або -C≡C- і/або одна або дві групи -CH₂- незалежно одна від одної можуть бути замінені на -O-, -S-, -(SO)-, -(SO₂)-, -CO- або -NR⁴- таким чином, що по два О-, S- або N-атоми безпосередньо не з'єднані один з одним або О-атом безпосередньо не з'єднаний з S-атомом,
- 15 при цьому місток X може бути з'єднаний з R¹, включаючи з'єднаний з R¹ й X N-атом, з утворенням гетероциклічної групи,
- два С-атоми або один С- і один N-атом алкіленового містка можуть бути з'єднані між собою додатковим С₁-С₄алкіленовим містком й один С-атом може бути заміщений залишком R¹⁰ та/або один або два С-атоми в кожному випадку можуть бути заміщені одним або двома ідентичними або різними С₁-С₆алкілними залишками,
- 20 W, Z незалежно один від одного означають простий зв'язок або С₁-С₄алкіленовий місток,
- при цьому в групі W та/або Z не суміжна із групою -C≡C- група -CH₂- може бути замінена на -O- або -NR⁵-, два суміжні С-атоми або один С-атом і суміжний N-атом можуть бути з'єднані між собою додатковим С₁-С₄алкіленовим містком й
- 25 в алкіленовому містку та/або в додатковому алкіленовому містку один С-атом може бути заміщений залишком R¹⁰ та/або один або два С-атоми незалежно один від одного можуть бути заміщені одним або двома ідентичними або різними С₁-С₆алкілними залишками,
- В має одне із вказаних для Су значень або означає С₁-С₆алкіл, С₁-С₆алкеніл, С₁-С₆алкініл, С₃-С₇циклоалкіл-С₁-С₃алкіл, С₃-С₇циклоалкеніл-С₁-С₃алкіл, С₃-С₇циклоалкіл-С₁-С₃алкеніл або С₃-С₇циклоалкіл-С₁-С₃алкініл, де один або декілька С-атомів можуть бути одно- або багатозаміщені фтором, а
- 30 циклічні групи можуть бути одно- або багатозаміщені залишком R²⁰,
- R¹⁰ означає гідроксигрупу, ω-гідрокси-С₁-С₃алкіл, С₁-С₄алкоксигрупу, ω-(С₁-С₄алкокси)-С₁-С₃алкіл, аміногрупу, С₁-С₄алкіламіногрупу, ди(С₁-С₄алкіл)аміногрупу, цикло-С₃-С₆алкіленіміногрупу, аміно-С₁-С₃алкіл, С₁-С₄алкіламіно-С₁-С₃алкіл, ди(С₁-С₄алкіл)аміно-С₁-С₃алкіл, цикло-С₃-С₆алкіленіміно-С₁-С₃алкіл, аміно-С₂-С₃алкоксигрупу, С₁-С₄алкіламіно-С₂-С₃алкоксигрупу, ди(С₁-С₄алкіл)аміно-С₂-С₃алкоксигрупу або
- 35 цикло-С₃-С₆алкіленіміно-С₂-С₃алкоксигрупу,
- R¹³ має одне із вказаних для R¹⁷ значень,
- R¹⁴ означає галоген, С₁-С₆алкіл, R¹⁵-O-, R¹⁵-O-CO-, R¹⁵-CO-, R¹⁵-CO-O-, R¹⁶R¹⁷N-, R¹⁸R¹⁹N-CO-, R¹⁵-O-С₁-С₃алкіл, R¹⁵-O-CO-С₁-С₃алкіл, R¹⁵-CO-С₁-С₃алкіл, R¹⁵-CO-O-С₁-С₃алкіл, R¹⁶R¹⁷N-С₁-С₃алкіл, R¹⁸R¹⁹N-CO-С₁-С₃алкіл або Су-С₁-С₃алкіл,
- 40 R¹⁵ означає Н, С₁-С₄алкіл, С₃-С₇циклоалкіл, С₃-С₇циклоалкіл-С₁-С₃алкіл, феніл або феніл-С₁-С₃алкіл,
- R¹⁷ має одне із вказаних для R¹⁶ значень або означає феніл, феніл-С₁-С₃алкіл, С₁-С₄алкілкарбоніл, гідроксикарбоніл-С₁-С₃алкіл, С₁-С₄алкілкарбоніламіно-С₂-С₃алкіл, N-(С₁-С₄алкілкарбоніл)-N-(С₁-С₄алкіл)аміно-С₂-С₃алкіл, С₁-С₄алкілсульфоніл,
- 45 С₁-С₄алкілсульфоніламіно-С₂-С₃алкіл або N-(С₁-С₄алкілсульфоніл)-N-(С₁-С₄алкіл)аміно-С₂-С₃алкіл,
- R²⁰ означає галоген, гідроксигрупу, ціаногрупу, С₁-С₆алкіл, С₃-С₇циклоалкіл, С₃-С₇циклоалкіл-С₁-С₃алкіл, гідрокси-С₁-С₃алкіл, R²²-С₁-С₃алкіл або має одне із вказаних для R²² значень,
- R²² означає феніл, феніл-С₁-С₃алкоксигрупу, С₁-С₄алкоксигрупу, С₁-С₄алкілтіогрупу, карбоксигрупу, С₁-С₄алкілкарбоніл, С₁-С₄алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, С₁-С₄алкіламінокарбоніл,
- 50 ди(С₁-С₄алкіл)амінокарбоніл, цикло-С₃-С₆алкіленімінокарбоніл, С₁-С₄алкілсульфоніл, С₁-С₄алкілсульфініл, С₁-С₄алкілсульфоніламіногрупу, аміногрупу, С₁-С₄алкіламіногрупу, ди(С₁-С₄алкіл)аміногрупу, цикло-С₃-С₆алкіленіміногрупу, феніл-С₁-С₃алкіламіногрупу, N-(С₁-С₄алкіл)феніл-С₁-С₃алкіламіногрупу, ацетиламіногрупу, пропіонаміногрупу, фенілкарбоніл, фенілкарбоніламіногрупу, фенілкарбонілметиламіногрупу, гідроксіалкіламінокарбоніл, (4-морфолініл)карбоніл, (1-піролідініл)карбоніл, (і-піперидиніл)карбоніл, (гексагідро-1-азепініл)карбоніл, (4-метил-1-піперазініл)карбоніл, метилендіоксигрупу, амінокарбоніламіногрупу або алкіламінокарбоніламіногрупу, а
- 55 R⁴, R¹¹, R¹², R¹⁶, R¹⁸, R¹⁹ й Су мають вказані вище значення.
- Якщо R¹ й R² не з'єднані між собою алкіленовим містком, то R¹ й R² незалежно один від одного переважно
- 60 означають необов'язково заміщену залишком R¹¹ С₁-С₈алкілну або С₃-С₇циклоалкілну групу, при цьому група -CH₂- у положенні 3 або 4 5-, 6- або 7-членної циклоалкільної групи може бути замінена на -O-, -S-, -NH-, -N(С₁-С₄алкіл)- або -N(CO-O-С₁-С₄алкіл)-, або необов'язково одно- або багатократно заміщений залишком R¹² та/або однозаміщений нітрогрупою фенільний або піридинільний залишок, причому один із залишків R¹ й R² може також означати Н.
- 65 У переважно варіанті залишки R¹, R² незалежно один від одного означають Н, С₁-С₆алкіл, С₃-С₇циклоалкіл, С₃-С₇циклоалкіл-С₁-С₃алкіл, ω-гідрокси-С₂-С₃алкіл, ω-(С₁-С₄алкокси)-С₂-С₃алкіл,

С₁-С₄алкоксикарбоніл-С₁-С₄алкіл, карбокси-С₁-С₄алкіл, аміно-С₂-С₄алкіл, С₁-С₄алкіламіно-С₂-С₄алкіл, ди(С₁-С₄алкіл)аміно-С₂-С₄алкіл, цикло-С₃-С₆алкіленіміно-С₂-С₄алкіл, піролідін-3-іл, N-(С₁-С₄алкіл)піролідиніл, піролідиніл-С₁-С₃алкіл, N-(С₁-С₄алкіл)піролідиніл-С₁-С₃алкіл, піперидиніл, N-(С₁-С₄алкіл)піперидиніл, піперидиніл-С₁-С₃алкіл, N-(С₁-С₄алкіл)піперидиніл-С₁-С₃алкіл, феніл, феніл-С₁-С₃алкіл, піридил або піридил-С₁-С₃алкіл, при цьому в вказані вище групах і залишках один або декілька С-атомів можуть бути одно- або багатозаміщені фтором та/або один або два С-атоми незалежно один від одного можуть бути однозаміщені хлором або бромом, а фенільний або піридинільний залишок може бути одно- або багатократно заміщений залишком R¹² та/або однозаміщений нітрогрупою. Переважні замісники вищевказаних фенільних або піридинільних залишків вибрані із групи, яка включає F, Cl, Br, I, ціаногрупу, С₁-С₄алкіл, С₁-С₄алкоксигрупу, дифторметил, трифторметил, гідроксигрупу, аміногрупу, С₁-С₃алкіламіногрупу, ди(С₁-С₃алкіл)аміногрупу, ацетиламіногрупу, амінокарбоніл, дифторметоксигрупу, трифторметоксигрупу, аміно-С₁-С₃алкіл, С₁-С₃алкіламіно-С₁-С₃алкіл і ди(С₁-С₃алкіл)аміно-С₁-С₃алкіл, при цьому фенільний залишок може бути також однозаміщений нітрогрупою.

У найбільш переважному варіанті принаймні один із залишків R¹ й R², а в особливо переважному варіанті обидва ці залишки, мають відмінне від Н значення.

Якщо R¹ й R² утворюють алкіленовий місток, то мова при цьому переважно йде про С₃-С₇алкіленовий місток, у якому не суміжна з N-атомом групи R¹R²N-група -CH₂- може бути замінена на -CH=N- або -CH=CH- і/або група -CH₂-, переважно не суміжна з N-атомом групи R¹R²N-, може бути замінена на -O-, -S-, -C(=N-R¹⁸)-, -CO-, -C(=CH₂)- або -NR¹³- таким чином, що гетероатоми не з'єднані безпосередньо один з одним, при цьому у вказаному вище алкіленовому містку один або декілька Н-атомів можуть бути замінені на R¹⁴ і вказаний вище алкіленовий місток може бути заміщений карбо- або гетероциклічною групою Су таким чином, що алкіленовий місток і група Су зв'язані між собою простим зв'язком, через спільний С-атом з утворенням спіроциклічної кільцевої системи, через два спільні суміжні С- і/або N-атоми з утворенням конденсованої біциклічної кільцевої системи або через три або більше С- і/або N-атоми з утворенням системи з'єднаних містком кілець.

В іншому переважному варіанті R¹ й R² утворюють алкіленовий місток таким чином, що R¹R²N- утворює групу, вибрану з азетидину, піролідину, піперидину, азепану, 2, 5-дигідро-1Н-піролу, 1, 2, 3, 6-тетрагідропіридину, 2, 3, 4, 7-тетрагідро-1Н-азепіну, 2, 3, 6, 7-тетрагідро-1Н-азепіну, піперазину, де вільна імінова функція може бути заміщена залишком R¹³, піперидин-4-ону, піперидин-4-оноксиму, піперидин-4-он-О-С₁-С₄алкілоксиму, морфоліну й тіоморфоліну, при цьому відповідно до загального визначення залишків R¹ й R² один або декілька Н-атомів можуть бути замінені на R¹⁴ та/або вказані вище групи можуть бути заміщені вказаними відповідно до загального визначення залишків R¹ й R² способом однією або двома ідентичними або різними карбо- або гетероциклічними групами Су. У цьому випадку до найбільш переважних значень групи Су належать С₃-С₇циклоалкіл, аза-С₄-С₇циклоалкіл, насамперед цикло-С₃-С₆алкіленіміногрупа, а також 1-С₁-С₄алкілаза-С₄-С₇циклоалкіл.

Утворений R¹ й R² С₂-С₈алкіленовий місток, у якому групи -CH₂- можуть бути замінені вказаним вище способом, може бути, як вказано вище, заміщений однією або двома ідентичними або різними карбо- або гетероциклічними групами Су.

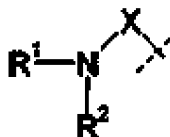
У випадку, коли алкіленовий місток зв'язаний із групою Су простим зв'язком, значення групи Су переважно вибрані із групи, яка включає С₃-С₇циклоалкіл, цикло-С₃-С₆алкіленіміногрупу, 1Н-імідазол, тієніл і феніл.

У випадку, коли алкіленовий місток зв'язаний із групою Су через загальний С-атом з утворенням спіроциклічної кільцевої системи, значення групи Су переважно вибрані із групи, яка включає С₃-С₇циклоалкіл, аза-С₄-С₈циклоалкіл, окса-С₄-С₈циклоалкіл й 2, 3-дигідро-1Н-хіназолін-4-он.

У випадку, коли алкіленовий місток зв'язаний із групою Су через два загальних суміжних С- і/або N-атоми з утворенням конденсованої біциклічної кільцевої системи, значення групи Су переважно вибрані із групи, яка включає С₄-С₇циклоалкіл, феніл і тієніл.

У випадку, коли алкіленовий місток зв'язаний із групою Су через три або більше С- і/або N-атоми з утворенням системи з'єднаних містком кілець, група Су переважно являє собою С₄-С₈циклоалкіл або аза-С₄-С₈циклоалкіл.

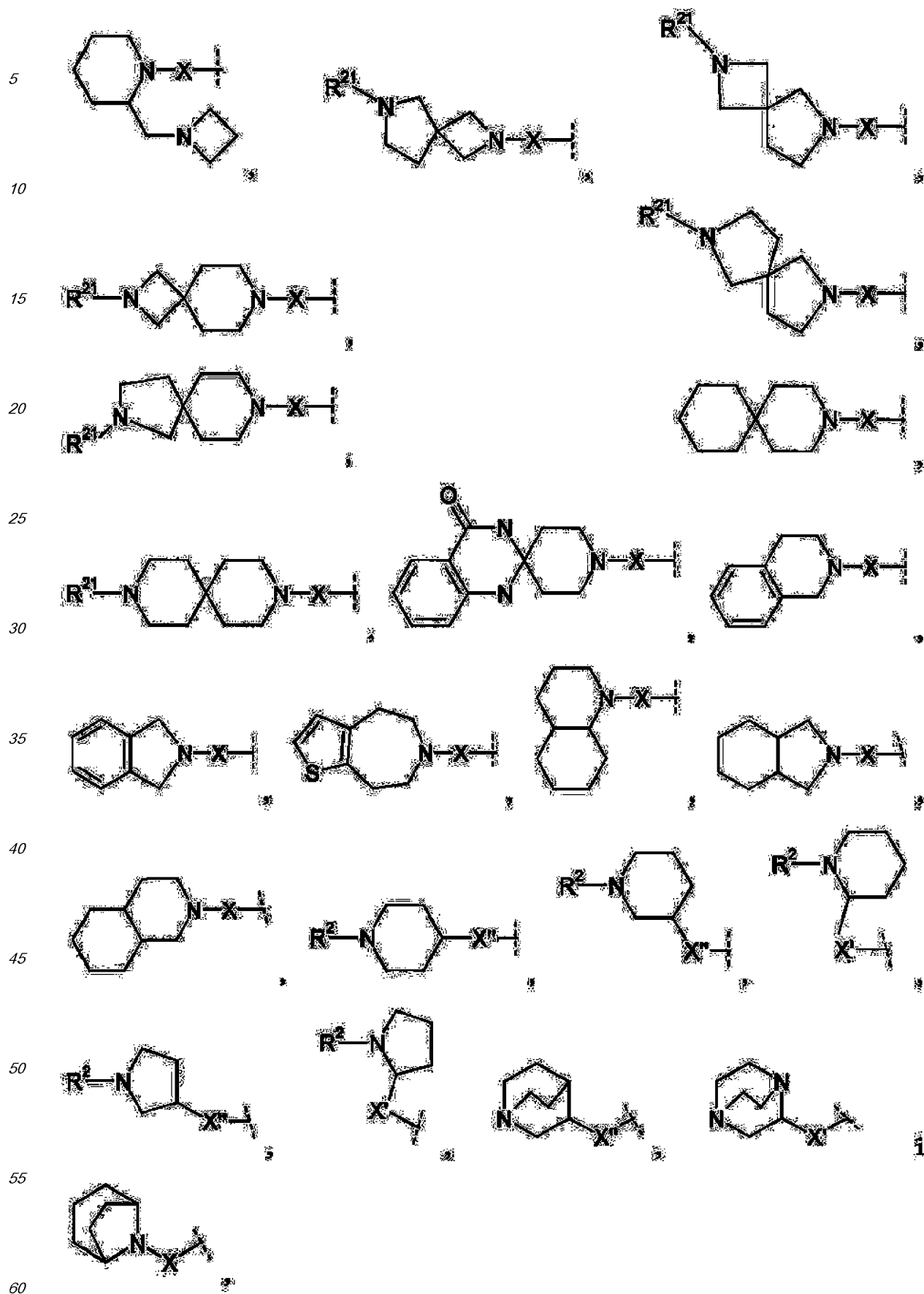
В особливо переважному варіанті фрагмент



являє собою групу однієї з наступних

субформул:





де один або декілька Н-атомів утвореного групою R¹R²N-гетероциклу можуть бути замінені на R¹⁴ і з'єднане з утвореним групою R¹R²N-гетероциклом кільце може бути одно- або багаторазово заміщене за одним або декількома С-атомами залишком R²⁰, а у випадку фенільного кільця додатково може бути також однозаміщене нітрогрупою,

X', X'' незалежно один від одного означають простий зв'язок або C₁-C₃алкілен, а у випадку, коли група Y

через С-атом з'єднана з Х', відповідно з Х'', означають також -С₁-С₃алкілен-О-, -С₁-С₃алкілен-NH- або -С₁-С₃алкілен-N(С₁-С₃алкіл)- і

Х'' додатково означає також -О-С₁-С₃алкілен, -NH-С₁-С₃алкілен або -N(С₁-С₃алкіл)-С₁-С₃алкілен, а у випадку, коли група Y через С-атом з'єднана з Х'', означає також -NH-, -N(С₁-С₃алкіл)- або -О-,

при цьому в кожному із вказаних вище для Х', Х'' значень один С-атом може бути заміщений залишком R¹⁰, переважно гідроксигрупою, ω-гідрокси-С₁-С₃алкілом, ω(Сі-С₄алкокси)-С₁-С₃алкілом та/або С₁-С₄алкоксигрупою, і/або один або два С-атоми в кожному випадку можуть бути заміщені одним або двома ідентичними або різними замісниками, вибраними з С₁-С₆алкілу, С₂-С₆алкенілу, С₂-С₆алкінілу, С₃-С₇циклоалкілу, С₃-С₇циклоалкіл-С₁-С₃алкілу, С₄-С₇циклоалкенілу й С₄-С₇циклоалкеніл-С₁-С₃алкілу, причому два алкільних та/або алкенільних замісники можуть бути з'єднані між собою з утворенням карбоциклічної кільцевої системи, і у кожному з Х', Х'' незалежно один від одного один або декілька С-атомів можуть бути одно- або багатозаміщені фтором та/або один або два С-атоми незалежно один від одного можуть бути однозаміщені хлором або бромом, і

R², R¹⁰, R¹³, R¹⁴, R¹⁸, R²⁰, R²¹ й Х мають вказані для них вище й нижче значення.

У наведених вище переважних й особливо переважних значеннях групи R¹R²N замісник R¹⁴ переважно являє собою С₁-С₄алкіл, С₂-С₄алкеніл, С₂-С₄алкініл, С₃-С₇циклоалкіл, С₃-С₇циклоалкіл-С₁-С₃алкіл, гідроксигрупу, ω-гідрокси-С₁-С₃алкіл, С₁-С₄алкоксигрупу, ω-(С₁-С₄алкокси)-С₁-С₃алкіл, С₁-С₄алкілкарбоніл, карбоксигрупу, С₁-С₄алкоксикарбоніл, гідроксикарбоніл-С₁-С₃алкіл, С₁-С₄алкоксикарбоніл-С₁-С₃алкіл, С₁-С₄алкоксикарбоніламіногрупу, С₁-С₄алкоксикарбоніламіно-С₁-С₃алкіл, аміногрупу, С₁-С₄алкіламіногрупу, С₃-С₇циклоалкіламіногрупу, N(С₃-С₇циклоалкіл)-N(С₁-С₄алкіл)аміногрупу, ди(С₁-С₄алкіл)аміногрупу, аміно-С₁-С₃алкіл, С₁-С₄алкіламіно-С₁-С₃алкіл, С₃-С₇циклоалкіламіно-С₁-С₃алкіл, N-(С₃-С₇циклоалкіл)-N-(С₁-С₄алкіл)аміно-С₁-С₃алкіл, ди(С₁-С₄алкіл)аміно-С₁-С₃алкіл, цикло-С₃-С₆алкіленіміно-С₁-С₃алкіл, амінокарбоніл, С₁-С₄алісіламінокарбоніл, С₃-С₇циклоалкіламінокарбоніл, N-(С₃-С₇циклоалісіл)-N-(С₁-С₄алкіл)амінокарбоніл, ди(С₁-С₄алкіл)амінокарбоніл, піридинілоксигрупу, піридиніламіногрупу або піридиніл-С₁-С₃алкіламіногрупу.

У найбільш переважному варіанті замісник R¹⁴ являє собою С₁-С₄алкіл, гідроксигрупу, ω-гідрокси-С₁-С₃алкіл, С₁-С₄алкоксигрупу або ω-(С₁-С₄алкокси)-С₁-С₃алкіл.

У переважному варіанті Х означає простий зв'язок або С₁-С₄алкіленовий місток, у якому одна група -CH₂- може бути замінена на -CH=CH- або -C≡C- і/або одна група -CH₂- може бути замінена на -О-, -S-, -CO- або -NR⁴- таким чином, що по два О-, S- або N-атоми безпосередньо не з'єднані один з одним або О-атом безпосередньо не з'єднаний з S-атомом, при цьому місток Х може бути з'єднаний з R¹, включаючи з'єднаний з R¹ й Х N-атом, з утворенням гетероциклічної групи, а також додатково може бути з'єднаний і з R², включаючи з'єднаний з R² й Х N-атом, з утворенням гетероциклічної групи, два С-атоми або один С- і один N-атом алкіленового містка можуть бути з'єднані між собою додатковим С₁-С₄алкіленовим містком й один С-атом може бути заміщений залишком R¹⁰ та/або один або два С-атоми в кожному випадку можуть бути заміщені одним або двома ідентичними або різними замісниками, вибраними з С₁-С₆алкілу, С₂-С₆алкенілу, С₂-С₆алкінілу, С₃-С₇циклоалкілу, С₃-С₇циклоалкіл-С₁-С₃алкілу, С₄-С₇циклоалкенілу й С₄-С₇циклоалкеніл-С₁-С₃алкілу, причому два алкільних та/або алкенільних замісники можуть бути з'єднані між собою з утворенням карбоциклічної кільцевої системи, насамперед циклопропільної, циклобутильної або циклопентильної групи.

У тому випадку, якщо в групі Х одна група -CH₂- алкіленового містка замінена відповідним до винаходу способом, то ця група -CH₂- у переважному варіанті не з'єднана безпосередньо з гетероатомом або з подвійним або потрійним зв'язком.

У переважному варіанті алкіленовий місток Х, Х' або Х'' не містить або містить максимум одну іміногрупу. Положення цієї іміногрупи в алкіленовому містку Х, Х' або Х'' переважно вибирається таким чином, що вона разом з аміногрупою NR¹R² або іншою суміжною аміногрупою не утворює амінальну функцію або два N-атоми не розташовуються в суміжних положеннях.

У переважному варіанті Х означає простий зв'язок або С₁-С₄алкілен, а у випадку, коли група Y через С-атом з'єднана з Х, означає також -CH₂-CH=CH-, -CH₂-C≡C-, С₂-С₄алкіленоксигрупу, С₂-С₄алкілен-NR⁴-, С₂-С₄алкілен-NR⁴-С₂-С₄алкілен-О-, 1, 2- або 1, 3-піролідінілен або 1, 2-, 1, 3- або 1, 4-піперидинілен, де піролідініленова й піперидиніленова групи зв'язані з Y через іміногрупу, при цьому місток Х може бути з'єднаний з R¹, включаючи з'єднаний з R¹ й Х N-атом, з утворенням гетероциклічної групи, а також додатково може бути з'єднаний і з R², включаючи з'єднаний з R² й Х N-атом, з утворенням гетероциклічної групи, один С-атом в Х може бути заміщений залишком R¹⁰ та/або один або два С-атоми в кожному випадку можуть бути заміщені одним або двома ідентичними або різними замісниками, вибраними з С₁-С₆алкілу, С₂-С₆алкенілу, С₂-С₆алкінілу, С₃-С₇циклоалкілу, С₃-С₇циклоалкіл-С₁-С₃алкілу, С₄-С₇циклоалкенілу й С₄-С₇циклоалкеніл-С₁-С₃алкілу, причому два алкільних та/або алкенільних замісники можуть бути з'єднані між собою з утворенням карбоциклічної кільцевої системи, і у вказаних вище групах і залишках один або декілька С-атомів можуть бути одно- або багатозаміщені фтором та/або один або два С-атоми незалежно один від одного можуть бути однозаміщені хлором або бромом, а R¹, R⁴ й R¹⁰ мають вказані для них вище й нижче значення.

Найбільш переважно Х означає -CH₂-, -CH₂-CH₂- або -CH₂-CH₂-CH₂-, а у випадку, коли група Y через С-атом з'єднана з Х, означає також -CH₂-C≡C-, -CH₂-CH₂-О-, -CH₂-CH₂-NR⁴- або 1, 3-піролідінілен, де піролідініленова група зв'язана з Y через іміногрупу, при цьому місток Х може бути з'єднаний з R¹, включаючи

з'єднаний з R^1 й X N-атом, з утворенням гетероциклічної групи, а також додатково може бути з'єднаний і з R^2 , включаючи з'єднаний з R^2 й X N-атом, з утворенням гетероциклічної групи, один C-атом в X може бути заміщений залишком R^{10} , переважно гідроксигрупою, ω -гідрокси- C_1 - C_3 алкілом, ω -(C_1 - C_4 алкокси)- C_1 - C_3 алкілом та/або C_1 - C_4 алкоксигрупою, і/або один або два C-атоми в кожному випадку можуть бути заміщені одним або двома ідентичними або різними замісниками, вибраними з C_1 - C_6 алкілу, C_2 - C_6 алкенілу, C_2 - C_6 алкінілу, C_3 - C_7 циклоалкілу, C_3 - C_7 циклоалкіл- C_1 - C_3 алкілу, C_4 - C_7 циклоалкенілу й C_4 - C_7 циклоалкіл- C_1 - C_3 алкілу, причому два алкільних і/або алкенільних замісники можуть бути з'єднані між собою з утворенням карбоциклічної кільцевої системи, і в кожній із вказаних вище груп і залишків один або декілька C-атомів можуть бути одно- або багатозаміщені фтором та/або один або два C-атоми незалежно один від одного можуть бути однозаміщені хлором або бромом.

Якщо в групі X, X' або X" один або декілька C-атомів заміщені гідрокси- і/або C_1 - C_4 алкоксигрупою, то заміщений C-атом переважно не знаходиться в положенні, безпосередньо суміжному з іншим гетероатомом.

У тому випадку, коли в X, X' або X" заміщений один C-атом, то переважні замісники вибрані із групи, яка включає C_1 - C_4 алкіл, C_2 - C_4 алкеніл, C_2 - C_4 алкініл, C_3 - C_7 циклоалкіл, C_3 - C_7 циклоалкіл- C_1 - C_3 алкіл, гідроксигрупу, ω -гідрокси- C_1 - C_3 алкіл, ω -(C_1 - C_4 алкокси)- C_1 - C_3 алкіл й C_1 - C_4 алкоксигрупу. Крім цього в X, X' або X" один C-атом може бути двозаміщений та/або один або два C-атоми може(-уть) бути одно- або двозаміщений(-і), при цьому переважні замісники вибрані із групи, яка включає C_1 - C_4 алкіл, C_2 - C_4 алкеніл, C_2 - C_4 алкініл, C_3 - C_7 циклоалкіл й C_3 - C_7 циклоалкіл- C_1 - C_3 алкіл, а два C_1 - C_4 алкільних та/або C_2 - C_4 алкенільних замісники можуть бути також з'єднані між собою з утворенням насиченого або однократно ненасиченого карбоциклічного кільця.

Найбільш переважні замісники одного або двох C-атомів в X, X' або X" вибрані з метилу, етилу, н-пропілу, ізопропілу, циклопропілу й циклопропілметилу, при цьому два алкільні замісники біля одного C-атома можуть бути також з'єднані між собою з утворенням карбоциклічного кільця.

У тому випадку, якщо X означає алкіленовий місток, то суміжна із групою R^1R^2N -група $-CH_2-$ переважно не замінена на $-O-$, $-S-$, $-(SO)-$, $-(SO_2)-$, $-CO-$ або $-NR^4-$.

В особливо переважному варіанті X означає $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ або $-CH_2-CH_2-CH_2-$, а у випадку, коли група Y через C-атом з'єднана з X, означає також $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH(CH_3)-CH_2-O-$, $-CH_2-CH(CH_3)-O-$, $-CH_2-CH_2-NH-$, $-CH(CH_3)-CH_2-NH-$ або $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-$. У випадку, коли R^1 та/або R^2 містять амінофункцію, яка може бути також заміщена, то іншим особливо переважним значенням X є також простий зв'язок.

Відповідно до першого переважного варіанта здійснення винаходу Z означає простий зв'язок.

У другому переважному варіанті здійснення винаходу Z означає C_1 - C_4 алкіленовий місток, який може бути заміщений та/або в якому одна група $-CH_2-$ може бути замінена вказаним вище способом.

Переважними значеннями груп W та/або Z, насамперед групи Z, незалежно один від одного є простий зв'язок або місток, вибраний із групи, яка включає $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, циклопропілен, $-CH_2-CH(R^{10})-$ і $-CH(R^{10})-CH_2-$. Додатковими особливо переважними значеннями групи W є також $-CH_2-O-$ й $-CH_2-NR^4-$. Додатковими особливо переважними значеннями групи Z є також $-O-CH_2-$ і $-NR^4-CH_2-$.

Відповідно до одному із переважних варіантів здійснення винаходу W означає простий зв'язок.

У переважному варіанті W та/або Z незалежно один від одного означають простий зв'язок, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, 1, 1-циклопропілен або 1, 2-циклопропілен.

Згідно із ще одним переважним варіантом W додатково може також означати $-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-NR^4-$ або $-CH_2-CH_2-NR^4-$.

Крім вказаних вище значень Z у ще одному переважному варіанті додатково може також означати $-O-CH_2-$, $-O-CH_2-CH_2-$, $-NR^4-CH_2-$ або $-NR^4-CH_2-CH_2-$.

У вказані вище значеннях груп W й Z один C-атом може бути заміщений залишком R^{10} , переважно гідроксигрупою, ω -гідрокси- C_1 - C_3 алкілом, ω -(C_1 - C_4 алкокси)- C_1 - C_3 алкілом та/або C_1 - C_4 алкоксигрупою,

і/або один або два C-атоми в кожному випадку можуть бути заміщені одним або двома ідентичними або різними C_1 - C_4 алкільними залишками, при цьому два алкільні залишки можуть бути з'єднані між собою з утворенням карбоциклічної групи, насамперед циклопропільної, циклобутильної або циклопентильної групи. Крім цього в кожній із вказаних вище груп W й Z один або декілька C-атомів можуть бути одно- або багатозаміщені фтором та/або один або два C-атоми незалежно один від одного можуть бути однозаміщені хлором або бромом.

В тому випадку, коли місток X містить карбонільну групу, W й Z переважно не містять місток $-O-$.

Група R^4 , який згадується в значеннях групи W та/або групи Z, має вказані вище значення, переважно означає $-H$, метил, етил, пропіл або ізопропіл.

Група R^{10} , який згадується в значеннях групи W та/або групи Z, має вказані вище значення, переважно означає $-OH$, N-піролідиніл, аміноетоксигрупу, C_1 - C_4 алкіламіноетоксигрупу або ди(C_1 - C_4 алкіл)аміноетоксигрупу.

У вказані вище значеннях групи W та/або групи Z один або декілька C-атомів у кожному випадку можуть бути одно- або багатозаміщені фтором та/або один або два C-атоми в кожному випадку незалежно один від одного можуть бути однозаміщені хлором або бромом.

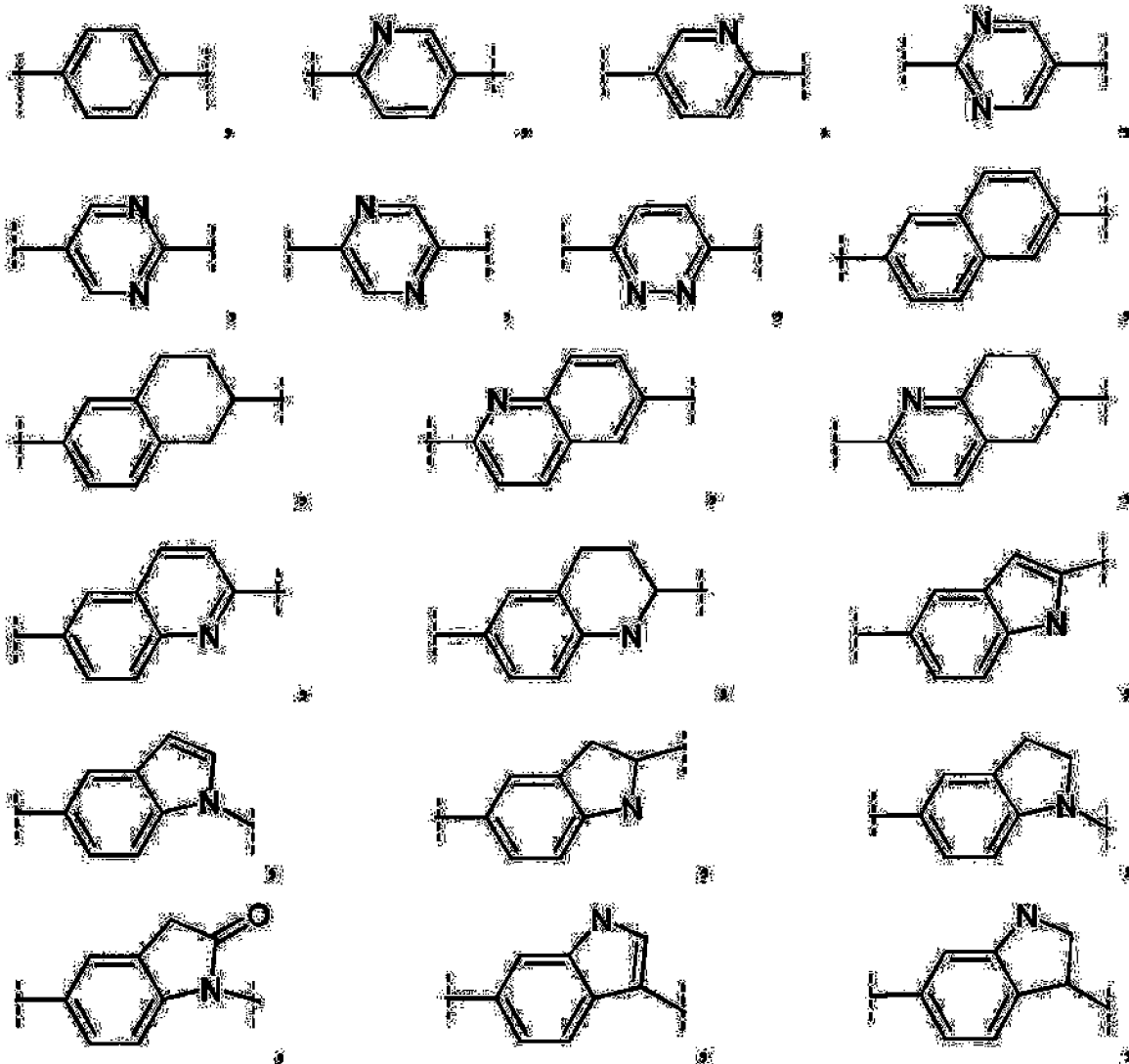
Якщо в групі W та/або Z один або два C-атоми заміщені гідроксигрупою та/або C_1 - C_3 алкоксигрупою, то заміщений C-атом переважно не знаходиться в положенні, безпосередньо суміжному з іншим гетероатомом.

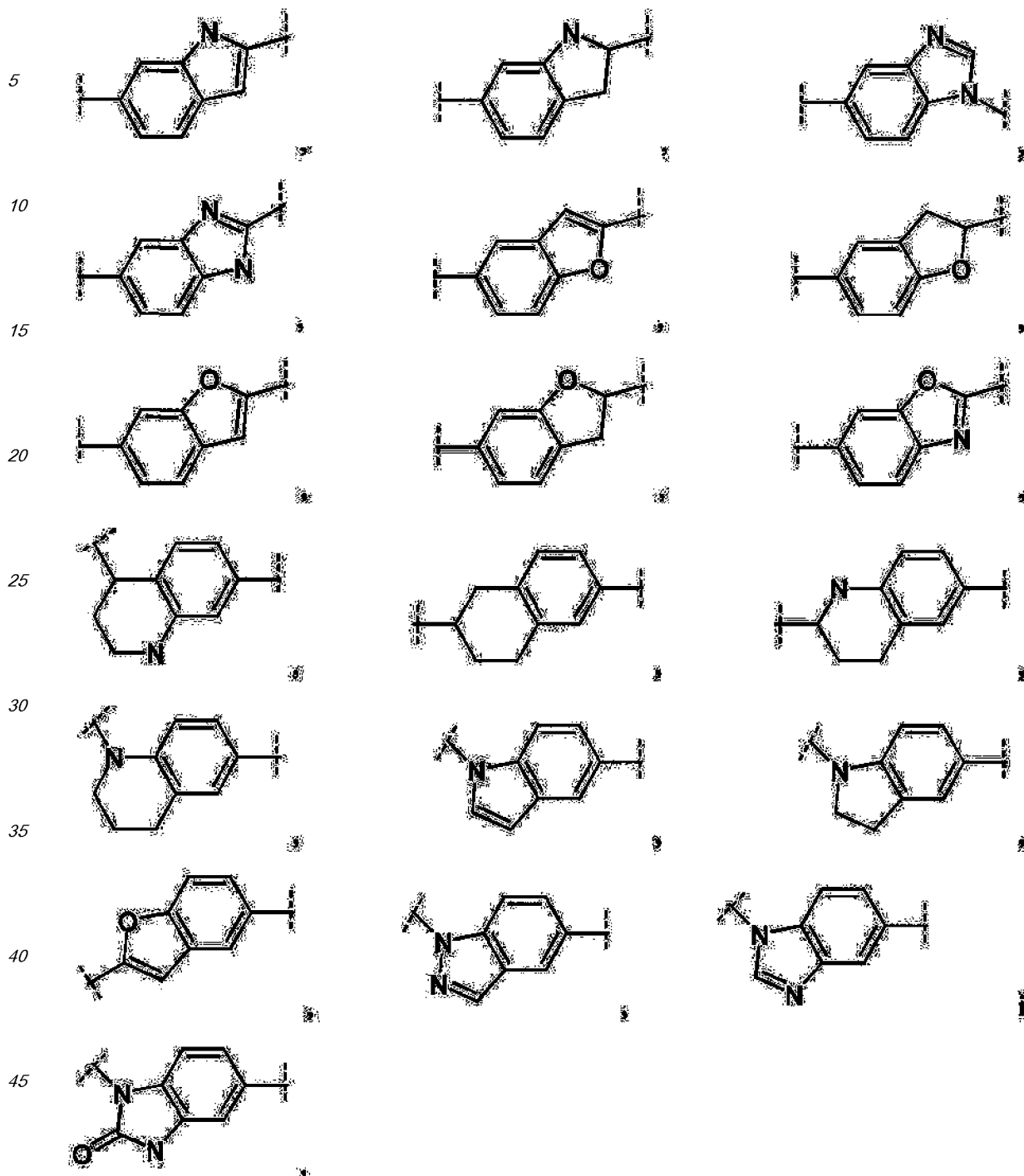
Відповідно до одного з варіантів запропоновані у винаході сполуки формули I мають містки W й Z, при цьому один із цих містків W й Z або обидва ці містки означають простий зв'язок.

Переважаючим значенням групи Y є арил або гетероарил.

У переважному варіанті група Y являє собою двовалентну циклічну групу, вибрану з фенілу, нафтілу, тієнілу, бензотієнілу, тетрагідронафтілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, індолілу, дигідроіндолілу, дигідроіндолонілу, хінолінілу, тетрагідрохінолінілу, ізохінолінілу, тетрагідроізохінолінілу, індазолілу, бензімідазолілу, бензфуранілу й бензоксазолілу, при цьому вказані вище циклічні групи можуть бути одно- або багатозаміщені за одним або декількома С-атомами залишком R²⁰, а у випадку фенільної групи можуть бути також однозаміщені нітрогрупою, і/або можуть бути одно- або багатозаміщені за одним або декількома N-атомами залишком R²¹. При цьому залишок R¹ може бути з'єднаний вказаним вище способом з Y та/або X може бути з'єднаний вказаним вище способом з Y.

У найбільш переважному варіанті група Y являє собою двовалентну циклічну групу, вибрану з





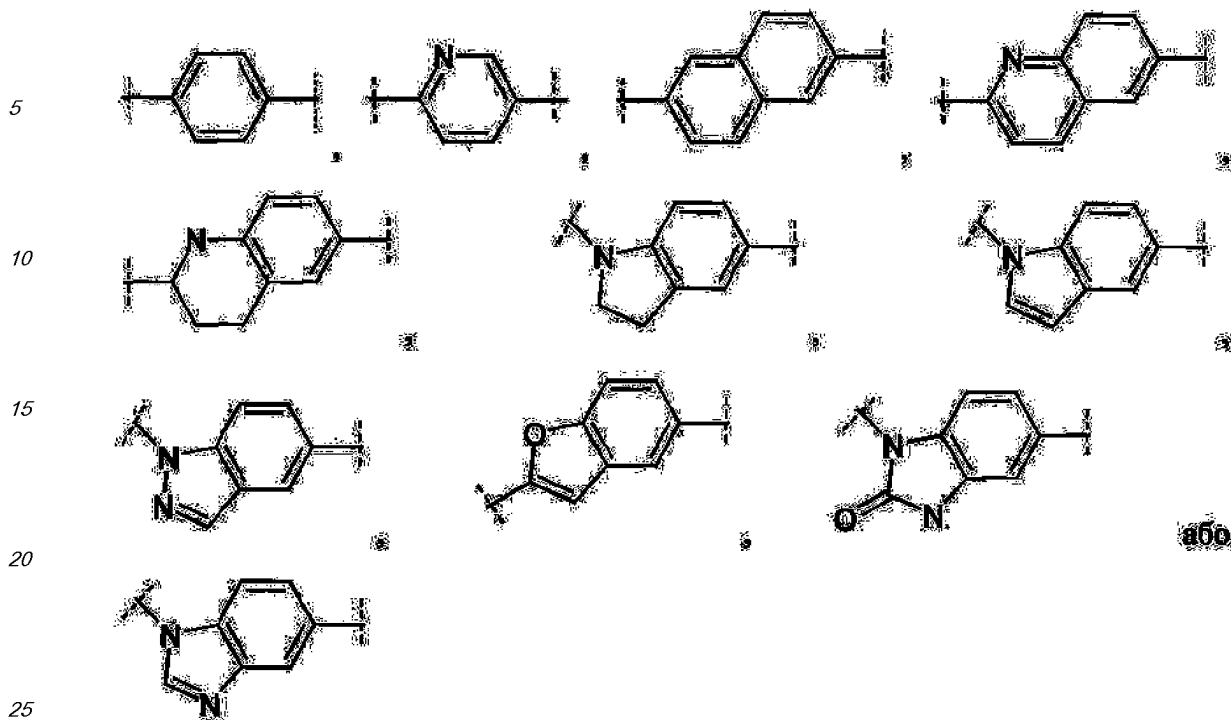
Вказані вище циклічні групи можуть бути одно- або багатозаміщені за одним або декількома С-атомами залишком R^{20} , а у випадку фенільної групи можуть бути також однозаміщені нітрогрупою, і/або одна або декілька груп NH можуть бути заміщені залишком R^{21} .

В особливо переважному варіанті Y являє собою одну з наступних груп:

55

60

65



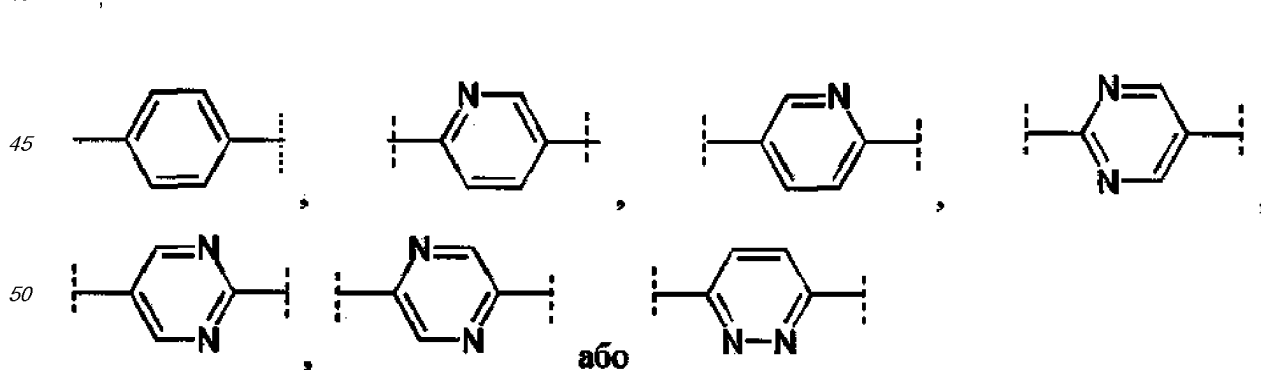
насамперед являє собою 1, 4-феніленову групу, при цьому представлені вище групи можуть бути заміщені вказаним вище способом.

Найбільш переважні замісники R^{20} групи Y вибрані із групи, яка включає фтор, хлор, бром, C_1 - C_4 алкіл, C_2 - C_6 алкєніл, -CHO, гідроксигрупу, ω -гідрокси- C_1 - C_3 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу, трифторметил, трифторметоксигрупу, C_2 - C_4 алкініл, карбоксигрупу, C_1 - C_4 алкоксикарбоніл, ω -(C_1 - C_4 алкокси)- C_1 - C_3 алкіл, C_1 - C_4 алкоксикарбоніламіногрупу, аміногрупу, C_1 - C_4 алкіламіногрупу, ди(C_1 - C_4 алкіл)аміногрупу, амінокарбоніл, C_1 - C_4 алкіламінокарбоніл, ди(C_1 - C_4 алкіл)амінокарбоніл, -CH=N-OH й -CH=N-O- C_1 - C_4 алкіл.

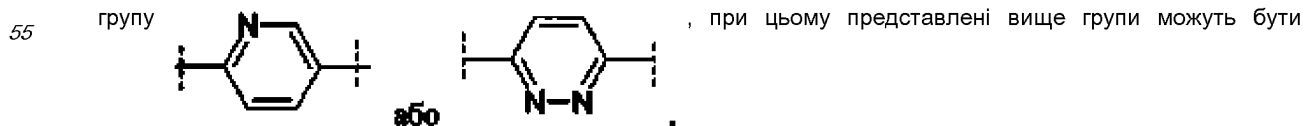
Переважним значенням групи A є арил або гетероарил.

У переважному варіанті група A являє собою двовалентну циклічну групу, вибрану з фенілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу й піридазинілу, при цьому вказані вище циклічні групи можуть бути одно- або багатозаміщені за одним або декількома C-атомами залишком R^{20} , а у випадку фенільного кільця можуть бути також однозаміщені нітрогрупою.

В особливо переважному варіанті A являє собою одну з наступних груп:



насамперед являє собою групу



заміщені вказаним вище способом.

Найбільш переважними замісниками R^{20} групи A є фтор, хлор, бром, метоксигрупа й C_1 - C_3 алкіл.

У переважному варіанті група A та/або група Y є незаміщеними або вказаним вище способом однозаміщені залишком R^{20} . При цьому група A переважно є незаміщеною або однократно фторованою.

Відповідно до першого варіанта значення групи B переважно вибрано із групи ненасичених карбо-і гетероциклів, до яких належать феніл, тієніл і фураніл. Найбільш переважним значенням групи B є феніл. При вказаних вище значеннях група B може бути одно- або багатократно заміщена залишком R^{20} , а фенільна група

додатково може бути також однозаміщена нітрогрупою. У переважному варіанті група В є одно-, дво- або тризаміщеною, насамперед одно- або двозаміщеною. У випадку однократного заміщення замісник переважно знаходиться в пара-положенні по відношенню до групи А.

Найбільш переважні замісники R^{20} групи В вибрані із групи, яка включає фтор, хлор, бром, ціаногрупу, нітрогрупу, C_1 - C_4 алкіл, гідроксигрупу, ω -гідрокси- C_1 - C_3 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу, дифторметил, трифторметил, дифторметоксигрупу, трифторметоксигрупу, C_2 - C_4 алкініл, карбоксигрупу, C_1 - C_4 алкоксикарбоніл, ω -(C_1 - C_4 алкокси)- C_1 - C_3 алкіл, C_1 - C_4 алкоксикарбоніламіногрупу, аміногрупу, C_1 - C_4 алкіламіногрупу, ди(C_1 - C_4 алкіл)аміногрупу, амінокарбоніл, C_1 - C_4 алкіламінокарбоніл і ди(C_1 - C_4 алкіл)амінокарбоніл.

Особливо переважні замісники R групи В вибрані із групи, яка включає фтор, хлор, бром, CF_3 , C_1 - C_3 алкіл й C_1 - C_4 алкоксигрупу.

Відповідно до другого варіанта значення групи В переважно вибране з C_1 - C_6 алкілу, C_2 - C_6 алкенілу, C_2 - C_6 алкінілу, C_3 - C_7 циклоалкіл- C_1 - C_3 алкілу, C_3 - C_7 циклоалкеніл- C_1 - C_3 алкілу, C_3 - C_7 циклоалкіл- C_1 - C_3 алкенілу й C_3 - C_7 циклоалкіл- C_1 - C_3 алкінілу, при цьому один або декілька С-атомів у вказаних вище як значення групи В групах можуть бути одно- або багатозаміщені фтором.

У циклічних групах відповідно до вищевказаного варіанта один або декілька С-атомів можуть бути заміщені залишком R^{20} .

Найбільш переважними відповідно до цього варіанта групами є C_3 - C_6 алкіл, C_3 - C_6 алкеніл, C_3 - C_6 алкініл, циклопентил, циклопентеніл, циклогексил, циклогексеніл, циклогептил, циклогептеніл, циклопентил- C_1 - C_3 алкіл, циклопентеніл- C_1 - C_3 алкіл, циклогексил- C_1 - C_3 алкіл, циклогексеніл- C_1 - C_3 алкіл, циклогептил- C_1 - C_3 алкіл і циклогептеніл- C_1 - C_3 алкіл, при цьому один або декілька С-атомів у вказаних вище як значення групи В групах можуть бути одно- або багатозаміщені фтором.

R^4 та/або R^5 мають одне із вказаних для R^{17} , переважно для R^{16} , значень. Найбільш переважними значеннями R^4 та/або R^5 є Н, C_1 - C_4 алкіл, C_3 - C_7 циклоалкіл й C_3 - C_7 циклоалкіл- C_1 - C_3 алкіл.

Якщо R^{11} являє собою C_2 - C_6 алкенільну або C_2 - C_6 алкінільну групу, то переважні такі значення, як $-CH=CH_2$, $-CH=CH(CH_3)$, $-CH=C(CH_3)_2$, а також $-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$.

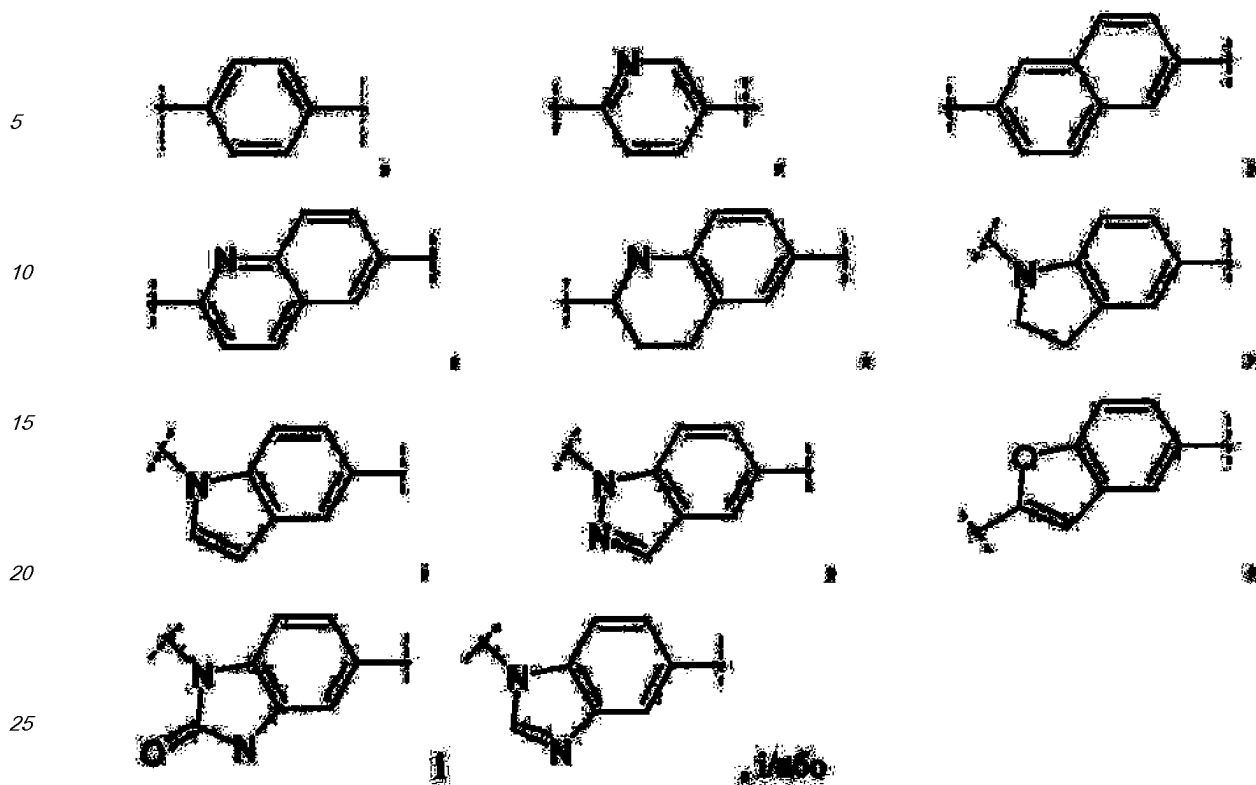
До переважних значень групи R^{20} належать галоген, гідроксигрупа, ціаногрупа, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупа, C_3 - C_7 циклоалкіл й C_1 - C_4 алкокси- C_1 - C_3 алкіл, при цьому С-атомі можуть бути одно- або багатозаміщені фтором й однозаміщені хлором або бромом. У найбільш переважному варіанті R^{20} означає F, Cl, Br, I, OH, ціаногрупу, метил, дифторметил, трифторметил, етил, н-пропіл, ізопропіл, метоксигрупу, дифторметоксигрупу, трифторметоксигрупу, етоксигрупу, N-пропоксигрупу або ізопропоксигрупу.

До переважних значень групи R^{21} належать C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкілкарбоніл, C_1 - C_4 алкілсульфоніл, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH-C_1-C_3$ алкіл, $-SO_2-N(C_1-C_3$ алкіл) $_2$ і цикло- C_3 - C_6 алкіленіміноссульфоніл.

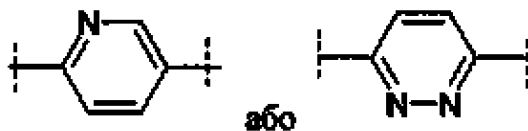
У переважному варіанті Су означає C_3 - C_7 циклоалкільну, насамперед C_5 - C_7 циклоалкільну, групу, C_5 - C_7 циклоалкенільну групу, арил або гетероарил, при цьому арил або гетероарил переважно являє собою моноциклічну або конденсовану біциклічну кільцеву систему, а вищевказані циклічні групи можуть бути одно- або багатозаміщені за одним або декількома С-атомами залишком R^{20} , а у випадку фенільної групи можуть бути також однозаміщені нітрогрупою, і/або одна або декілька груп NH можуть бути заміщені залишком R^{21} .

Переважні далі ті запропоновані у винаході сполуки, у яких одна або декілька груп, залишків, замісників та/або індексів мають одне з вказаних вище для них як переважні значення.

До переважного належать насамперед ті запропоновані у винаході сполуки, у яких Y має одне із вказаних вище як переважні значення, найбільш переважно являє собою групу, вибрану з



А має одне із вказаних вище як переважні значення, найбільш переважно являє собою , і/або

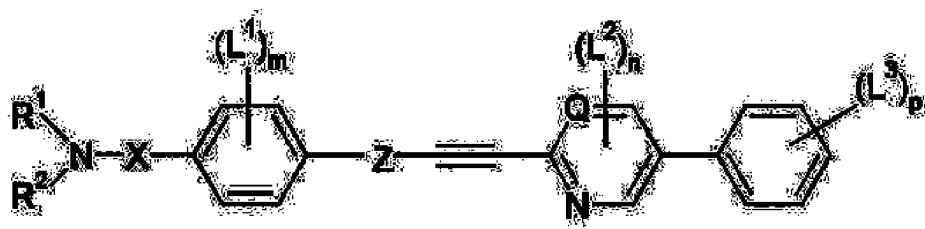


В має одне із вказаних вище як переважні значення, найбільш переважно являє собою феніл, при цьому А, В та/або Y можуть бути одно- або двозаміщені, а В може бути також тризаміщений за одним або декількома С-атомами залишком R²⁰, а у випадку фенільного кільця додатково можуть бути також однозаміщені нітрогрупою.

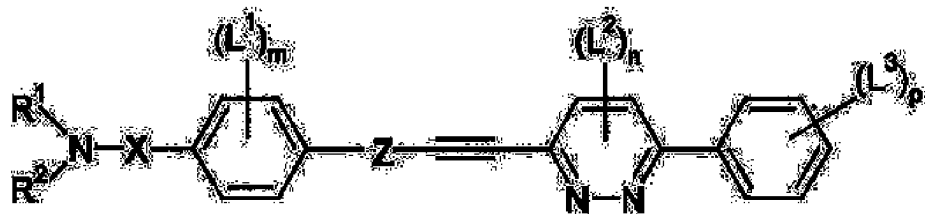
До особливо переважних належать ті запропоновані у винаході сполуки, у яких А, В, Х, Y, Z, R¹, R² й W незалежно один від одного мають вказані вище переважні значення.

Найбільш переважні запропоновані у винаході сполуки відповідають тому однієї із загальних формул IIa-III

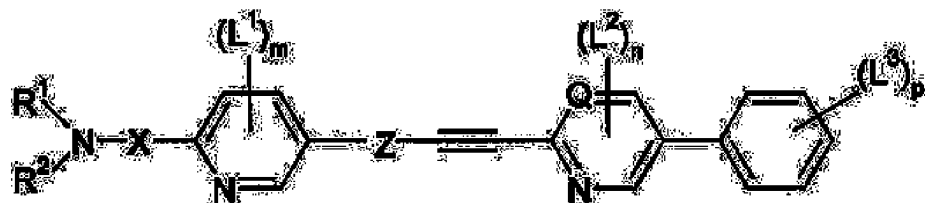
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



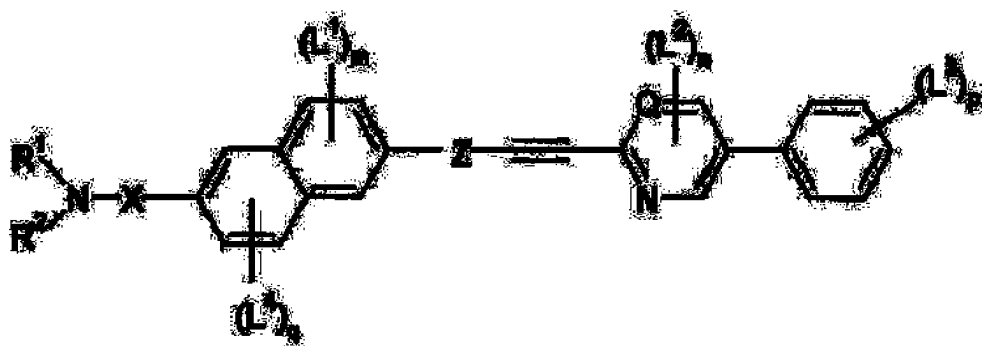
IIa



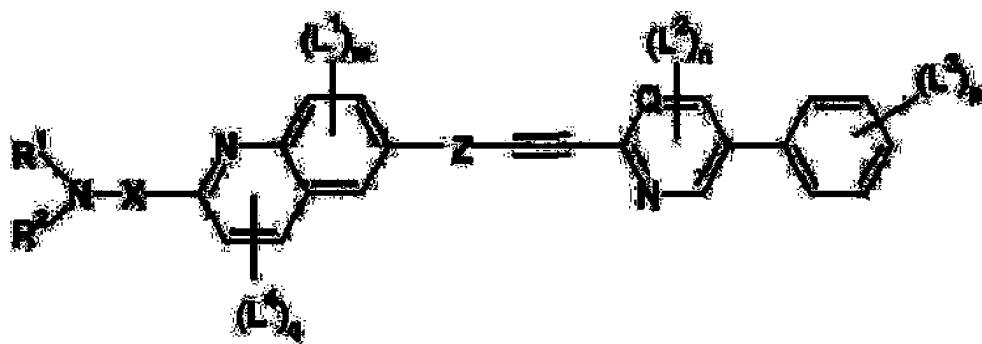
IIb



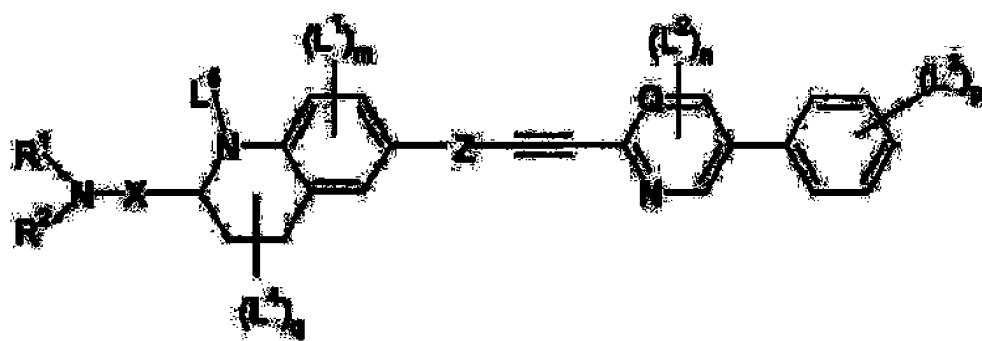
IIc



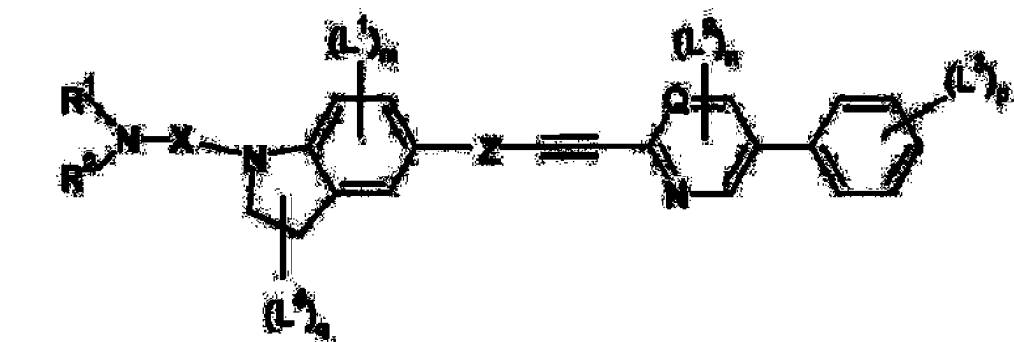
IIa



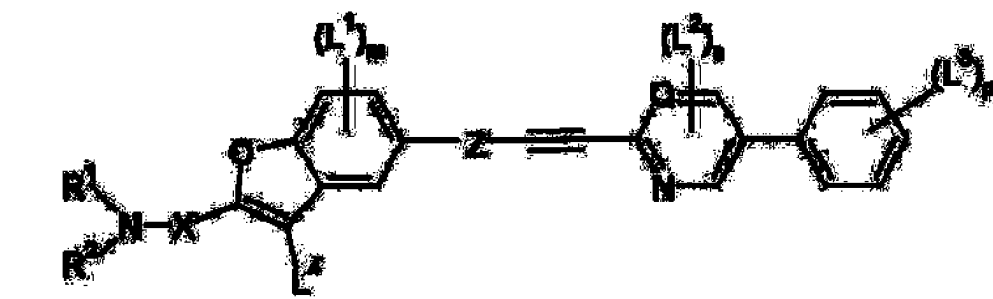
IIb



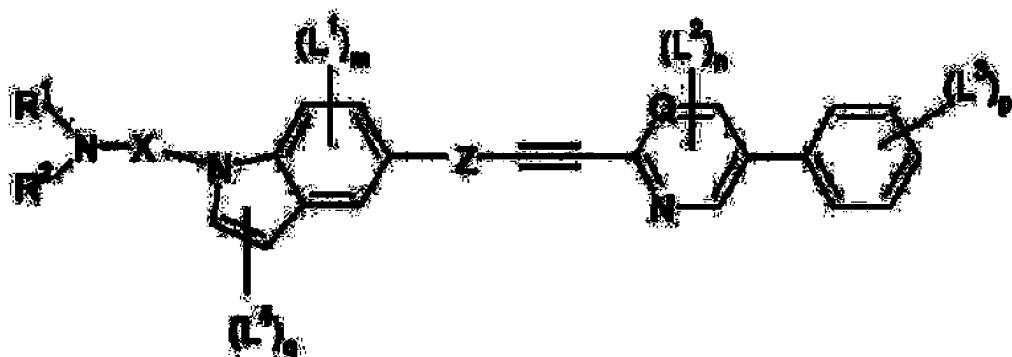
IIc



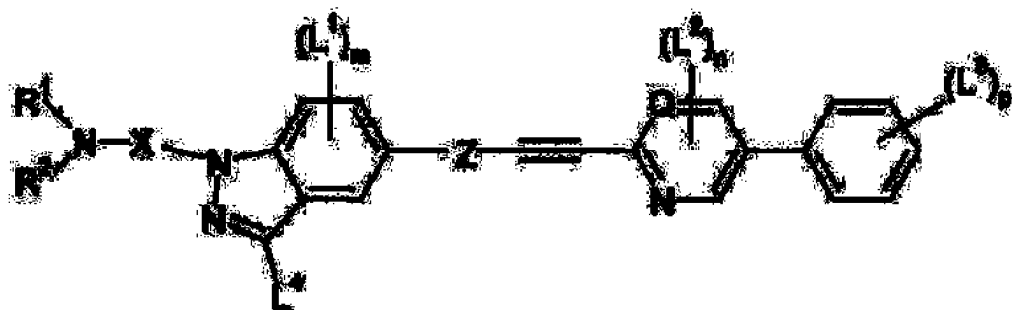
IIe



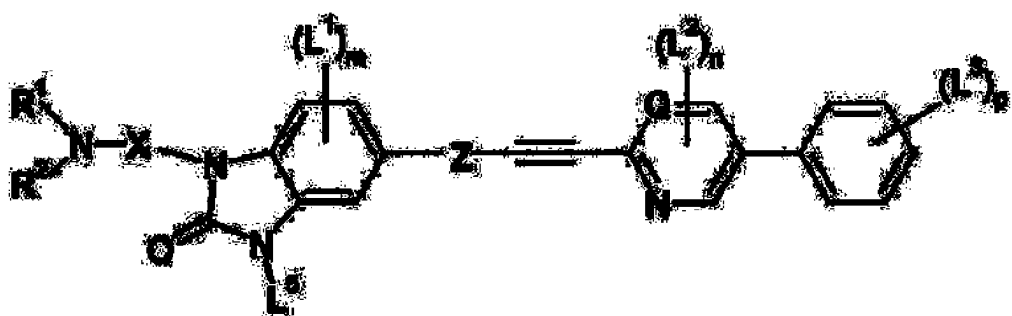
IIh



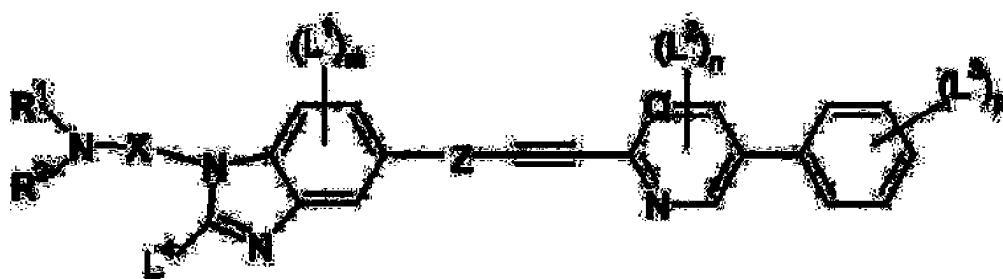
III



IIIa



IIIb



IIIc

у яких

R^1 , R^2 , X й Z мають вказані вище значення, а

Q означає -CH- або N, переважно -CH-,

L^1 , L^2 , L^3 , L^4 означають H або мають одне із вказаних для R^{20} значень,

L^5 означає H або має одне із вказаних для R^{21} значень й

m, n, p, q незалежно один від одного означають числа 0, 1 або 2, а r може також означати число 3.

Одну групу найбільш переважних сполук утворюють сполуки формули IIa, у якій група Q являє собою -CH-.

Вказані вище групи, насамперед у формулах IIa-IIIc, переважно мають наступні значення:

X означає -CH₂-, -CH₂-CH₂- або -CH₂-CH₂-CH₂-, а у формулах IIa-IIe означає також -CH₂-C=C-, -CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-NR⁴- або 1, 3-піролідинілен, при цьому піролідиніленова група з'єднана з Y через іміногрупу, причому в наведених вище значеннях одна або дві групи -CH₂- можуть бути заміщені однією, відповідно двома металевими групами, а місток X може бути з'єднаний з R^1 , включаючи з'єднаний з R^1 й X N-атом, з утворенням гетероциклічної групи, і

Z означає простий зв'язок або місток, вибраний із групи, яка включає -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-, -CH₂-C(CH₃)₂-, -CH(CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)₂-CH₂-, циклопропілен, -CH₂-CH(R¹⁰)-, -CH(R¹⁰)-CH₂-, -O-CH₂- і -NR⁴-CH₂-.

У кожному із представлених вище для X й Z значень один C-атом може бути заміщений гідроксигрупою, ω-гідрокси-C₁-C₃алкілом, ω-(C₁-C₄алкокси)-C₁-C₃алкілом та/або C₁-C₄алкоксигрупою та/або один

або два С-атоми незалежно один від одного можуть бути заміщені одним або двома ідентичними або різними С₁-С₄алкільними залишками, при цьому алкільні залишки можуть бути з'єднані між собою з утворенням карбоциклічного кільця. Крім цього в кожній із груп Х й Z один або декілька С-атомів можуть бути одно- або багато заміщені фтором та/або один або два С-атоми незалежно один від одного можуть бути однозаміщені хлором або бромом.

R⁴, який згадується в значеннях груп Х й Z, має вказані вище значення, переважно являє собою -Н, метил, етил, пропіл або ізопропіл.

R¹⁰, який згадується в значеннях груп Х й Z, має вказані вище значення, переважно являє собою -ОН, N-піролідиніл, аміноетоксигрупу, С₁-С₄алкіламіноетоксигрупу або ди(С₁-С₄алкіл)аміноетоксигрупу.

У найбільш переважному варіанті

Х означає -CH₂-, -CH₂-CH₂- або -CH₂-CH₂-CH₂-, а у формулах IIa-IIe означає також -CH₂-CH=CH-, -CH₂-C=C-, -CH₂-CH₂-O-, -CH(CH₃)-CH₂-O- або -CH₂-CH(CH₃)-O-, і/або

Z означає простий зв'язок, -CH₂-, -CH₂-CH₂- або -O-CH₂-, насамперед простий зв'язок або -CH₂-CH₂-, і/або

L¹, L², L³, L⁴ незалежно один від одного означають F, Cl, Br, I, OH, ціаногрупу, С₁-С₄алкіл, С₂-С₄алкініл, С₁-С₄алкоксигрупу, диформетил, триформетил, аміногрупу, Сі-С₄алкіламіногрупу, ди(С₁-С₄алкіл)аміногрупу, ацетиламіногрупу, амінокарбоніл, диформетоксигрупу, триформетоксигрупу, аміно-С₁-С₃алкіл, С₁-С₄алкіламіно-С₁-С₃алкіл або ди(С₁-С₄алкіл)аміно-С₁-С₃алкіл або нітрогрупу, за умови, що феніл може бути тільки однозаміщений нітрогрупою, і/або

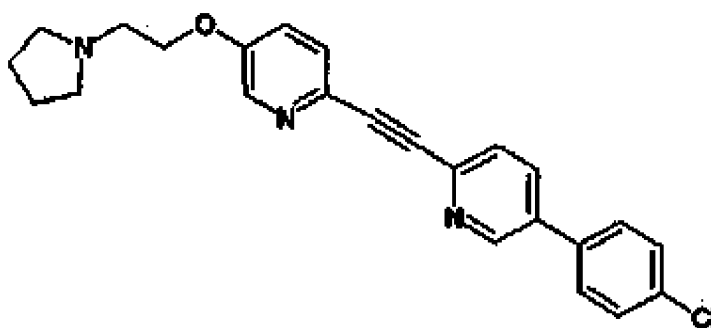
L¹ додатково означає також -CH=N-OH або -CH=N-O-С₁-С₄алкіл,

m, n, q означають 0 або 1 та/або

r означає 1, 2 або 3, насамперед 1 або 2.

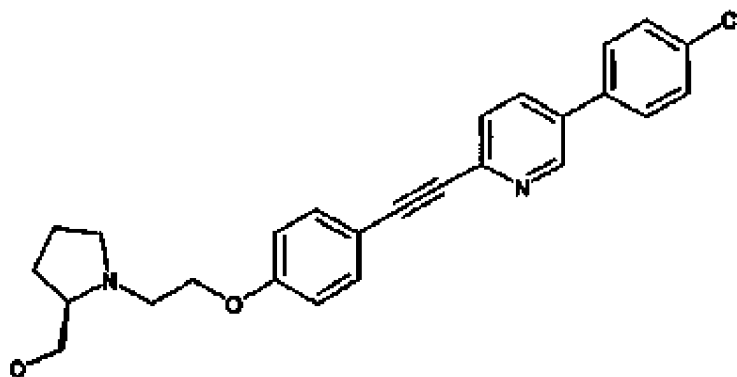
Найбільш переважні наступні індивідуальні сполуки:

(1)



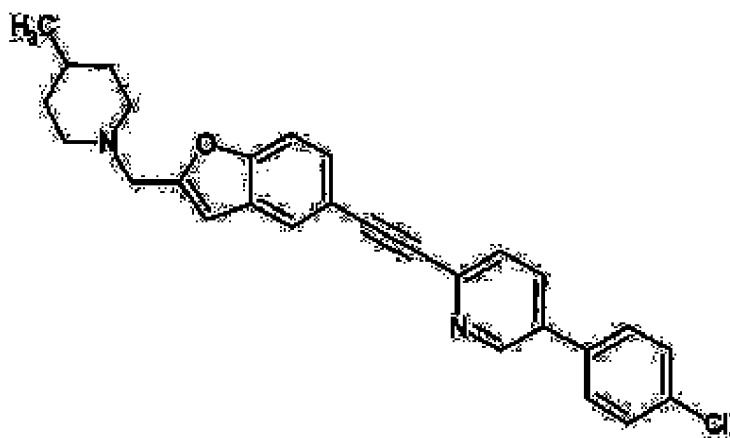
5-(4-хлорфеніл)-2-[5-(2-піролідин-1-ілетокси)пірид-2-ілетиніл]піридин

(2)



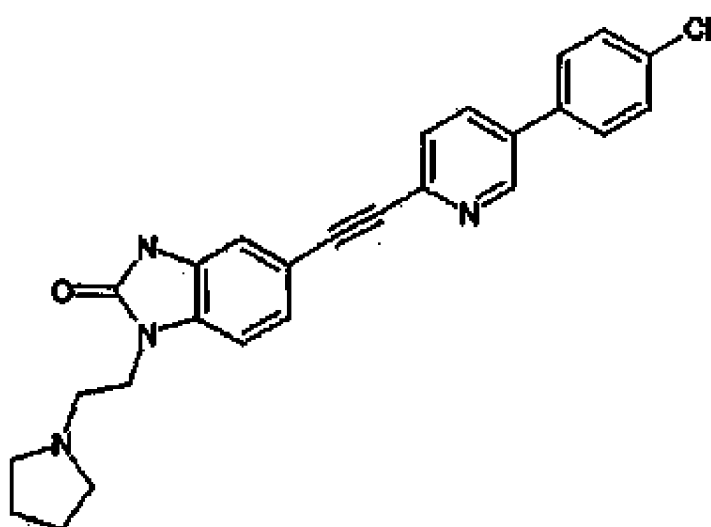
[(R)-1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси}етил)піролідин-2-іл]метанол

(3)



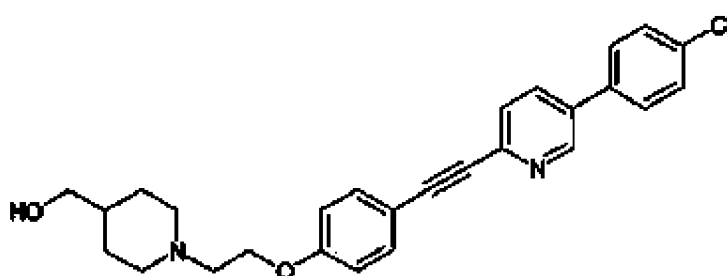
5-(4-хлорфеніл)-2-[2-(4-метилпіперидин-1-ілметил)бензофуран-5-ілетиніл]піридин

(4)



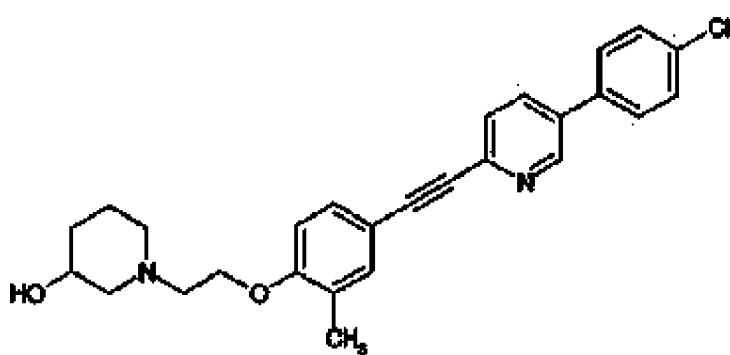
5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-1-(2-піролідин-1-ілетил)-1,3-дигідробензімідазол-2-он

(5)



[1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси}етил)піперидин-4-іл]метанол

(6)

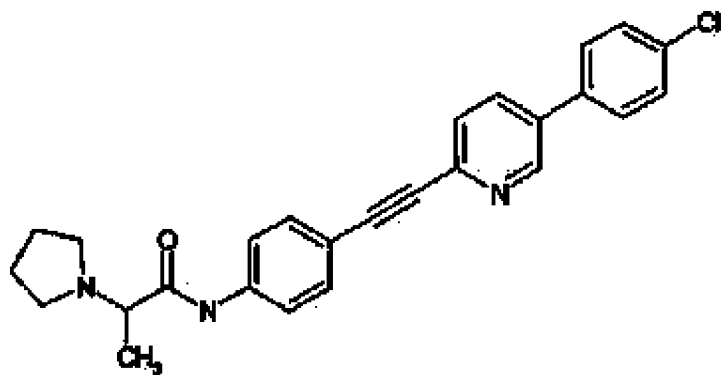


1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфенокси}етил)піперидин-3-ол

(7)

5

10

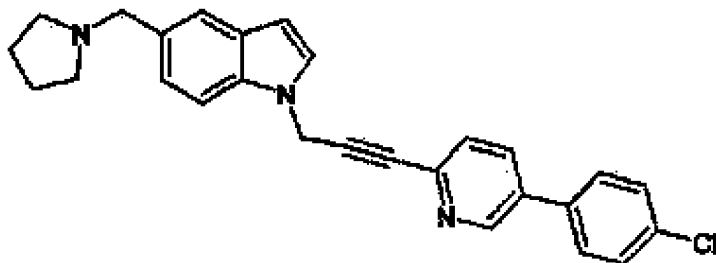


15

N-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]феніл}-2-піролідин-1-ілпропіонамід

(8)

20

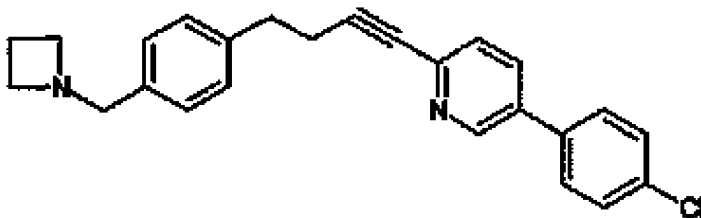


25

1-{3-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл]проп-2-ініл}-5-піролідин-1-ілметил-1Н-індол

(9)

30

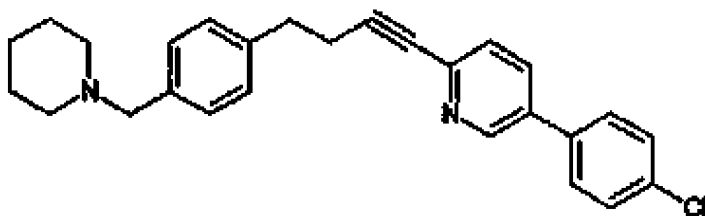


35

2-[4-(4-азетидин-1-ілметилфеніл)бут-1-иніл]-5-(4-хлорфеніл)піридин

(10)

40

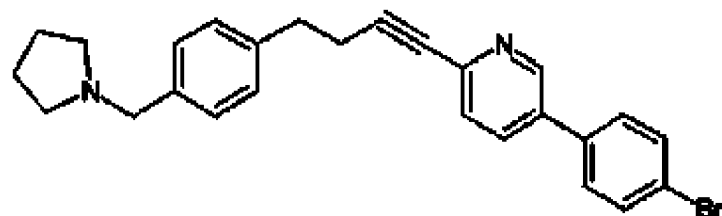


45

5-(4-хлорфеніл)-2-[4-(4-піперидин-1-ілметилфеніл)бут-1-иніл]піридин

(11)

50

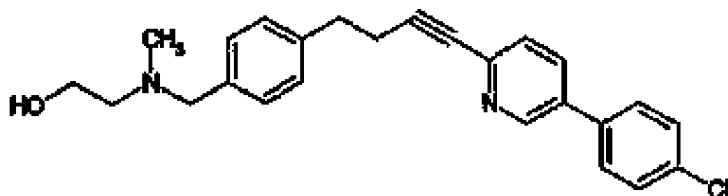


55

5-(4-бромфеніл)-2-[4-(4-піролідин-1-ілметилфеніл)бут-1-иніл]піридин

(12)

60

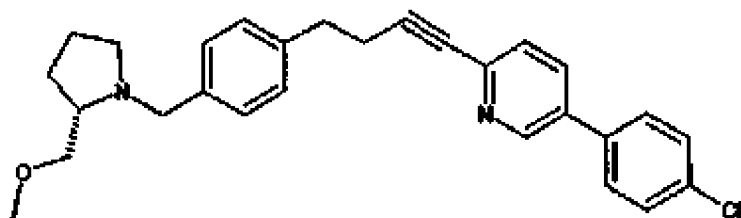


65

2-[(4-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл]бут-3-иніл}бензил)метиламіно]етанол

(13)

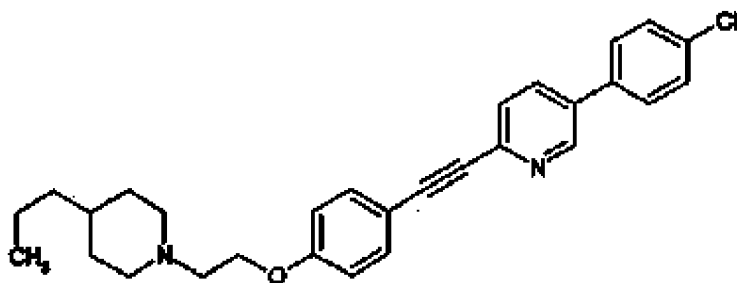
5



10 5-(4-хлорфеніл)-2-{4-[4-((S)-2-метоксиметилпіролідин-1-ілметил)феніл]бут-1-иніл}піридин

(14)

15

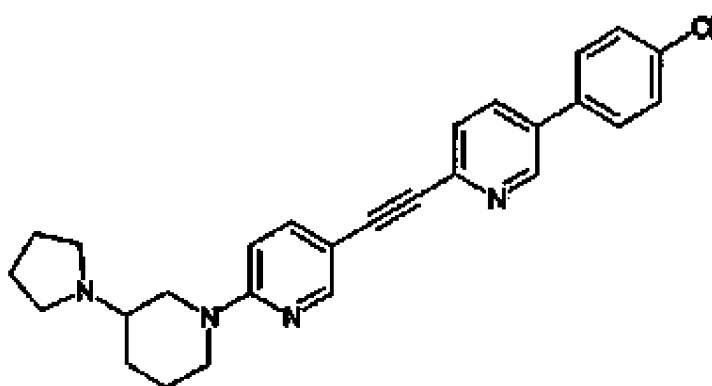


20

5-(4-хлорфеніл)-2-{4-[2-(4-пропілпіперидин-1-іл)етокси]фенілетиніл}піридин

(15)

25



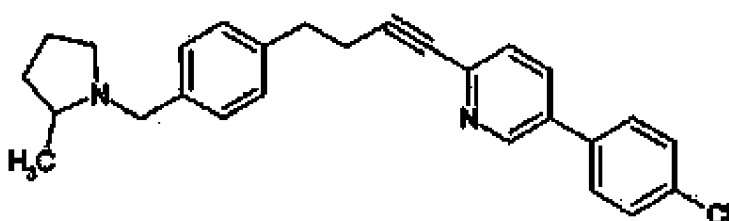
30

35

5'-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-3-піролідин-1-іл-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл

(16)

40

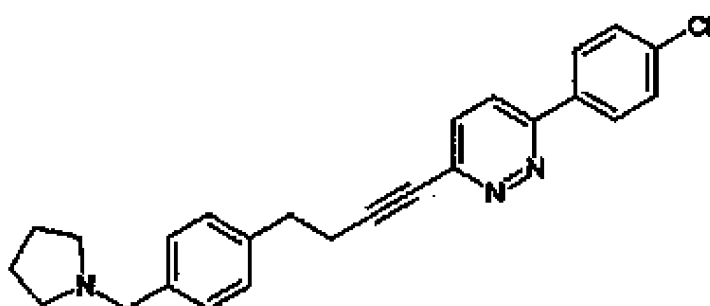


45

5-(4-хлорфеніл)-2-{4-[4-(2-метилпіролідин-1-ілметил)феніл]бут-1-иніл}піридин

(17)

50

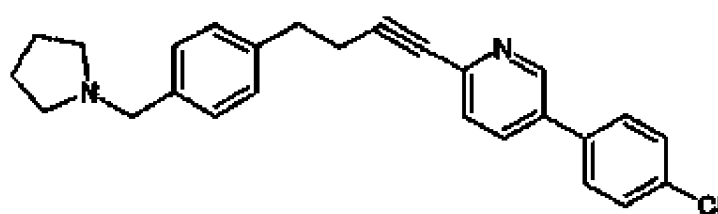


55

3-(4-хлорфеніл)-6-[4-(4-піролідин-1-ілметилфеніл)бут-1-иніл]піридазин

(18)

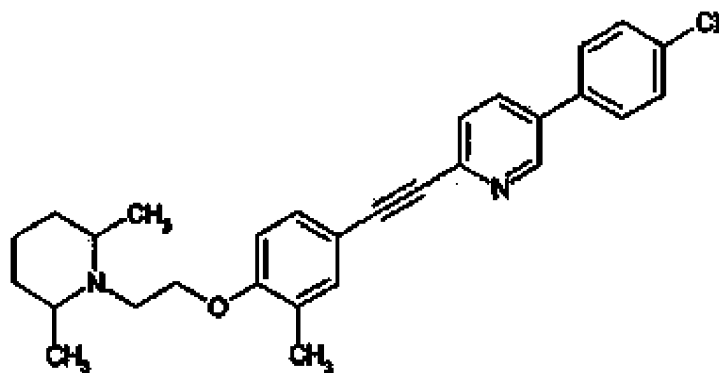
60



65

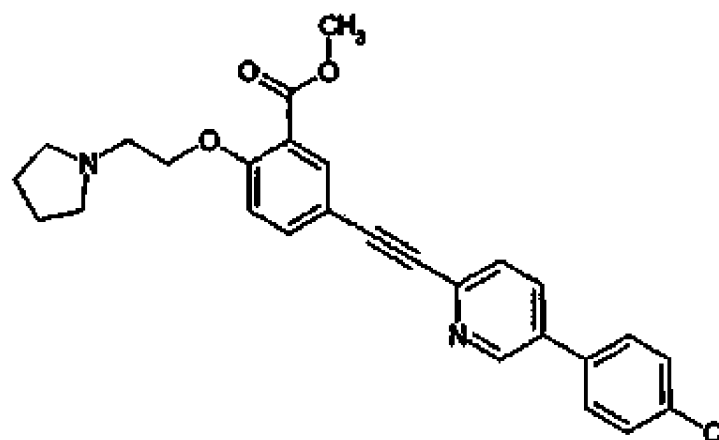
5-(4-хлорфеніл)-2-[4-(4-піролідин-1-ілметилфеніл)бут-1-иніл]піридин

(19)



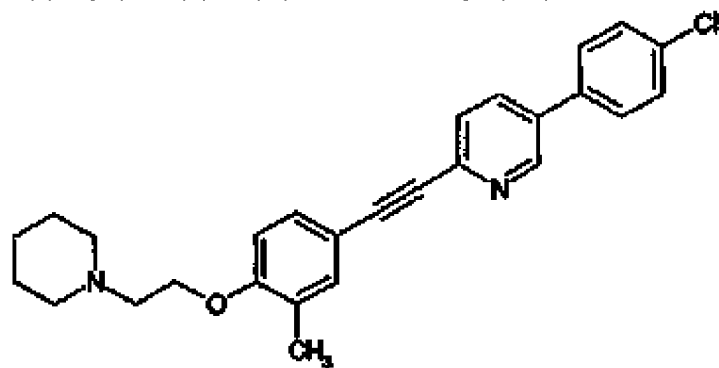
5-(4-хлорфеніл)-2-{4-[2-(2,6-диметилпіперидин-1-іл)етокси]-3-метилфенілетиніл}піридин

(20)



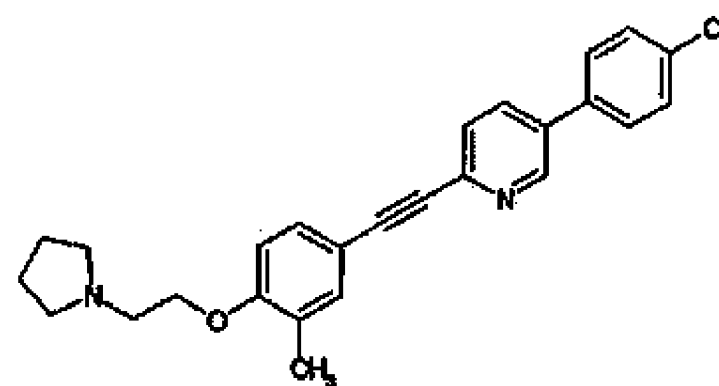
метилловий ефір 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-(2-піролідін-1-ілетокси)бензойної кислоти

(21)

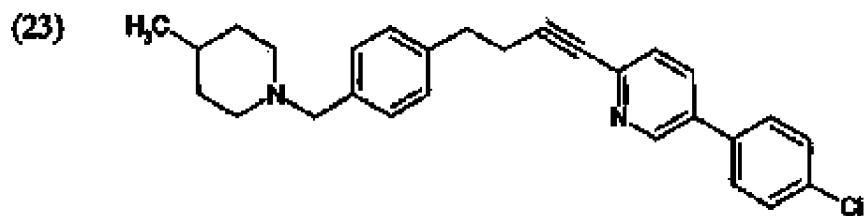


5-(4-хлорфеніл)-2-[3-метил-4-(2-піперидин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин

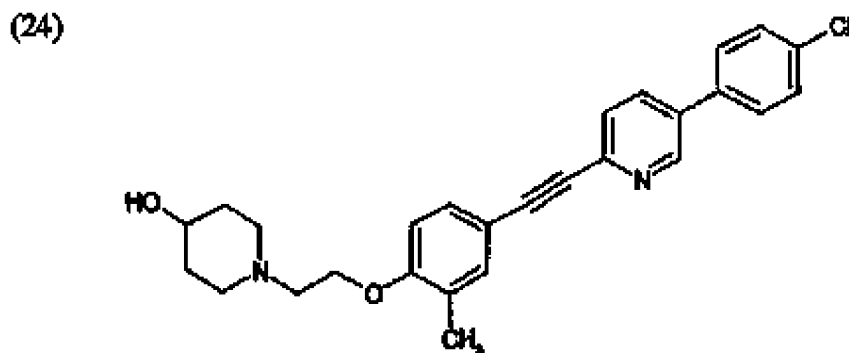
(22)



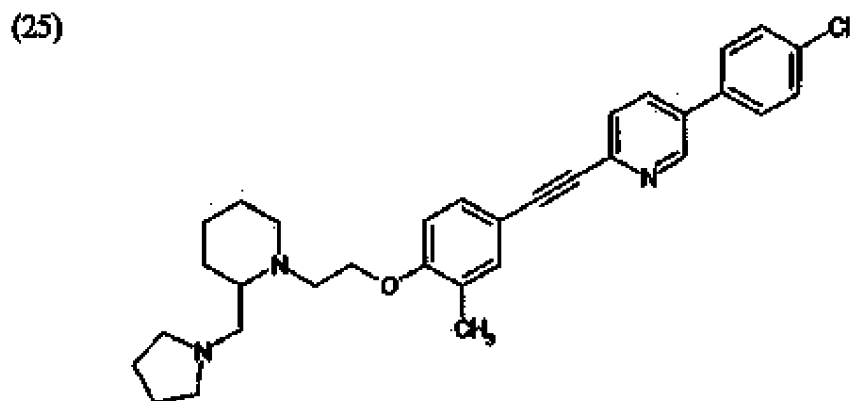
5-(4-хлорфеніл)-2-[3-метил-4-(2-піролідін-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин



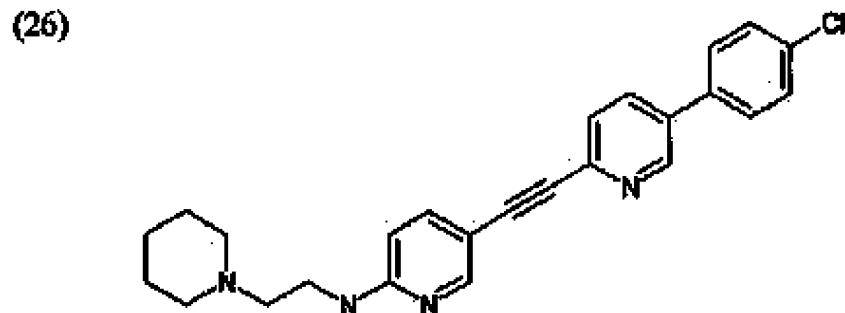
5-(4-хлорфеніл)-2-{4-[4-(4-метилпіперидин-1-ілметил)феніл]бут-1-ініл}піридин



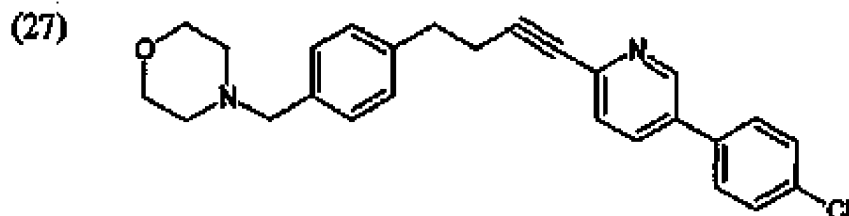
1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфенокси}етил)піперидин-4-ол



5-(4-хлорфеніл)-2-{3-метил-4-[2-(2-піролідин-1-ілметилпіперидин-1-іл)етокси]фенілетиніл}піридин

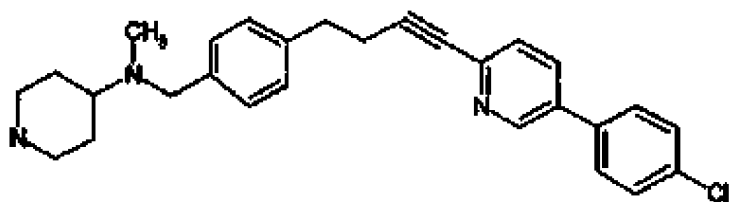


{5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]піридин-2-іл}-(2-піперидин-1-ілетил)амін



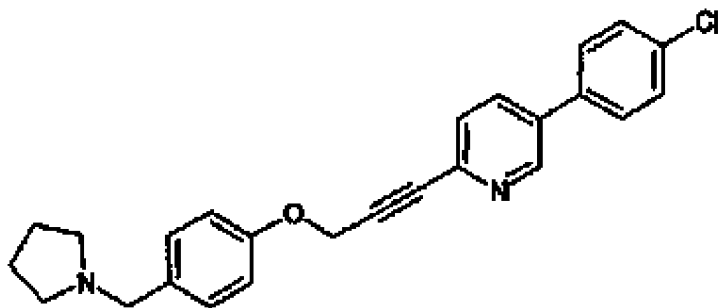
4-(4-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл]бут-3-ініл}бензил)морфолін

(28)



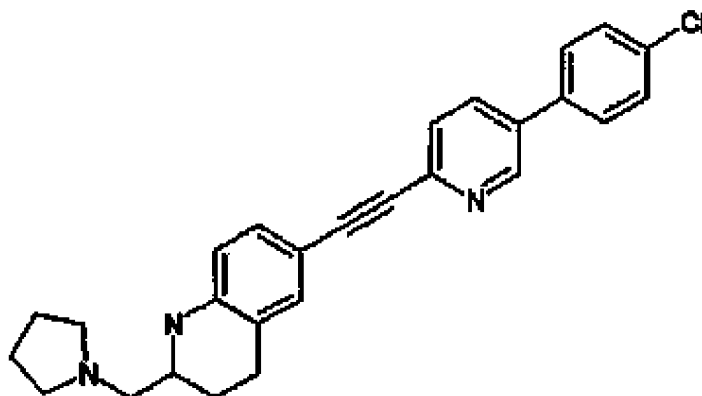
(4-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл]бут-3-ініл}бензил)метилпіперидин-4-іламін

(29)



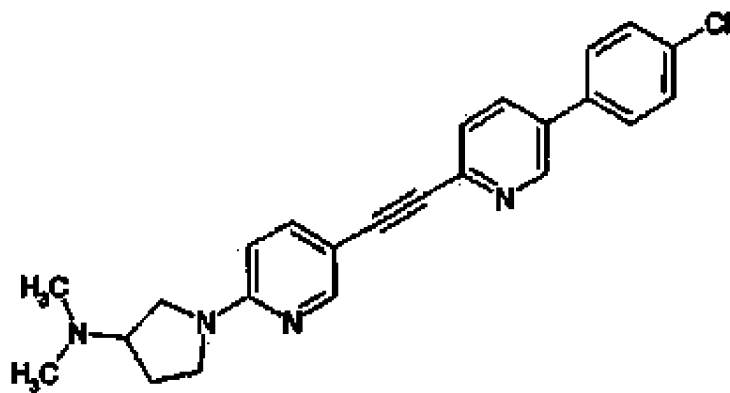
5-(4-хлорфеніл)-2-[3-(4-піролідин-1-ілметилфенокси)проп-1-ініл]піридин

(30)



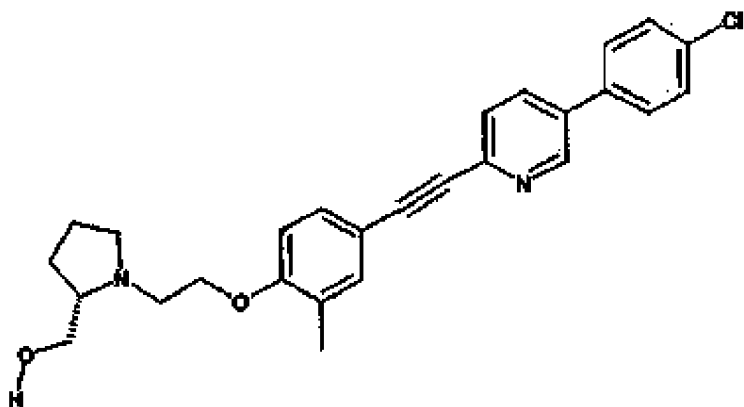
6-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-піролідин-1-ілметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін

(31)



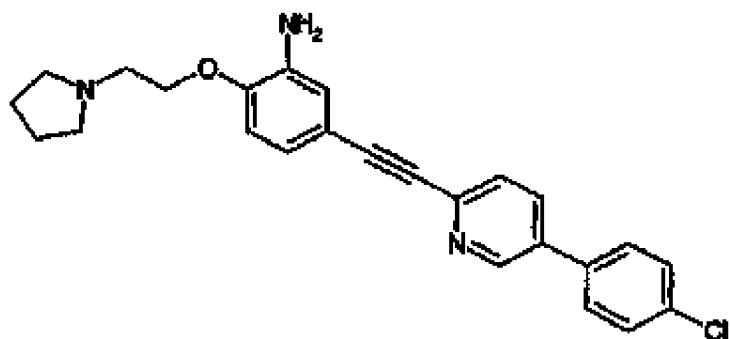
(1-{5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]піридин-2-іл}піролідин-3-іл)диметиламін

(32)



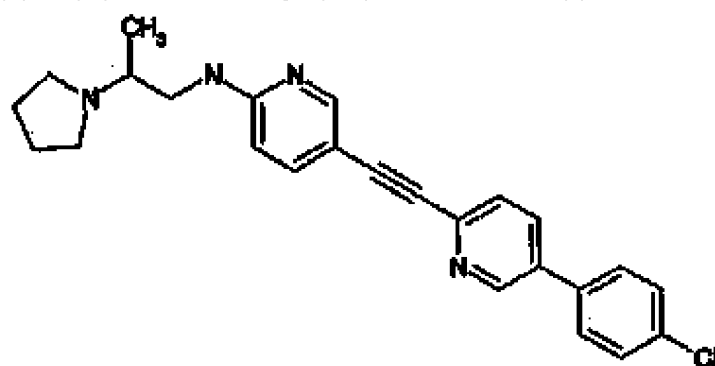
[(S)-1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфенокси}етил)піролідин-2-іл]метанол

(33)



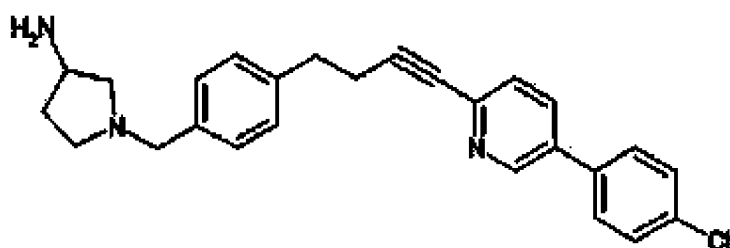
5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-(2-піролідин-1-ілетокси)феніламін

(34)



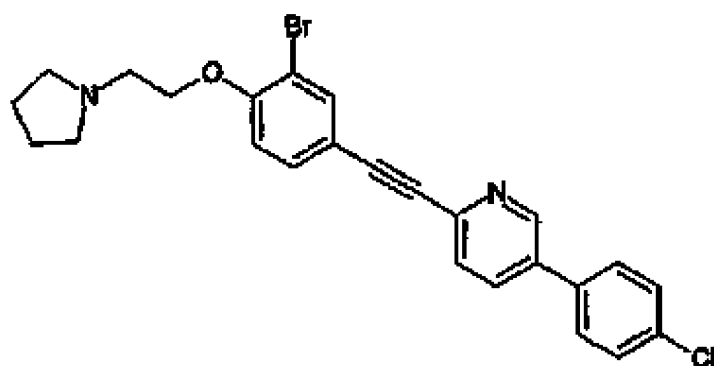
{5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]піридин-2-іл}-(2-піролідин-1-ілпропіл)амін

(35)



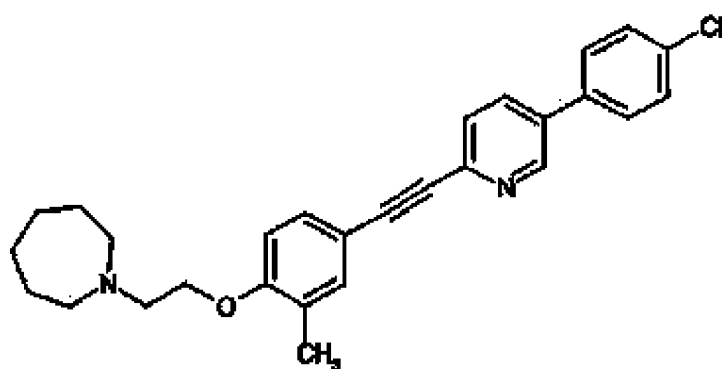
1-(4-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл]бут-3-ініл}бензил)піролідин-3-іламін

(36)



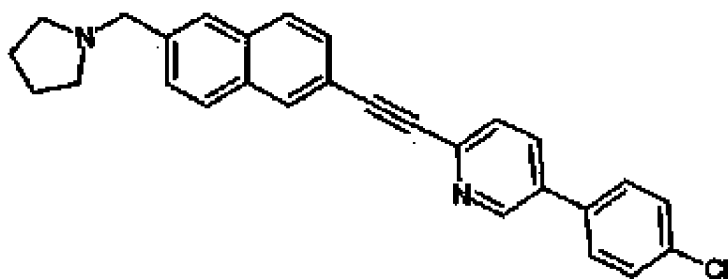
2-[3-бром-4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]-5-(4-хлорфеніл)піридин

(37)



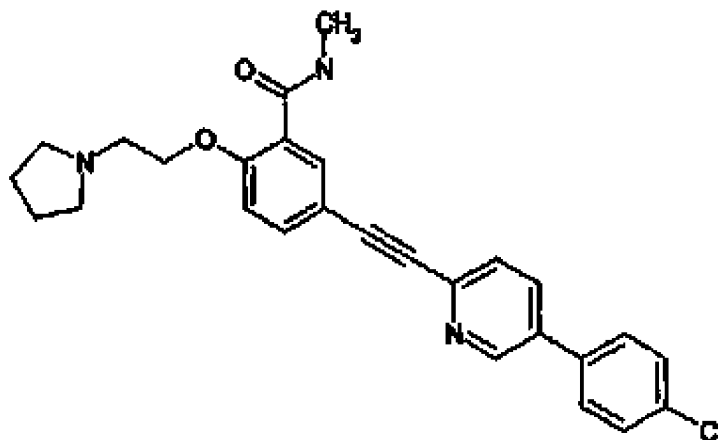
1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфенокси}етил)азепан

(38)



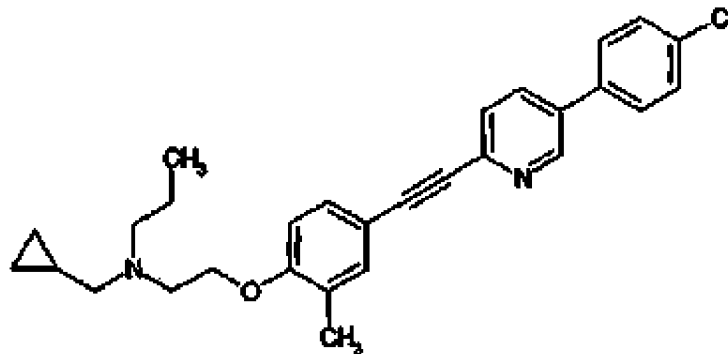
5-(4-хлорфеніл)-2-(6-піролідин-1-ілметилнафталін-2-ілетиніл)піридин

(39)



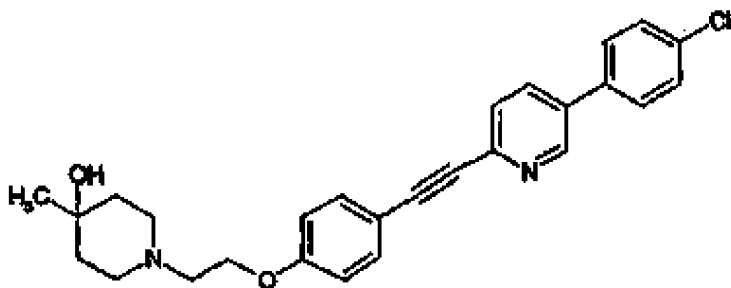
5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-N-метил-2-(2-піролідин-1-ілетокси)бензамід

(40)



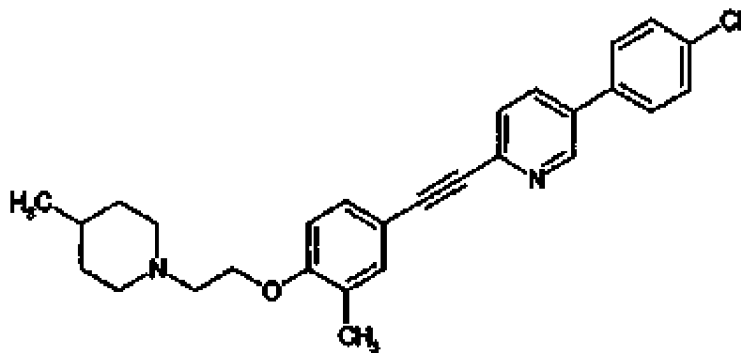
(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфенокси}етил)циклопропілметилпропіламін

(41)



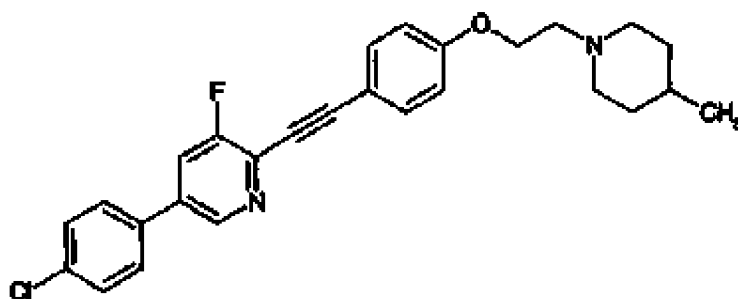
1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси}етил)-4-метилпіперидин-4-ол

(42)



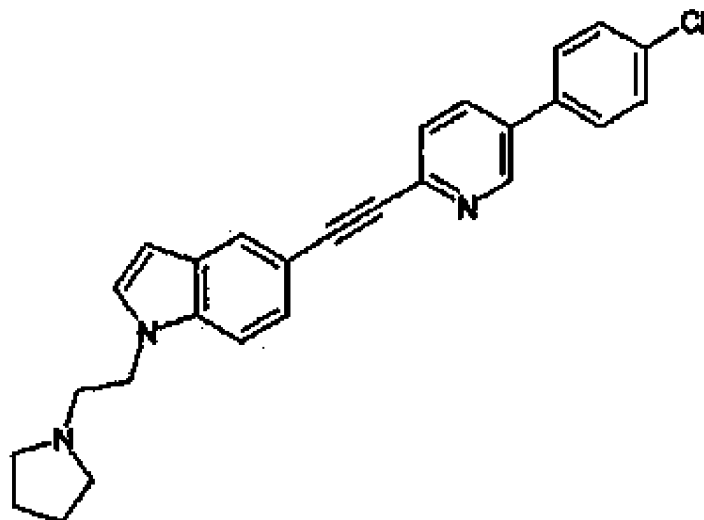
5-(4-хлорфеніл)-2-{3-метил-4-[2-(4-метилпіперидин-1-іл)етокси]фенілетиніл}піридин

(43)



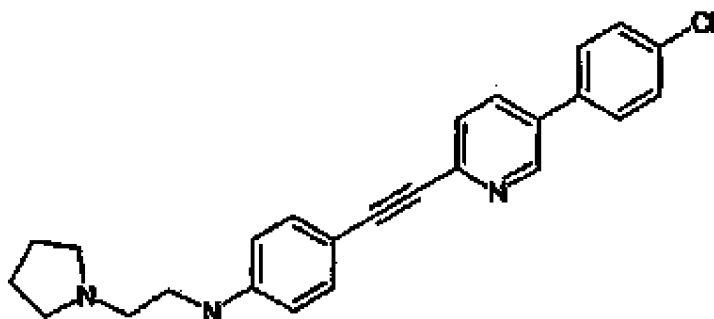
5-(4-хлорфеніл)-3-фтор-2-{4-[2-(4-метилпіперидин-1-іл)етокси] фенілетиніл} піридин

(44)



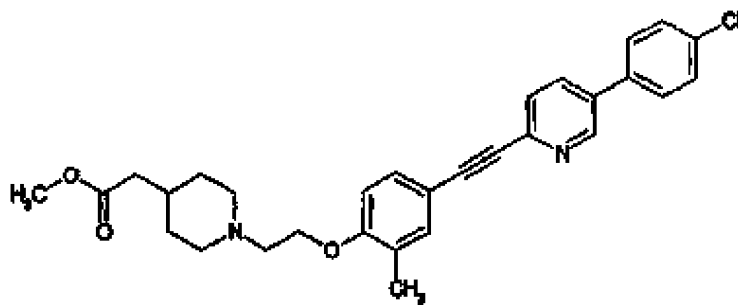
5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-1-(2-піролідин-1-ілетил)-1Н-індол

(45)



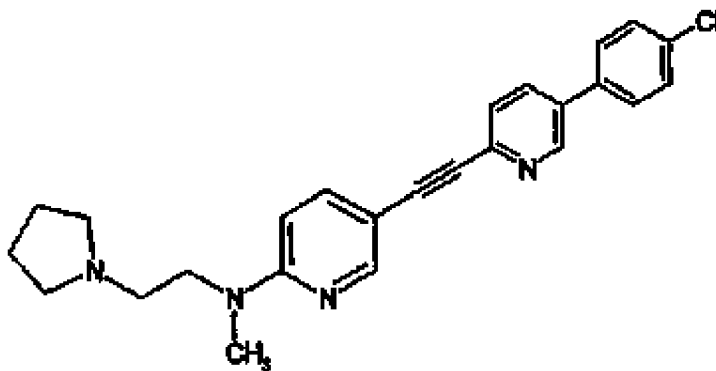
{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]феніл}-(2-піролідин-1-ілетил)амін

(46)



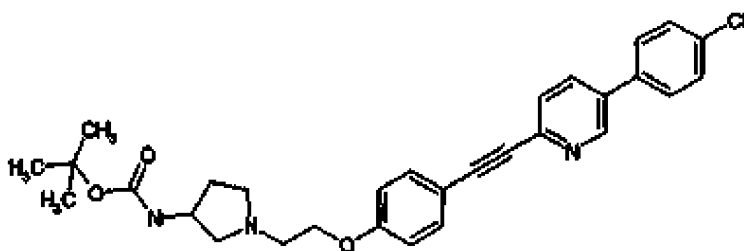
метилловий ефір [1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфенокси} етил)піперидин-4-іл]оцтової кислоти

(47)



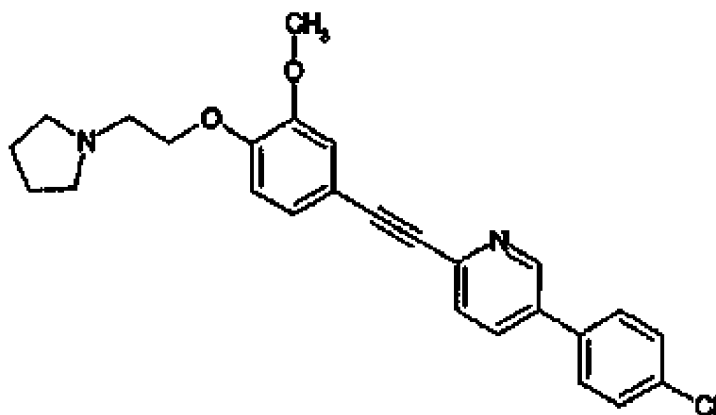
{5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]піридин-2-іл}метил-(2-піролідин-1-ілетил)амін

(48)



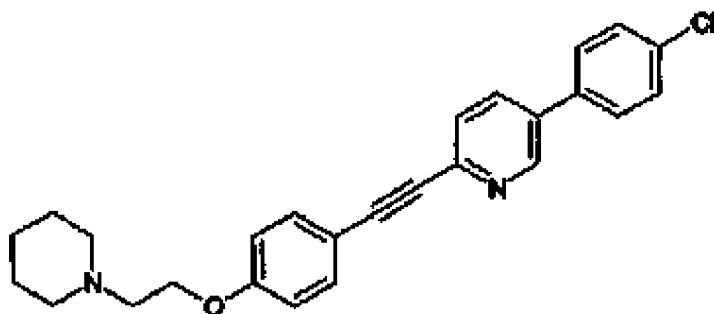
трет-бутиловий ефір [1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси}етил)піролідин-3-іл]карбамінової кислоти

(49)



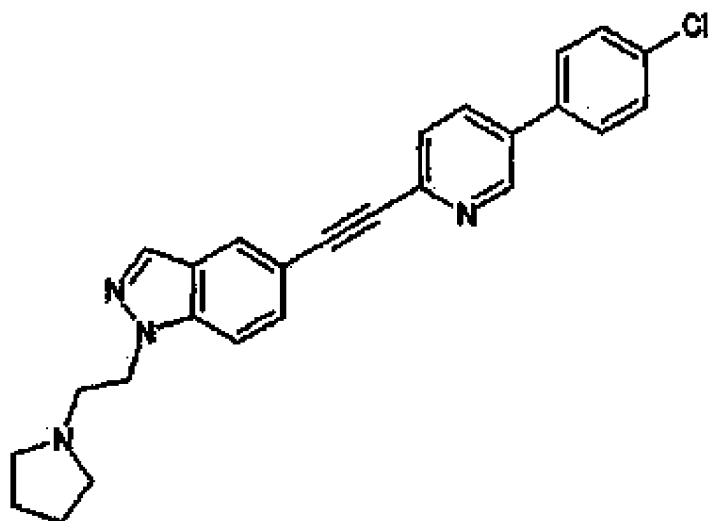
5-(4-хлорфеніл)-2-[3-метокси-4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин

(50)



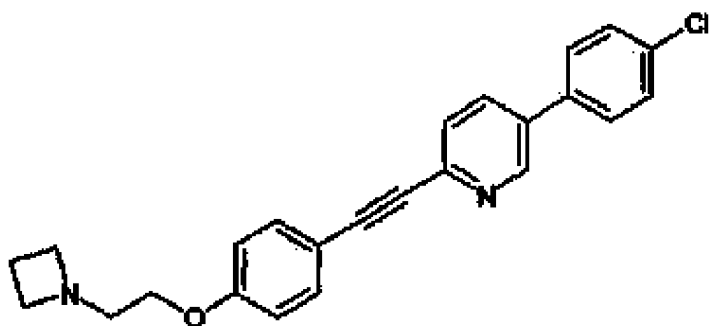
5-(4-хлорфеніл)-2-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин

(51)



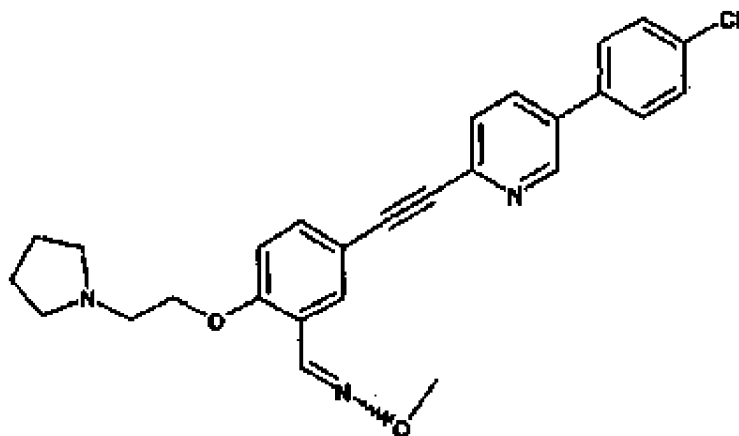
5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-1-(2-піролідин-1-ілетил)-1H-індазол

(52)



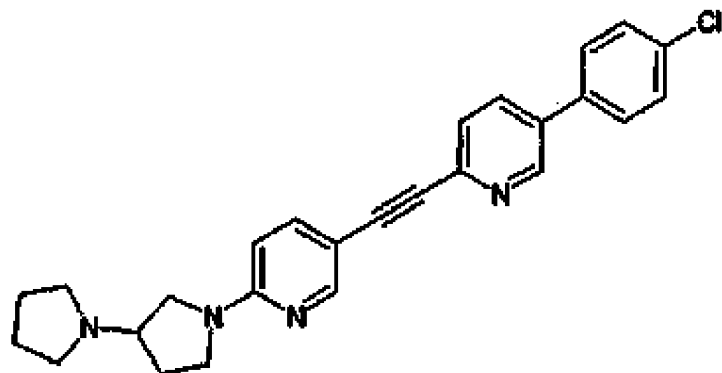
2-[4-(2-азетидин-1-ілетокси)фенілетиніл]-5-(4-хлорфеніл)піридин

(53)



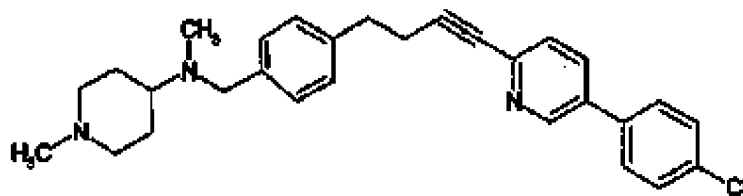
О-метилоксим 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-(2-піролідин-1-ілетокси)бензальдегіду

(54)



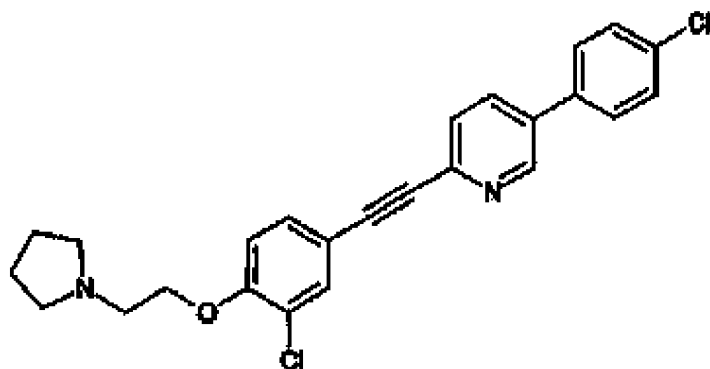
1'-[5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]піридин-2-іл]-[1,3']біпіролідиніл

(55)



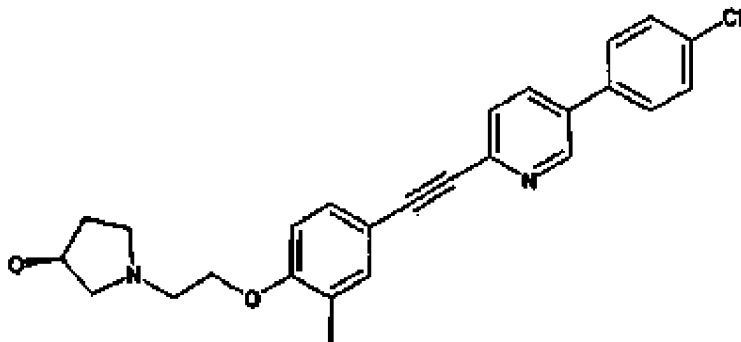
4-(4-{5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл}бут-3-ініл)бензил)метил-(1-метилпіперидин-4-іл)амін

(56)



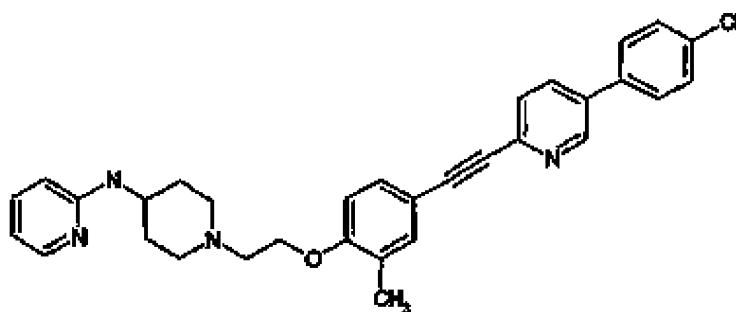
5-(4-хлорфеніл)-2-[3-хлор-4-(2-піролідін-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин

(57)



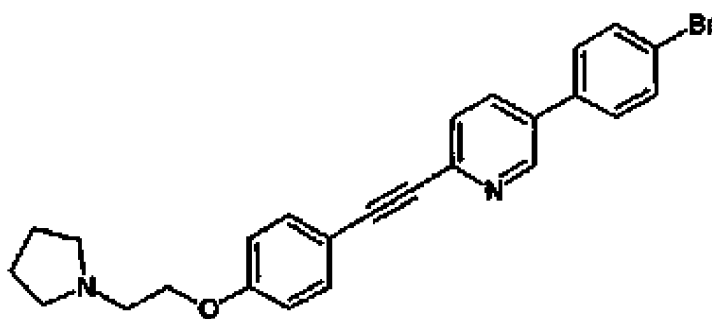
(S)-1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфенокси}етил)піролідін-3-ол

(58)



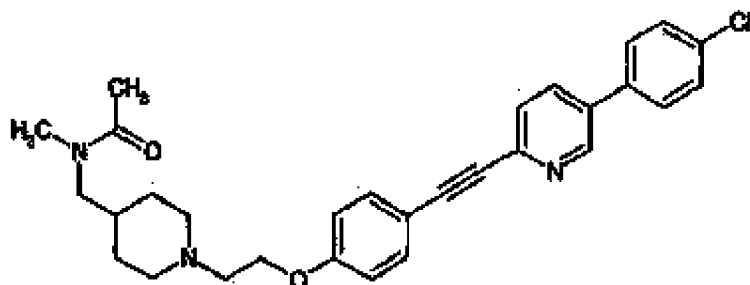
[1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфенокси}етил)піперидин-4-іл]піридин-2-іламін

(59)



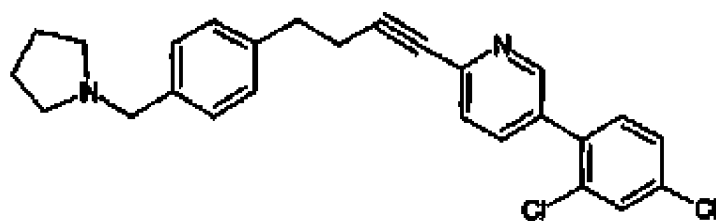
5-(4-бромфеніл)-2-[4-(2-піролідін-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин

(60)



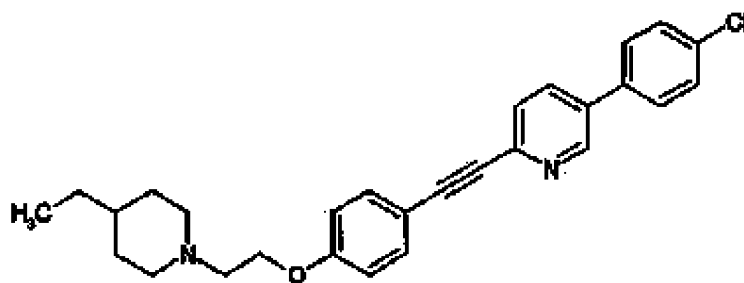
N-[1-(2-[4-[5-(4-хлорфетл)піридин-2-ілетиніл]фенокси)етил]піперидин-4-ілметил]-N-метилацетамід

(61)



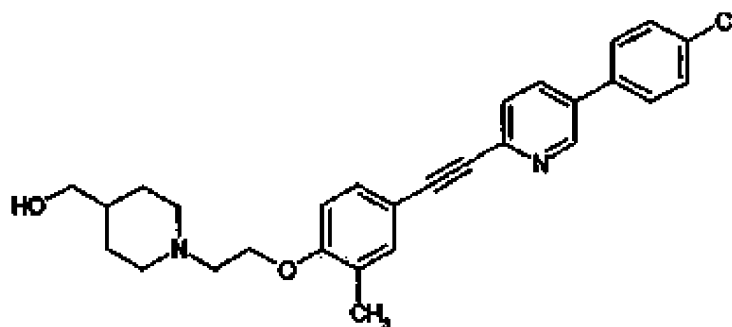
5-(2,4-дихлорфеніл)-2-[4-(4-піролідин-1-ілметилфеніл)бут-1-иніл]піридин

(62)



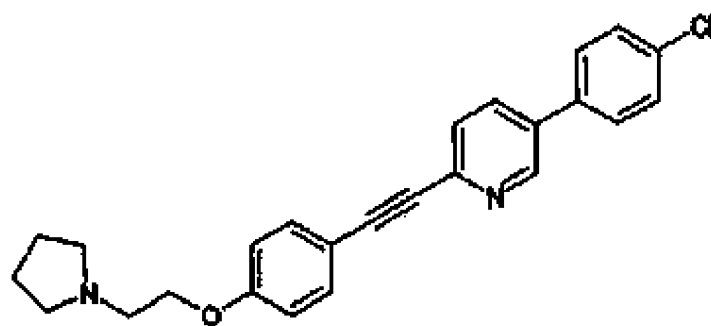
5-(4-хлорфеніл)-2-[4-[2-(4-етилпіперидин-1-іл)етокси]фенілетиніл]піридин

(63)



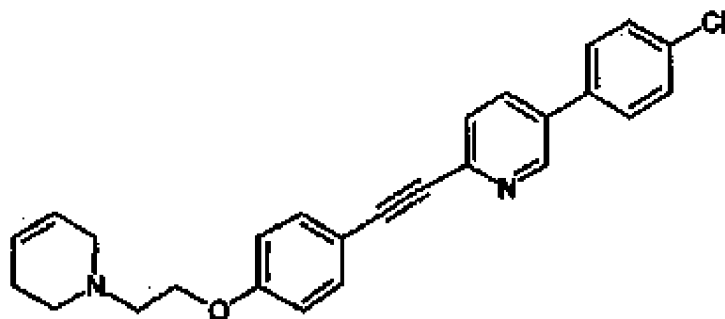
[1-(2-[4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфенокси]етил]піперидин-4-іл]метанол

(64)



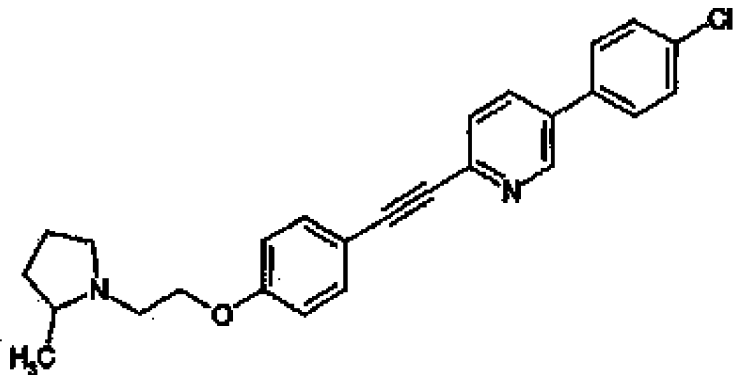
5-(4-хлорфеніл)-2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин

(65)



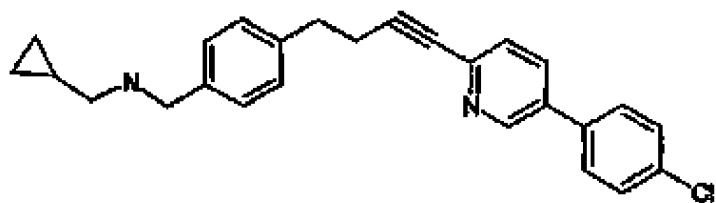
5-(4-хлорфеніл)-2-[4-[2-(3, 6-дигідро-2Н-піридин-1-іл)етокси]фенілетиніл]піридин

(66)



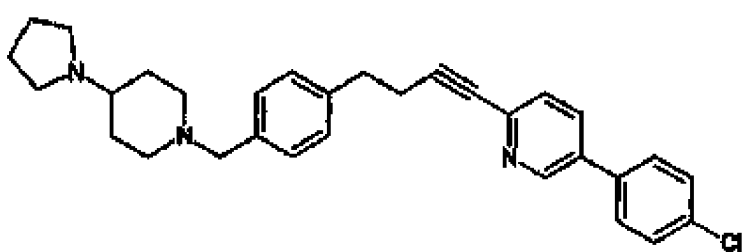
5-(4-хлорфеніл)-2-[4-[2-(2-метилпіролідін-1-іл)етокси]фенілетиніл]піридин

(67)



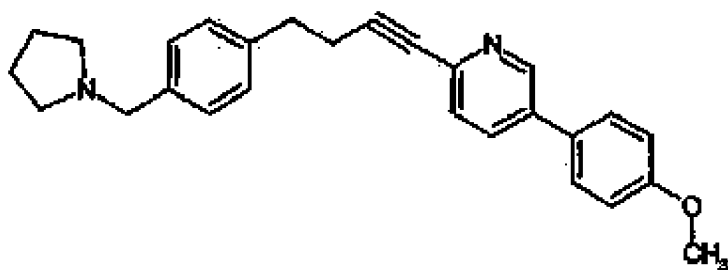
(4-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл]бут-3-иніл}бензил)циклопропілметиламін

(68)



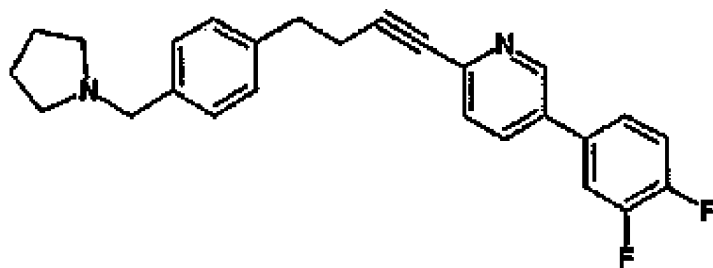
5-(4-хлорфеніл)-2-[4-[4-(4-піролідін-1-ілметил)феніл]бут-1-иніл]піридин

(69)



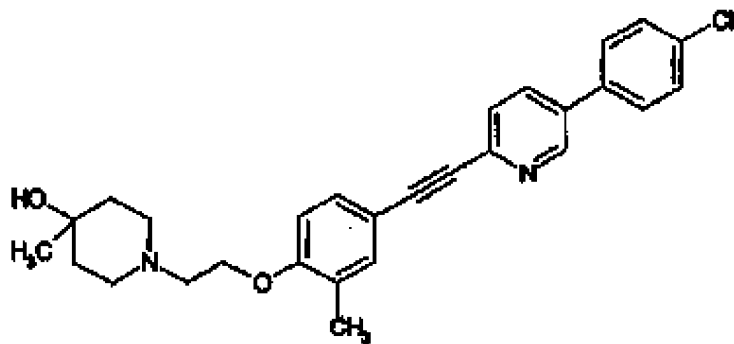
5-(4-метоксифеніл)-2-[4-(4-піролідін-1-ілметилфеніл)бут-1-иніл]піридин

(70)



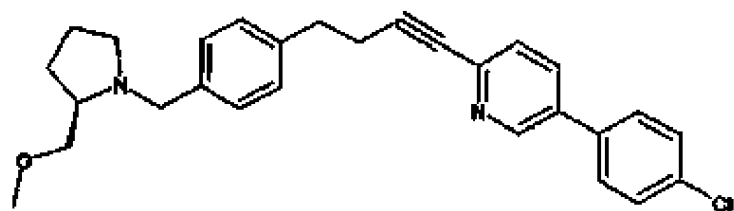
5-(3,4-дифторфеніл)-2-[4-(4-піролідин-1-ілметилфеніл)бут-1-иніл]піридин

(71)



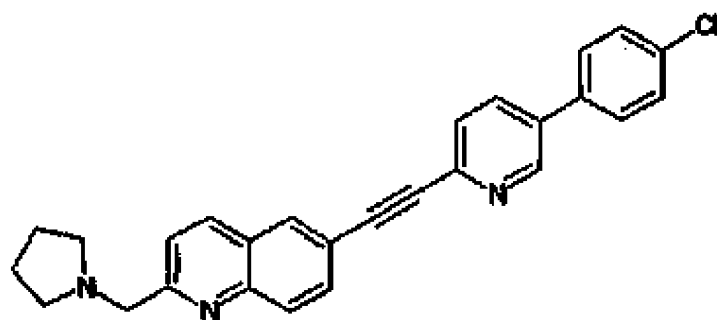
1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфенокси}етил)-4-метилпіперидин-4-ол

(72)



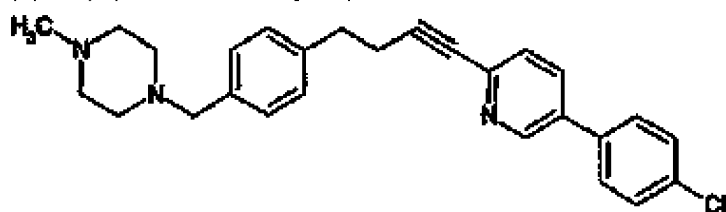
5-(4-хлорфеніл)-2-{4-[4-((R)-2-метоксиметилпіролідин-1-ілметил)феніл]бут-1-иніл}піридин

(73)



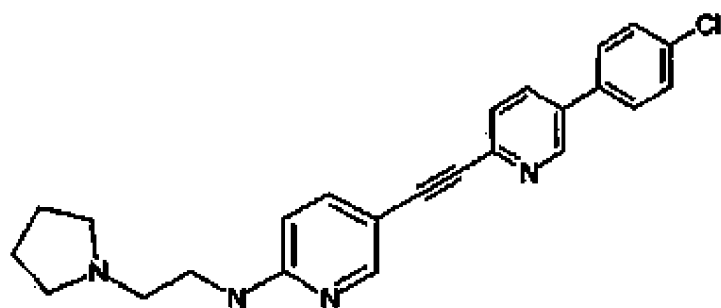
6-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-піролідин-1-ілметилхінолін

(74)



1-(4-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл]бут-3-иніл}бензил)-4-метилпіперазин

(75)

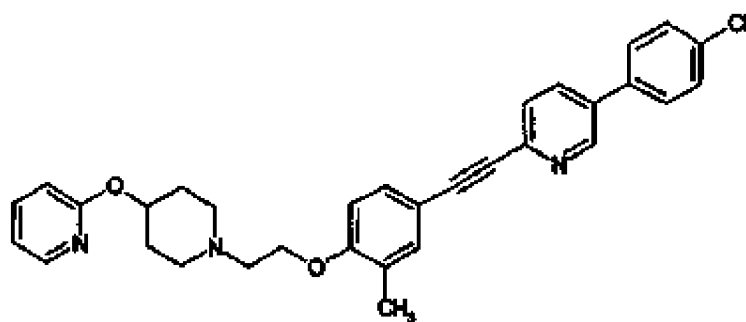


{5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]піридин-2-іл}-(2-піролідин-1-ілетил)амін

(76)

5

10



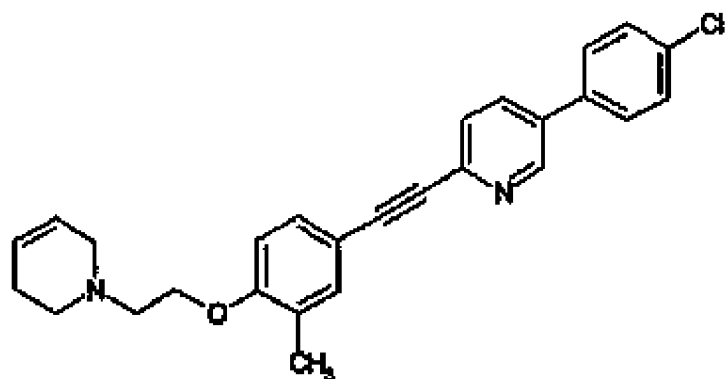
5-(4-хлорфеніл)-2-(3-метил-4-{2-[4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл]етокси}фенілетиніл)піридин

(77)

15

20

25



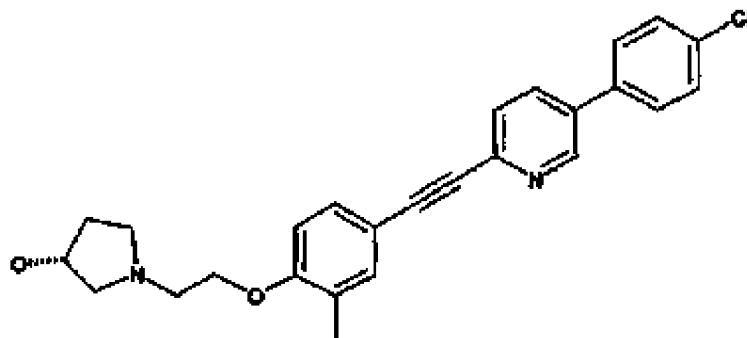
5-(4-хлорфеніл)-2-{4-[2-(3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл)етокси]-3-метилфенілетиніл}піридин

(78)

30

35

40



(R)-1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфенокси}етил)піролідин-3-ол

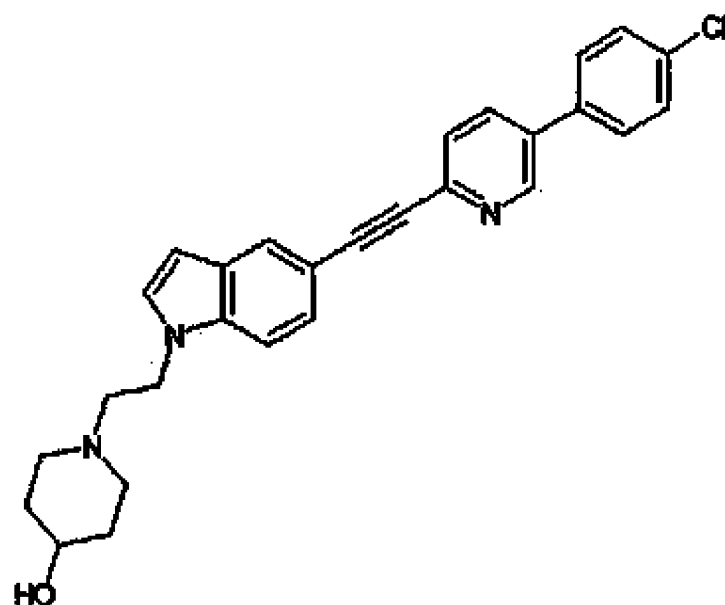
(79)

45

50

55

60



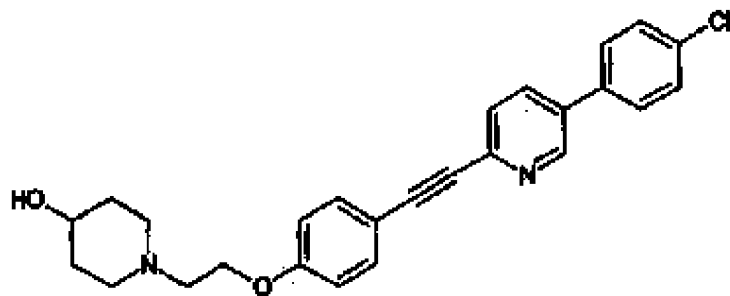
1-(2-{5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]індол-1-іл}етил)піперидин-4-ол

65

U A 8 0 1 6 2 C 2

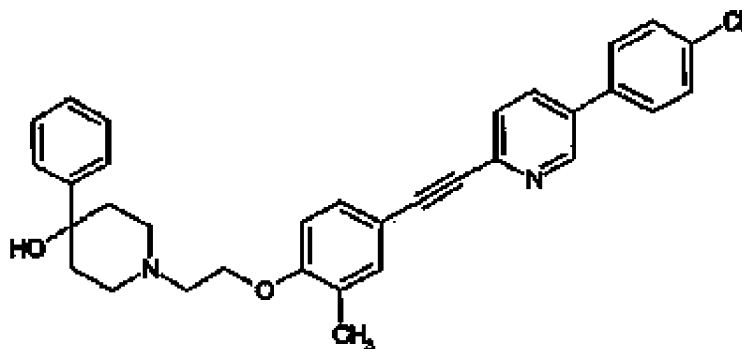
U A 8 0 1 6 2 C 2

(80)



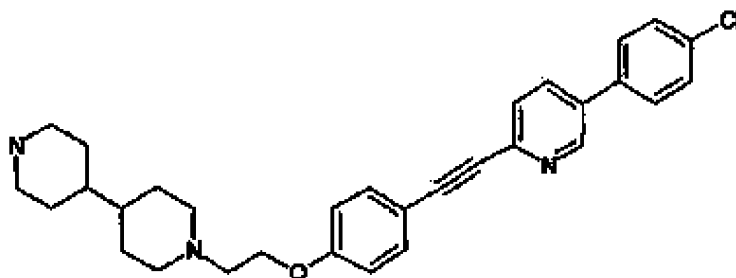
1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси}етил)піперидин-4-ол

(81)



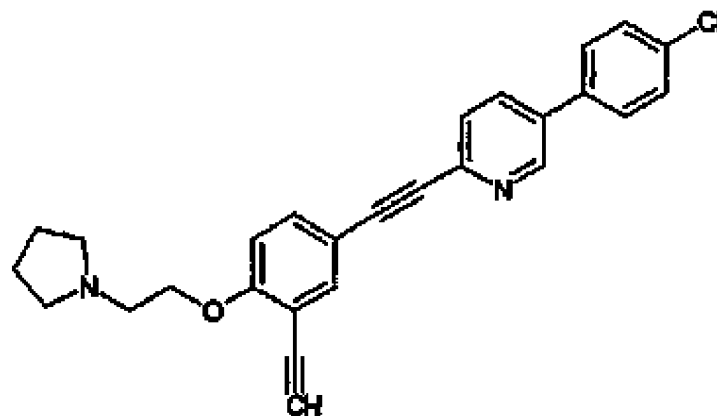
1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфенокси}етил)-4-фенілпіперидин-4-ол

(82)



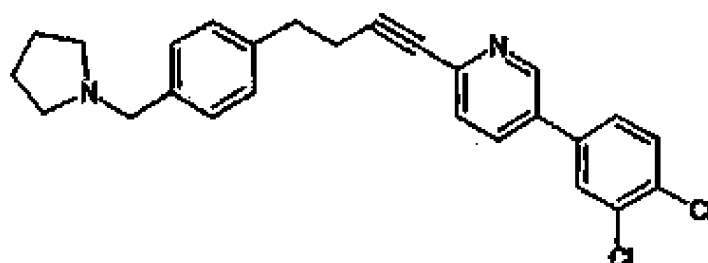
1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси}етил)-[4,4']біпіперидиніл

(83)



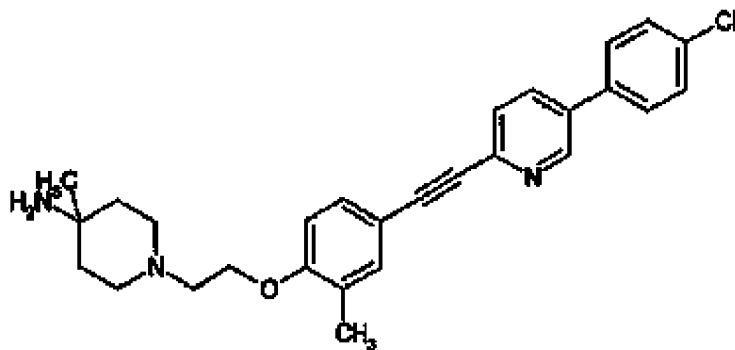
5-(4-хлорфеніл)-2-[3-етиніл-4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин

(84)



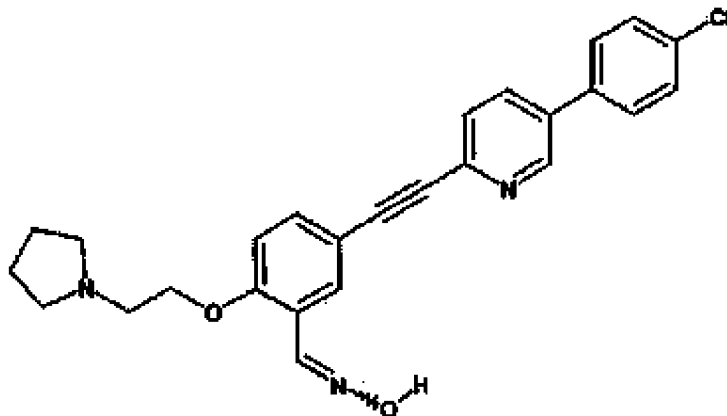
5-(3, 4-дихлорфеніл)-2-[4-(4-піролідин-1-ілметилфеніл)бут-1-иніл]піридин

(85)



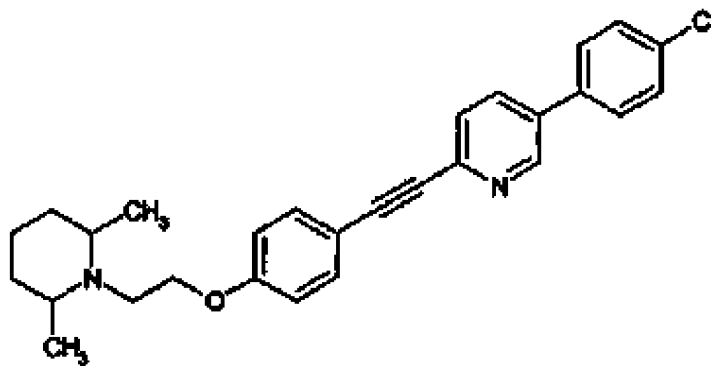
1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфенокси}етил)-4-метилпіперидин-4-іламін

(86)



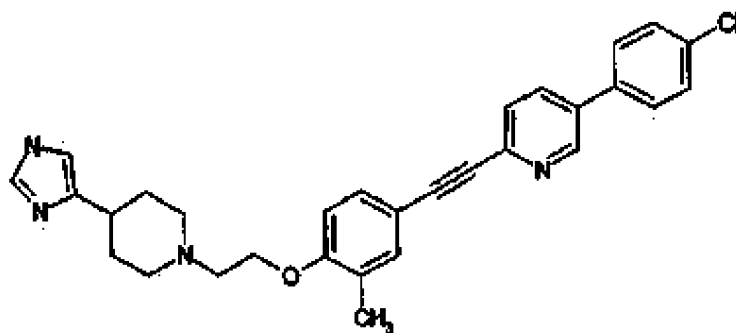
оксим 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-(2-піролідін-1-ілетокси)бензальдегіду

(87)



5-(4-хлорфеніл)-2-{4-[2-(2, 6-диметилпіперидин-1-іл)етокси]фенілетиніл}піридин

(88)



5-(4-хлорфеніл)-2-(4-{2-[4-(1Н-імідазол-4-іл)піперидин-1-іл]етокси}-3-метилфенілетиніл)піридин

(89)

5

10

15

[1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфенокси}етил)піперидин-2-іл]метанол

(90)

20

25

(4-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл]бут-3-иніл}бензил)метилпіридин-2-ілметиламін

(91)

30

35

амід 1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси}етил)піперидин-4-карбонової кислоти

(92)

40

45

2-[(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси}етил)метиламіно]етанол

(93)

50

55

5-(4-хлорфеніл)-2-{4-[2-(4-метилпіперидин-1-іл)етокси]фенілетиніл}піридин

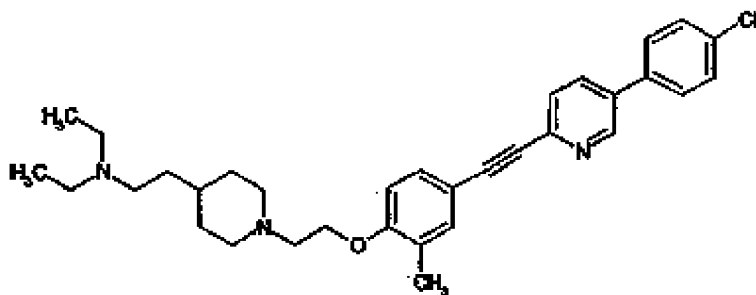
60

65

(94)

5

10



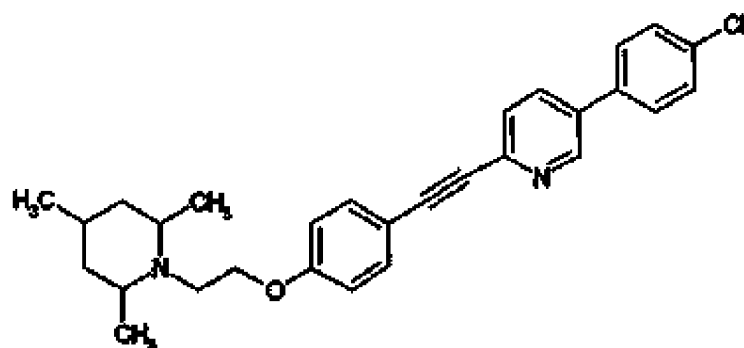
{2-[1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфенокси}етил)піперидин-4-іл]етил}діетиламін

(95)

15

20

25

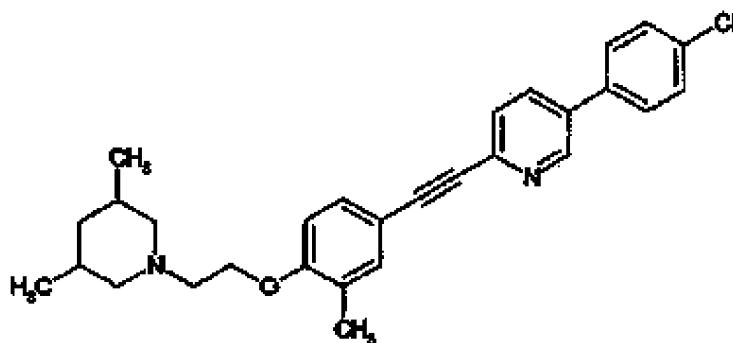


5-(4-хлорфеніл)-2-{4-[2-(2,4,6-триметилпіперидин-1-іл)етокси]фенілетиніл}піридин

(96)

30

35

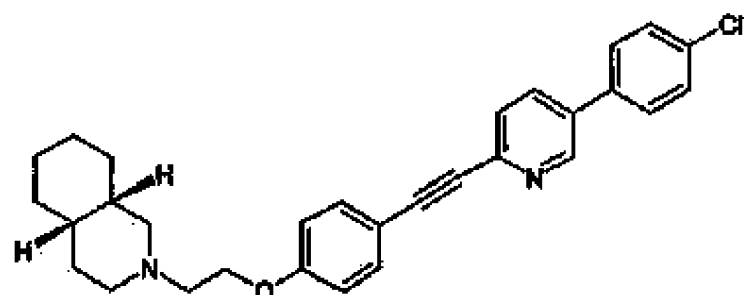


5-(4-хлорфеніл)-2-{4-[2-(3,5-диметилпіперидин-1-іл)етокси]-3-метилфенілетиніл}піридин

(97)

45

50

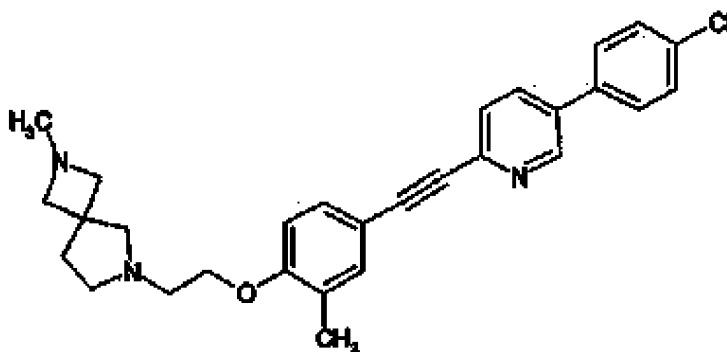


цис-2-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси}етил)декагідроізохінолін

(98)

55

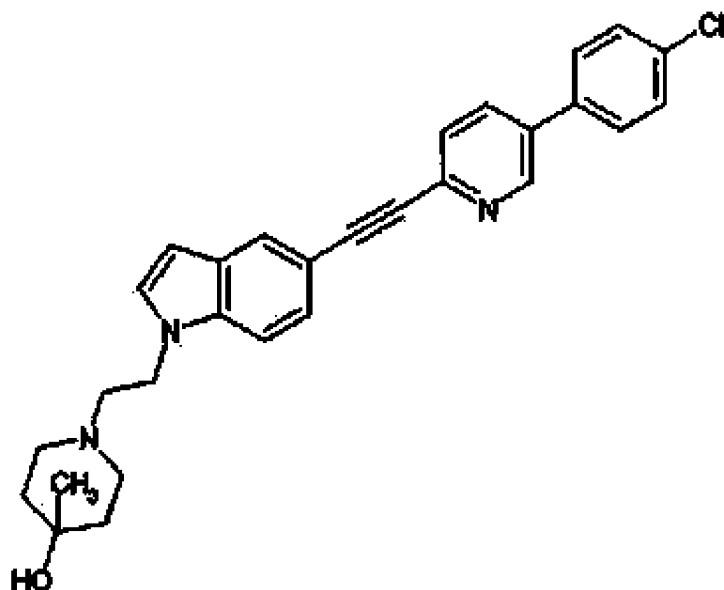
60



6-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфенокси}етил)-2-метил-2,6-діазаспіро[3.4]октан

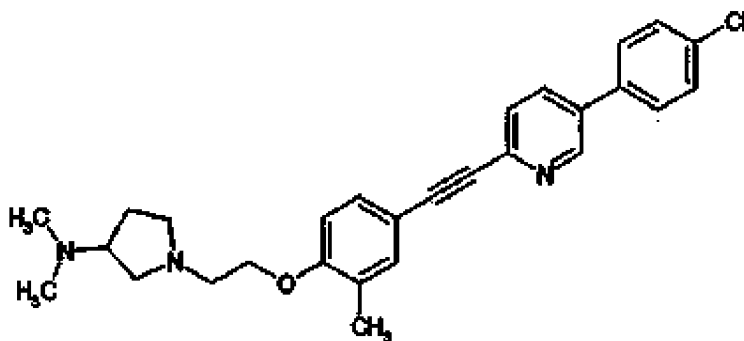
65

(99)



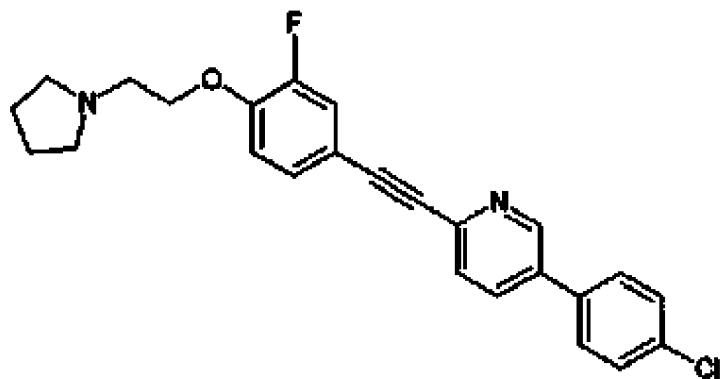
1-(2-{5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]індол-1-іл}етил)-4-метилпіперидин-4-ол

(100)



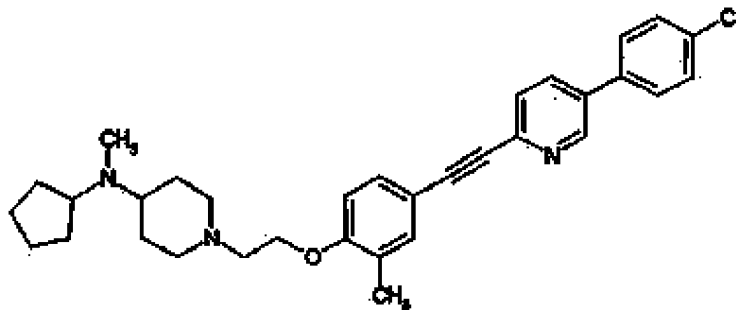
[1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфенокси}етил)піролідін-3-іл]диметиламін

(101)



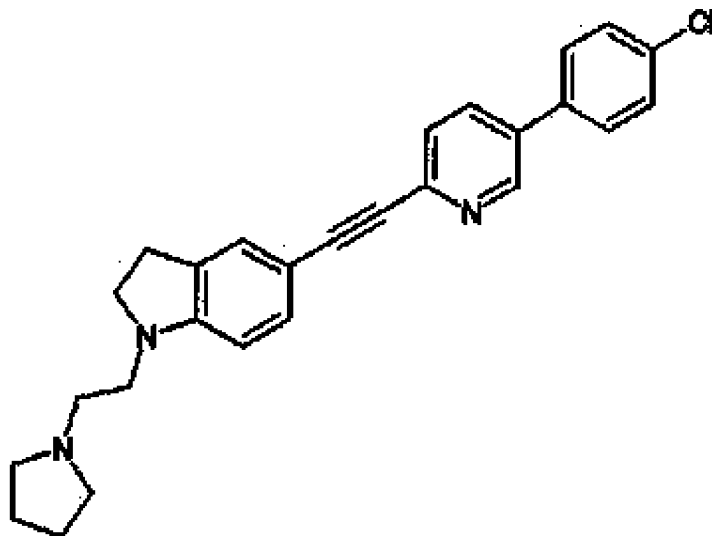
5-(4-хлорфеніл)-2-[3-фтор-4-(2-піролідін-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин

(102)

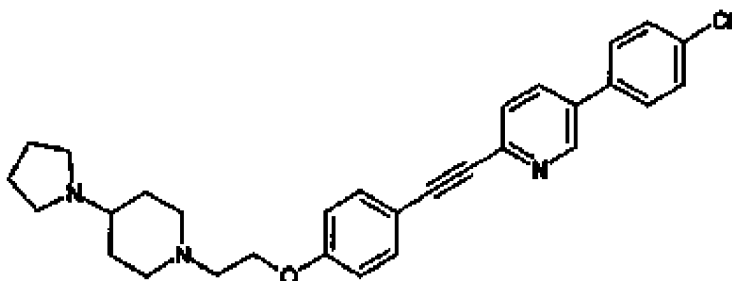


[1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфенокси}етил)піперидин-4-іл]циклопентилметиламін

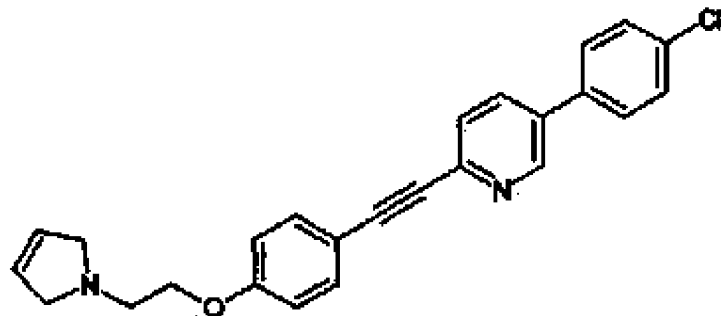
(103)



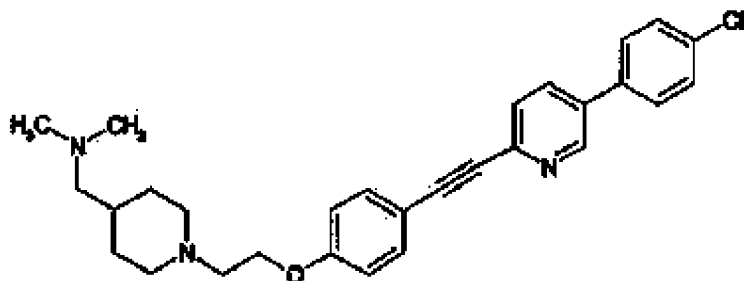
5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-1-(2-піролідин-1-ілетил)-2,3-дигідро-1Н-індол
(104)



5-(4-хлорфеніл)-2-{4-[2-(4-піролідин-1-ілпіперидин-1-іл)етокси] фенілетиніл} піридин
(105)

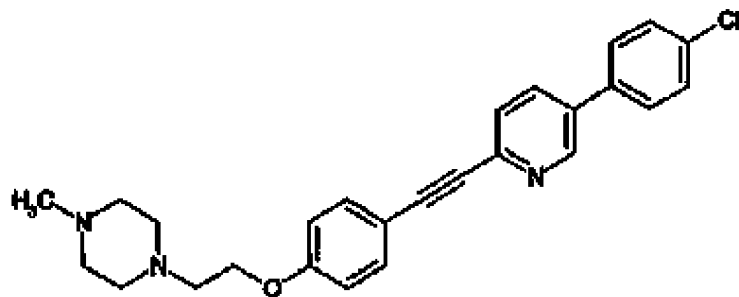


5-(4-хлорфеніл)-2-{4-[2-(2, 5-дигідропірол-1-іл)етокси]фенілетиніл}піридин
(106)



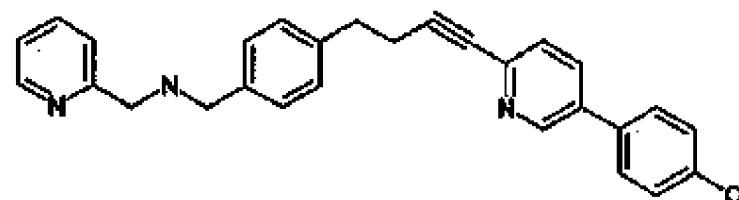
[1-(2-{4-[5-(4-хлорфетл)піридин-2-ілетиніл]феноксi}етил)піперидин-4-ілметил]диметиламін

(107)



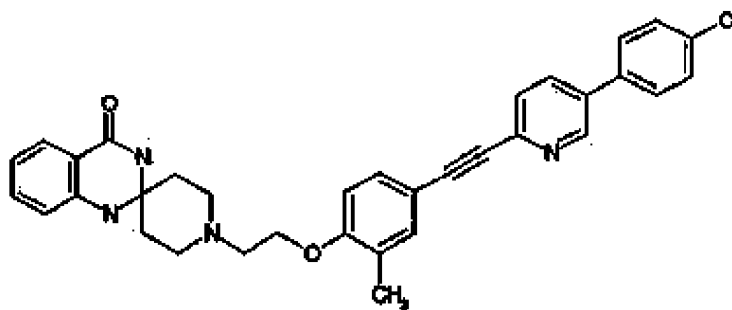
1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси}етил)-4-метилпіперазин

(108)



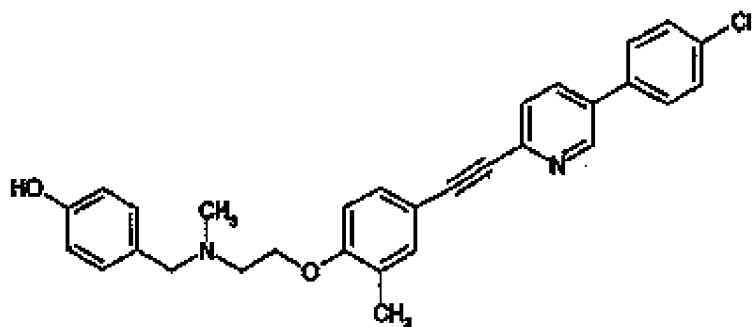
(4-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл]бут-3-иніл}бензил)піридин-2-ілметиламін

(109)



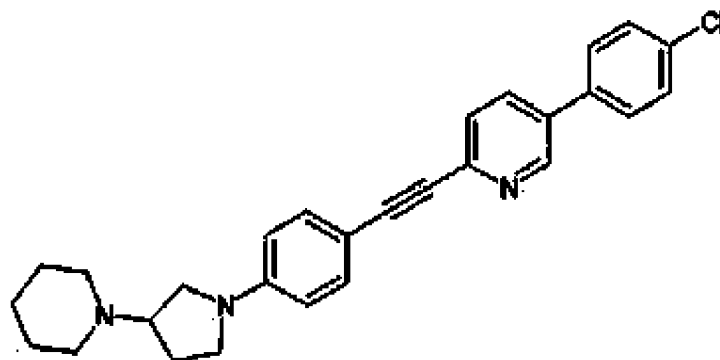
1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфенокси}етил)-спіро[піперидин-4,2'(1H')-хіназолін]-4'(3H)-он

(110)



4-[[2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфенокси}етил)метиламіно]метил]фенол

(111)

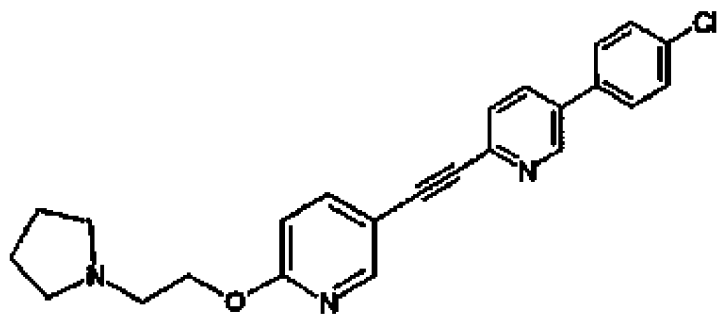


5-(4-хлорфеніл)-2-[4-(3-піперидин-1-ілпіролідін-1-іл)фенілетиніл]піридин

(112)

5

10

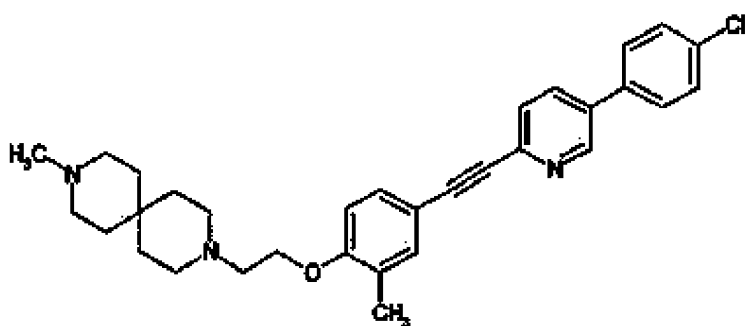


5-(4-хлорфеніл)-2-[2-(2-піролідин-1-ілетокси)пірид-5-илетиніл]піридин

(113)

15

20

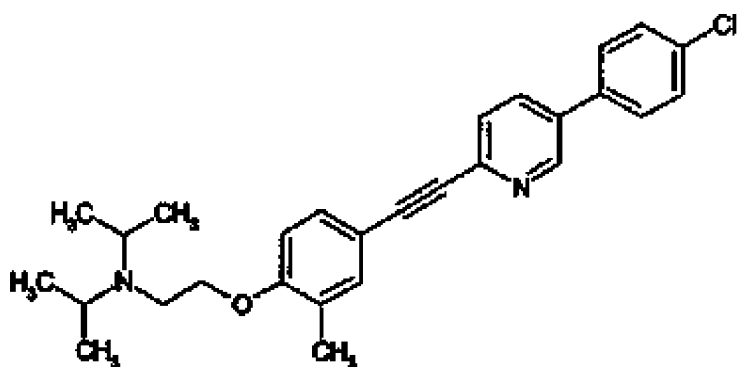


3-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфенокси}етил)-9-метил-3,9-діазспіро[5.5]ундекан

(114)

30

35

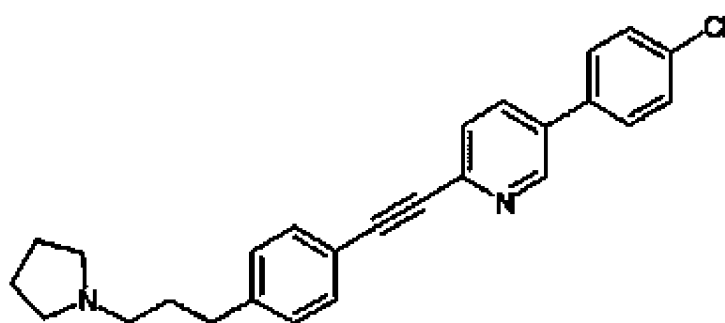


(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфенокси}етил)діізопропіламін

(115)

45

50

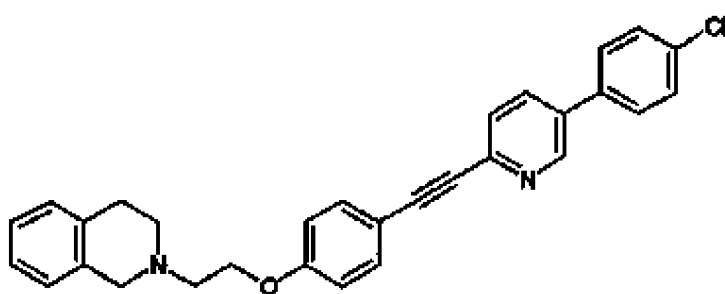


5-(4-хлорфеніл)-2-[4-(3-піролідин-1-ілпропіл)фенілетиніл]піридин

(116)

55

60



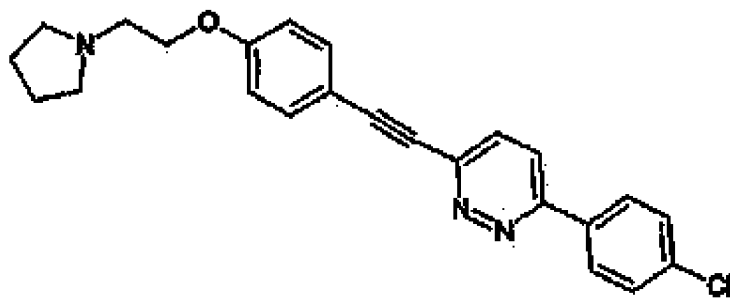
2-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси}етил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін

65

U A 8 0 1 6 2 C 2

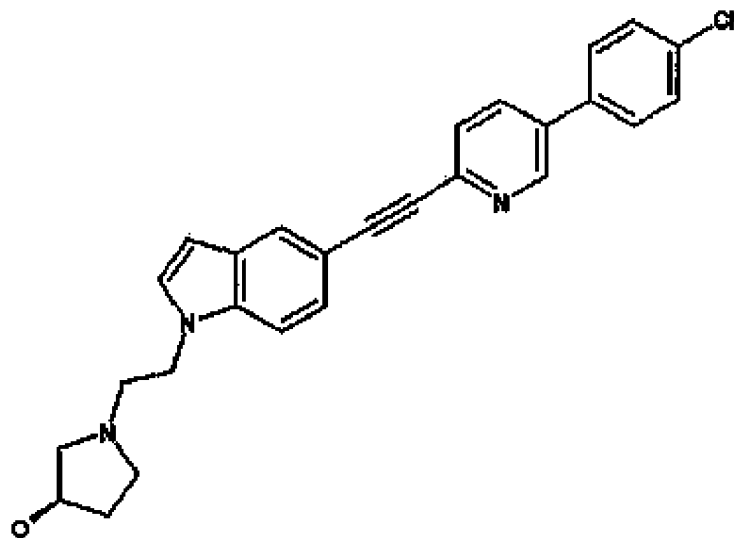
U A 8 0 1 6 2 C 2

(117)



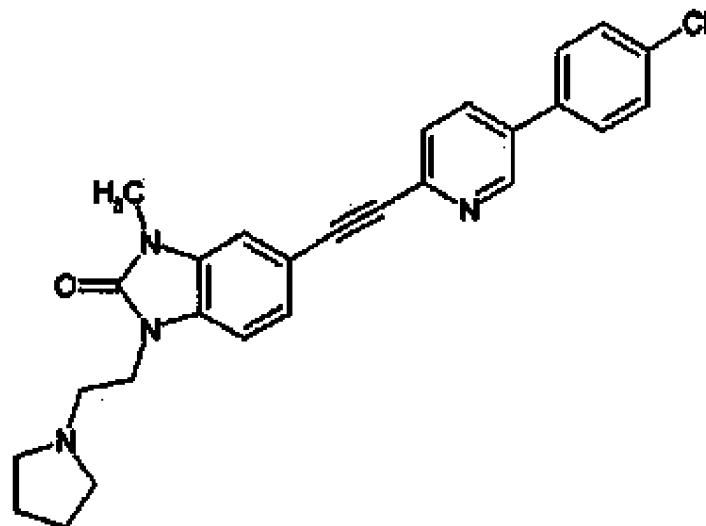
3-(4-хлорфеніл)-6-[4-(2-піролідін-1-ілетокси)фенілетиніл]піридазин

(118)



(R)-1-(2-{5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]індол-1-іл}етил)піролідін-3-ол

(119)



5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-3-метил-1-(2-піролідін-1-ілетил)-1,3-дигідробензімідазол-2-он

U A

8 0 1 6 2

C 2

U A 8 0 1 6 2 C 2

(120)

5

10

15

20

5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-1-(2-піролідин-1-ілетил)-1Н-бензимидазол

(121)

25

2-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-1-метил-5-піролідин-1-ілметил-1Н-бензимидазол

(122)

30

35

транс-2-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси}етил)декагідроізохінолін включаючи їх таутомери, їх діастереомери, їх енантіомери, їх суміші і їх солі.

У наступній частині опису наведене більш докладне тлумачення термінів і понять, які використовуються вище й нижче для опису запропонованих у винаході сполук.

Терміном "галоген" означається атом, вибраний із групи, яка включає атоми F, Cl, Br й I, насамперед атоми F, Cl й Br.

Терміном "C₁-C_nалкіл", де n має значення від 3 до 8, позначається насичена вуглеводнева група з розгалуженим або нерозгалуженим ланцюгом, яка містить від 1 до n C-атомів. Як приклад таких груп можна назвати метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил, трет-пентил, н-гексил, ізогексил й інших.

Терміном "C₁-C_nалкілен", де n може мати значення від 1 до 8, позначається насичений вуглеводневий місток з розгалуженим або нерозгалуженим ланцюгом, який містить від 1 до n C-атомів. Як приклад таких груп можна назвати метилен (-CH₂-), етилен (-CH₂-CH₂-), 1-метил етилен (-CH(CH₃)-CH₂-), 1,1-диметилетилен (-C(CH₃)₂-CH₂-), N-проп-1,3-ілен (-CH₂-CH₂-CH₂-), 1-метилпроп-1,3-ілен (-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-), 2-метилпроп-1,3-ілен (-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-) і інші, а також їх відповідні дзеркально-симетричні форми.

Терміном "C₂-C_nалкеніл", де n має значення від 3 до 6, позначається вуглеводнева група з розгалуженим або нерозгалуженим ланцюгом, яка містить від 2 до n C-атомів й яка має вуглець-вуглецевий зв'язок (C=C). Як приклад таких груп можна назвати вініл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, ізопропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1-пентеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 4-пентеніл, 3-метил-2-бутеніл, 1-гексеніл, 2-гексеніл, 3-гексеніл, 4-гексеніл, 5-гексеніл й інших.

Терміном "C₂-C_nалкініл", де n має значення від 3 до 6, позначається вуглеводнева група з розгалуженим або нерозгалуженим ланцюгом, яка містить від 2 до n C-атомів й яка має потрійний вуглець-вуглецевий зв'язок (C≡C). Як приклад таких груп можна назвати етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, ізопропініл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, 3-бутиніл, 2-метил-1-пропініл, 1-пентиніл, 2-пентиніл, 3-пентиніл, 4-пентиніл, 3-метил-2-бутиніл, 1-гексиніл, 2-гексиніл, 3-гексиніл, 4-гексиніл, 5-гексиніл й інших.

Терміном "C₁-C_nалкоксигрупа" позначається група C₁-C_nалкіл-O-, де C₁-C_nалкіл відповідає наведеному вище визначенню. Як приклад таких груп можна назвати метоксигрупу, етоксигрупу, н-пропоксигрупу, ізопропоксигрупу, N-бутоксигрупу, ізобутоксигрупу, втор-бутоксигрупу, трет-бутоксигрупу, н-пентоксигрупу,

ізопентоксигрупу, неопентоксигрупу, трет-пентоксигрупу, н-гексоксигрупу, ізогексоксигрупу й інших.

Терміном "C₁-C_nалкілтіогрупа" позначається група C₁-C_nалкіл-S-, де C₁-C_nалкіл відповідає наведеному вище визначенню. Як приклад таких груп можна назвати метилтіогрупу, етилтіогрупу, н-пропілтіогрупу, ізопропілтіогрупу, н-бутилтіогрупу, ізобутилтіогрупу, втор-бутилтіогрупу, трет-бутилтіогрупу, н-пентилтіогрупу, ізопентилтіогрупу, неопентилтіогрупу, трет-пентилтіогрупу, н-гексилтіогрупу, ізогексилтіогрупу й інших.

Терміном "C₁-C_nалкілкарбоніл" позначається група C₁-C_nалкіл-C(=O)-, де C₁-C_nалкіл відповідає наведеному вище визначенню. Як приклад таких груп можна назвати метилкарбоніл, етилкарбоніл, н-пропілкарбоніл, ізопропілкарбоніл, н-бутилкарбоніл, ізобутилкарбоніл, втор-бутилкарбоніл, трет-бутилкарбоніл, н-пентилкарбоніл, ізопентилкарбоніл, неопентилкарбоніл, трет-пентилкарбоніл, н-гексилкарбоніл, ізогексилкарбоніл й інших.

Терміном "C₃-C_nциклоалкіл" позначається насичена моно-, бі-, три- або спірокарбоциклічна група, яка містить від 3 до n С-атомів. Як приклад таких груп можна назвати циклопропіл, циклобутан, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононіл, циклододецил, біцикло[3.2.1]октил, спіро[4.5]децил, норпініл, норборніл, норкаріл, адамантил й інших. Під C₃-C₇циклоалкілом переважно маються на увазі насичені моноциклічні групи.

Терміном "C₅-C_nциклоалкеніл" позначається однократно ненасичена моно-, бі-, три- або спірокарбоциклічна група, яка містить від 5 до n С-атомів. Як приклад таких груп можна назвати циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл, циклооктеніл, циклононеніл й інших.

Терміном "C₃-C_nциклоалкілкарбоніл" позначається група C₃-C_nциклоалкіл -C(=O)-, де C₃-C_nциклоалкіл відповідає наведеному вище визначенню.

Терміном "арил" позначається карбоциклічна ароматична кільцева система, така, наприклад, як феніл, біфеніл, нафтил, антраценіл, фенантренил, флуореніл, інденіл, пенталеніл, азуленіл, біфеніленіл й інших. Найбільш переважним значенням терміну "арил" є феніл.

Терміном "цикло-C₃-C₇алкіленіміногрупа" позначається 4-7-членне кільце, яке містить від 3 до 7 метиленових залишків, а також одну іміногрупу й зв'язане з іншою частиноюмолекули через іміногрупу.

Терміном "цикло-C₃-C₇алкіленімінокарбоніл" позначається цикло-C₃-C₇алкіленімінове кільце, яке відповідає наведеному вище визначенню і яке через іміногрупу з'єднане з карбонільною групою.

Терміном "гетероарил", який використовується у даному описі, позначається гетероциклічна ароматична кільцева система, яка поряд принаймні з одним С-атомом містить один або декілька гетероатомів, вибраних з N, O та/або S. Прикладами таких груп є фураніл, тіофеніл, піроліл, оксазоліл, тiazоліл, імідазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, 1,2,3-триазоліл, 1,3,5-триазоліл, піраніл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, 1,2,3-триазиніл, 1,2,4-триазиніл, 1,3,5-триазиніл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, тетразоліл, тіадіазиніл, індоліл, ізоіндоліл, бензофураніл, бензотіофеніл (тіанафтеніл), індазоліл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензізотіазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, пуриніл, хіназолініл, хінозилініл, хінолініл, ізохінолініл, хіноксалініл, нафтиридиніл, птеридиніл, карбазоліл, азепініл, діазепініл, акридиніл й інших. Під терміном "гетероарил" маються на увазі також частково гідровані гетероциклічні ароматичні кільцеві системи, насамперед перераховані вище. Як приклад подібних частково гідрованих кільцевих систем можна назвати 2,3-дигідробензофураніл, піролініл, піразолініл, індолініл, оксазолідиніл, оксазолініл, оксазепініл й інших. У найбільш переважному варіанті під "гетероарилом" мається на увазі гетероароматична моно- або біциклічна кільцева система.

Термінами типу "арил-C₁-C_nалкіл", "гетероарил-C₁-C_nалкіл" і т.п. позначається C₁-C_nалкіл, що відповідає наведеному вище визначенню і який заміщений арильною або гетероарильною групою.

Деякі з наведених вище термінів можуть декілька разів зустрічатися у визначенні тієї або іншої формули або групи й у кожному такому випадку незалежно один від одного мають одне із вказаних для них вище значень.

Під терміном "ненасичена карбоциклічна група" або "ненасичена гетероциклічна група", який використовується насамперед у визначенні групи Су, поряд з повністю ненасиченими групами маються на увазі також відповідні, лише частково ненасичені групи, головним чином одно- і двократно ненасичені групи.

Вираз "необов'язково заміщений", який використовується в даному описі, означає, що група, яка охарактеризована таким визначенням, або є незаміщеною, або одно- або багатократно заміщена вказаними в кожному конкретному випадку замісниками. Якщо відповідна група є багатократно заміщеною, то її замісники можуть бути ідентичними або різними.

Н-атом присутньої карбоксигрупи або зв'язаний з N-атомом Н-атом (в іміно- або аміногрупі) у кожному випадку може бути замінений на залишок, який відщеплюється *in vivo*. Під залишком, який відщеплюється *in vivo* від N-атома, мається на увазі, наприклад, гідроксигрупа, ацильна група, така як бензоїльна або піридиноїльна група, або C₁-C₁₆алканоїльна група, така як формільна, ацетильна, пропіонільна, бутаноїльна, пентаноїльна або гексаноїльна група, алілоксикарбонільна група, C₁-C₁₆алкоксикарбонільна група, така як метоксикарбонільна, етоксикарбонільна, пропоксикарбонільна, ізопропоксикарбонільна, бутоксикарбонільна, трет-бутоксикарбонільна, пентоксикарбонільна, гексилзоксикарбонільна, октилоксикарбонільна, нонілоксикарбонільна, децилоксикарбонільна, ундецилоксикарбонільна, додецилоксикарбонільна або гексадецилоксикарбонільна група, феніл-C₁-C₆алкоксикарбонільна група, така як бензилзоксикарбонільна, фенілетоксикарбонільна або фенілпропоксикарбонільна група, C₁-C₃алкілсульфоніл-C₂-C₄алкоксикарбонільна група, C₁-C₃алкокси-C₂-C₄алкокси-C₂-C₄алкоксикарбонільна група або група R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO-, у якій R_e означає C₁-C₈алкільну, C₅-C₇циклоалкільну, фенільну або феніл-C₁-C₃алкільну групу, R_f означає атом водню,

С₁-С₃алкілну, С₅-С₇циклоалкілну або фенільну групу, а R_g означає атом водню, С₁-С₃алкілну групу або групу R_gCO-O-(R_fCR_g)-O-, де R_e-R_g мають вказані вище значення, а під залишком, який відщеплюється in vivo, у випадку аміногрупи додатково мається на увазі також фталімідогрупа, при цьому вищевказані складноєфірні залишки також можуть використовуватися в як група, яка перетворюється in vivo у карбоксигрупу.

Описані вище залишки й замісники можуть бути розглянутим вище способом одно- або багатозаміщені фтором. До переважних фторованих алкілних залишків належать фформетил, дифформетил і триформетил. До переважних фторованих алкоксізалишків належать фформетоксигрупа, дифформетоксигрупа й триформетоксигрупа. До переважних фторованих алкілсульфінільних й алкілсульфонільних груп належать триформетилсульфініл і триформетилсульфоніл.

Запропоновані у винаході сполуки загальної формули I можуть містити кислотні групи, переважно карбоксильні групи, і/або основні групи, такі, наприклад, як функціональні аміногрупи. З урахуванням цього сполуки загальної формули I можуть бути представлені у вигляді внутрішніх солей, у вигляді солей з фармацевтично прийнятними кислотами, такими як соляна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, сульфенова кислота або органічні кислоти (наприклад малеїнова кислота, фумарова кислота, лимонна кислота, винна кислота або оцтова кислота), або у вигляді солей з фармацевтично прийнятними основами, такими як гідроксиди або карбонати лужних або лужноземельних металів, гідроксиди цинку або амонію або органічні аміни, наприклад, діетиламін, триетиламін, триетаноламін й інших.

Запропоновані у винаході сполуки можна одержувати з використанням методів синтезу, які в принципі відомі як такі. Запропоновані у винаході сполуки переважно одержувати більш докладно розглянутими нижче запропонованими у винаході способами.

На обох наведених нижче реакційних схемах А і Б проілюстрований синтез запропонованих у винаході сполук А.5 й В.5, де R¹, R², X, Y, Z, W, А й В мають одне із вказаних для них вище значень. На реакційній схемі А значення арильної або гетероарильної групи має група Y, а на реакційній схемі Б - група А. NaI означає хлор, бром або йод, насамперед бром або йод, найбільш переважно йод.

Відповідно до реакційної схеми А галогенвмісну сполуку А.1 піддають у присутності прийнятного паладієвого каталізатора, прийнятної основи й йодиду міді(І) взаємодії в прийнятному розчиннику й в атмосфері захисного газу з алкіновою сполукою А.2 умолярному співвідношенні приблизно від 1, 5:1 до 1:1,5.

Йодид міді(І) переважно використовувати при цьому в кількості від 1 до 15мол.%, насамперед від 5 до 10мол.%, у перерахунку на кількість едукту А.1. Як приклад паладієвих каталізаторів, які можуть використовуватися при вказаному вище взаємодії, можна назвати Pd(PPh₃)₄, Pd₂(dba)₃, Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd(CH₃CN)₂Cl₂ й Pd(дффф)Cl₂. Паладієвий каталізатор переважно використовувати в кількості від 1 до 15мол.%, насамперед від 5 до 10мол.%, у перерахунку на кількість едукту А.1.

До переліку основ, які можуть використовуватися при вказаній вище взаємодії, належать, наприклад, аміни, такі як триетиламін або етилдіізопропіламін, а також Cs₂CO₃. Основу переважно використовувати принаймні в еквімолярній кількості в перерахуванні на кількість едукту А.1, у надлишку або ж як розчинник. Крім цього як розчинники можна використовувати диметилформамід або простий ефір, як, наприклад, тетрагідрофуран, і їх суміші. Реакцію проводять протягом проміжку часу, що становить приблизно від 2 до 24год., в інтервалі температур приблизно від 20 до 90°C.

Отриману алкінову сполуку А.3 або безпосередньо, або після попередньої її очистки піддають взаємодії із хлорангідридом метансульфенової кислоти з одержанням метансульфонатного похідного А.4. Умови реакції, які при цьому необхідно дотримувати, добре відомі фахівцеві в даній галузі. Як розчинники переважно використовувати галогеновані вуглеводні, такі, наприклад, як дихлорметан. Звичайно реакцію доцільно проводити в інтервалі температур від 0 до 30°C.

Реакційний розчин, який містить метансульфонатне похідне А.4 або очищене метансульфонатне похідне А.4, розчинене в прийнятному розчиннику, піддають взаємодії з аміном H-NR¹R² з одержанням кінцевого продукту А.5, який потім за необхідності очищують. При наявності в аміні H-NR¹R² ще однієї первинної або вторинної функціональної аміногрупи її перед проведенням реакції переважно захищати захисною групою, яку після завершення реакції можна знову відщепляти із використанням відомих з літератури методів. Отриманий таким шляхом продукт можна, наприклад, взаємодією з відповідною кислотою переводити в сіль. Переважнемолярне співвідношення між похідним А.4 й аміною сполукою становить при цьому від 1,5:1 до 1:1,5. Як розчинники можна використовувати диметилформамід або простий ефір, як, наприклад, тетрагідрофуран, і їх суміші. Реакцію з одержанням продукту А.5 переважно проводити в інтервалі температур приблизно від 20 до 90°C.

Реакційна схема А



Відповідно до реакційної схеми Б галогенвмісну сполуку В.2 піддають у присутності прийнятого паладієвого каталізатора, прийнятної основи й йодиду міді(І) взаємодії в прийнятному розчиннику й в атмосфері захисного газу з алкіною сполукою В.1 умолярному співвідношенні приблизно від 1,5:1 до 1:1,5. Відносно прийнятних умов проведення цієї реакції, включаючи використовувані в ній каталізатори, основи й розчинники, можна послатися на наведені вище пояснення до реакційної схеми А.

Отриману алкінову сполуку В.3 або безпосередньо, або після попередньої її очистки піддають взаємодії із хлорангідридом метансульфонової кислоти з одержанням метансульфонатного похідного В.4. Умови реакції, які при цьому необхідно дотримувати, також відповідають таким, які описані вище в поясненнях до реакційної схеми А.

Реакційний розчин, який містить метансульфонатне похідне В.4 або очищене метансульфонатне похідне В.4, розчинене в прийнятному розчиннику, піддають взаємодії з аміном $\text{H-NR}^1\text{R}^2$ з одержанням кінцевого продукту В.5, який потім за необхідності очищують. У цьому випадку також справедливо все сказане вище відносно реакційної схеми А.

Реакційна схема Б

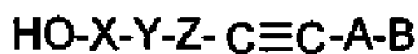


(B.1)

(B.2)

CuI

[Pd]



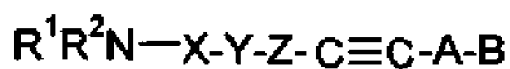
(B.3)

MsCl



(B.4)

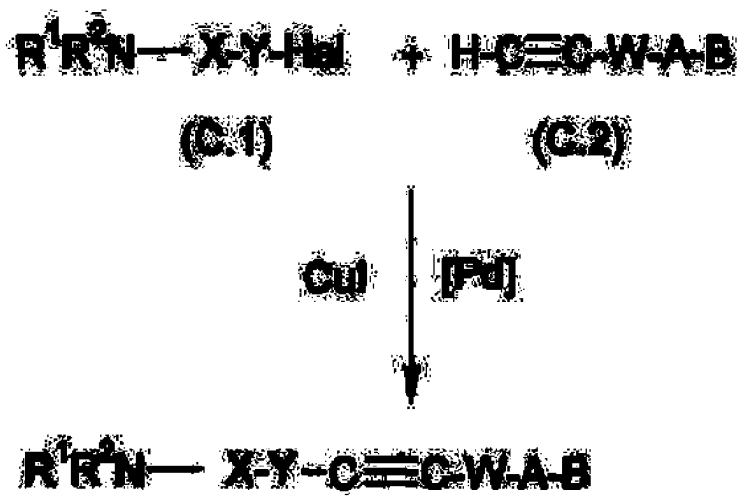
HNR^1R^2



(B.5)

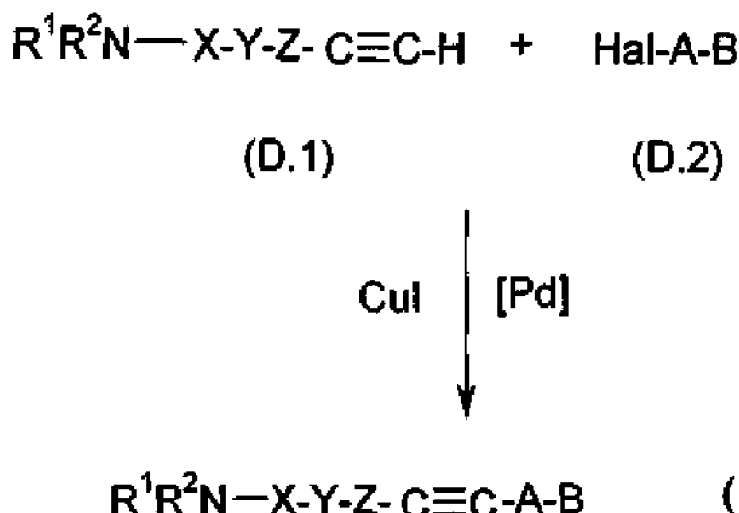
Відповідно до наступної реакційної схеми В галогенвмісну сполуку С.1 піддають у присутності прийнятного паладієвого каталізатора, прийнятої основи й йодиду міді(І) взаємодії в прийнятному розчиннику й в атмосфері захисного газу з алкіною сполукою С.2 у молярному співвідношенні приблизно від 1,5:1 до 1:1,5 безпосередньо з одержанням продукту С.3. Відносно прийнятих умов проведення цієї реакції, включаючи використовувані в ній каталізатори, основи й розчинники, можна посплатися на наведені вище пояснення до реакційної схеми А.

Реакційна схема Б



Альтернативний до розглянутого вище метод синтезу проілюстрований на реакційною схемою Г. Відповідно до цієї схеми галогенвмісну сполуку D.2 піддають у присутності прийнятного паладієвого каталізатора, прийнятої основи й йодиду міді(I) взаємодії в прийнятному розчиннику й в атмосфері захисного газу з алкіною сполукою D.1 умолярному співвідношенні приблизно від 1,5:1 до 1:1,5 безпосередньо з одержанням продукту D.3. Відносно прийнятих умов проведення цієї реакції, включаючи використовувані в ній каталізатори, основи й розчинники, і в цьому випадку можна посплатися на наведені вище пояснення до реакційної схеми А.

Реакційна схема Г



Реакції відповідно до схем А, Б, В і Г найбільш переважно проводити з використанням відповідних йодвмісних сполук А.1, В.2, С.1, відповідно D.2. У тому випадку, коли Hal у сполуках А.1, В.2, С.1, відповідно D.2 означає бром, їх переважно попередньо переводити у відповідну йодвмісну сполуку. Найбільш переважним методом перекладу бромвмісних сполук в йодвмісні сполуки є реакція Фінкельштайна із заміщення броду й хлору в арильних сполуках на йод [Klapars Artis, Buchwald Stephen L., Copper-Catalyzed Halogen Exchange in Aryl Halides: An Aromatic Finkelstein Reaction, Journal of the American Chemical Society, 124(50), 2002, стор.14844-14845]. Так, наприклад, галогенвмісну сполуку А.1, В.2, С.1, відповідно D.2 можна піддавати взаємодії в прийнятному розчиннику з йодидом натрію в присутності N,N'-диметилетилендіаміну й йодиду міді(I) з одержанням відповідної йодвмісної сполуки. Галогенвмісну сполуку й йодид натрію при цьому переважно використовувати вмолярному співвідношенні між ними від 1:1,8 до 1:2,3. N,N'-диметилетилендіамін переважно використовувати вмолярному відношенні від 10 до 30мол.% у перерахунку на галогенвмісну сполуку А.1, В.2, С.1, відповідно D.2. Йодид міді(I) переважно використовувати в кількостях від 5 до 20мол.% у перерахунку на галогенвмісну сполуку А.1, В.2, С.1, відповідно D.2. Як приклад розчинника, якому можна використовувати при проведенні цієї реакції, можна назвати 1,4-діоксан. Реакцію доцільно проводити в інтервалі температур від приблизно 20 до 110°C Тривалість реакції в основному становить від 2 до 72год.

Запропоновані у винаході сполуки переважно одержувати також методами, які розглянуті в наведені нижче прикладах й які із цією метою можна також комбінувати з відомими фахівцями, наприклад, з відповідної літератури методами.

Стереоізомерні сполуки формули (I) у принципі можна традиційними методами розділяти на індивідуальні стереоізомери. Розділення отриманих сполук на окремі діастереомери засновано на відмінностях у їх фізико-хімічних властивостях і можливо, наприклад, шляхом фракціонованої кристалізації із придатних для цієї мети розчинників, шляхом рідинної хроматографії високого тиску (РХВТ) або колонкової хроматографії з використанням хіральних або переважно ахіральних нерухомих фаз.

Рацемати, які підпадають загальну формулу (I), розділяють, наприклад, за допомогою РХВТ на придатних для цієї мети хіральних нерухомих фазах (наприклад на Chiral AGP, Chiralpak AD). Рацемати, які містять основну або кислотну функцію, можна розділяти також шляхом одержання їх діастереомерних, оптично активних солей, які утворюються при взаємодії з оптично активною кислотою, наприклад з (+)- або (-)-винною кислотою, (+)- або (-)-діацетилвинною кислотою, (+)- або (-)-монометилтартратом або (+)-камфорсульфоновою кислотою, відповідно з оптично активною основою, наприклад з (R)-(+)-1-фенілетиламіном, (S)-(-)-1-фенілетиламіном або (S)-бруцином.

Відповідно до одного із звичайних методів розділення ізомерів рацемат сполуки загальної формули (I) піддають взаємодії в еквімолярній кількості в розчиннику з однією з вищевказаних оптично активних кислот, відповідно з однією з вищевказаних оптично активних основ й отримані кристалічні діастереомерні оптично активні солі розділяють на основі відмінностей їх розчинності. Подібну взаємодію можна проводити в розчинниках будь-якого тину, за умови, що такі розчинники здатні розчиняти вказані солі в різному, достатньому для їх розділення ступені. При цьому переважно застосовувати метанол, етанол або їх суміші, наприклад в об'ємному співвідношенні 50:50. При такому підході кожну з оптично активних солей розчиняють у воді, обережно нейтралізують основою, такою як карбонат натрію або карбонат калію, або придатною для цієї мети кислотою, наприклад розведеною соляною кислотою або водною метансульфоновою кислотою, і в результаті одержують відповідну вільну сполуку в (+)- або (-)-формі.

Крім того, існує також можливість відразу одержувати тільки відповідний (R)- або (S)-енантіомер, відповідно суміш двох оптично активних діастереомерних сполук, які підпадають під загальну формулу (I), якщо кожний з розглянутих вище процесів синтезу проводити з використанням реагенту, який має відповідну (R)- або (S)-конфігурацію.

Сполуки формули (I) можна, як зазначалося вище, перетворювати в їх солі, насамперед для фармацевтичного застосування в їх фізіологічно сумісні й фармакологічно прийнятні солі. Подібні солі, з одного боку, можуть являти собою фізіологічно сумісні й фармакологічно прийнятні кислотно-адитивні солі сполук формули (I), утворені з неорганічними або органічними кислотами. З іншого боку, сполуку формули (I) при наявності в неї карбоксильного атома водню можна його взаємодією з неорганічними основами перетворювати також у фізіологічно сумісні й фармакологічно прийнятні солі, які містять як протиіони катіони лужних або лужноземельних металів. Для утворення кислотно-адитивних солей можуть використовуватися, наприклад, соляна кислота, бромистоводородна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, толуолсульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, оцтова кислота, фумарова кислота, янтарна кислота, молочна кислота, лимонна кислота, винна кислота або малеїнова кислота. Вказані кислоти можна, крім того, використовувати й у вигляді їх сумішей. Для утворення солей сполуки формули (I), що містить карбоксильний атом водню, з лужними й лужноземельними металами переважно використовувати гідроксиди й гідриди лужних і лужноземельних металів, серед яких більше переважні гідроксиди й гідриди лужних металів, насамперед натрію й калію, а найбільш переважні гідроксид натрію й калію.

Запропоновані у винаході сполуки, включаючи їх фізіологічно сумісні солі, мають дію антагоністів МСН-рецептора, насамперед МСН-1-рецептора, і в дослідях із зв'язування з МСН-рецептором проявляють досить високий ступінь афінності (спорідненості) по відношенню до нього. Системи фармакологічного дослідження анатагоністичних у відношенні МСН властивостей запропонованих у винаході сполук розглянуті в наступній експериментальній частині даного опису.

Запропоновані у винаході сполуки, з огляду на наявність у них властивостей антагоністів МСН-рецептора, переважно використовувати як фармацевтичні діючі речовини для профілактики та/або лікування станів та/або захворювань, які викликаються МСН або знаходяться в іншому причинному зв'язку з МСН. У цілому ж запропоновані у винаході сполуки мають малу токсичність, а також хорошу абсорбованість при пероральному застосуванні й інтрацеребральну проникність, насамперед здатність проникати в головний мозок.

Тому антагоністи МСН, які містять принаймні одну запропоновану у винаході сполуку, можуть використовуватися для лікування та/або профілактики які викликаються МСН або знаходяться в іншому причинному зв'язку з МСН станів та/або захворювань насамперед у ссавців, наприклад щурів, мишей, морських свинок, зайців, собак, кішок, овець, коней, свиней, великої рогатої худоби, мавп, а також людини.

До захворювань, які викликаються МСН або знаходяться в іншому причинному зв'язку з МСН, належать головним чином зв'язані з порушенням обміну речовин розлади, наприклад ожиріння, і розлади прийому їжі, наприклад булімія, включаючи нервову булімію. Застосування запропонованих у винаході сполук показано переважно при таких формах ожиріння, як екзогенне ожиріння, гіперінсулінімічне ожиріння, гіперплазмичне ожиріння, гіпофізарне ожиріння, гіпоплазмичне ожиріння, гіпотиреозне ожиріння, гіпоталамічне ожиріння, симптоматичне ожиріння, інфантильне ожиріння, ожиріння верхньої частини тулуба, аліментарне ожиріння, гіпогонадальне ожиріння й центральне ожиріння. До показань подібного типу належать, крім того, кахексія, анорексія й гіперфагія.

Запропоновані у винаході сполуки дозволяють насамперед ефективно зменшувати почуття голоду, знижувати, відповідно пригнічувати апетит, контролювати харчову поведінку та/або викликати почуття насичення.

Крім цього до захворювань, які викликаються МСН або знаходяться в іншому причинному зв'язку з МСН, можна додати також гіперліпідемію, панікуліт, відкладення жиру, злоякісний мастоцитоз, системний мастоцитоз, емоційні розлади, афективні розлади, депресії, стани страху, порушення сну, порушення репродуктивної функції, сексуальні розлади, порушення пам'яті, епілепсію, різні форми деменції й гормональні розлади.

Запропоновані у винаході сполуки можуть також використовуватися як діючі речовини для профілактики та/або лікування інших захворювань та/або розладів і насамперед тих, які зумовлені ожирінням й як приклад яких можна назвати діабет, цукровий діабет, головним чином діабет тину II, гіперглікемію, головним чином хронічну гіперглікемію, діабетичні ускладнення, включаючи діабетичну ретинопатію, діабетичну невропатію, діабетичну нефропатію й т.д., інсулінорезистентність, патологічну толерантність до глюкози, крововилив у головний мозок, серцеву недостатність, серцево-судинні захворювання, насамперед артеріосклероз й артеріальну гіпертонію, артрит і гоніт.

Запропоновані у винаході антагоністи МСН і композиції можуть із досягненням відповідних переваг використовуватися в сполученні з аліментарною терапією, наприклад аліментарною терапією діабету, і фізичними вправами.

До інших показань, при яких переважно застосовувати запропоновані у винаході сполуки, належать профілактика та/або лікування порушень сечовипускання, наприклад нетримання сечі, гіперактивності сечового міхура, імперативних позивів на сечовипускання, ніктурії й енурезу, при цьому гіперактивність сечового міхура й імперативні позиви на сечовипускання можуть бути зв'язані або не зв'язані з доброякісною гіперплазією простати.

Для досягнення відповідного ефекту запропоновані у винаході сполуки доцільно вводити в організм від 1 до 3 разів на день у дозі, яка при внутрішньовенному або підшкірному введенні становить від 0,001 до 30мг/кг ваги тіла, переважно від 0,01 до 5мг/кг ваги тіла, а при пероральному, назальному або інгаляційному введенні становить від 0,01 до 50мг/кг ваги тіла, переважно від 0,1 до 30мг/кг ваги тіла.

Із цією метою запропоновані у винаході сполуки загальної формули I, необов'язково в сполученні з іншими діючими речовинами, які більш докладно розглянуті нижче, переробляють разом з одним або декількома звичайними фізіологічно сумісними інертними носіями та/або розріджувачами, наприклад з кукурудзяним крохмалем, лактозою, тростинним нукром, мікрокристалічною целюлозою, стеаратом магнію, полівінілпіролідом, лимонною кислотою, винною кислотою, водою, водою/етанолом, водою/гліцерином, водою/сорбітом, водою/поліетиленгліколем, пропіленгліколем, цетилстеариловим спиртом, карбоксиметилцелюлозою або жировмісними речовинами, такими як отверділий жир, або їх прийнятними сумішами, у звичайні галенові форми, такі як таблетки, драже, капсули, облатки, порошки, грануляти, розчини, емульсії, сиропи, сполуки для аерозольної інгаляції, мазі або супозиторії.

Крім лікарських засобів у даному винаході пропонуються також композиції, які містять принаймні одну запропоновану у винаході алкінову сполуку та/або одну запропоновану у винаході сіль і необов'язково одну або декілька фізіологічно сумісних допоміжних речовин. Подібні композиції можуть бути представлені також, наприклад, у вигляді харчових продуктів у твердій або рідкій формі, до складу яких включена запропонована у винаході сполука.

До переліку інших діючих речовин, які придатні для вказаного вище застосування в сполученні із запропонованими у винаході сполуками, належать насамперед ті з них, які, наприклад, дозволяють підвищити терапевтичну ефективність запропонованого у винаході антагоніста МСН при його застосуванні при одному із вказаних вище показань та/або дозволяють знизити дозування запропонованого у винаході антагоніста МСН. Одну або декілька подібних інших діючих речовин переважно вибирати із групи, яка включає діючі речовини для лікування діабету, діючі речовини для лікування діабетичних ускладнень, діючі речовини для лікування ожиріння, переважно відмінні від антагоністів МСН, діючі речовини для лікування артеріальної гіпертонії, діючі речовини для лікування гіперліпідемії, включаючи артеріосклероз, діючі речовини для лікування артриту, діючі речовини для лікування станів страху й діючі речовини для лікування депресій.

Перераховані вище класи діючих речовин більш докладно розглянуті нижче на конкретних їх прикладах.

Як приклад діючих речовин для лікування діабету можна назвати сенсibilізатори до інсуліну, речовини, які прискорюють секрецію інсуліну, бігуаніди, інсуліни, інгібітори А-глюкозидази й агоністик β 3-адренорецепторів.

До групи сенсibilізаторів до інсуліну входять піоглітазон і його солі (переважно гідрохлорид), троглітазон, росиглітазон і його солі (переважно малеат), JTT-501, GI-262570, MCC-555, YM-440, DRF-2593, BM-13-1258, KRP-297, R-119702 й GW-1929.

До групи речовин, які прискорюють секрецію інсуліну належать сульфонілсечовини, такі, наприклад, як толбутамід, хлорпропамід, толазамід, ацетогексамід, гліклопірамід і його амонієві солі, глібенкламід, гліклазид і глімепірид. Як інші приклади прискорювальну секрецію інсуліну речовин можна назвати репаглінід, натеглінід, мітиглінід (KAD-1229) і JTT-608.

До бігуанідів належать метформін, буформін і фенформін.

У групу інсулінів входять інсуліни тваринного походження, насамперед ті, які виділяються з організму великої рогатої худоби або свиней, напівсинтетичні інсуліни людини, синтезовані ферментативним шляхом з інсуліну тваринного походження, і інсулін людини, який одержують методами генної інженерії, наприклад з *Escherichia coli* або дріжджів. Крім цього під "інсуліном" маються на увазі також інсулін-цинк (із вмістом цинку від 0,45 до 0,9мас.%) і протамін-інсулін-цинк, який одержують із хлориду цинку, сульфату протаміну й інсуліну. Крім цього інсулін можна також одержувати з інсулінових фрагментів або похідних (наприклад INS-1 і т.д.).

Інсулін може також охоплювати різні його типи, які класифікуються, наприклад, за часом настання й

тривалості дії ("ультрашвидкої дії", "швидкої дії", "двостадійного тину", "проміжного тину", "пролонгованої дії" і т.д.) і вибираються залежно від патологічного стану пацієнта.

До групи інгібіторів А-глюкозидази належать акарбоза, воглібоза, міглітол й еміглітат.

До числа агоністів β_3 -адренорецепторів належать AJ-9677, BMS-196085, SB-226552uAZ40140.

У групу відмінних від перерахованих вище діючих речовин для лікування діабету входять ергосет, прамлінтид, лептин, BAY-27-9955, а також інгібітори глікоген-фосфорилази, інгібітори сорбітол-дегідрогенази (L-ідітолдегідрогенази), інгібітори протеїну-тирозинову-фосфатази 1B, інгібітори дипептидил-протеази, гліпізид і глібурид.

До переліку діючих речовин для лікування діабетичних ускладнень належать, наприклад, інгібітори альдозоредуктази (альдегідредуктази), інгібітори глікат-іонів й інгібітори протеїнкінази С.

Інгібіторами альдозоредуктази (альдегідредуктази) є, наприклад, толрестат, епалрестат, імірестат, зенарестат, SNK-860, зополрестат, ARI-50i й AS-3201.

Прикладом інгібітору глікат-іонів служить пімагедин.

Як приклад інгібіторів протеїнкінази С можна назвати NGF й LY-333531.

До інших діючих речовин, які відрізняються від перерахованих вище для лікування діабетичних ускладнень, належать алпростадил, тіаприду гідрохлорид, цилостазол, мексилетина гідрохлорид, етил-ейкозапентат, мемантин і пімагедин (ALT-711).

До переліку діючих речовин для лікування ожиріння, які переважно відрізняються від антагоністів MCH, належать інгібітори ліпази й засоби, які пригнічують апетит.

Переважним прикладом інгібітору ліпази служить орлістат.

Як приклад переважних засобів, які пригнічують апетит, можна назвати фентермін, мазіндол, дексфенфлурамін, флуоксетин, сибутрамін, баіамін, (S)-сибутрамін, SR-141716 fINGD-95-I.

Другою діючою речовиною, яка відрізняється від перерахованої вище для лікування ожиріння, є ліпстатин.

У контексті даного винаходу до групи діючих речовин, які дозволяють боротися з ожирінням, зараховуються також засоби, які пригнічують апетит, серед яких особливо слід виділити β_3 -агоністи, тиреоїмітики й антагоністи NPY. Як приклад речовин, які в цьому випадку є переважними засобами проти ожиріння або засобами, які пригнічують апетит, можна назвати перераховані нижче діючі речовини: фенілпропаноламін, ефедрин, псевдоєфедрин, фентермін, агоніст холецистокініну-A (нижче скорочено називається як CCN-A), інгібітор зворотного захоплення моноаміну (зокрема сибутрамін), симпатоміметик, серотонергичну діючу речовину (зокрема дексфенфлурамін або фенфлурамін), антагоніст допаміну (зокрема бромокриптин), агоніст або міметик рецептора меланоцитостимулюючого гормону, аналог меланоцитостимулюючого гормону, антагоніст канабіноїдного рецептора, антагоніст MCH, OB-білок (нижче позначається як лептин), аналог лептину, агоніст лептинового рецептора, антагоніст галаніну, інгібітор шлунково-кишкової ліпази або засіб, який знижує її рівень (зокрема орлістат). До переліку інших засобів, які пригнічують апетит, належать агоністи бомбезину, дегідроєпіандростерон або його аналоги, агоністи й антагоністи глюкокортикоїдного рецептора, антагоністи орексинового рецептора, антагоністи білка, який зв'язує уркортин, агоністи рецептора глюкагонподібного пептиду-1, зокрема екзендин, і ціліарні нейротрофічні фактори, зокрема акзокин.

До діючих речовин для лікування артеріальної гіпертонії належать інгібітори дипептидилкарбоксипептидази I (ангіотензинперетворюючого ферменту), антагоністи кальцію, засоби, які відкривають калієві канали, й антагоністи ангіотензину II.

До інгібіторів дипептидилкарбоксипептидази I належать каптоприл, еналаприл, алацеприл, делаприл (гідрохлорид), лізиноприл, імідаприл, беназеприл, цилазаприл, темокаприл, трандолаприл і манідипін (гідрохлорид).

Як приклад антагоністів кальцію можна назвати ніфедипін, амлодипін, ефонідипін і нікардипін.

До засобів, які відкривають калієві канали, належать левкромакалім, L-27152, AL0671 й NIP-121.

До переліку антагоністів ангіотензину II належать телмісартан, лосартан, кандесартан, цилексетил, валсартан, ірбесартан, CS-866 й E4177.

До діючих речовин для лікування гіперліпідемії, включаючи артеріосклероз, належать інгібітори HMG-CoA-редуктази й сполуки фібрatного ряду.

До переліку інгібіторів HMG-CoA-редуктази належать правастатин, симвастатин, ловастатин, аторвастатин, флувастатин, ліпантил, церивастатин, ітавастатин, ZD-4522 й їх солі.

До переліку сполук фібрatного ряду належать безафібрат, клінофібрат, клофібрат і симфібрат.

До діючих речовин для лікування станів страху належить ібупрофен.

До діючих речовин для лікування станів страху належать хлордіазепоксид, діазепам, оксозолам, медазепам, клоксазолам, бромазепам, лоразепам, алпразолам і флудіазепам.

До діючих речовин для лікування депресій належать флуоксетин, флувоксамін, іміпрамін, пароксетин і сертралін.

Вказані вище діючі речовини доцільно при цьому застосовувати в дозі, яка становить від 1/5 від звичайно рекомендованої мінімальної дози до 1/1 від звичайно рекомендованої дози.

Даний винахід згідно із ще одним варіантом його здійснення стосується також застосування принаймні однієї запропонованої в ньому алкінової сполуки та/або однієї запропонованої в ньому солі для впливу на харчову поведінку ссавця. Застосування запропонованих у винаході сполук у подібних цілях засновано насамперед на тому факті, що вони дозволяють ефективно зменшувати почуття голоду, знижувати, відповідно пригнічувати апетит, контролювати харчову поведінку та/або викликати почуття насичення. Вплив на харчову поведінку переважно полягає в зменшенні кількості їжі, яка споживається ссавцем. З урахуванням цього запропоновані у

винаході сполуки в переважному варіанті можуть використовуватися для зменшення ваги тіла. Запропоновані у винаході сполуки можуть також використовуватися для запобігання збільшенню ваги тіла, наприклад, у людей, які раніше вживали заходів до зниження своєї ваги й зацікавлені в збереженні надалі досягнутих результатів у зниженні маси свого тіла. Відповідно до цього варіанта здійснення винаходу мова при цьому переважно йде про застосування запропонованих у ньому сполук не в лікувальних цілях. Щодо цього не лікувальне застосування запропонованих у винаході сполук може полягати в їх використанні в косметичних цілях, наприклад, для зміни людиною своєї зовнішності, або в їх використанні людиною для поліпшення свого загального стану. У не лікувальних цілях запропоновані у винаході сполуки переважно вводити в організм ссавців, насамперед людей, у яких не діагностовано ніяких порушень харчової поведінки, а також не діагностовані ожиріння, булімія, діабет та/або порушення сечовипускання, насамперед нетримання сечі. Запропоновані у винаході сполуки переважно вводити в не лікувальних цілях в організм тих людей, у яких індекс (або показник) маси тіла, яке розраховується як відношення виміряної в кілограмах маси тіла до піднесеного у квадрат росту (у метрах), не перевищує значення 30, насамперед не перевищує значення 25.

Нижче винахід більш докладно проілюстрований на прикладах.

Попередні пояснення

Для отриманих у розглянуті нижче прикладах сполук звичайно є дані про їх ІЧ-спектр, ^1H -ЯМР-спектр та/або мас-спектр. Якщо не вказане інше, для визначення значень R_f (часу утримання) використовували готові пластини для тонкошарової хроматографії (ТШХ) типу "Силікагель 60 F₂₅₄" (фірма Е. Merck, Дармштадт, артикул №1.05714) без насичення в камері. Значення R_f , які визначали з використанням матеріалу, позначеного як "алокс", одержували із застосуванням готових пластин для ТШХ тину "Оксид алюмінію 60 F₂₅₄" (фірма Е. Merck, Дармштадт, артикул №1.05713) без насичення в камері. Вказані в прикладах для систем розчинників (елюентів) співвідношення між їх компонентами стосуються одиниці об'єму відповідного розчинника. Вказані в прикладах для NH_3 одиниці об'єму стосуються концентрованого розчину NH_3 у воді. Як силікагель для хроматографічної очистки використовували силікагель, який випускається фірмою Millipore (MATREXTM, 35-70мкм). Як оксид алюмінію для хроматографічної очистки використовували матеріал алокс (фірма Е. Merck, Дармштадт, оксид алюмінію 90 стандартизований, 63-200мкм, артикул №1.01097.9050). Вказані в прикладах дані РХВТ-аналізу одержували при наступних умовах і параметрах:

Аналітичні колонки:

- колонка Zorbax (фірма Agilent Technologies), SB (Stable Bond)-C18; 3,5мкм; 4,6×75мм; температура колонки 30°C; швидкість потоку 0,8мл/хв.; інжектований об'єм 5мкл; виявлення на довжині хвилі 254нм (методи А і Б);

- колонка Symmetry 300 (фірма Waters), 3,5мкм; 4,6×75мм; температура колонки 30°C; швидкість потоку 0,8мл/хв.; інжектований об'єм 5мкл; виявлення на довжині хвилі 254нм (метод В).

Метод А: Для елюювання використовували суміш вода/ацетонітрил/мурашина кислота в співвідношенні, що змінюється від 9:1:0,01 до 1:9:0,01 протягом 9хв.

Метод Б: Для елюювання використовували суміш вода/ацетонітрил/мурашина кислота в співвідношенні, що змінюється від 9:1:0,01 до 1:9:0,01 протягом 4хв., а потім протягом 6хв. це співвідношення становило 1:9:0,01.

Метод В: Для елюювання використовували суміш вода/ацетонітрил/мурашина кислота в співвідношенні, що змінюється від 9:1:0,01 до 1:9:0,01 протягом 4хв., а потім протягом 6хв. це співвідношення становило 1:9:0,01.

Препаративна колонка:

- колонка Zorbax (фірма Agilent Technologies), SB (Stable Bond)-C18; 3,5мкм; 30×100мм; температура колонки дорівнює кімнатній температурі; швидкість потоку 30мл/хв.; виявлення на довжині хвилі 254нм.

При очищенні сполук препаративною РХВТ звичайно використовують ті ж градієнти, що й для одержання даних при аналітичній РХВТ.

Продукти збирають фракціями заданого об'єму, фракції, які містять продукт, об'єднують і сушать ліофілізацією.

За відсутності більш докладних даних про конфігурації тієї або іншої сполуки залишається відкритим питання про те, йдеться про чисті енантіомери чи відбулася часткова або повна рацемізація.

Використовувані вище й у наступному описі аббревіатури й скорочені назви сполук мають наступні значення:

КДІ	карбонілдіімідазол
Сус	циклогексан
Дхм	дихлорметан
ДМФ	диметилформамід
ДМСО	диметилсульфоксид
дффф	1,1'-бис(дифенілфосфіно)фероцен
EtOAc	етилацетат (етиловий ефір оцтової кислоти)
EtOH	етанол
$t_{\text{пл}}$	температура плавлення
MeOH	метанол
ПЕ	петролейний ефір
PPH ₃	трифенілфосфін
КТ	кімнатна температура
ТБАФ	тригідрат тетрабутиламонійфториду
ТГФ	тетрагідрофуран

Загальна методика I (реакції сполучення за Соногаширом)

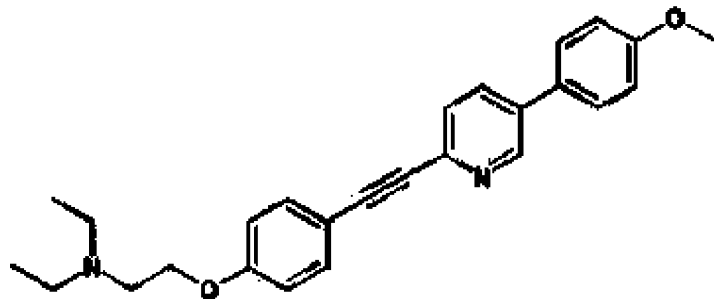
До розчину арил- або гетероарилйодиду або -броміду (1,0екв.) і алкіну (1,05екв.) у ТГФ або ДМФ в атмосфері аргону послідовно додають відповідний паладієвий каталізатор (наприклад, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5мол.%), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5мол.%), $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})\text{Cl}_2$ (5мол.%) або $\text{Pd}(\text{дффф})\text{Cl}_2$ (5, відповідно 10мол.%)), відповідну основу (наприклад, карбонат цезію (1,5екв.) або триетиламін (1,5екв.)) і CuI (5, відповідно 10мол.%). Реакційний розчин перемішують протягом 2-24год. при температурі від кімнатної до 90°C , фільтрують і розчинник видаляють у вакуумі. Надалі продукт очищують колонковою хроматографією або за допомогою РХВТ-МС.

Загальна методика II (обмін бром-йод)

До розчину арил- або гетероарилброміду (1,0екв.) в 1,4-діоксані в атмосфері аргону послідовно додають NaI (2,0екв.), $\text{N,N'$ -диметилетилендіамін (0,2екв.) і CuI (0,1екв.). Після цього реакційну суміш перемішують протягом 2-72год при температурі від кімнатної до 110°C і потім розбавляють NH_3 . Водну фазу екстрагують ДХМ, органічну фазу сушать над MgSO_4 і розчинник видаляють у вакуумі. За необхідності продукт піддають додатковому очищенню колонковою хроматографією.

Приклад 1

Діетил(2-(4-[5-(4-метоксифеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси)етил)амін



1.а. [2-(4-бромфенокси)етил]діетиламін

Суспензію 31,4г (178ммолів) 4-бромфенолу, 30,6г (178ммолів) (2-хлоретил)діетиламіну (який використовували у вигляді гідрохлориду) і 61,5г (445ммолів) K_2CO_3 в 300мл ДМФ нагрівають до 80°C і витримують при цій температурі протягом 8год. Після цього розчинник випарюють у вакуумі, залишок змішують із водою, водну фазу ретельно екстрагують EtOAc , об'єднані органічні фази ще раз промивають водою й сушать над MgSO_4 . Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищують хроматографією (силікагель, $\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ у співвідношенні 90:10:1).

Вихід: 28,0г (58% від теорії).

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{BrNO}$ ($M=272,187$).

Розр.: молекулярний пік ($M+H$) $^+$: 272/274; виявл.: молекулярний пік ($M+H$) $^+$: 272/274.

Значення R_f : 0,25 (силікагель, $\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ у співвідношенні 90:10:1).

1.б. Діетил[2-(4-триметилсиланілетинілфенокси)етил]амін

Суміш із 5,44г (20ммолів) [2-(4-бромфенокси)етил]діетиламіну, 3,11мл (22ммоль) етинілтриметилсилану, 462мг (0,4ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію й 76мг (0,4ммоль) CuI в 50мл піперидину нагрівають в атмосфері азоту до 70°C і витримують при цій температурі протягом 21год. Після цього розчинник відганяють у вакуумі, залишок розчиняють у воді, ретельно екстрагують EtOAc і сушать над Na_2SO_4 . Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищують на силікагелі ($\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ у співвідношенні 95:5:0,5).

Вихід: 1,4г (24% від теорії).

$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NOSi}$ ($M=289,497$).

Розр.: молекулярний пік ($M+H$) $^+$: 290; виявл.: молекулярний пік ($M+H$) $^+$: 290.

Значення R_f : 0,67 (силікагель, $\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ у співвідношенні 95:5:0,5).

1.в. Діетил[2-(4-етинілфенокси)етил]амін

Розчин 1,4г (4,8ммоль) діетил[2-(4-триметилсиланілетинілфенокси)етил]аміну в 50мл ТГФ в атмосфері азоту змішують із 1,68г (5,3ммоль) ТБАФ і залишають на ніч перемішуватися при КТ. Після цього розчинник відганяють у вакуумі, залишок розчиняють у воді, ретельно екстрагують EtOAc і сушать над Na_2SO_4 . Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищують на силікагелі (EtOAc/MeOH у співвідношенні 95:5).

Вихід: 0,5г (47% від теорії).

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}$ ($M=217,314$).

Розр.: молекулярний пік ($M+H$) $^+$: 218; виявл.: молекулярний пік ($M+H$) $^+$: 218.

Значення R_f : 0,46 (силікагель, $\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ у співвідношенні 95:5:0,5).

1.г. [2-[4-(5-бромпіридин-2-ілетиніл)фенокси]етил]діетиламін

Суміш із 500мг (2,30ммоль) діетил[2-(4-етинілфенокси)етил]аміну, 545мг (2,30ммоль) 2,5-дибромпіридину, 161мг (0,23ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію, 13мг (0,07ммоль) CuI , 2мл етилдіізопропіламіну й 2мл діізопропіламіну в 50мл ДМФ в атмосфері азоту нагрівають до 100°C і витримують при цій температурі впродовж 20год. Після цього розчинник відганяють у вакуумі, залишок розчиняють у воді, ретельно екстрагують EtOAc і сушать над Na_2SO_4 . Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищують на силікагелі ($\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ у співвідношенні 95:5:0,5).

Вихід: 200мг (23% від теорії).

$C_{19}H_{21}BrN_2O$ (M=373,296).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 373/375; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 373/375.

Значення R_f: 0,50 (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

1.д. Діетил(2-(4-[5-(4-метоксифеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси)етил)амін

Суміш із 200мг (0,54ммоль) {2-[4-(5-бромпіридин-2-ілетиніл)фенокси]етил}діетиламіну, 163мг (1,07ммоль) 4-метоксифенілборонової кислоти, 31мг (0,03ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію й 0,27мл 2-молярного водного розчину Na₂CO₃ в 5мл 1,4-діоксану в атмосфері азоту нагрівають до 110°C і витримують при цій температурі протягом 20год. Після цього розчинник відганяють у вакуумі, залишок розчиняють у воді, ретельно екстрагують EtOAc і сушать над Na₂SO₄. Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають на силікагелі (EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 95:5:0,5). Фракції, які містять продукт, концентрують, залишок розтирають із діетиловим ефіром, піддають вакуум-фільтрації й потім промивають діізопропіловим ефіром.

Вихід: 30мг (14% від теорії).

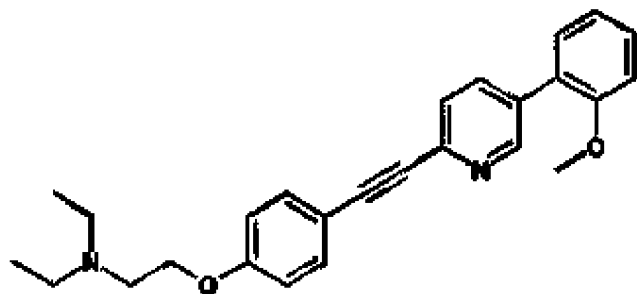
$C_{26}H_{28}N_2O_2$ (M=400,525).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 401; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 401.

Значення R_f: 0,46 (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 95:5:0,5).

Приклад 1.1

Діетил(2-{4-[5-(2-метоксифеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси}етил)амін



Аналогічно до прикладу 1.д з 200мг (0,54ммоль) {2-[4-(5-бромпіридин-2-ілетиніл)фенокси]етил} діетиламіну й 163мг (1,07ммоль) 2-метоксифенілборонової кислоти одержують цільовий продукт.

Вихід: 40мг (14% від теорії).

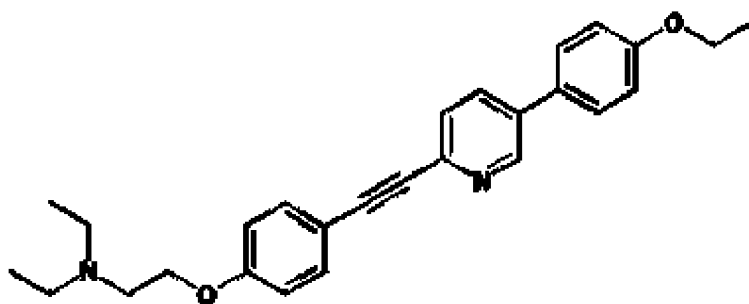
$C_{26}H_{28}N_2O_2$ (M=400,525).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 401; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 401.

Значення R_f: 0,23 (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 95:5:0,5).

Приклад 1.2

(2-(4-[5-(4-етоксифеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси)етил)діетиламін



Аналогічно до прикладу 1.д з 200мг (0,54ммоль) {2-[4-(5-бромпіридин-2-ілетиніл)фенокси]етил}діетиламіну й 178мг (1,07ммоль) 4-етоксифенілборонової кислоти одержують цільовий продукт.

Вихід: 83мг (37% від теорії).

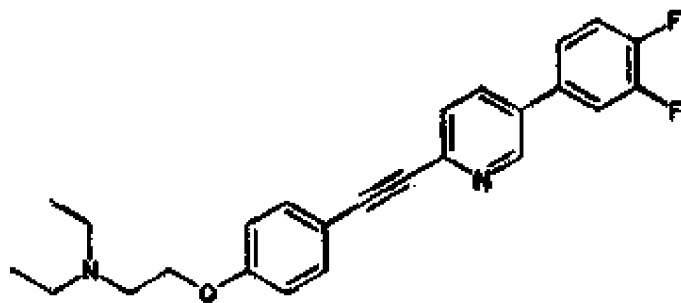
$C_{27}H_{30}N_2O_2$ (M=414,552).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 414; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 414.

Значення R_f: 0,26 (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 95:5:0,5).

Приклад 1.3

(2-{4-[5-(3,4-дифторфеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси}етил)діетиламін



Аналогічно до прикладу 1.д з 200мг (0,54ммоль) {2-[4-(5-бромпіридин-2-ілетиніл)фенокси]етил}діетиламіну й 169мг (1,07ммоль) 3,4-дифторфенілборонової кислоти одержують цільовий продукт.

Вихід: 35мг (16% від теорії).

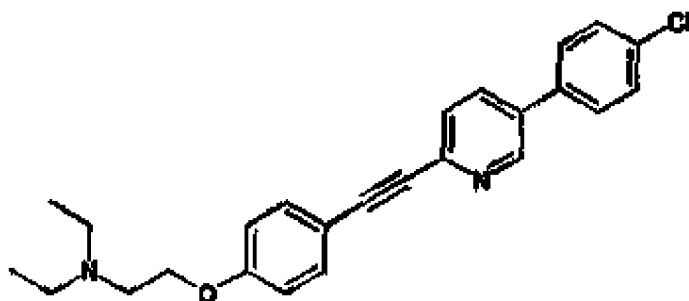
$C_{25}H_{24}F_2N_2O$ (M=406,480).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 407; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 407.

Значення R_f: 0,34 (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 95:5:0,5).

Приклад 1.4

(2-[4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси]етил)діетиламін



Аналогічно до прикладу 1.д з 200мг (0,54ммоль) {2-[4-(5-бромпіридин-2-ілетиніл)фенокси]етил}діетиламіну й 167мг (1,07ммоль) 4-хлорфенілборонової кислоти одержують цільовий продукт.

Вихід: 51мг (24% від теорії).

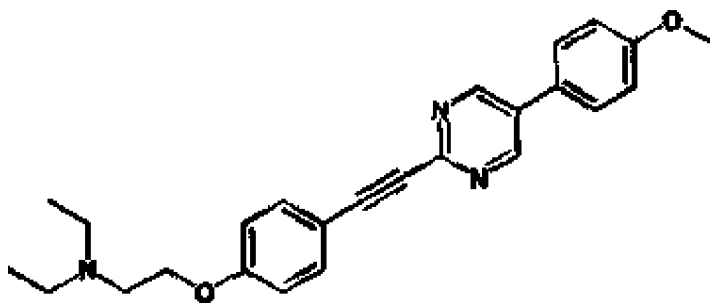
$C_{25}H_{25}ClN_2O$ (M=404,944).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 405/407; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 405/407.

Значення R_f: 0,26 (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 95:5:0,5).

Приклад 1.5

Діетил(2-[4-[5-(4-метоксифеніл)піримідин-2-ілетиніл]фенокси]етил)амін



Аналогічно до прикладу 1.г з 434мг (2,0ммоль) діетил[2-(4-етинілфенокси)етил]аміну й 441мг (2,0ммоль) 2-хлор-5-(4-метоксифеніл)піримідину одержують цільовий продукт.

Вихід: 100мг (13% від теорії).

$C_{25}H_{27}N_3O_2$ (M=401,513).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 402; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 402.

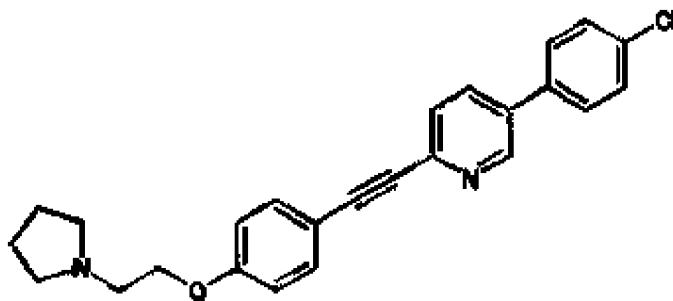
Значення R_f: 0,65 (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

Приклад 1.6

5-(4-хлорфеніл)-2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин

5

10



1.6.а. 1-[2-(4-йодфенокси)етил]піролідин

Суспензію 22г (100ммолів) 4-йодфенолу, 17г (100ммолів) 1-(2-хлоретил)піролідину (який використовували у вигляді гідрохлориду) і 55,3г (400ммолів) K_2CO_3 в 400мл ДМФ перемішують протягом 48год. при КТ. Після цього розчинник випарюють у вакуумі, залишок змішують із водою, водну фазу ретельно екстрагують EtOAc, об'єднані органічні фази промивають насиченим водним розчином NaCl і сушать над Na_2SO_4 . Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають на силікагелі (EtOAc/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 85:15:1,5).

Вихід: 18,0г (57% від теорії).

$C_{12}H_{16}INO$ (M=317,172).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 318; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 318.

Значення R_f: 0,59 (силікагель, EtOAc/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 80:20:2).

1.6.б. 1-[2-(4-триметилсиланілетинілфенокси)етил]піролідин

До суміші з 14,3г (45ммолів) 1-[2-(4-йодфенокси)етил]піролідину, 1,04г (0,9ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію й 171мг (0,4ммоль) CuI в 140мл піперидину в атмосфері азоту повільно додають 7,0мл (49,5ммоль) етинілтриметилсилану (екзотермічна реакція) і потім перемішують протягом 30хв. Після цього розчинник відганяють у вакуумі, залишок розчиняють у воді, ретельно екстрагують EtOAc і сушать над Na_2SO_4 . Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають на силікагелі (EtOAc/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 95:5:0,5).

Вихід: 12,8г (99% від теорії).

$C_{17}H_{25}NOSi$ (M=287,481).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 288; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 288.

Значення R_f: 0,42 (силікагель, EtOAc/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 90:10:1).

1.6.в. 1-[2-(4-етинілфенокси)етил]піролідин

Розчин 12,8г (44,5ммоль) 1-[2-(4-триметилсиланілетинілфенокси)етил]піролідину в 200мл ТГФ в атмосфері азоту змішують із 15,5г (49,0ммолів) ТБАФ і перемішують протягом 3год. при КТ. Після цього розчинник відганяють у вакуумі, залишок розчиняють в EtOAc, органічну фазу промивають насиченим водним розчином NaCl і сушать над Na_2SO_4 . Після видалення осушника й розчинника продукт без очищення використовують у наступній реакції.

Вихід: 9,6г (100% від теорії).

$C_{14}H_{17}NO$ (M=215,298).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 216; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 216.

Значення R_f: 0,76 (силікагель, EtOAc/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 80:20:2).

1.6.г. 5-бром-2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин

Суміш із 9,6г (44,6ммоль) 1-[2-(4-етинілфенокси)етил]піролідину, 10,6г (44,6ммоль) 2,5-дибромпіридину, 626мг (0,9ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію, 170мг (0,9ммоль) CuCl й 12,6мл діізопропіламіну в 500мл ТГФ в атмосфері аргону нагрівають до 40°C і витримують при цієї температурі протягом 3год. Після цього розчинник відганяють у вакуумі, залишок розчиняють в EtOAc, органічну фазу промивають водою й насиченим водним розчином NaCl і сушать над Na_2SO_4 . Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають на силікагелі (EtOAc/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 90:10:1).

Вихід: 8,9г (54% від теорії).

$C_{19}H_{19}BrN_2O$ (M=371,280).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 371/373; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 371/373.

Значення R_f: 0,47 (силікагель, EtOAc/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 90:10:1).

1.6.д. 5-(4-хлорфеніл)-2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин

Суміш із 2,97г (8,0ммолів) 5-бром-2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридину, 2,50г (16,0ммолів) 4-хлорфенілборонової кислоти, 462мг (0,4ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію й 8,0мл 2-молярного водного розчину Na_2CO_3 в 100мл 1,4-діоксану в атмосфері аргону нагрівають до 100°C і витримують при цій температурі впродовж 4 год. Після цього розчинник відганяють у вакуумі, залишок розмішують із сумішшю вода/EtOAc (в об'ємному співвідношенні 1:1), піддають вакуум-фільтрації через скловолоконистий фільтр, органічну фазу промивають насиченим водним розчином NaCl і сушать над Na_2SO_4 . Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають хроматографією (алокс, Cys/EtOAc у співвідношенні 2:1). Фракції, які містять продукт, концентрують, залишок розтирають із діетиловим ефіром, піддають вакуум-фільтрації й потім промивають діетиловим ефіром.

Вихід: 1,95г (60% від теорії).

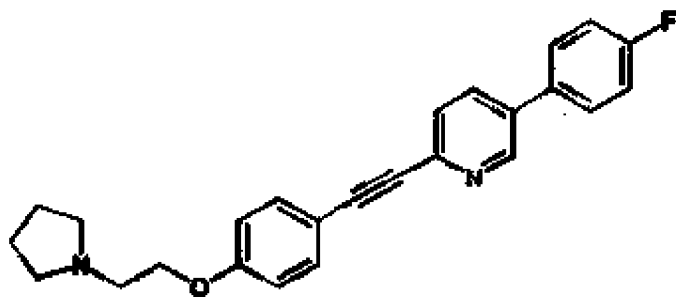
$C_{25}H_{23}ClN_2O$ ($M=402,928$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 403/405; виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 403/405.

Значення R_f : 0,47 (алокс, $Cyc/EtOAc$ у співвідношенні 2:1).

Приклад 1.7

5-(4-фторфеніл)-2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин



Аналогічно до прикладу 1.6.д з 297мг (0,8ммоля) 5-бром-2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридину й 224мг (1,6ммоля) 4-фторфенілборонової кислоти одержують цільовий продукт.

Вихід: 37мг (12% від теорії).

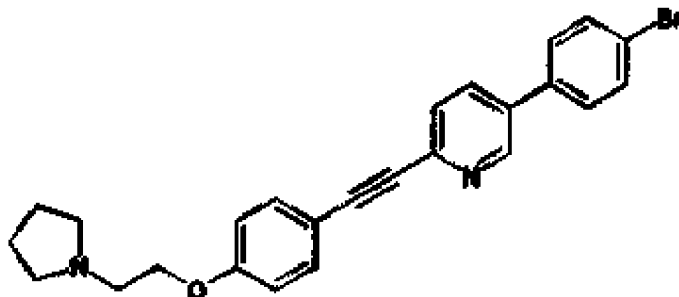
$C_{25}H_{23}FN_2O$ ($M=386,473$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 387; виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 387.

Значення R_f : 0,41 (алокс, $Cyc/EtOAc$ у співвідношенні 2:1).

Приклад 1.8

5-(4-бромфеніл)-2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин



Аналогічно до прикладу 1.6.д з 297мг (0,8ммоля) 5-бром-2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридину й 321мг (1,6ммоля) 4-бромфенілборонової кислоти одержують цільовий продукт. Продукт очищають на колонку з нейтральним алоксом ("Оксид алюмінію 90" стандартизований, фірма Merck, 63-200мкм; $Cyc/EtOAc$ у співвідношенні 4:1). Отриманий таким шляхом продукт перекристалізують з $EtOH$.

Вихід: 40мг (11% від теорії).

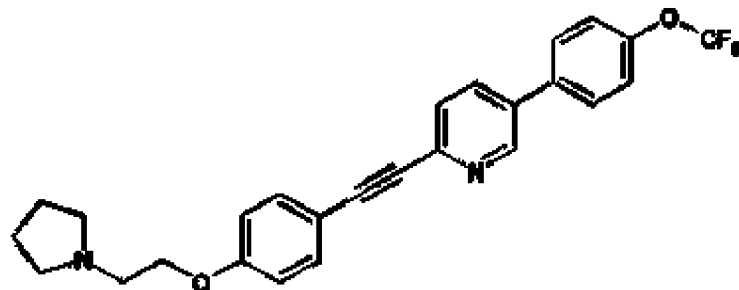
$C_{25}H_{23}BrN_2O$ ($M=447,379$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 447/449; виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 447/449.

Значення R_f : 0,45 (алокс, $Cyc/EtOAc$ у співвідношенні 2:1).

Приклад 1.9

2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]-5-(4-трифторметоксифеніл)піридин



Аналогічно до прикладу 1.6.д з 297мг (0,8ммоля) 5-бром-2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридину й 329мг (1,6ммоля) 4-трифторметоксифенілборонової кислоти одержують цільовий продукт. Продукт очищають на колонку з нейтральним алоксом ("Оксид алюмінію 90" стандартизований, фірма Merck, 63-200мкм; $Cyc/EtOAc$ у співвідношенні 4:1). Отриманий таким шляхом продукт розмішують із н-гексаном і піддають вакуум-фільтрації.

Вихід: 190мг (53% від теорії).

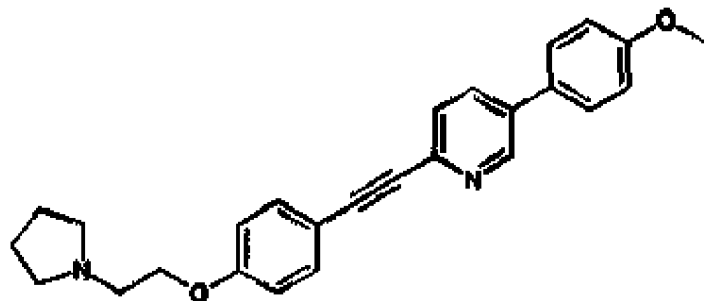
$C_{26}H_{23}F_3N_2O_2$ ($M=452,481$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 453; виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 453.

Значення R_f : 0,46 (алокс, $Cyc/EtOAc$ у співвідношенні 2:1).

Приклад 1.10

2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]-5-(4-метоксифеніл)піридин



Аналогічно до прикладу 1.9 з 297мг (0,8ммоль) 5-бром-2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридину й 243мг (1,6ммоль) 4-метоксифенілборонової кислоти одержують цільовий продукт.

Вихід: 115мг (53% від теорії).

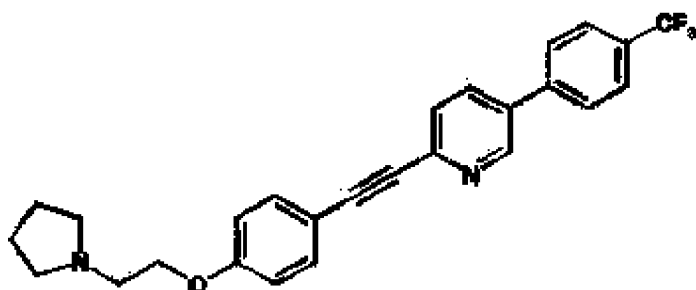
$C_{26}H_{26}N_2O_2$ ($M=398,509$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 399; виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 399.

Значення R_f : 0,30 (алокс, Сус/ЕтОАс у співвідношенні 2:1).

Приклад 1.11

2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]-5-(4-трифторметилфеніл)піридин



Аналогічно до прикладу 1.9 з 297мг (0,8ммоль) 5-бром-2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридину й 304мг (1,6ммоль) 4-трифторметилфенілборонової кислоти одержують цільовий продукт.

Вихід: 150мг (43% від теорії).

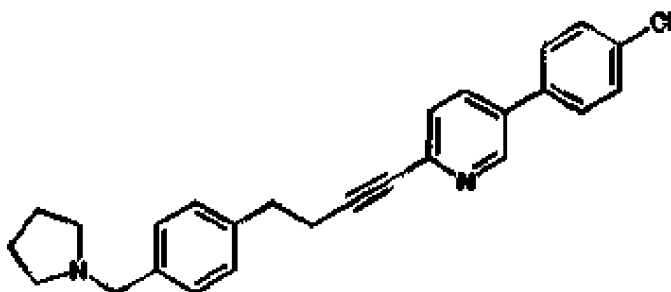
$C_{26}H_{23}F_3N_2O$ ($M=436,481$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 437; виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 437.

Значення R_f : 0,45 (алокс, Сус/ЕтОАс у співвідношенні 2:1).

Приклад 2

5-(4-хлорфеніл)-2-[4-(4-піролідин-1-ілметилфеніл)бут-1-иніл]піридин



2.а. 1-(4-бромбензил)піролідин

До розчину 4,52мл (55ммоль) піролідину й 10,3мл (60ммоль) етилдіізопропіламіну в 100мл ТГФ по краплях повільно додають розчин 12,5г (50ммоль) 4-бромбензилброміду й потім залишають на ніч перемішуватися при КТ. Осад, який випав, відфільтровують і розчинник видаляють у вакуумі. Таким шляхом одержують продукт у вигляді ясно-коричневої рідини, що без очищення використовують у наступній реакції.

Вихід: 9,0г (75% від теорії).

$C_{11}H_{14}BrN$ ($M=240,145$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 241/243; виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 241/243.

Значення R_f : 0,74 (силікагель, ЕтОАс/МеОН/ NH_3 у співвідношенні 90:10:1).

2.б. 3-(4-піролідин-1-ілметилфеніл)проп-2-ін-1-ол

Суміш із 4,8г (20,0ммоль) 1-(4-бромбензил)піролідину, 1,75мл (30,0ммоль) пропаргілового спирту, 2,31г (2,0ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію, 381мг (2,0ммоль) CuI й 7,07мл діізопропіламіну в 100мл ацетонітрилу в атмосфері аргону нагрівають до 60°C і витримують при цій температурі протягом 14год. Після цього розчинник відганяють у вакуумі, залишок розчиняють у воді, ретельно екстрагують ЕтОАс й органічну фазу сушать над Na_2SO_4 . Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають на силікагелі

(EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 95:5:0,5).

Вихід: 1,55г (36% від теорії).

C₁₄H₁₇NO (M=215,298).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 216; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 216.

Значення R_f: 0,48 (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

2.в. 3-(4-піролідин-1-ілметилфеніл)пропан-1-ол

Розчин 1,65г (7,66ммоль) 3-(4-піролідин-1-ілметилфеніл)проп-2-ін-1-олу в 20мл EtOH змішують із 200мг 10%-ного Pd/C і гідрують в автоклаві при КТ і тиску H₂ 30фунтів/кв. дюйм до теоретичного поглинання водню.

Після цього каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, фільтрат упарюють і залишок очищають на силікагелі (EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

Вихід: 0,81г (48% від теорії).

C₁₄H₂₁NO (M=219,330).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 220; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 220.

Значення R_f: 0,2 (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

2.г. 3-(4-піролідин-1-ілметилфеніл)пропіоновий альдегід

До розчину 780мг (3,56ммоль) 3-(4-піролідин-1-ілметилфеніл)пропан-1-олу в 30мл ДХМ додають 2,87мл (35,56ммоль) піридину й 2,11г (4,98ммоль) періодинану Десса-Мартіна. Далі реакційну суміш перемішують протягом 4год. при КТ, після чого додають до 100мл насиченого водного розчину NaHCO₃, ретельно екстрагують трет-бутилметилом ефіром, органічну фазу промивають насиченим водним розчином NaCl і сушать над Na₂SO₄. Отриманий після видалення осушника й розчинника сирий продукт без очищення використовують у наступній реакції.

Вихід: 750мг (97% від теорії).

2.д. 1-(4-бут-3-инілбензил)піролідин

До суміші з 760мг (3,5ммоль) 3-(4-піролідин-1-ілметилфеніл)пропіонового альдегіду й 970мг (7,0ммоль) K₂CO₃ в 100мл сухого MeOH в атмосфері аргону додають 815мг (4,2ммоль) диметилового ефіру (1-діазо-2-оксопропіл)фосфонові кислоти й залишають на ніч перемішуватися при КТ.

Далі реакційну суміш розбавляють діетиловим ефіром, органічну фазу промивають насиченим водним розчином NaHCO₃ і сушать над Na₂SO₄. Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають на силікагелі (EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 95:5:0,5).

Вихід: 200мг (27% від теорії).

C₁₅H₁₉N (M=213,325).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 214; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 214.

Значення R_f: 0,74 (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 95:5:0,5).

2.е. 5-бром-2-[4-(4-піролідин-1-ілметилфеніл)бут-1-иніл]піридин

Суміш із 200мг (0,94ммоль) 1-(4-бут-3-инілбензил)піролідину, 222мг (0,94ммоль) 2,5-дибромпіридину, 13,2мг (0,02ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію, 3,6мг (0,02ммоль) CuI й 0,27мл діізопропіламіну в 10мл ТГФ в атмосфері аргону нагрівають до 40°C і витримують при цій температурі протягом 4год. Далі реакційну суміш розбавляють водою, ретельно екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають насиченим водним розчином NaCl і сушать над Na₂SO₄. Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають на силікагелі (EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 95:5:0,5).

Вихід: 110мг (32% від теорії).

C₂₀H₂₁BrN₂ (M=369,308).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 369/371; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 369/371.

Значення R_f: 0,44 (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 95:5:0,5).

2.ж. 5-(4-хлорфеніл)-2-[4-(4-піролідин-1-ілметилфеніл)бут-1-иніл]піридин

Суміш із 100мг (0,27ммоль) 5-бром-2-[4-(4-піролідин-1-ілметилфеніл)бут-1-иніл]піридину, 85мг (0,54ммоль) 4-хлорфенілборонової кислоти, 15,7мг (0,014ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію й 0,28мл 2-молярного водного розчину Na₂CO₃ в 10мл 1,4-діоксану в атмосфері аргону нагрівають до 100°C і витримують при цій температурі протягом 8год. Після цього розчинник відганяють у вакуумі, залишок розчиняють у воді, ретельно екстрагують EtOAc і сушать над Na₂SO₄. Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають на колонку з нейтральним алоксом ("Діоксид алюмінію N" фірми ICN+5% H₂O; Cys/EtOAc у співвідношенні 7:3). Фракції, які містять продукт, концентрують, залишок розтирають із ПЕ й піддають вакуум-фільтрації.

Вихід: 12мг (11% від теорії).

C₂₆H₂₅ClN₂ (M=400,956).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 401/403; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 401/403.

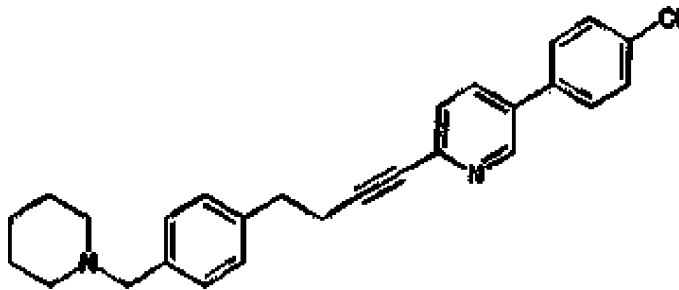
Значення R_f: 0,41 (алокс, Cys/EtOAc у співвідношенні 7:3).

Приклад 2.1

5-(4-хлорфеніл)-2-[4-(4-піперидин-1-ілметилфеніл)бут-1-иніл]піридин

5

10



2.1.а. 3-(4-гідроксиметилфеніл)пропіоновий альдегід

До розчину 15,0г (62,2ммоль) 4-йодбензилового спирту в 100мл ДМФ при КТ в атмосфері N_2 додають 10,5мл (152,8ммоль) алілового спирту, 18,8г (62,2ммоль) моногідрату тетрабутиламонійхлориду, 12,8г (152,8ммоль) $NaHCO_3$ й 0,75г (3,1ммоль) $Pd(OAc)_2$, після чого реакційний розчин нагрівають до $60^\circ C$ і витримують при цій температурі протягом 3год. Далі розчинник видаляють у вакуумі, залишок змішують з 250мл EtOAc й 80мл води й піддають вакуум-фільтрації через скловолокнистий фільтр. До фільтрату додають 80мл розчину NaCl, фази розділяють й органічну фазу сушать над $MgSO_4$. Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (градієнтне елюювання сумішшю Cys/EtOAc у співвідношенні, що змінюється від 3:1 до 1:1).

Вихід: 7,43г (72,7% від теорії).

$C_{10}H_{12}O_2$ (M=164,206).

Розр.: молекулярний пік $(M+H-H_2O)^+$: 147; виявл.: молекулярний пік $(M+H-H_2O)^+$: 147.

Час утримання при РХВТ: 5,26хв. (метод А).

2.1.б. (4-бут-3-інілфеніл)метанол

До розчину 5,0г (30,4ммоль) 3-(4-гідроксиметилфеніл)пропіонового альдегіду в 100мл MeOH додають 8,5г (61,5ммоль) K_2CO_3 , а потім по краплях додають розчин 7,0г (36,4ммоль) диметилового ефіру (1-діазо-2-оксопропіл)фосфонової кислоти в 50мл MeOH і перемішують протягом 3год. при КТ. Далі реакційну суміш розбавляють 200мл EtOAc, промивають 80мл насиченого розчину $NaHCO_3$, водну фазу екстрагують 100мл EtOAc й об'єднані органічні фази сушать над Na_2SO_4 . Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають хроматографією на силікагелі (Cys/EtOAc у співвідношенні 3:1).

Вихід: 3,42г (70,1% від теорії).

$C_{11}H_{12}O$ (M=160,218).

Розр.: молекулярний пік $(M+H-H_2O)^+$: 143; виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: $(M+H-H_2O)^+$: 143.

Значення R_f : 0,36 (силікагель, Cys/EtOAc у співвідношенні 2:1).

2.1.в. (4-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл]бут-3-ініл}феніл)метанол

До розчину 1,27г (7,92ммоль) (4-бут-3-інілфеніл)метанолу й 2,5г (7,92ммоль) 5-(4-хлорфеніл)-2-йодпіридину в 40мл триетиламіну й 20мл ДМФ в атмосфері азоту додають 76мг (0,4ммоль) CuI й 281мг (0,4ммоль) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ і реакційну суміш перемішують протягом 2год. при $65^\circ C$. Після цього розчинник відганяють у вакуумі, залишок розчиняють у невеликій кількості EtOAc й MeOH й очищають хроматографією на силікагелі (градієнтне елюювання сумішшю Cys/EtOAc у співвідношенні, що змінюється від 3:1 до 1:1).

Вихід: 1,48г (53,6% від теорії).

$C_{22}H_{18}ClNO$ (M=347,848).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 348/350; виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 348/350.

Значення R_f : 0,23 (силікагель, Cys/EtOAc у співвідношенні 2:1).

2.1.г. 5-(4-хлорфеніл)-2-[4-(4-піперидин-1-ілметилфеніл)бут-1-ініл]піридин

До охолодженого до $0^\circ C$ розчину 75мг (0,22ммоль) 4-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл]бут-3-ініл}феніл)метанолу в 5мл ДХМ додають 20мкл (0,26ммоль) хлорангідриду метансульфонової кислоти й 45мкл (0,26ммоль) етилдіізопропіламіну й перемішують при цій температурі протягом 30хв. Після цього додають 108мкл (1,09ммоль) піперидину й реакційну суміш протягом 72год. перемішують при КТ. Далі реакційний розчин концентрують у вакуумі й залишок очищають за допомогою РХВТ.

Вихід: 9,3мг (53,6% від теорії).

$C_{27}H_{27}ClN_2$ (M=414,983).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 415/417; виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 415/417.

Час утримання при РХВТ: 7,62хв. (метод А).

За описаною у прикладі 2.1.г методикою одержують наступні сполуки:

60

65



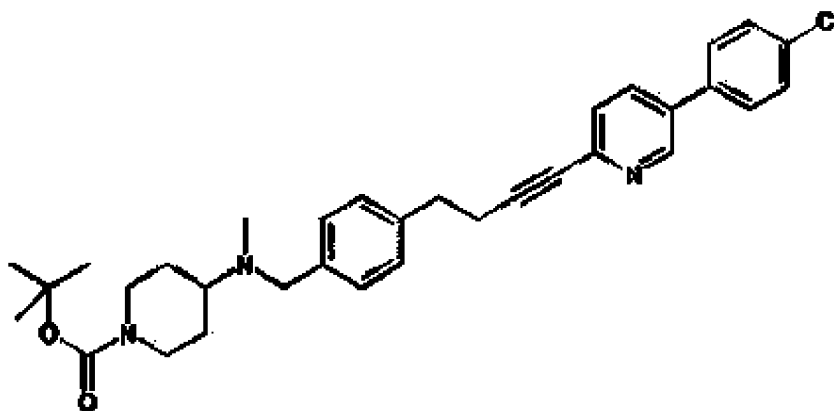
Приклад	R	Вміст (%)	Сумарна формула	Мас-спектр	Час утримання при РХВТ у хв (метод)
2.2		19,3	$C_{23}H_{23}ClN_2$	387/389 [M+H] ⁺	7,04 (A)
2.3		24,4	$C_{31}H_{21}ClN_3$	484/486 [M+H] ⁺	5,96 (A)
2.4		13,1	$C_{23}H_{23}ClN_2O$	405/407 [M+H] ⁺	6,95 (A)
2.5		22,4	$C_{23}H_{23}ClN_3$	452/454 [M+H] ⁺	7,71 (A)
2.6		11,4	$C_{23}H_{23}ClN_3$	430/432 [M+H] ⁺	6,87 (A)

Приклад	R	Вихід (%)	Сумарна формула	Мас-спектр	Час утримання при РХВТ у хв (метод)
2.7		25,9	$C_{31}H_{27}ClN_2$	463/465 [M+H] ⁺	8,26 (A)
2.8		24,7	$C_{27}H_{27}ClN_2$	415/417 [M+H] ⁺	7,53 (A)
2.9		28,1	$C_{23}H_{23}ClN_3$	438/440 [M+H] ⁺	7,47 (A)
2.10		15,7	$C_{29}H_{32}ClN_3$	458/460 [M+H] ⁺	5,82 (A)
2.11		19,7	$C_{22}H_{22}ClN_2O$	445/447 [M+H] ⁺	7,81 (A)
2.12		10,1	$C_{22}H_{22}ClN_2O$	445/447 [M+H] ⁺	7,83 (A)
2.13		21,4	$C_{31}H_{34}ClN_3O_2$	516/518 [M+H] ⁺	8,18 (A)
2.14		25,1	$C_{28}H_{27}ClN_2O_2$	459/461 [M+H] ⁺	7,56 (A)
2.15		23,8	$C_{22}H_{23}ClN_2$	429/431 [M+H] ⁺	8,18 (A)

Приклад 2.16

трет-Бутиловий ефір

4-[(4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл]бут-3-ініл)бензил)метиламіно]піперидин-1-карбонової кислоти



Вказану сполуку одержують аналогічно до прикладу 2.1.г з 75мг (0,22ммоль) 4-[4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл]бут-3-ініл]феніл)метанолу й 20мл (1,09ммоль) трет-бутилового ефіру 4-метиламінопіперидин-1-карбонової кислоти, при цьому реакційну суміш перемішують протягом 7 днів при КТ. Для повного завершення реакції знову повторюють описану послідовність реакційних стадій з використанням тих же кількостей застосовуваних реагентів і реакційну суміш переробляють після завершення реакції, яка здійснюється протягом 24год.

Вихід: 8,5мг (7,2% від теорії).

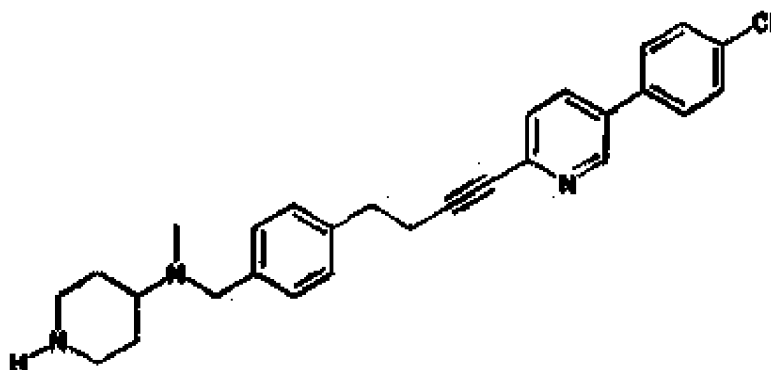
$C_{33}H_{38}ClN_3O_2$ (M=544,143).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 544/546; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 544/546.

Час утримання при РХВТ: 8,46хв. (метод А).

Приклад 2.17

(4-(4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл]бут-3-ініл)бензил)метилпіперидин-4-іламін



До розчину 35мг (0,06ммоля) трет-бутилового ефіру 4-[(4-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл]бут-3-ініл}бензил)метиламіно]піперидин-1-карбонової кислоти в 3мл ДХМ додають 0,5мл трифтороцтової кислоти й реакційну суміш перемішують при КТ протягом 3год. Після цього концентрують у вакуумі, залишок змішують із 10мл розчину $NaHCO_3$, екстрагують 20мл ДХМ й органічну фазу сушать над Na_2SO_4 . Після видалення осушника й розчинника одержують цільовий продукт.

Вихід: 8,0мг (28,2% від теорії).

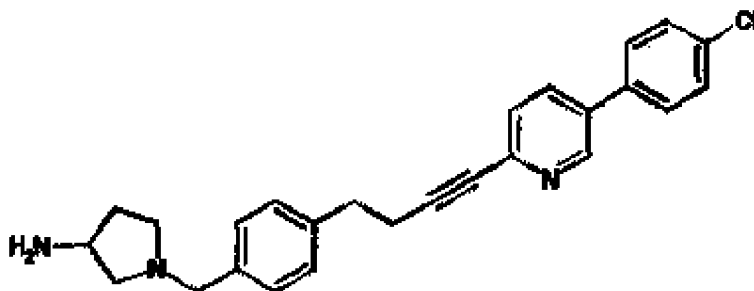
$C_{28}H_{30}ClN_3$ (M=444,024).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 444/446; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 444/446.

Час утримання при РХВТ: 5,83хв. (метод А).

Приклад 2.18

1-(4-(4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл]бут-3-ініл)бензил)піролідін-3-іламін



Вказану сполуку одержують аналогічно до прикладу 2.17 з 17мг (0,03ммоля) трет-бутилового ефіру [1-(4-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл]бут-3-ініл}бензил)піролідін-3-іл]карбамінової кислоти (приклад 2.13).

Вихід: 12,0мг (87,4% від теорії).

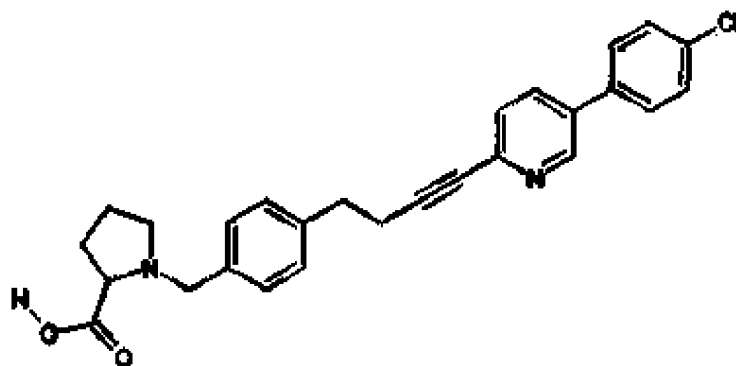
$C_{26}H_{26}ClN_3$ (M=415,970).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 416/418; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 416/418.

Час утримання при РХВТ: 5,83хв. (метод А).

Приклад 2.19

1-(4-(4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл]бут-3-ініл)бензил)піролідін-2-карбонова кислота



До розчину 33мг (0,07ммоля) метилового ефіру 1-(4-((4-(5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензил)піролідин-2-карбонової кислоти (приклад 2.14) в 5мл MeOH додають 0,5мл 1-молярного розчину NaOH і реакційну суміш перемішують протягом 4год. при КТ. Після цього концентрують у вакуумі, змішують із 5мл води, екстрагують 10мл EtOAc і водну фазу насичують NaCl, що супроводжується випаданням продукту в осад. Після цього знову концентрують у вакуумі, залишок змішують із EtOH, фільтрують і видаляють розчинник.

Вихід: 30,0мг (93,6% від теорії).

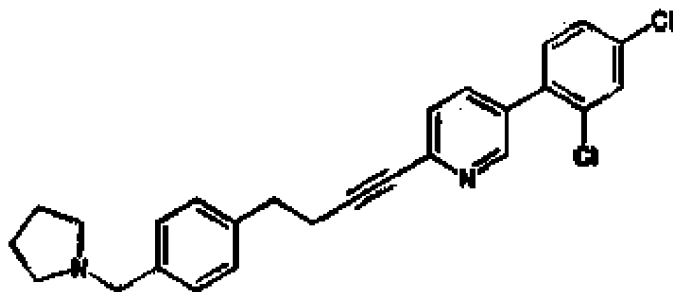
$C_{27}H_{25}ClN_2O_2$ (M=444,966).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 445/447; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 445/447.

Час утримання при РХВТ: 7,28хв. (метод А).

Приклад 2.20

5-(2,4-дихлорфеніл)-2-[4-(4-піролідин-1-ілметилфеніл)бут-1-ініл]піридин



2.20.а. (4-[4-(5-бромпіридин-2-іл)бут-3-ініл]феніл)метанол

До розчину 2,0г (12,48ммоля) (4-бут-3-інілфеніл)метанолу й 3,2г (13,1ммоля) 2,5-дибромпіридину в 80мл триетиламіну в атмосфері N₂ додають 130мг (0,67ммоля) CuI й 300мг (0,42ммоля) Pd(PPh₃)₂Cl₂ і реакційну суміш перемішують протягом 1,5год. при 50°C. Після цього розчинник відганяють у вакуумі, залишок розчиняють у невеликій кількості ДХМ й очищують хроматографією на силікагелі (градієнтне елюювання сумішшю Cys/EtOAc у співвідношенні, що змінюється від 4:1 до 3:1).

Вихід: 2,76г (66,6% від теорії).

$C_{16}H_{14}BrNO$ (M=316,20).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 316/318; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 316/318.

Значення R_f: 0,28 (силікагель, Cys/EtOAc у співвідношенні 2:1).

2.20.б. 5-бром-2-[4-(4-піролідин-1-ілметилфеніл)бут-1-ініл]піридин

До охолодженого до 0°C розчину 800мг (2,53ммоля) {4-[4-(5-бромпіридин-2-іл)бут-3-ініл]феніл}метанолу в 17мл ДХМ додають 0,24мл (3,04ммоля) хлорангідриду метансульфонової кислоти, а потім по краплях додають розчин 0,52мл етилдіізопропіламіну в 3мл ДХМ. Після цього перемішують протягом наступних 30хв. при 0 °C, додають 0,51мл (6,08ммоля) піролідину, нагрівають до КТ і реакційну суміш витримують при цій температурі протягом 5год. Для повного завершення реакції знову додають 0,26мл (3ммоля) піролідину й перемішують протягом 1год. при КТ. Після цього концентрують у вакуумі, змішують із 10мл води й 20мл EtOAc, підкисляють 1-молярної HCl і відокремлюють органічну фазу. Водну фазу підлугують 2-молярним розчином Na₂CO₃, екстрагують 20мл EtOAc, органічну фазу відокремлюють і сушать над Na₂SO₄. Після видалення осушника й розчинника одержують цільовий продукт.

Вихід: 630,0мг (67,4% від теорії).

$C_{20}H_{21}BrN_2$ (M=369,308).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 369/371; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 369/371.

Час утримання при РХВТ: 6,08хв. (метод А).

2.20.в. 5-(2,4-дихлорфеніл)-2-[4-(4-піролідин-1-ілметилфеніл)бут-1-ініл]піридин

До суспензії 60мг (0,16ммоля) 5-бром-2-[4-(4-піролідин-1-ілметилфеніл)бут-1-ініл]піридину й 63мг

(0,32ммоль) 2,4-дихлорфенілборонової кислоти в 4мл 1,4-діоксану й 1мл 2-молярного розчину Na_2CO_3 додають 10мг (0,01ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію й реакційну суміш перемішують протягом 1год. при 110 °С. Потім концентрують у вакуумі й залишок двічі екстрагують ЕТОН порціями по 15мл. Після цього видаляють розчинник і залишок очищають за допомогою РХВТ.

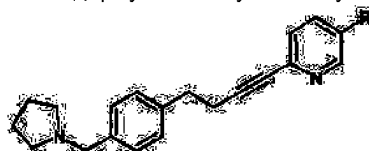
Вихід: 22,7мг (32,2% від теорії).

$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2$ (M=435,401).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 435/437/439; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 435/437/439.

Час утримання при РХВТ: 5,53хв. (метод В).

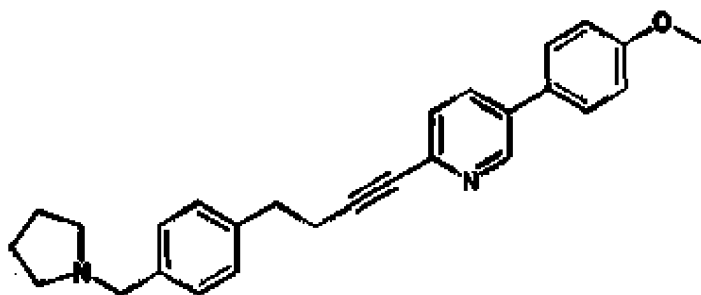
За описаною у прикладі 2.20.в методикою одержують наступні сполуки:



Приклад	R	Вихід (%)	Сумарна формула	Мас-спектр	Час утримання при РХВТ у хв (метод)
2.21		13,0	$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{BrN}_2$	443/447 [M+H] ⁺	5,53 (В)
2.22		41,4	$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$	397 [M+H] ⁺	3,39 (В)
2.23		30,8	$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2$	435/437/439 [M+H] ⁺	3,70 (А)
2.24		21,8	$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2$	403 [M+H] ⁺	7,21 (А)
2.25		7,5	$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$	411 [M+H] ⁺	7,30 (А)

Приклад 2.26

5-(4-метоксифеніл)-2-[4-(4-піролідин-1-ілметилфеніл)бут-1-иніл]піридин



Вказану сполуку одержують аналогічно до прикладу 2.20.в, після завершення реакції реакційну суміш змішують із 10мл води й 20мл EtOAc, фільтрують через скловолокнистий фільтр, органічну фазу відокремлюють і сушать над Na_2SO_4 . Після цього розчинник видаляють і залишок очищають за допомогою РХВТ.

Вихід: 17,4мг (23,1% від теорії).

$\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ (M=396,537).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 397; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 397.

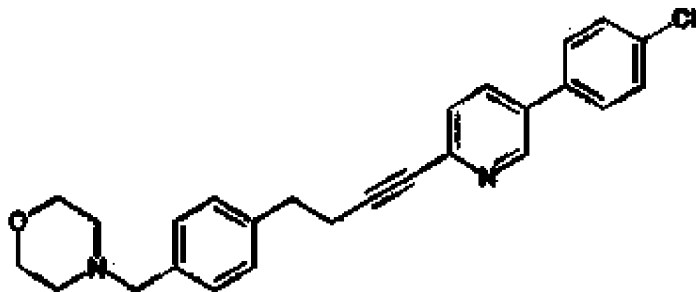
Час утримання при РХВТ: 8,15хв. (метод А).

Приклад 2.27

4-(4-[4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл]бут-3-иніл]бензил)морфолін

5

10



2.27.а. 4-(4-[4-(5-бромпіридин-2-іл)бут-3-ініл]бензил)морфолін

До охолодженого до 0°C розчину 120мг (0,38ммоль) {4-[4-(5-бромпіридин-2-іл)бут-3-ініл]феніл}метанолу (приклад 2.20.а) в 5мл ДХМ додають 36мкл (0,46ммоль) хлорангідриду метансульфонової кислоти. Після цього по краплях повільно додають розчин 78мкл (0,46ммоль) етилдіізопропіламіну в 1мл ДХМ, перемішують протягом наступних 30хв. при 0°C, потім додають 80мкл (0,92ммоль) морфоліну, реакційній суміші дають нагрітися до КТ і витримують при цій температурі протягом 2год. Після цього концентрують у вакуумі, залишок змішують із 20мл EtOAc й 10мл води, підкисляють 1-молярної HCl і фази розділяють. Водну фазу змішують з 2-молярним розчином Na₂CO₃, екстрагують 20мл EtOAc й органічну фазу сушать над Na₂SO₄. Після видалення осушника й розчинника одержують цільовий продукт.

Вихід: 146мг (100% від теорії).

C₂₀H₂₁BrN₂O (M=385,307).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 385/387; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 385/387.

Час утримання при РХВТ: 5,92хв. (метод А).

2.27.б. 4-(4-[4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл]бут-3-ініл]бензил)морфолін

Вказану сполуку одержують аналогічно до прикладу 2.20.в з 90мг (0,23ммоль) 4-[4-[4-(5-бромпіридин-2-іл)бут-3-ініл]бензил]морфоліну й 73мг (0,47ммоль) 4-хлорфенілборонової кислоти.

Вихід: 17,5мг (17,9% від теорії).

C₂₆H₂₅ClN₂O (M=416,955).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 417/419; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 417/419.

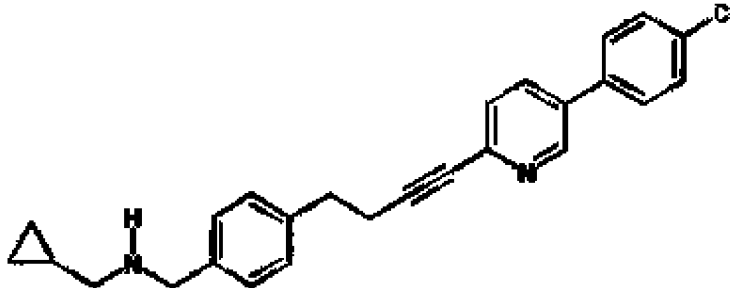
Час утримання при РХВТ: 7,51хв. (метод А).

Приклад 2.28

(4-[4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл]бут-3-ініл]бензил)циклопропілметил амін

35

40



2.28.а. (4-[4-[4-(5-бромпіридин-2-іл)бут-3-ініл]бензил)циклопропілметиламін

До охолодженого до 0°C розчину 120мг (0,38ммоль) {4-[4-(5-бромпіридин-2-іл)бут-3-ініл]феніл}метанолу (приклад 2.20.а) в 5мл ДХМ додають 36мкл (0,46ммоль) хлорангідриду метансульфонової кислоти. Після цього по краплях повільно додають розчин 78мкл (0,46ммоль) етилдіізопропіламіну в 1мл ДХМ, перемішують протягом наступних 30хв. при 0°C, потім додають 70мкл (0,92ммоль) С-циклопропілметиламіну, реакційній суміші дають нагрітися до КТ і витримують при цій температурі протягом 21год. Для повного завершення реакції знову додають 78мкл С-циклопропілметиламіну й перемішують ще протягом 5,5год. при КТ. Далі реакційну суміш концентрують у вакуумі й залишок очищають хроматографією на силікагелі (градієнтне елювання сумішшю Cys/EtOAc у співвідношенні, що змінюється від 2:1 до 1:1).

Вихід: 70,0мг (49,9% від теорії).

C₂₀H₂₁BrN₂ (M=369,308).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 369/371; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 369/371.

Час утримання при РХВТ: 6,55хв. (метод А).

2.28.б. (4-[4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл]бут-3-ініл]бензил)циклопропілметиламін

Вказану сполуку одержують аналогічно до прикладу 2.20.в з 65мг (0,18ммоль) (4-[4-[4-(5-бромпіридин-2-іл)бут-3-ініл]бензил)циклопропілметиламіну й 55мг (0,35ммоль) 4-хлорфенілборонової кислоти.

Вихід: 15,4мг (21,8% від теорії).

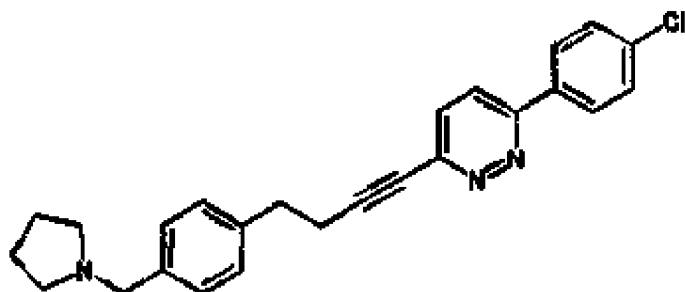
C₂₆H₂₅ClN₂ (M=400,956).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 401/403; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 401/403.

Час утримання при РХВТ: 7,63хв. (метод А).

Приклад 2.29

3-(4-хлорфеніл)-6-[4-(4-піролідин-1-ілметилфеніл)бут-1-иніл]піридазин



2.29.а. 3-хлор-6-(4-хлорфеніл)піридазин

Розчин 1,08г (7,05ммоль) 3,6-дихлорпіридазину, 10мл 2-молярного розчину Na_2CO_3 й 80мг (0,14ммоль) хлор(ди-2-норборнілфосфіно)(2'-диметиламіно-1-1'-біфеніл-2-іл)паладію (II) в 150мл 1,4-діоксану в атмосфері аргону нагрівають до 110°C. При цій температурі протягом 2год. по краплях додають розчин 1,13г (7,05ммоль) 4-хлорфенілборонової кислоти в 50мл 1,4-діоксану й реакційну суміш нагрівають протягом наступної години. Після охолодження змішують із 100мл води, екстрагують 100мл EtOAc й органічну фазу сушать над Na_2SO_4 . Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають хроматографією (силікагель, Cys/EtOAc у співвідношенні 8:2).

Вихід: 567мг (35,7% від теорії).

$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2$ (M=225,079).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 225/227; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 225/227.

Значення R_f: 0,29 (силікагель, Cys/EtOAc у співвідношенні 8:2).

2.29.б. 3-(4-хлорфеніл)-6-[4-(4-піролідин-1-ілметилфеніл)бут-1-иніл]піридазин

До розчину 77мг (0,34ммоль) 3-хлор-6-(4-хлорфеніл)піридазину й 73мг (0,34ммоль) 1-(4-бут-3-инілбензил)піролідину (приклад 2.д) в 4мл ДМФ в атмосфері аргону додають 0,1мл (0,72ммоль) триетиламіну, 3мг (0,02ммоль) CuI й 8мг (0,01ммоль) хлориду біс(трифенілфосфін)паладію (II) і реакційну суміш перемішують протягом 20хв. у мікрохвильовій печі при 100°C і потужності випромінювання 300Вт. Далі реакційну суміш змішують із 10мл води, екстрагують 10мл EtOAc, після чого органічну фазу промивають водою й сушать над Na_2SO_4 . Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають хроматографією (силікагель, EtOAc/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 90:10:1).

Вихід: 6мг (4,4% від теорії).

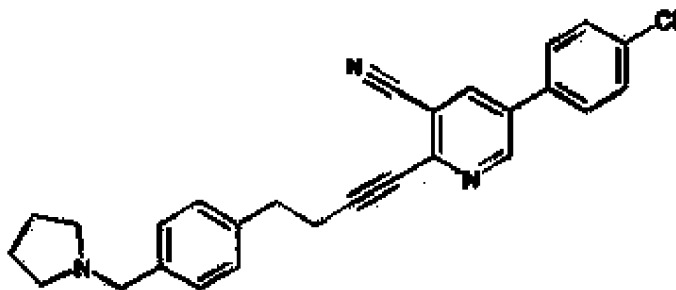
$\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{BrN}_3$ (M=401,943).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 402/404; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 402/404.

Значення R_f: 0,66 (силікагель, EtOAc/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 90:10:1).

Приклад 2.30

5-(4-хлорфеніл)-2-[4-(4-піролідин-1-ілметилфеніл)бут-1-иніл]нікотиннітрил



До розчину 50мг (0,2ммоль) 2-хлор-5-(4-хлорфеніл)нікотиннітрилу й 43мг (0,2ммоль) 1-(4-бут-3-инілбензил)піролідину в 2мл ДМФ й 5мл (20ммоль) триетиламіну в атмосфері аргону додають 1,9мг (0,1ммоль) CuI й 7мг (0,1ммоль) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ і реакційну суміш перемішують протягом 18год. при 50°C. Після цього концентрують у вакуумі, залишок розчиняють у воді, ретельно екстрагують EtOAc й органічну фазу сушать над Na_2SO_4 . Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають за допомогою РХВТ.

Вихід: 6,5мг (7,6% від теорії). $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{BrN}_3$ (M=425,965).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 425; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 425.

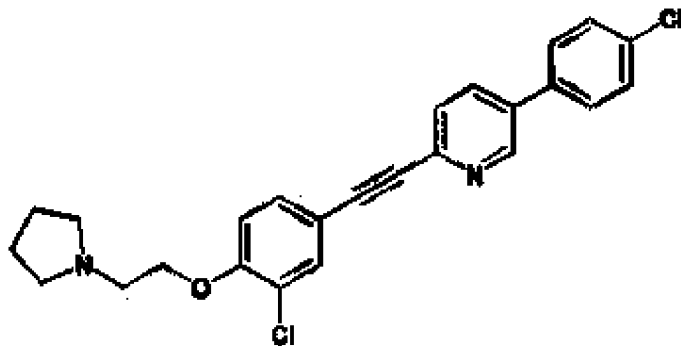
Час утримання при РХВТ: 6,80хв. (метод А).

Приклад 3.1

5-(4-хлорфеніл)-2-[3-хлор-4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин

5

10



3.1.а. 5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іламін

15

До розчину 53,5г (300ммоль) 2-аміно-5-бромпіридину й 50,0г (313ммоль) 4-хлорфенілборонової кислоти в 1,0л 1,4-діоксану й 250мл метанолу в атмосфері аргону послідовно додають 300мл (600ммоль) 2-молярного розчину Na_2CO_3 й 3,45г (3,0ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію. Далі реакційну суміш перемішують протягом 2,5год. при 110°C. Після цього розчинник видаляють у вакуумі й залишок розчиняють в EtOAc і воді. Органічну фазу сушать над Na_2SO_4 і розчинник видаляють у вакуумі. Надалі продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі (градієнтне елюювання зі зміною від ДХМ до ДХМ/МеОН у співвідношенні 20:1).

20

Вихід: 47г (76,5% від теорії).

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClN}_2$ (M=204,661).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 205/207 виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 205/207.

Час утримання при РХВТ: 5,15хв. (метод А).

25

3.1.б. 5-(4-хлорфеніл)-2-йодпіридин

До розчину 38г (190ммоль) 5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іламіну в 400мл чотирехлористого вуглецю в захищеній від впливу світла колбі додають 40,5мл (33ммоль) трет-бутилнітриту й 54г (210ммоль) йоду й суміш перемішують протягом 72год. при КТ. Далі додатково додають 40,5мл (33ммоль) трет-бутилнітриту, 54г (210ммоль) йоду й 100мл ДХМ. Далі реакційний розчин перемішують ще протягом 24год. при КТ. Після цього розчинник видаляють у вакуумі й залишок розчиняють в 125мл EtOAc й 50мл води. Водну фазу однократно екстрагують EtOAc. Органічну фазу сушать над Na_2SO_4 і протягом ночі перемішують над активованим вугіллям. Після фільтрації розчинник видаляють у вакуумі. Надалі продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі (PE/EtOAc у співвідношенні 9:1).

30

Вихід: 35г (58,4% від теорії).

35

$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClIN}$ (M=315,543).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 316/318 виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 316/318.

Значення R_f: 0,87 (силікагель, PE/EtOAc у співвідношенні 6:4)

3.1.в. 5-(4-хлорфеніл)-2-триметилсиланілетинілпіридин

До розчину 34г (110ммоль) 5-(4-хлорфеніл)-2-йодпіридину в 300мл ацетонітрилу й 150мл ТГФ в атмосфері аргону послідовно додають 34,9мл (250ммоль) триетиламіну й 20,8мл (150,0ммоль) етинілтриметилсилану. Потім додають 803мг (1,10ммоль) $\text{Re}(\text{dfff})\text{Cl}_2$ й 209мг (1,10ммоль) CuI. Далі реакційний розчин залишають на ніч перемішуватися при КТ. Після цього розчинник видаляють у вакуумі й надалі продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі (PE/EtOAc у співвідношенні 8:2).

40

Вихід: 15,3г (48,7% від теорії).

45

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClNSi}$ (M=285,852).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 286/288 виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 286/288.

Час утримання при РХВТ: 7,10хв. (метод А).

3.1.г. 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридин

До розчину 5,8г (20,3ммоль) 5-(4-хлорфеніл)-2-триметилсиланілетинілпіридину в 200мл ДХМ при 0 °C в атмосфері аргону додають 6,6г (21,0ммоль) ТБАФ. Далі реакційний розчин перемішують протягом 3год., при цьому температура реакції повільно підвищується до КТ. Потім реакційну суміш зливають в 50мл води й органічну фазу чотири рази екстрагують водою порціями по 50мл, сушать над MgSO_4 і фільтрують через активоване вугілля. Після цього розчинник видаляють у вакуумі й надалі продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі (PE/EtOAc у співвідношенні 1:1).

55

Вихід: 3,9г (90,0% від теорії).

$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ClN}$ (M=213,668).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 214/216 виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 214/216.

Значення R_f: 0,87 (силікагель, Суц/EtOAc у співвідношенні 8:2).

60

3.1.д. 1-[2-(4-бром-2-хлорфенокси)етил]піролідін

До розчину 207мг (1,00ммоль) 4-бром-2-хлорфенолу в 5мл ДМФ додають 415мг (3,00ммоль) K_2CO_3 й 170мг (1,00ммоль) гідрохлориду N-(2-хлоретил)піролідину й суміш перемішують протягом 24год. при КТ. Далі реакційну суміш розбавляють 50мл EtOAc й однократно екстрагують 30мл води й двічі напівнасиченим розчином NaHCO_3 порціями по 30мл. Органічну фазу сушать над MgSO_4 і розчинник видаляють у вакуумі. Надалі продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі (градієнтне елюювання зі зміною від ДХМ до ДХМ/МеОН у співвідношенні 9:1).

65

Вихід: 100мг (32,8% від теорії).

$C_{12}H_{15}BrClNO$ ($M=304,616$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 304/306/308; виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 304/306/308.

Час утримання при РХВТ: 5,59хв. (метод А).

3.1.е. 5-(4-хлорфеніл)-2-[3-хлор-4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин

До розчину 71мг (0,33ммоля) 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину й 100мг (0,33ммоля) 1-[2-(4-бром-2-хлорфенокси)етил]піролідину в 3,0мл ДМФ в атмосфері аргону послідовно додають 0,14мл (1,00ммоля) триетиламіну, 11мг (0,02ммоля) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ й 2,9мг (0,015ммоля) CuI . Потім суміш протягом 10хв. перемішують у мікрохвильовій печі при $100^\circ C$ і потужності випромінювання 200Вт. Далі реакційний розчин розбавляють 30мл EtOAc, двічі промивають напівнасиченим розчином NaCl й органічну фазу сушать над $MgSO_4$. Після цього розчинник видаляють у вакуумі й надалі продукт очищають колонковою хроматографією шляхом РХВТ-МС.

Вихід: 12мг (8,3% від теорії).

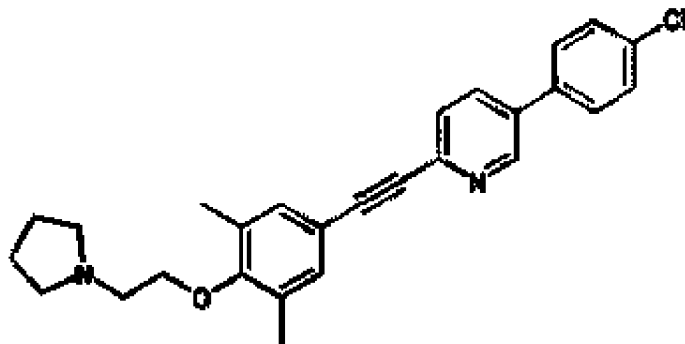
$C_{25}H_{22}Cl_2N_2O$ ($M=437,373$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 437/439/441; виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 437/439/441.

Значення R_f : 0,28 (силікагель, ДХМ/MeOH у співвідношенні 9:1).

Приклад 3.2

5-(4-хлорфеніл)-2-[3,5-диметил-4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин



3.2.а. 1-[2-(4-бром-2,6-диметилфенокси)етил]піролідин

Аналогічно до прикладу 3.1.д з 201мг (1,00ммоля) 4-бром-2,6-диметилфенолу й 170мг (1,00ммоля) гідрохлориду N-(2-хлоретил)піролідину одержують цільовий продукт.

Вихід: 200мг (67,1% від теорії).

$C_{14}H_{20}BrNO$ ($M=298,226$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 298/300; виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 298/300.

Час утримання при РХВТ: 5,76хв. (метод А).

3.2.б. 5-(4-хлорфеніл)-2-[3,5-диметил-4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин

Аналогічно до прикладу 3.1.е з 200мг (0,67ммоля) 1-[2-(4-бром-2,6-диметилфенокси)етил]піролідину й 143мг (0,67ммоля) 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину одержують цільовий продукт.

Вихід: 5мг (1,7% від теорії).

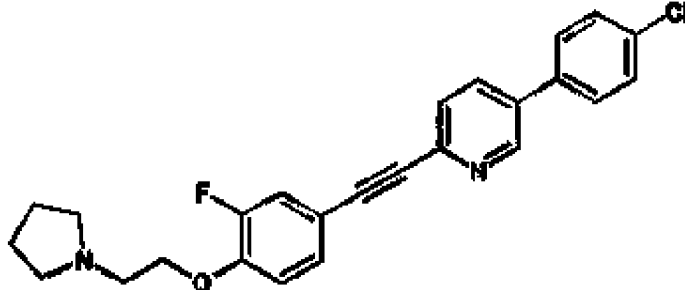
$C_{27}H_{27}ClN_2O$ ($M=430,982$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 431/433; виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 431/433.

Значення R_f : 0,29 (силікагель, ДХМ/MeOH у співвідношенні 9:1).

Приклад 3.3

5-(4-хлорфеніл)-2-[3-фтор-4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин



3.3.а. 1-[2-(4-бром-2-фторфенокси)етил]піролідин

Аналогічно до прикладу 3.1.д (використовуючи ацетонітрil замість ДМФ) з 0,57мл (5,24ммоля) 4-бром-2-фторфенолу й 1,02г (6,00ммоля) гідрохлориду N-(2-хлоретил)піролідину одержують цільовий продукт.

Вихід: 1,16г (76,6% від теорії).

$C_{12}H_{15}BrFNO$ ($M=288,162$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 288/290; виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 288/290.

Значення R_f : 0,21 (силікагель, EtOAc/MeOH у співвідношенні 9:1).

3.3.б. 1-[2-(2-фтор-4-йодфенокси)етил]піролідін
Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики II з 1-[2-(4-бром-2-фторфенокси)етил]піролідину (1,10г, 3,82ммоль).

Вихід: 1,13г (88,3% від теорії).

$C_{12}H_{15}FINO$ ($M=335,162$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 336; виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 336.

Час утримання при РХВТ: 4,79хв. (метод А).

3.3.в. 5-(4-хлорфеніл)-2-[3-фтор-4-(2-піролідін-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики I з 1-[2-(2-фтор-4-йодфенокси)етил]піролідину (300мг, 0,90ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (201мг, 0,94ммоль).

Вихід: 150мг (39,8% від теорії).

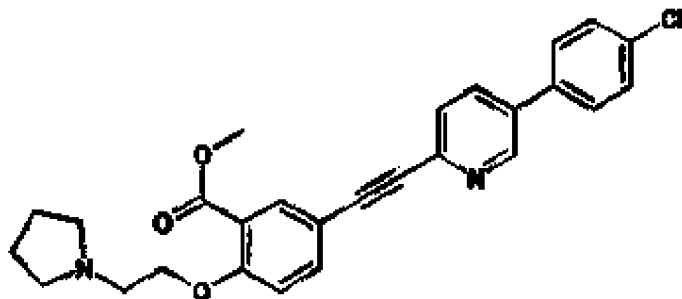
$C_{25}H_{22}ClFIN_2O$ ($M=420,918$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 421/423; виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 421/423.

Час утримання при РХВТ: 7,18хв. (метод А).

Приклад 3.4

Метилловий ефір 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-(2-піролідін-1-ілетокси)бензойної кислоти



3.4.а. Метилловий ефір 5-йод-2-(2-піролідін-1-ілетокси)бензойної кислоти

Аналогічно до прикладу 3.1.д (використовуючи ацетонітрil замість ДМФ) з 10,0г (36,0ммоль) метилового ефіру 5-йодсаліцилової кислоти й 6,12г (36,0ммоль) гідрохлориду N-(2-хлоретил)піролідину одержують цільовий продукт.

Вихід: 12,0г (88,8% від теорії).

$C_{14}H_{18}INO_3$ ($M=375,209$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 376; виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 376.

Значення R_f : 0,40 (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 9:1:0,1).

3.4.б. Метилловий ефір 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-(2-піролідін-1-ілетокси)бензойної кислоти

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики I з метилового ефіру 5-йод-2-(2-піролідін-1-ілетокси)бензойної кислоти (3,0г, 8,0ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (1,76г, 8,24ммоль).

Вихід: 1,02г (26,9% від теорії).

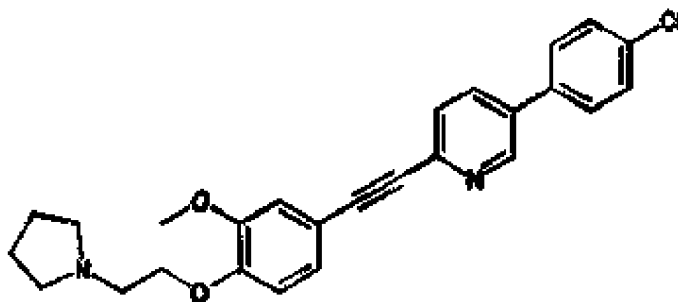
$C_{27}H_{25}ClN_2O_3$ ($M=460,965$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 461/463; виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 461/463.

Час утримання при РХВТ: 7,49хв. (метод А).

Приклад 3.5

5-(4-хлорфеніл)-2-[3-метокси-4-(2-піролідін-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин



3.5.а. 1-[2-(4-бром-2-метоксифенокси)етил]піролідін

Аналогічно до прикладу 3.1.д (використовуючи ацетонітрil замість ДМФ) з 6,0г (29,6ммоль) 4-бром-2-метоксифенолу й 5,63г (33,1ммоль) гідрохлориду N-(2-хлоретил)піролідину одержують цільовий продукт.

Вихід: 3,96г (44,6% від теорії).

$C_{13}H_{18}BrNO_2$ ($M=300,198$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 300/302; виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 300/302.

Час утримання при РХВТ: 4,67хв. (метод А).

3.5.б. 1-[2-(4-йод-2-метоксифенокси)етил]піролідин
Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики II 3

1-[2-(4-бром-2-метоксифенокси)етил]піролідину (3,90г, 13,0ммоль).

Вихід: 4,19г (92,9% від теорії).

$C_{13}H_{18}INO_2$ (M=347,198).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 348; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 348.

Час утримання при РХВТ: 4,65хв. (метод А).

3.5.в. 5-(4-хлорфеніл)-2-[3-метокси-4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики I 3
1-[2-(4-йод-2-метоксифенокси)етил]піролідину (300мг, 0,86ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (194мг, 0,91ммоль).

Вихід: 106мг (28,3% від теорії).

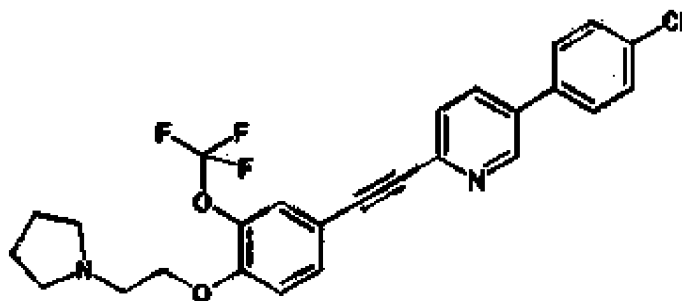
$C_{26}H_{25}ClN_2O_2$ (M=432,954).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 433/435; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 433/435.

Час утримання при РХВТ: 7,44хв. (метод А).

Приклад 3.6

5-(4-хлорфеніл)-2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)-3-трифторметоксифенілетиніл]піридин



3.6.а. 4-бром-2-трифторметоксифенол

До розчину 5,0г (28,1ммоль) 2-трифторметоксифенолу в 70мл ДХМ при -78°C по краплях додають 1,55мл (30,3ммоль) бром у 50мл ДХМ. Далі реакційний розчин нагрівають до КТ і перемішують протягом наступних 48год. Потім додають 70мл розчину Na_2SO_3 і перемішують до зникнення жовтогогарячого забарвлення. Після цього розчин розбавляють ДХМ, органічну фазу промивають розчином NaCl, сушать над $MgSO_4$ і розчинник видаляють у вакуумі. Продукт очищують колонковою хроматографією на силікагелі (градієнтне елюювання зі зміною від ПЕ до ПЕ/EtOAc у співвідношенні 4:1).

Вихід: 5,36г (74,3% від теорії).

$C_7H_4BrF_3O_2$ (M=257,008).

Розр.: молекулярний пік (M-H)⁻: 255/257; виявл.: молекулярний пік (M-H)⁻: 255/257.

Час утримання при РХВТ: 8,18хв. (метод А).

3.6.б. 1-[2-(4-бром-2-трифторметоксифенокси)етил]піролідин

Аналогічно до прикладу 3.1. д (використовуючи ацетонітрил замість ДМФ) з 2,0г (7,78ммоль) 4-бром-2-трифторметоксифенолу й 1,53г (33,1ммоль) гідрохлориду N-(2-хлоретил)піролідину одержують цільовий продукт.

Вихід: 0,49г (17,8% від теорії).

$C_{13}H_{15}BrF_3NO_2$ (M=354,169).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 354/356; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 354/356.

Час утримання при РХВТ: 5,82хв. (метод А).

3.6.в. 1-[2-(4-йод-2-трифторметоксифенокси)етил]піролідин

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики II 3
1-[2-(4-бром-2-трифторметоксифенокси)етил]піролідину (476мг, 1,34ммоль).

Вихід: 540мг (100,0% від теорії).

$C_{13}H_{15}F_3INO_2$ (M=401,170).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 402; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 402.

Час утримання при РХВТ: 6,07хв. (метод А).

3.6.г. 5-(4-хлорфеніл)-2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)-3-трифторметоксифенілетиніл]піридин

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики I 3
1-[2-(4-йод-2-трифторметоксифенокси)етил]піролідину (250мг, 0,62ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (140мг, 0,65ммоль).

Вихід: 116мг (38,5% від теорії).

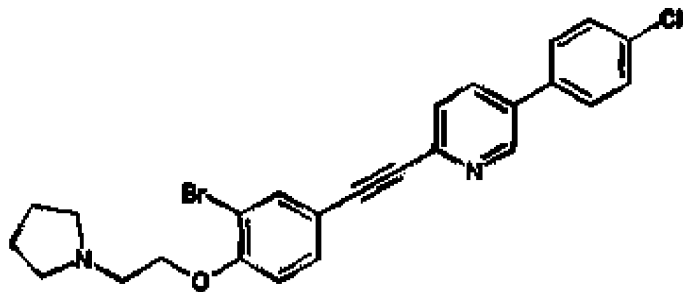
$C_{26}H_{22}ClF_3N_2O_2$ (M=486,926).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 487/489; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 487/489.

Час утримання при РХВТ: 8,09хв. (метод А).

Приклад 3.7

2-[3-бром-4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]-5-(4-хлорфеніл)піридин



3.7.а. 2-бром-4-йодфенол

До розчину 4,0г (18,2ммоль) 4-йодфенолу в 35мл EtOAc при КТ по краплях додають 1,55мл (30,3ммоль) бром у 15мл EtOAc. Далі реакційний розчин перемішують протягом 2год. при КТ. Потім додають 75мл розчину Na_2SO_3 і перемішують до зникнення жовтогарячого забарвлення. Після цього розчин розбавляють ДХМ, органічну фазу промивають розчином NaCl, сушать над MgSO_4 і розчинник видаляють у вакуумі. Таким шляхом одержують суміш із 2-бром-4-йодфенолу, 2,4-дибромфенолу й 4-бромфенолу в співвідношенні 3,4:1,4:1,0, що без додаткового очищення використовують у наступній реакції.

Вихід 2-бром-4-йодфенолу: 2,60г (47,9% від теорії).

$\text{C}_6\text{H}_4\text{BrIO}$ ($M=298,907$).

Розр.: молекулярний пік ($M-H$): 297/299; виявл.: молекулярний пік ($M-H$): 297/299.

Значення R_f : 0,40 (силікагель, EtOAc/MeOH у співвідношенні 9:1).

3.7.б. 1-[2-(2-бром-4-йодфенокс)етил]піролідін

Аналогічно до прикладу 3.1. д з 1,0г (1,15ммоль, 59%-ного) 2-бром-4-йодфенолу й 626мг (3,68ммоль) гідрохлориду N-(2-хлоретил)піролідину одержують цільовий продукт. При цьому одержують суміш із 1-[2-(2-бром-4-йодфенокс)етил]піролідину, 1-[2-(2,4-дибромфенокс)етил]піролідину й 1-[2-(2-бромфенокс)етил]піролідину в співвідношенні 4,7:1,0:1,0, яку без додаткового очищення використовують у наступній реакції.

Вихід 1-[2-(2-бром-4-йодфенокс)етил]піролідину: 0,37г (47,7% від теорії).

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrINO}$ ($M=396,068$).

Розр.: молекулярний пік ($M+H$): 397/399; виявл.: молекулярний пік ($M+H$): 397/399.

Значення R_f : 0,25 (силікагель, EtOAc/MeOH у співвідношенні 9:1).

3.7.в. 2-[3-бром-4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]-5-(4-хлорфеніл)піридин

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики І з 1-[2-(2-бром-4-йодфенокс)етил]піролідину (278мг, 0,34ммоль, 70%) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (110мг, 0,52ммоль).

Вихід: 152мг (64,3% від теорії).

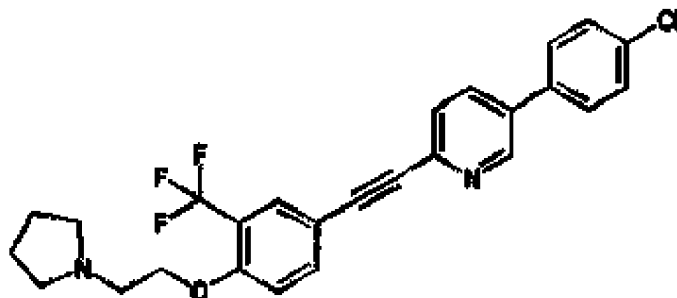
$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{BrClN}_2\text{O}$ ($M=481,824$).

Розр.: молекулярний пік ($M+H$): 481/483/485; виявл.: молекулярний пік ($M+H$): 481/483/485.

Значення R_f : 0,25 (силікагель, ДХМ/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 9:1:0,1).

Приклад 3.8

5-(4-хлорфеніл)-2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)-3-трифторметилфенілетиніл]піридин



3.8.а. 4-бром-2-трифторметилфенол

Розчин 3,0г (11,8ммоль) 4-бром-1-метокси-2-трифторметилбензолу в 20мл 1-молярної HBr у льодяній оцтовій кислоті перемішують протягом 60год. при 90°C. Далі реакційний розчин розбавляють 300мл води й значення pH встановлюють на 7 за допомогою K_2CO_3 . Водну фазу екстрагують EtOAc, об'єднані органічні екстракти промивають 40мл насиченого на чверть розчину NaHCO_3 і сушать над MgSO_4 . Після цього розчинник видаляють у вакуумі й продукт без додаткового очищення використовують у наступній реакції.

Вихід: 1,20г (42,3% від теорії).

$\text{C}_7\text{H}_4\text{BrF}_3\text{O}$ ($M=241,009$).

Розр.: молекулярний пік ($M-H$): 239/241; виявл.: молекулярний пік ($M-H$): 239/241.

Час утримання при РХВТ: 8,37хв. (метод А).

3.8.б. 1-[2-(4-бром-2-трифторметилфенокс)етил]піролідін

Аналогічно до прикладу 3.1.д з 1,20г (4,98ммоль) 4-бром-2-трифторметилфенолу й 850мг (5,00ммоль) гідрохлориду N-(2-хлоретил)піролідину одержують цільовий продукт.

Вихід: 400мг (23,8% від теорії).

$C_{13}H_{15}BrF_3NO$ ($M=338,170$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 338/340; виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 338/340.

Час утримання при РХВТ: 5,91хв. (метод А).

3.8.в. 1-[2-(4-йод-2-трифторметилфенокси)етил]піролідин

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики II 3
1-[2-(4-бром-2-трифторметилфенокси)етил]піролідину (400мг, 1,18ммоля).

Вихід: 350мг (76,8% від теорії).

$C_{13}H_{15}F_3INO$ ($M=385,170$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 386; виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 386.

Час утримання при РХВТ: 6,01хв. (метод А).

3.8.г. 5-(4-хлорфеніл)-2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)-3-трифторметилфенілетиніл]піридин

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики I 3
1-[2-(4-йод-2-трифторметилфенокси)етил]піролідину (180мг, 0,47ммоля) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (83мг, 0,39ммоля).

Вихід: 35мг (19,1% від теорії).

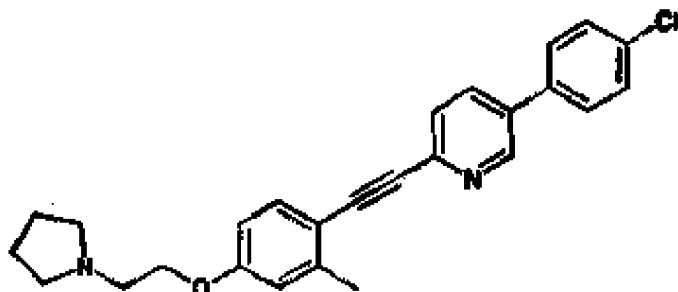
$C_{26}H_{22}ClF_3N_2O$ ($M=470,926$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 471/473; виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 471/473.

Час утримання при РХВТ: 8,23хв. (метод А).

Приклад 3.9

5-(4-хлорфеніл)-2-[2-метил-4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин



3,9.а. 1-[2-(4-бром-3-метилфенокси)етил]піролідин

Аналогічно до прикладу 3.1. д (використовуючи ацетонітрил замість ДМФ) з 1,0г (5,35ммоля) 4-бром-3-метилфенолу й 909мг (5,35ммоля) гідрохлориду N-(2-хлоретил)піролідину одержують цільовий продукт.

Вихід: 1,20г (79,0% від теорії).

$C_{13}H_{18}BrNO$ ($M=284,199$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 284/286; виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 284/286.

Час утримання при РХВТ: 3,64хв. (метод Б).

3.9.б. 5-(4-хлорфеніл)-2-[2-метил-4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин

До розчину 80мг (0,37ммоля) 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину й 106мг (0,37ммоля) 1-[2-(4-бром-3-метилфенокси)етил]піролідину в 3,0мл ДМФ в атмосфері аргону послідовно додають 0,13мл (1,00ммоля) триетиламіну, 22мг (0,02ммоля) тетракіс(трифенілфосфін)паладію й 3,7мг (0,02ммоля) CuI . Потім суміш протягом 15хв. перемішують у мікрохвильовій печі при $100^{\circ}C$ і потужності випромінювання 200Вт. Далі реакційний розчин розбавляють 30мл $EtOAc$, промивають напівнасиченим розчином $NaHCO_3$ й органічну фазу сушать над $MgSO_4$. Після цього розчинник видаляють у вакуумі й залишок розтирають з трет-бутилметилмовим ефіром. Після цього розчинник видаляють у вакуумі й надалі продукт очищають за допомогою РХВТ-МС.

Вихід: 5,0мг (3,2% від теорії).

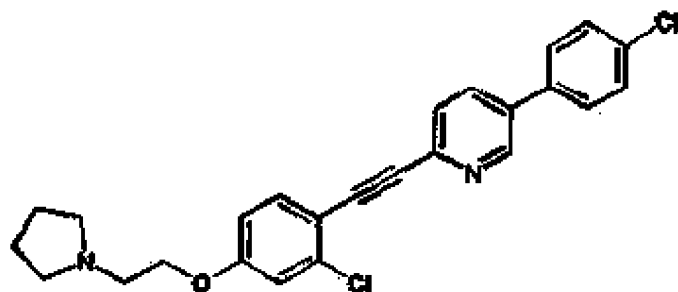
$C_{26}H_{25}ClN_2O$ ($M=416,955$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 417/419; виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 417/419.

Значення R_f : 0,38 (силікагель, ДХМ/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 9:1:0,1).

Приклад 3.10

5-(4-хлорфеніл)-2-[2-хлор-4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин



3.10.а. 1-[2-(4-бром-3-хлорфенокси)етил]піролідин

Аналогічно до прикладу 3.1.д (використовуючи ацетонітрил замість ДМФ) з 820мг (4,82ммоль) 4-бром-3-хлорфенолу й 1,0г (4,82ммоль) гідрохлориду N-(2-хлоретил)піролідину одержують цільовий продукт.

Вихід: 1,20г (81,7% від теорії).

$C_{12}H_{15}BrClNO$ (M=304,616).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 304/306/308; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 304/306/308.

Час утримання при РХВТ: 3,69хв. (метод Б).

3.10.6. 5-(4-хлорфеніл)-2-[2-хлор-4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин

До розчину 80мг (0,37ммоль) 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину й 114мг (0,37ммоль) 1-[2-(4-бром-3-хлорфенокси)етил]піролідину в 3,0мл ДМФ в атмосфері аргону послідовно додають 0,13мл (1,00ммоль) триетиламіну, 22мг (0,02ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію й 3,7мг (0,02ммоль) CuI. Потім суміш протягом 15хв. перемішують у мікрохвильовій печі при 100°C і потужності випромінювання 200Вт. Далі реакційний розчин розбавляють 40мл EtOAc, двічі промивають напівнасиченим розчином NaHCO₃ й органічну фазу сушать над MgSO₄. Після цього розчинник видаляють у вакуумі й залишок розтирають із трет-бутилметилмовим ефіром. Після цього розчинник видаляють у вакуумі й надалі продукт очищають колонковою хроматографією шляхом РХВТ-МС.

Вихід: 12,0мг (7,3% від теорії).

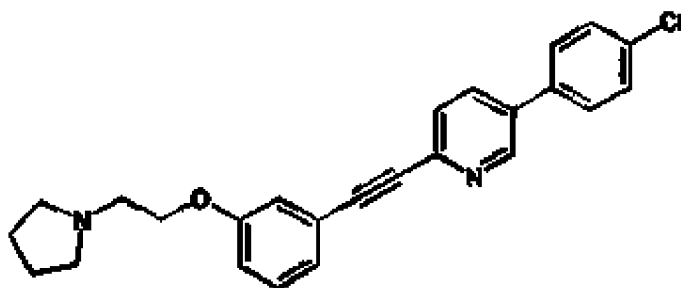
$C_{25}H_{22}Cl_2N_2O$ (M=437,373).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 437/439/441; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 437/439/441.

Час утримання при РХВТ: 4,91хв. (метод Б).

Приклад 3.11

5-(4-хлорфеніл)-2-[3-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин



3.11.а. 1-[2-(3-йодфенокси)етил]піролідин

Аналогічно до прикладу 3.1. д (використовуючи ацетонітрил замість ДМФ) з 1,06г (4,82ммоль) 3-йодфенолу й 820мг (4,82ммоль) гідрохлориду N-(2-хлоретил)піролідину одержують цільовий продукт.

Вихід: 1,20г (78,5% від теорії).

$C_{12}H_{16}INO$ (M=317,172).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 318; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 318.

Час утримання при РХВТ: 5,01хв. (метод А).

3.11.6. 5-(4-хлорфеніл)-2-[3-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики I з 1-[2-(3-йодфенокси)етил]піролідину (119мг, 0,37ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (80мг, 0,37ммоль).

Вихід: 14мг (9,3% від теорії).

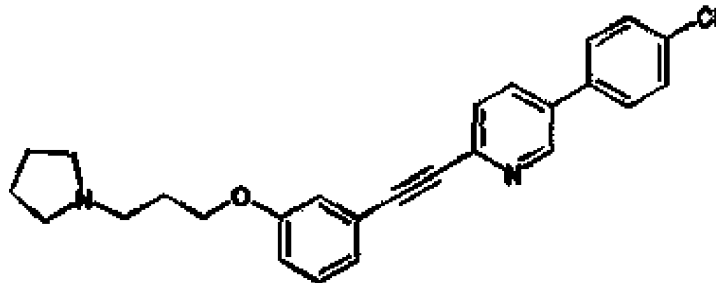
$C_{25}H_{23}ClNO$ (M=402,928).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 403/405; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 403/405.

Час утримання при РХВТ: 4,07хв. (метод А).

Приклад 3.12

5-(4-хлорфеніл)-2-[3-(3-піролідин-1-ілпропокси)фенілетиніл]піридин



3.12.а. 1-3-(3-йодфенокси)пропіл]піролідин

Аналогічно до прикладу 3.1. д (використовуючи ацетонітрил замість ДМФ) з 2,7г (12,2ммоль) 3-йодфенолу й 1,80мг (12,2ммоль) N-(3-хлорпропіл)піролідину одержують цільовий продукт.

Вихід: 3,60г (89,2% від теорії).

$C_{13}H_{18}INO$ ($M=331,199$).

Розр.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 332; виявл.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 332.

Час утримання при РХВТ: 5,42хв. (метод А).

3.12.б. 5-(4-хлорфеніл)-2-[3-(3-піролідин-1-ілпропокси)фенілетиніл]піридин

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики I з 1-[3-(3-йодфенокси)пропіл]піролідину (124мг, 0,37ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (80мг, 0,37ммоль).

Вихід: 54мг (34,6% від теорії).

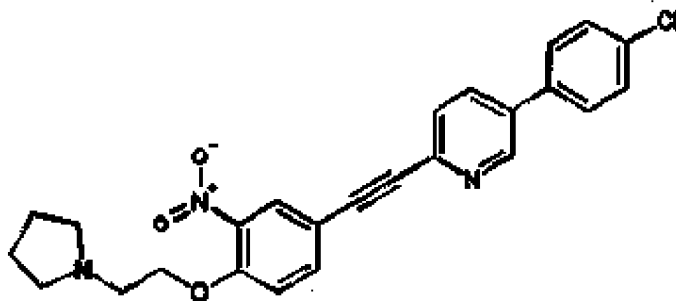
$C_{26}H_{25}ClN_2O$ ($M=416,955$).

Розр.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 416/418; виявл.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 416/418.

Час утримання при РХВТ: 4,99хв. (метод Б).

Приклад 3.13

5-(4-хлорфеніл)-2-[3-нітро-4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин



3.13.а. 1-[2-(4-бром-2-нітрофенокси)етил]піролідин

Аналогічно до прикладу 3.1. д (використовуючи ацетонітрил замість ДМФ) з 10,5г (48,2ммоль) 4-броми-3-нітрофенолу й 8,2мг (48,2ммоль) гідрохлориду N-(2-хлоретил)піролідину одержують цільовий продукт.

Вихід: 1,0г (6,6% від теорії).

$C_{12}H_{15}BrN_2O_3$ ($M=315,17$).

Розр.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 315/317; виявл.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 315/317.

Значення R_f : 0,30 (силікагель, ДХМ/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 9:1:0,1).

3.13.б. 1-[2-(4-йод-2-нітрофенокси)етил]піролідин

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики II з 1-[2-(4-бром-2-нітрофенокси)етил]піролідину (1,0г, 2,22ммоль).

Вихід: 600мг (74,6% від теорії).

$C_{12}H_{15}IN_2O_3$ ($M=362,17$).

Розр.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 363; виявл.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 363.

Значення R_f : 0,35 (силікагель, ДХМ/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 9:1:0,1).

3.13.в. 5-(4-хлорфеніл)-2-[3-нітро-4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики I з 1-[2-(4-йод-2-нітрофенокси)етил]піролідину (600мг, 1,66ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (363мг, 1,70ммоль).

Вихід: 100мг (13,1% від теорії).

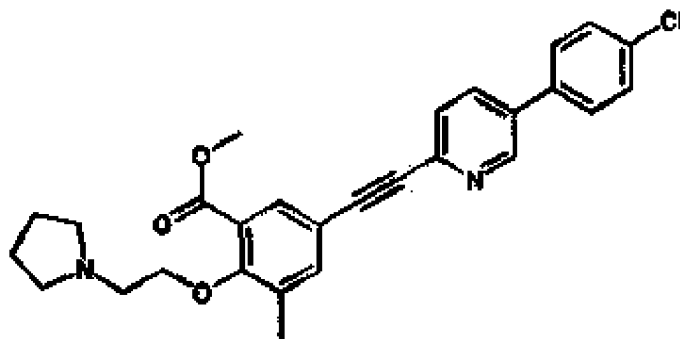
$C_{25}H_{22}ClN_3O_3$ ($M=447,93$).

Розр.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 448/450; виявл.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 448/450.

Значення R_f : 0,35 (силікагель, ДХМ/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 9:1:0,1).

Приклад 3.14

Метилловий ефір 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-3-метил-2-(2-піролідин-1-ілетокси)бензойної кислоти



3.14.а. 2-гідрокси-5-йод-3-метилбензойна кислота

До розчину 4,0г (24,1ммоль) метилового ефіру 2-гідрокси-3-метилбензойної кислоти, 3,6г (24,1ммоль) NaI й 0,96г (24,1ммоль) NaOH в 100мл MeOH при -5°C по краплях протягом 40хв. додають 14,9мл (24,1ммоль) розчину гіпохлориту натрію (10мас.% у воді). Далі реакційну суміш перемішують спочатку протягом 30хв. при -5°C, а потім протягом 5 днів при КТ. Після цього розчинник видаляють у вакуумі й залишок розчиняють в 80мл води й

50мл ДХМ. Органічну фазу після її насичення NaCl двічі екстрагують ДХМ. Об'єднані органічні екстракти фільтрують і розчинник видаляють у вакуумі.

Отриманий продукт без додаткового очищення використовують у наступній реакції.

Вихід: 7,25г (108% від теорії).

$C_8H_7IO_3$ (M=278,048).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 279; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 279.

Час утримання при РХВТ: 8,41хв. (метод А).

3.14.б. Метилловий ефір 2-гідрокси-5-йод-3-метилбензойної кислоти

Розчин 2,0г (7,19ммоль) 2-гідрокси-5-йод-3-метилбензойної кислоти в 5,0мл тіонілхлориду (69,0ммоль) перемішують протягом 20хв. при 80°C. Після цього тіонілхлорид видаляють у вакуумі, залишок змішують із 20мл MeOH і перемішують протягом 20хв. при КТ. При цьому продукт випадає в осад з реакційної суміші. Після цього MeOH видаляють у вакуумі до залишкового об'єму суміші, рівного 5мл, і залишок піддають вакуум-фільтрації. Отриманий продукт без додаткового очищення використовують у наступній реакції.

Вихід: 1,14г (54,3% від теорії).

$C_9H_9IO_3$ (M=292,075).

Розр.: молекулярний пік (M-H)⁻: 291; виявл.: молекулярний пік (M-H)⁻: 291.

Значення R_f: 0,96 (силікагель, EtOAc).

3.14.в. Метилловий ефір 5-йод-3-метил-2-(2-піролідин-1-ілетокси)бензойної кислоти

Аналогічно до прикладу 3.1.д з 1,1г (3,77ммоль) метилового ефіру 2-гідрокси-5-йод-3-метилбензойної кислоти й 641мг (3,77ммоль) гідрохлориду N-(2-хлоретил)піролідину одержують цільовий продукт.

Вихід: 347мг (23,7% від теорії).

$C_{15}H_{20}INO_3$ (M=389,236).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 390; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 390.

Час утримання при РХВТ: 6,20хв. (метод А).

3.14.р. Метилловий ефір 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-3-метил-2-(2-піролідин-1-ілетокси)бензойної кислоти

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики І з метилового ефіру 5-йод-3-метил-2-(2-піролідин-1-ілетокси)бензойної кислоти (150мг, 0,39ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (112мг, 0,53ммоль).

Вихід: 31мг (17,1% від теорії).

$C_{28}H_{27}ClN_2O_3$ (M=474,992).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 475/477; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 475/477.

Час утримання при РХВТ: 8,11хв. (метод А).

Приклад 3.15

5-(4-хлорфеніл)-2-[2-(2-піролідин-1-ілетокси)пірид-5-илетиніл]піридин

3.15.а. 5-бром-2-(2-піролідин-1-ілетокси)піридин

До розчину 0,76мл (6,14ммоль) N-(2-гідроксіетил)піролідину в 20мл ДМФ при КТ додають 280мг (7,00ммоль, 60%) NaH. Далі реакційний розчин перемішують протягом 45хв. при КТ і потім додають 1,35г (5,53ммоль) 2,5-дибромпіридину. Після цього розчин перемішують протягом 16год. при 70 °C і розчинник видаляють у вакуумі. Залишок розчиняють в 100мл EtOAc й 50мл води й органічну фазу екстрагують 40мл насиченого розчину NaCl. Органічну фазу сушать над Na₂SO₄ і розчинник видаляють у вакуумі. Надалі продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі (градієнтне елюювання зі зміною від Cys/EtOAc у співвідношенні 1:1 до EtOAc).

Вихід: 926мг (61,8% від теорії).

$C_{11}H_{15}BrN_2O$ (M=271,159).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 271/273; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 271/273.

Значення R_f: 0,05 (силікагель, Cys/EtOAc у співвідношенні 2:1).

3.15.б. 5-(4-хлорфеніл)-2-[2-(2-піролідин-1-ілетокси)пірид-5-илетиніл]піридин

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики І з 5-бром-2-(2-піролідин-1-ілетокси)піридину (90мг, 0,33ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (80мг, 0,37ммоль).

Вихід: 19мг (13,8% від теорії).

$C_{24}H_{22}ClN_3O$ (M=403,915).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 404/406; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 404/406.

Значення R_f: 0,38 (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 9:1:0,1).

Приклад 3.16

5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-(2-піролідин-1-ілетокси)піримідин

3.16.а. 5-бром-2-(2-піролідин-1-ілетокси)піримідин

До розчину 0,17мл (1,38ммоль) N-(2-гідроксіетил)піролідину в 10мл ТГФ при КТ додають 50мг (1,15ммоль, 60%) NaH. Далі реакційний розчин перемішують протягом 15хв. при КТ і потім додають 200мг (1,03ммоль) 5-бром-2-хлорпіримідину. Після цього розчин перемішують протягом 16год. при КТ. Далі додають 10мл води й водну фазу екстрагують 20мл EtOAc. Органічну фазу сушать над Na₂SO₄ і розчинник видаляють у вакуумі. Надалі продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі (ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 9:1:0,1).

Вихід: 200мг (71,1% від теорії).

$C_{10}H_{14}BrN_3O$ (M=272,147).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 272/274; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 272/274.

Значення R_f: 0,47 (силікагель, ДХМ/МеОН/НН₃ у співвідношенні 9:1:0,1).

3.16.6. 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-(2-піролідин-1-ілетокси)піримідин

До розчину 56мг (0,26ммоль) 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину й 71мг (0,26ммоль) 5-бром-2-(2-піролідин-1-ілетокси)піримідину в 3,0мл ДМФ в атмосфері аргону послідовно додають 0,11мл (0,79ммоль) триетиламіну, 7мг (0,01ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію й 1,3мг (0,01ммоль) CuI. Потім суміш протягом 20хв. перемішують у мікрохвильовій печі при 100°C і потужності випромінювання 300 Вт. Далі реакційний розчин розбавляють 10мл води й водну фазу екстрагують 20мл EtOAc. Органічну фазу екстрагують насиченим розчином NaCl і сушать над Na₂SO₄. Після цього розчинник видаляють у вакуумі й надалі продукт очищають колонковою хроматографією шляхом РХВТ-МС.

Вихід: 7мг (6,6% від теорії).

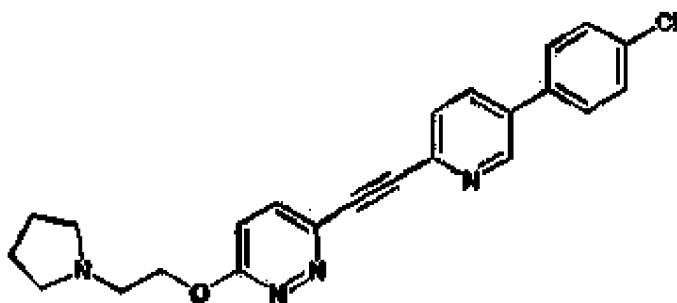
C₂₃H₂₁ClN₄O (M=404,903).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 405/407; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 405/407.

Значення R_f: 0,39 (силікагель, ДХМ/МеОН/НН₃ у співвідношенні 9:1:0,1).

Приклад 3.17

3-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-6-(2-піролідин-1-ілетокси)піридазин



3.17.а. 3-хлор-6-(2-піролідин-1-ілетокси)піридазин

До розчину 0,50мл (4,04ммоль) N-(2-гідроксіетил)піролідину в 50мл ТГФ при 0°C додають 175мг (4,01ммоль, 55%) NaH. Далі реакційний розчин перемішують протягом 60хв., нагріваючи його при цьому до КТ. Потім додають 500мг (3,26ммоль) 3,6-дихлорпіридазину. Після цього розчин перемішують протягом 5год. при КТ. Далі додають 50мл води й водну фазу екстрагують 100мл EtOAc. Органічну фазу однократно екстрагують насиченим розчином NaCl і сушать над Na₂SO₄. Після цього розчинник видаляють у вакуумі й надалі продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі (градієнтне елювання зі зміною від EtOAc до EtOAc/МеОН/НН₃ у співвідношенні 9:1:0,1).

Вихід: 652мг (87,9% від теорії).

C₁₀H₁₄ClN₃O (M=227,696).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 228/230; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 228/230.

Значення R_f: 0,45 (силікагель, EtOAc/МеОН/НН₃ у співвідношенні 9:1:0,1).

3.17.б. 3-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-6-(2-піролідин-1-ілетокси)піридазин

До розчину 57мг (0,27ммоль) 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину й 61мг (0,26ммоль) 3-хлор-6-(2-піролідин-1-ілетокси)піридазину в 3,0мл ДМФ в атмосфері аргону послідовно додають 0,11мл (0,79ммоль) триетиламіну, 4мг (0,01ммоль) хлор(ди-2-норборнілфосфіно)(2'-диметиламіно-1-1'-біфеніл-2-іл)паладію (II) і 1,2мг (0,01ммоль) CuI. Після цього суміш протягом 20хв. перемішують у мікрохвильовій печі при 100°C і потужності випромінювання 300Вт. Далі реакційний розчин розбавляють 10мл води й водну фазу екстрагують 20мл EtOAc. Органічну фазу екстрагують насиченим розчином NaCl і сушать над Na₂SO₄. Після цього розчинник видаляють у вакуумі й надалі продукт очищають колонковою хроматографією шляхом РХВТ-МС.

Вихід: 3мг (2,9% від теорії).

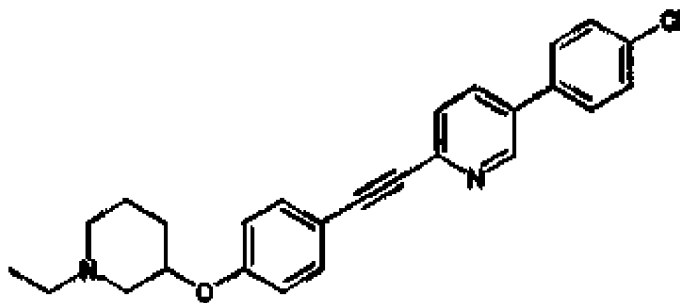
C₂₃H₂₁ClN₄O (M=404,903).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 405/407; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 405/407.

Час утримання при РХВТ: 6,39хв. (метод А).

Приклад 3.18

5-(4-хлорфеніл)-2-[4-(1-етилпіперидин-3-ілокси)фенілетиніл]піридин



3.18.а. 3-(4-бромфенокси)-1-етилпіперидин

До розчину 289мг (1,00ммоль) 1-бром-4-йодбензолу й 0,27мл (2,00ммоль) N-етил-3-гідроксіпіперидину в 1,0мл толуолу додають 652мг (2,00ммоль) карбонату цезію, 36мг (0,20ммоль) 1,10-фенантроліну й 19мг (0,10ммоль) CuI. Далі реакційну суміш перемішують протягом 36год. при 110 °С і потім змішують із 10мл води й 10мл EtOAc. Після фільтрації водну фазу екстрагують 10мл EtOAc, об'єднані органічні екстракти промивають насиченим розчином NaCl і сушать над Na₂SO₄. Після цього розчинник видаляють у вакуумі й надалі продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc).

Вихід: 100мг (35,2% від теорії).

C₁₃H₁₈BrNO (M=284,199).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 284/286; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 284/286.

Значення R_f: 0,50 (силікагель, EtOAc).

3.18.б. 5-(4-хлорфеніл)-2-[4-(1-етилпіперидин-3-ілокси)фенілетиніл]піридин

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики І з 3-(4-бромфенокси)-1-етилпіперидину (90мг, 0,32ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (68мг, 0,32ммоль).

Вихід: 24мг (18,1% від теорії).

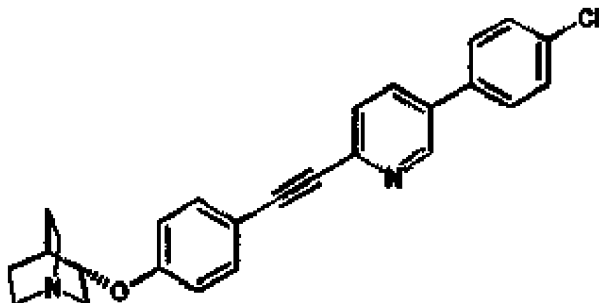
C₂₆H₂₅ClN₂O (M=416,955).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 417/419; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 417/419.

Значення R_f: 0,69 (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 9:1:0,1).

Приклад 3.19

(S)-3-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси}-1-азабіцикло[2.2.2]октан



3.19. а. (S)-3-(4-бромфенокси)-1-азабіцикло[2.2.2]октан

Аналогічно до прикладу 3.18. аз 577мг (2,00ммоль) 1-бром-4-йодбензолу й 254мг (2,00ммоль) (S)-(+)-3-гідроксіхінуклідину одержують цільовий продукт.

Вихід: 170мг (30,1% від теорії).

C₁₃H₁₆BrNO (M=282,183).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 282/284; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 282/284.

Значення R_f: 0,28 (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 9:1:0,1).

3.19. б. (S)-3-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси}-1-азабіцикло[2.2.2]октан

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики І з (S)-3-(4-бромфенокси)-1-азабіцикло[2.2.2]октани (170мг, 0,62ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (100мг, 0,47ммоль).

Вихід: 3,4мг (1,8% від теорії).

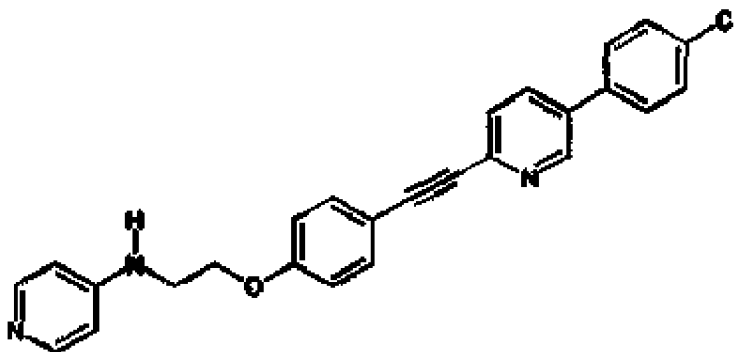
C₂₆H₂₃ClN₂O (M=414,939).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 415/417; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 415/417.

Значення R_f: 0,11 (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 9:1:0,1).

Приклад 3.20

(2-(4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси)етил)піридин-4-іламін



3.20.а. трет-Бутиловий ефір піридин-4-іл-[2-(тетрагідропіран-2-ілоксніетилкарбамінової кислоти

До розчину 1,50г (7,72ммоль) трет-бутилового ефіру піридин-4-іл-карбамінової кислоти в 80мл ДМФ при 0°C додають 309мг (7,72ммоль, 60%) NaN. Після цього реакційну суміш перемішують протягом 1год., нагріваючи її при цьому до КТ. Після цього протягом 10хв. додають 2,09г (10,00ммоль) 2-(2-брометокси)тетрагідро-2H-пірану в 20мл ДМФ. Далі реакційну суміш перемішують протягом 16год. при КТ і потім змішують із 50мл води й 100мл EtOAc. Органічну фазу сушать над Na₂SO₄ і розчинник видаляють у вакуумі. Надалі продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі (Cyc/EtOAc у співвідношенні 7:3).

Вихід: 1,08г (43,4% від теорії).

C₁₇H₂₆BrN₂O₄ (M=322,408).

Значення R_f: 0,25 (силікагель, EtOAc/Cyc у співвідношенні 8:2).

3.20.б. 2-(піридин-4-іламіно)етанол

До розчину 1,08г (3,35ммоль) трет-бутилового ефіру піридин-4-іл-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)етил]карбамінової кислоти в ДХМ при 0°C додають трифтороцтову кислоту, нагрівають до КТ і перемішують протягом 16год. Далі реакційну суміш охолоджують до 0 °C і підлюговують насиченим розчином K₂CO₃. Водну фазу екстрагують 50мл EtOAc, органічну фазу сушать над Na₂SO₄ і розчинник видаляють у вакуумі. Надалі продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 9:1:0,1).

Вихід: 120мг (25,9% від теорії).

C₇H₁₀N₂O (M= 138,171).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 139; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 139.

Значення R_f: 0,18 (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 9:1:0,1).

3.20.в. [2-(4-бромфенокси)етил]піридин-4-іламін

Аналогічно до прикладу 3.18.а з 251мг (0,87ммоль) 1-бром-4-йодбензолу й 120мг (0,86ммоль) 2-(піридин-4-іламіно)етанолу одержують цільовий продукт.

Вихід: 90мг (35,4% від теорії).

C₁₃H₁₃BrN₂O (M=293,165).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 293/295; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 293/295.

Значення R_f: 0,50 (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 9:1:0,1).

3.20.г. [2-(4-йодфенокси)етил]піридин-4-іламін

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики II з [2-(4-бромфенокси)етил]піридин-4-іламіну (90мг, 0,31ммоль).

Вихід: 95мг (91,0% від теорії).

C₁₃H₁₃IN₂O (M=340,166).

Час утримання при РХВТ: 5,86хв. (метод А).

3.20.д. (2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси}етил)піридин-4-іламін

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики I з [2-(4-йодфенокси)етил]піридин-4-іламіну (95мг, 0,28ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (70мг, 0,33ммоль).

Вихід: 30мг (25,2% від теорії).

C₂₆H₂₀ClN₃O (M=425,922).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 426/428; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 426/428.

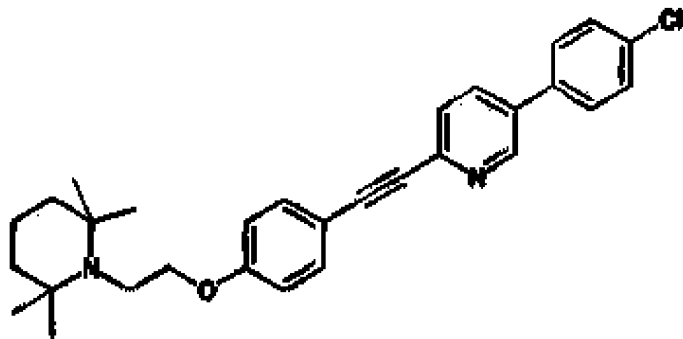
Значення R_f: 0,38 (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 9:1:0,1).

Приклад 3.21

5-(4-хлорфеніл)-2-{4-[2-(2,2,6,6-тетраметилпiperидин-1-іл)стокси]фенілетиніл}піридин

5

10



3.21.а. 1-[2-(4-йодфенокси)етил]-2,2,6,6-тетраметилпіперидин

Аналогічно до прикладу 3.1.д з 500мг (2,27ммоль) 4-йодфенолу й 500мг (2,08ммоль) 1-(2-хлоретил)-2,2,6,6-тетраметилпіперидину одержують цільовий продукт.

Вихід: 673мг (83,5% від теорії).

$C_{17}H_{26}INO$ ($M=387,307$).

Розр.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 388; виявл.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 388.

Значення R_f : 0,79 (силікагель, $Cyc/EtOAc$ у співвідношенні 4:1).

3.21.б. 5-(4-хлорфеніл)-2-[4-[2-(2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-іл)етокси]фенілетиніл]піридин

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики і 3 1-[2-(4-йодфенокси)етил]-2,2,6,6-тетраметилпіперидину (260мг, 0,67ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (155мг, 0,73ммоль).

Вихід: 31мг (9,8% від теорії).

$C_{30}H_{33}ClN_2O$ ($M=473,063$).

Розр.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 473/475; виявл.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 473/475.

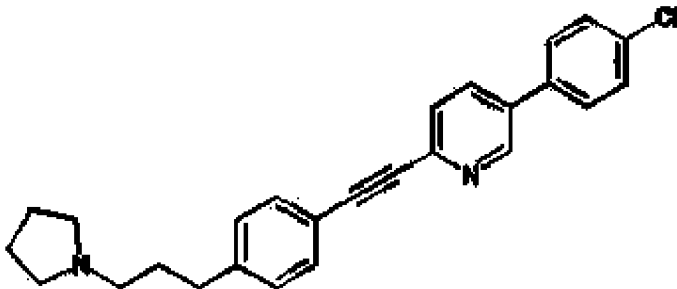
Значення R_f : 0,21 (силікагель, $Cyc/EtOAc$ у співвідношенні 3:1).

Приклад 3.22

5-(4-хлорфеніл)-2-[4-(3-піролідин-1-ілпропіл)фенілетиніл]піридин

35

40



3.22.а. 3-(4-бромфеніл)пропіоновий альдегід

До розчину 5,0г (17,32ммоль) 4-бромйодбензолу й 3,0мл (43,67ммоль) алілового спирту в 30мл ДМФ додають 210мг (0,86ммоль) $Pd(OAc)_2$, 5,23г (17,32ммоль) тетра-н-бутиламонійхлориду й 3,6г $NaHCO_3$. Далі реакційний розчин перемішують протягом 2год. при 60°C і розбавляють 50мл води. Водну фазу екстрагують 50мл $EtOAc$ й об'єднані органічні екстракти промивають 50мл насиченого розчину $NaCl$. Органічну фазу сушать над Na_2SO_4 і розчинник видаляють у вакуумі. Надалі продукт очищують колонковою хроматографією на силікагелі ($Cyc/EtOAc$ у співвідношенні 3:1).

Вихід: 2,48г (67,2% від теорії).

C_9H_9BrO ($M=213,075$).

Розр.: молекулярний пік ($M-H$)⁻: 211/213; виявл.: молекулярний пік ($M-H$)⁻: 211/213.

Значення R_f : 0,43 (силікагель, $Cyc/EtOAc$ у співвідношенні 4:1).

3.22.б. 1-[3-(4-бромфеніл)пропіл]піролідин

Значення рН розчину 1,03г (4,82ммоль) 3-(4-бромфеніл)пропіонового альдегіду й 0,41мл (4,82ммоль) піролідину в 50мл $MeOH$ встановлюють на р 4-5 за допомогою льодяної оцтової кислоти. Потім порціями додають 400мг (6,05ммоль) $NaBH_3CN$ і реакційну суміш перемішують протягом 3 днів при КТ. Далі реакційний розчин розбавляють 30мл води й водну фазу екстрагують 50мл $EtOAc$. Органічну фазу сушать над Na_2SO_4 і розчинник видаляють у вакуумі. Надалі продукт очищують колонковою хроматографією на силікагелі ($EtOAc/MeOH/NH_3$ у співвідношенні 9:1:0,1).

Вихід: 1,06г (82,1% від теорії).

$C_{13}H_{18}BrN$ ($M=268,199$).

Розр.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 268/270; виявл.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 268/270.

Значення R_f : 0,50 (силікагель, $EtOAc/MeOH/NH_3$ у співвідношенні 9:1:0,1).

3.22.в. 5-(4-хлорфеніл)-2-[4-(3-піролідин-1-ілпропіл)фенілетиніл]піридин

Аналогічно до прикладу 3.16.б (використовуючи $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ замість тетракис(трифенілфосфін)паладію) з

72мг (0,27ммоль) 1-[3-(4-бромфеніл)пропіл]піролідину й 57мг (0,27ммоль) 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину одержують цільовий продукт.

Вихід: 10мг (9,6% від теорії).

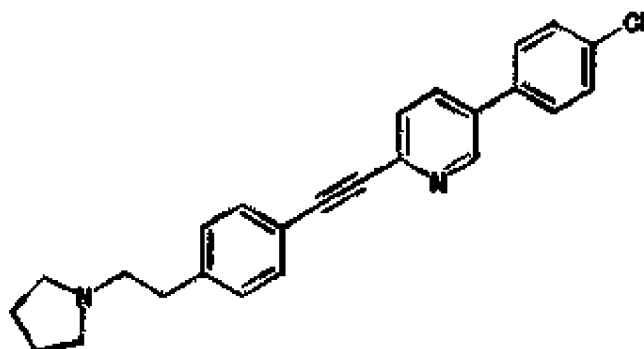
$C_{26}H_{25}ClN_2$ (M=400,956).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 401/403; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 401/403.

Час утримання при РХВТ: 6,94хв. (метод А).

Приклад 3.23

5-(4-хлорфеніл)-2-[4-(2-піролідин-1-ілетил)фенілетиніл]піридин



3.23.а. 1-[2-(4-бромфеніл)етил]піролідин

До розчину 1,0г (4,23ммоль) гідрохлориду 4-бромфенетиламіну, 1,8г (13,0ммоль) K_2CO_3 й 200мг (1,20ммоль) KI в 100мл ацетонітрилу при 75°C повільно додають 0,51мл (4,23ммоль) 1,4-дибромбутану в 20мл ацетонітрилу й реакційну суміш перемішують протягом наступних 4год. при 75 °C. Далі реакційний розчин розбавляють 100мл води й водну фазу екстрагують 100мл EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивають насиченим розчином NaCl, органічну фазу сушать над Na_2SO_4 і розчинник видаляють у вакуумі. Надалі продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 9:1:0,1).

Вихід: 540мг (50,2% від теорії).

$C_{12}H_{16}BrN$ (M=254,172).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 254/256; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 254/256.

Значення R_f : 0,54 (силікагель, EtOAc/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 9:1:0,1).

3.23.б. 5-(4-хлорфеніл)-2-[4-(2-піролідин-1-ілетил)фенілетиніл]піридин

Аналогічно до прикладу 3.16.б з 60мг (0,23ммоль) 1-[2-(4-бромфеніл)етил]піролідину й 50мг (0,23ммоль) 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину одержують цільовий продукт.

Вихід: 8мг (8,7% від теорії).

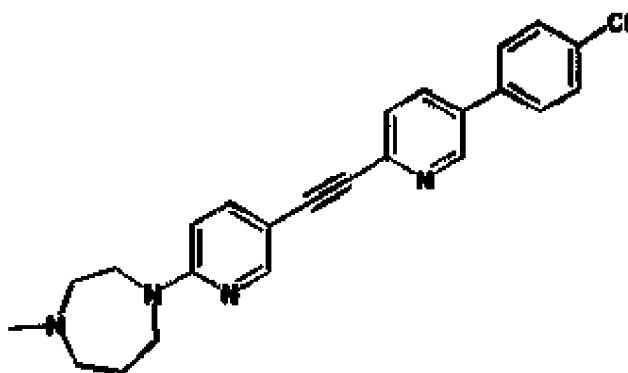
$C_{25}H_{23}ClN_2$ (M=386,928).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 387/389; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 387/389.

Час утримання при РХВТ: 6,45хв. (метод А).

Приклад 3.24

1-(5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]піридин-2-іл)-4-метил-[1,4]діазепан



3.24.а. 1-(5-бромпіридин-2-іл)-4-метил-[1,4]діазепан

1,5г (5,29ммоль) 5-бром-2-йодбензолу й 1,5мл (11,7ммоль) 1-метилгомопіперазину нагрівають до 170 °C і витримують при цій температурі протягом 1,5год. Після охолодження реакційної суміші додають 40мл напівнасиченого розчину $NaHCO_3$ й 100мл EtOAc. Органічну фазу сушать над Na_2SO_4 і розчинник видаляють у вакуумі. Надалі продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 85:15:1).

Вихід: 1,10г (77,1% від теорії).

$C_{11}H_{16}BrN_3$ (M=270,174).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 270/272; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 270/272.

Значення R_f: 0,57 (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 8:2:0,2).

3.24.б. 1-(5-йодпіридин-2-іл)-4-метил-[1,4]діазепан

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики II з 1-(5-бромпіридин-2-іл)-4-метил-[1,4]діазепану (472мг, 1,75ммоля).

Вихід: 546мг (98,5% від теорії).

C₁₁H₁₆IN₃ (M=317,175).

Час утримання при РХВТ: 4,56хв. (метод А).

3.24.в. 1-{5-[5-(4-хлорфеніл)тридин-2-ілетиніл]піридин-2-іл}-4-метил-[1,4]діазепан

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики I з 1-(5-йодпіридин-2-іл)-4-метил-[1,4]діазепану (237мг, 0,75ммоля) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (161мг, 0,75ммоля).

Вихід: 54мг (17,9% від теорії).

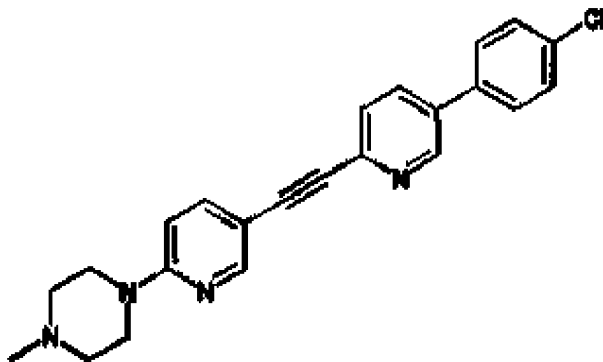
C₂₄H₂₃ClN₄ (M=402,931).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 403/405; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 403/405.

Час утримання при РХВТ: 6,79хв. (метод А).

Приклад 3.25

1-{5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]піридин-2-іл}-4-метилпіперазин



3.25.а. 1-(5-бромпіридин-2-іл)-4-метилпіперазин

Аналогічно до прикладу 3.24.а з 1,5г (5,28ммоля) 5-бром-2-йодпіридину й 1,3мл (11,7ммоля)

N-метилпіперазину одержують цільовий продукт.

Вихід: 1,15г (85,1% від теорії).

C₁₀H₁₄BrN₃ (M=256,147).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 256/258; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 256/258.

Значення R_f: 0,50 (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 9:1:0,1).

3.25.б. 1-(5-йодпіридин-2-іл)-4-метилпіперазин

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики II з 1-(5-бромпіридин-2-іл)-4-метилпіперазину (500мг, 1,95ммоля).

Вихід: 532мг (89,9% від теорії).

C₁₀H₁₄IN₃ (M=303,148).

Час утримання при РХВТ: 4,59хв. (метод А).

3.25.в. 1-{5-[5-(4-хлорфеніл)тридин-2-ілетиніл]піридин-2-іл}-4-метилпіперазин

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики I з 1-(5-йодпіридин-2-іл)-4-метилпіперазину (235мг, 0,78ммоля) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (167мг, 0,78ммоля).

Вихід: 15мг (5,0% від теорії).

C₂₃H₂₁ClN₄ (M=388,904).

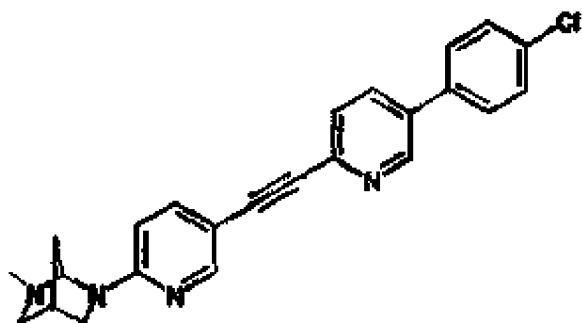
Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 389/391; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 389/391.

Час утримання при РХВТ: 6,79хв. (метод А).

Приклад 3.26

(1S,4S)-2-{5-[5-(4-хлорфеніл)тридин-2-ілетиніл]піридин-2-іл}-6-метил-2,6-діазабіцикло[2.2.1]гептан

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



3.26.а. (1S,4S)-2-(5-бромпіридин-2-іл)-6-метил-2,6-діазабіцикло[2.2.1]гептан
Розчин 300мг (1,10ммоль) дигідроброміду (1S,4S)-метил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептани, 0,75мл (4,40ммоль) етилдіізопропіламіну й 270мг (1,11ммоль) 2,5-дибромпіридину в 1,5мл н-бутанолу перемішують протягом 18год. при 115°C. Після цього розчинник видаляють у вакуумі, залишок змішують із 10мл EtOAc і підкисляють 1-молярної HCl. Водну фазу двічі підлюговують 2-молярним розчином K_2CO_3 й екстрагують 30мл EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушать над Na_2SO_4 і розчинник видаляють у вакуумі.

Вихід: 70мг (23,8% від теорії).

$C_{22}H_{14}BrN_3$ (M=268,158).

Час утримання при РХВТ: 4,07хв. (метод А).

Значення R_f : 0,05 (силікагель, EtOAc/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 9:1:0,1).

3.26.б. (1S,4S)-2-(5-йодпіридин-2-іл)-6-метил-2,6-діазабіцикло[2.2.1]гептан
Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики II 3 (1S,4S)-2-(5-бромпіридин-2-іл)-6-метил-2,6-діазабіцикло[2.2.1]гептану (70мг, 0,26ммоль).

Вихід: 45мг (54,7% від теорії).

$C_{11}H_{14}IN_3$ (M=315,159).

Час утримання при РХВТ: 4,18хв. (метод А).

Значення R_f : 0,06 (силікагель, EtOAc/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 9:1:0,1).

3.26.в. (1S,4S)-2-{5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]піридин-2-іл}-6-метил-2,6-діазабіцикло[2.2.1]гептан
Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики I 3 (1S,4S)-2-(5-йодпіридин-2-іл)-6-метил-2,6-діазабіцикло[2.2.1]гептану (45мг, 0,14ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (51мг, 0,24ммоль).

Вихід: 6мг (10,3% від теорії).

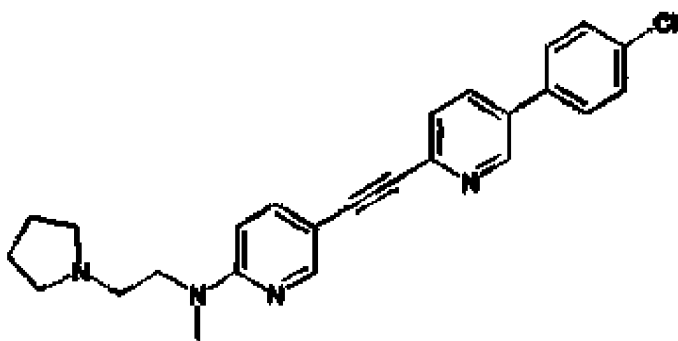
$C_{24}H_{21}ClN_4$ (M=400,915).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 401/403; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 401/403.

Час утримання при РХВТ: 6,44хв. (метод А).

Приклад 3.27

{5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]піридин-2-іл}метил-(2-піролідин-1-ілетил)амін



3.27.а. (5-бромпіридин-2-іл)метил-(2-піролідин-1-ілетил)амін
Аналогічно до прикладу 3.24.а (тривалість реакції 2,5год.) з 11,5г (40,5ммоль) 5-бром-2-йодпіридину й 6,3мл (11,7ммоль) метил(2-піролідин-1-ілетил)аміну одержують цільовий продукт.

Вихід: 4,0г (34,8% від теорії).

$C_{12}H_{18}BrN_3$ (M=284,201).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 284/286; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 284/286.

Значення R_f : 0,37 (силікагель, ДХМ/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 9:1:0,1).

Час утримання при РХВТ: 5,09хв. (метод А).

3.27.б. (5-йодпіридин-2-іл)метил-(2-піролідин-1-ілетил)амін
Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики II 3 (5-бромпіридин-2-іл)метил-(2-піролідин-1-ілетил)аміну (1,1г, 3,87ммоль).

Вихід: 1,0г (81,1% від теорії).

$C_{12}H_{18}IN_3$ (M=331,202).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 332; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 332.

Час утримання при РХВТ: 5,19хв. (метод А).

3.27.в {5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]піридин-2-іл}метил-(2-піролідин-1-ілетил)амін

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики I з [5-йодпіридин-2-іл]метил-(2-піролідин-1-ілетил)аміну (100мг, 0,30ммоля) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (65мг, 0,30ммоля).

Вихід: 43мг (34,2% від теорії).

$C_{25}H_{25}ClN_4$ (M=416,958).

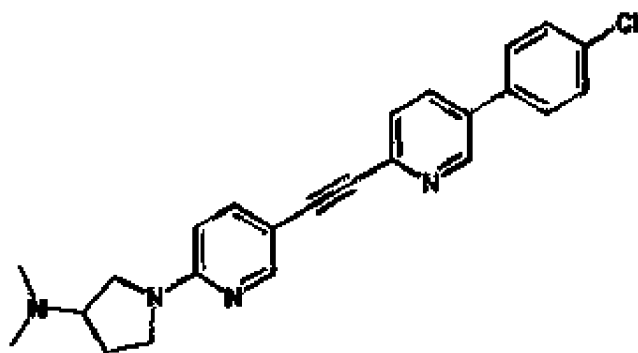
Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 417/419; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 417/419.

Значення R_f: 0,25 (алокс, Сус/ЕtОAc у співвідношенні 2:1).

Час утримання при РХВТ: 7,57хв. (метод А).

Приклад 3.28

(1-{5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]піридин-2-іл}піролідин-3-іл)диметиламін



3.28.а. [1-(5-бромпіридин-2-іл)піролідин-3-іл]диметиламін

Розчин 215мг (0,88ммоля) 2,5-дибромбензолу, 100мг (0,88ммоля) 3-(диметиламіно)піролідину й 0,60мл (3,51ммоля) етилдіізопропіламіну в 0,5мл н-бутанолу протягом 30хв. перемішують у мікрохвильовій печі при 150°С. Після цього розчинник видаляють у вакуумі й залишок розчиняють в 20мл EtOAc й 10мл води. Водну фазу підкисляють 1-молярної HCl. Фази розділяють, після чого водну фазу підлугують 2-молярним розчином Na₂CO₃ й екстрагують 40мл EtOAc. Органічну фазу сушать над Na₂SO₄ і розчинник видаляють у вакуумі.

Вихід: 179мг (75,6% від теорії).

$C_{11}H_{16}BrN_3$ (M=270,174).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 270/272; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 270/272.

Значення R_f: 0,30 (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 9:1:0,1).

3.28.б. [1-(5-йодпіридин-2-іл)піролідин-3-іл]диметиламін

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики II з [1-(5-бромпіридин-2-іл)піролідин-3-іл]диметиламіну (160мг, 0,59ммоля).

Вихід: 168мг (89,5% від теорії).

$C_{11}H_{16}IN_3$ (M=317,175).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 318; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 318.

Час утримання при РХВТ: 3,56хв. (метод А).

3.28.в. (1-{5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]піридин-2-іл}піролідин-3-іл)диметиламін

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики I з [1-(5-йодпіридин-2-іл)піролідин-3-іл]диметиламіну (160мг, 0,50ммоля) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (108мг, 0,50ммоля).

Вихід: 8мг (3,9% від теорії).

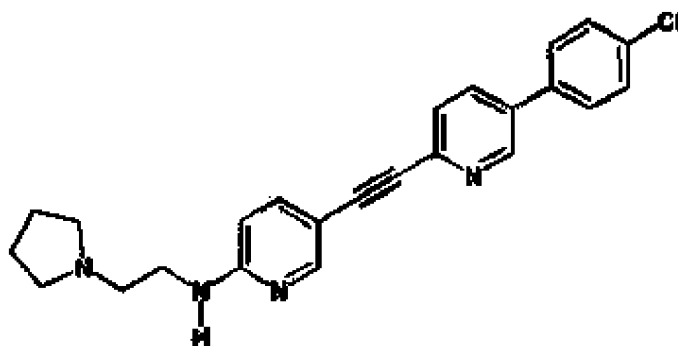
$C_{24}H_{23}ClN_4$ (M=402,931).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 403/405; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 403/405.

Час утримання при РХВТ: 6,37хв. (метод А).

Приклад 3.29

{5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]піридин-2-іл}-(2-піролідин-1-ілетил)амін



3.29.a. (5-бромпіридин-2-іл)-(2-піролідин-1-ілетил)амін

До розчину 1,5г (6,33ммоль) 2,5-дибромпіридину й 0,98мл (7,60ммоль) 1-(2-аміноетил)піролідину в 60мл толуолу послідовно додають 13,8г (100,0ммоль) K_2CO_3 , 79мг (0,12ммоль) 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу й 28мг (0,12ммоль) $Pd(OAc)_2$. Далі реакційну суміш протягом 40год. кип'ятять зі зворотним холодильником. Після цього розчинник видаляють у вакуумі й залишок розчиняють в 150мл EtOAc й 100мл води. Органічну фазу сушать над Na_2SO_4 і розчинник видаляють у вакуумі. Продукт очищують колонковою хроматографією на силікагелі (градієнтне елювання сумішшю EtOAc/MeOH/ NH_3 зі зміною співвідношення від 19:1:0,1 до 9:1:0,1).

Вихід: 145мг (8,5% від теорії).

$C_{11}H_{16}BrN_3$ (M=270,174).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 270/272; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 270/272.

Значення R_f : 0,05 (силікагель, EtOAc/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 9:1:0,1).

3.29.b. {5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]піридин-2-іл}-2-піролідин-1-ілетил)амін

Аналогічно до прикладу 3.16.6 з 90мг (0,33ммоль) (5-бромпіридин-2-іл)-(2-піролідин-1-ілетил)аміну й 88мг (0,41ммоль) 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину одержують цільовий продукт.

Вихід: 4мг (5,8% від теорії).

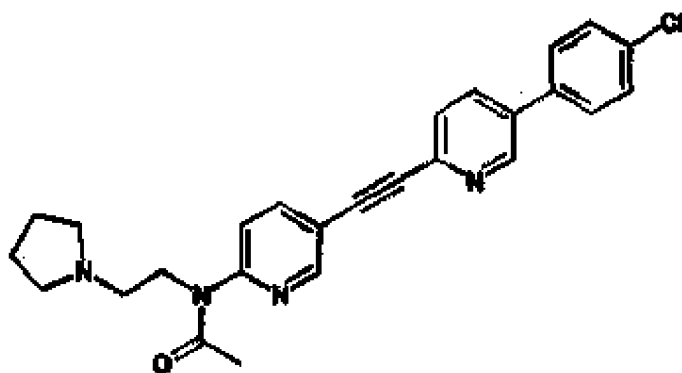
$C_{24}H_{23}ClN_4$ (M=402,931).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 403/405; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 403/405.

Час утримання при РХВТ: 6,71хв. (метод А).

Приклад 3.30

N-{5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]піридин-2-іл}-N-(2-піролідин-1-ілетил)ацетамід



До розчину 89мг (0,22ммоль) {5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]піридин-2-іл}-(2-піролідин-1-ілетил)аміну в 2мл ДХМ додають 45мкл (0,48ммоль) оцтового ангідриду. Далі реакційний розчин перемішують протягом 16год. при КТ. Після цього розчинник видаляють у вакуумі й надалі продукт очищують за допомогою РХВТ-МС.

Вихід: 62мг (63,0% від теорії).

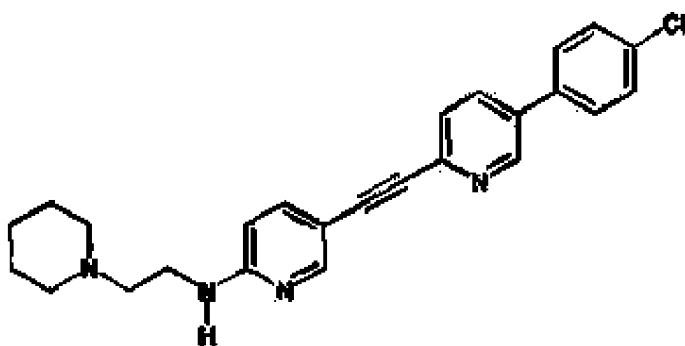
$C_{26}H_{25}ClN_4O$ (M=444,968).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 445/447; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 445/447.

Значення R_f : 0,38 (алокс, Сус/EtOAc у співвідношенні 1:1).

Приклад 3.31

{5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]піридин-2-іл}-(2-піперидин-1-ілетил)амін



3.31.a. (5-бромпіридин-2-іл)-(2-піперидин-1-ілетил)амін

800мг (3,38ммоль) 2,5-дибромбензолу й 1,0г (7,80ммоль) N-(2-аміноетил)піперидину нагрівають до 170 °С і витримують при цій температурі протягом 45хв. Після охолодження реакційної суміші додають 80мл EtOAc і фільтрують. Фільтрат двічі промивають насиченим розчином NaHCO_3 порціями по 40мл і сушать над MgSO_4 . Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають хроматографією (силікагель, EtOAc/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 85:15:2).

Вихід: 720мг (75,0% від теорії).

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{BrN}_3$ (M=284,201).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 284/286; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 284/286.

Значення R_f : 0,30 (силікагель, EtOAc/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 9:1:0,1).

3.31.б. (5-йодпіридин-2-іл)-(2-піперидин-1-ілетил)амін

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики II з (5-бромпіридин-2-іл)-(2-піперидин-1-ілетил)аміну (720мг, 2,53ммоль).

Вихід: 750мг (89,4% від теорії).

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{IN}_3$ (M=331,202).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 332; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 332.

Час утримання при РХВТ: 4,32хв. (метод А).

3.31.в. {5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]піридин-2-іл}-(2-піперидин-1-ілетил)амін

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики I з (5-йодпіридин-2-іл)-(2-піперидин-1-ілетил)аміну (397мг, 1,20ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (256мг, 1,20ммоль).

Вихід: 230мг (46,0% від теорії).

$\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClN}_4$ (M=416,958).

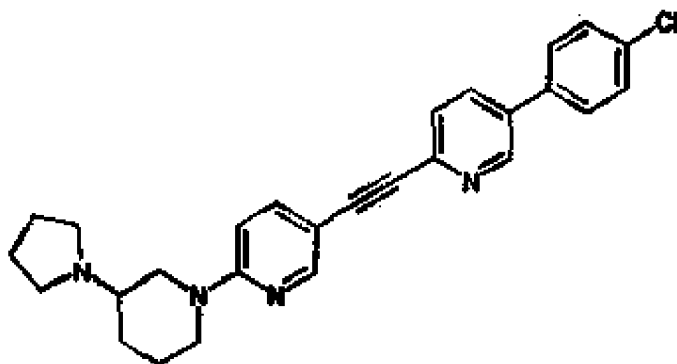
Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 417/419; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 417/419.

Значення R_f : 0,55 (силікагель, EtOAc/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 9:1:0,1).

Час утримання при РХВТ: 7,26хв. (метод А).

Приклад 3.32

5'-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-3-піролідин-1-іл-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл



3.32.a. 5'-бром-3-піролідин-1-іл-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл

Аналогічно до прикладу 3.31.a (тривалість реакції 35хв. при 160°С) з 2,37г (10,0ммоль) 2,5-дибромпіридину й 1,6г (10,4ммоль) 3-піролідин-1-ілпіперидину одержують цільовий продукт.

Вихід: 700мг (21,8% від теорії).

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BrN}_3$ (M=310,240).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 310/312; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 310/312.

Час утримання при РХВТ: 5,06хв. (метод Б).

3.32.б. 5'-йод-3-піролідин-1-іл-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл

1'-(5-йодпіридин-2-іл)-[1,3']біпіролідинілу (172мг, 0,50ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (107мг, 0,50ммоль).

Вихід: 65мг (30,3% від теорії).

$C_{26}H_{25}ClN_4$ (M=428,969).

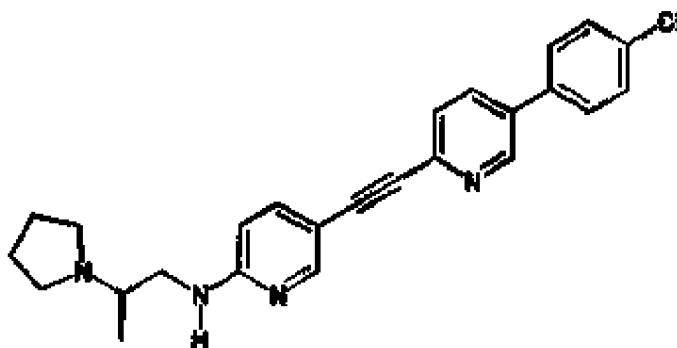
Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 429/431; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 429/431.

Значення R_f: 0,50 (силикагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 9:1:0,1).

Час утримання при РХВТ: 6,71хв. (метод А).

Приклад 3.34

{5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]піридин-2-іл}-(2-піролідин-1-ілпропіл)амін



3.34.а. N-(5-бромпіридин-2-іл)-2-хлорпропіонамід

До розчину 3,46г (20,0ммоль) 2-аміно-5-бромпіридину й 6,12мл (44,0ммоль) триетиламіну в 80мл ДХМ при 0°С по краплях додають 2,14мл (22,0ммоль) хлорангідриду 2-хлорпропіонової кислоти в 5мл ДХМ. Після цього видаляють льодяну баню й реакційний розчин перемішують протягом наступних 1,5год. при КТ. Потім знову додають 0,40мл (4,12ммоль) хлорангідриду 2-хлорпропіонової кислоти й розчин перемішують ще протягом години при КТ. Далі реакційну суміш змішують із 80мл води, однократно промивають 80мл насиченого розчину NaCl і сушать над MgSO₄. Після цього розчинник видаляють у вакуумі, залишок розтирають із невеликою кількістю EtOAc, піддають вакуум-фільтрації й сушать.

Вихід: 3,50г (66,4% від теорії).

$C_8H_8BrClN_2O$ (M=263,523).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 263/265/267; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 263/265/267.

Значення R_f: 0,85 (силикагель, ПЕ/EtOAc у співвідношенні 6:4).

3.34.б. N-(5-бромпіридин-2-іл)-2-піролідин-1-ілпропіонамід

До розчину 3,5г (13,3ммоль) N-(5-бромпіридин-2-іл)-2-хлорпропіонамиду в 50мл ДМФ послідовно додають 4,01г (29,0ммоль) K₂CO₃ й 1,19мл (14,5ммоль) піролідину. Далі реакційну суміш перемішують протягом 3 днів при КТ і потім змішують із 150мл води. Водну фазу двічі екстрагують EtOAc й органічну фазу сушать над MgSO₄. Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають хроматографією (силикагель, градієнтне елювання зі зміною від ПЕ/EtOAc у співвідношенні 4:6 до EtOAc).

Вихід: 1,80г (45,4% від теорії).

$C_{12}H_{16}BrN_3O_3$ (M=298,185).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 298/300; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 298/300.

Час утримання при РХВТ: 4,21хв. (метод А).

3.34.в. (5-бромпіридин-2-іл)-(2-піролідин-1-ілпропіл)амін

До охолодженого до 0°С розчину 1,8г (6,04ммоль) N-(5-бромпіридин-2-іл)-2-піролідин-1-ілпропіонамиду в 30мл ТГФ в атмосфері азоту додають 6,00мл (6,00ммоль) 1-молярного розчину алюмогідриду літію в ТГФ таким чином, щоб внутрішня температура не перевищувала 4°С. Далі реакційний розчин перемішують протягом наступних 20хв. при 0°С. Потім обережно додають EtOAc й алюмінієвий комплекс розкладають додаванням 0,2мл води, потім 0,2мл 15%-ного розчину їдкого натрію й на завершення 0,6мл води. Осад, який утворився, відокремлюють вакуум-фільтрацією й фільтрат розбавляють 50мл EtOAc. Органічну фазу промивають 30мл насиченого розчину NaHCO₃ і сушать над MgSO₄. Після цього розчинник видаляють у вакуумі й надалі продукт очищають колонковою хроматографією на силикагелі (EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 9:1:0,1).

Вихід: 700мг (40,8% від теорії).

$C_{12}H_{16}BrN_3$ (M=284,201).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 284/286; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 284/286.

Значення R_f: 0,32 (силикагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 9:1:0,1).

Час утримання при РХВТ: 4,63хв. (метод А).

3.34.р. (5-йодпіридин-2-іл)-(2-піролідин-1-ілпропіл)амін

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики II з (5-бромпіридин-2-іл)-(2-піролідин-1-ілпропіл)аміну (600мг, 2,11ммоль).

Вихід: 560мг (80,1% від теорії).

3.34.д. {5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]піридин-2-іл}-(2-піролідин-1-ілпропіл)амін

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики I з (5-йодпіридин-2-іл)-(2-піролідин-1-ілпропіл)аміну (250мг, 0,76ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (165мг, 0,77ммоль).

Вихід: 95мг (29,5% від теорії).

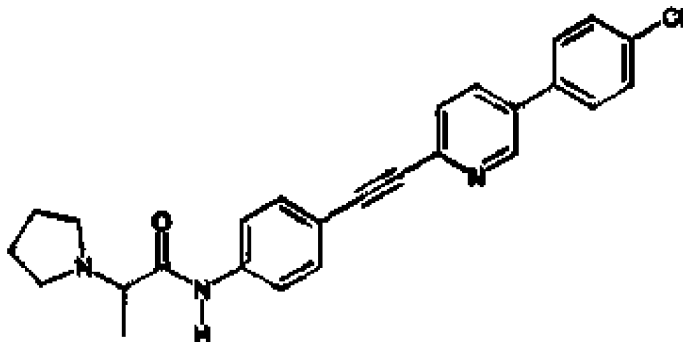
$C_{25}H_{25}ClN_4$ (M=416,958).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 417/419; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 417/419.

Час утримання при РХВТ: 7,19хв. (метод А).

Приклад 3.35

N-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]феніл}-2-піролідин-1-ілпропіонамід



3.35.а. 4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]феніламін

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики I з 4-йоданіліну (732мг, 3,28ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (700мг, 3,28ммоль).

Вихід: 440мг (44,1% від теорії).

$C_{19}H_{13}ClN_2$ (M=304,782).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 305/307; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 305/307.

Час утримання при РХВТ: 5,70хв. (метод А).

3.35.б. N-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]феніл}-2-піролідин-1-ілпропіонамід

До розчину 100мг (0,70ммоль) 2-піролідин-1-ілпропіонової кислоти в 10мл ТГФ послідовно додають 0,18мл (1,31ммоль) триетиламіну й 269мг (0,84ммоль) ТБТУ. Потім розчин перемішують протягом 1год. при КТ, після чого додають 200мг (0,66ммоль) 4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]феніламіну. Далі реакційний розчин залишають на ніч перемішуватися при КТ. Після закінчення цього періоду часу реакція завершується не повністю. Тому до реакційної суміші додають 100мг (0,70ммоль) 2-піролідин-1-ілпропіонової кислоти в 10мл ТГФ (активують протягом 1год. шляхом перемішування з 0,18мл (1,31ммоль) триетиламіну й 269мг (0,84ммоль) ТБТУ). Далі реакційний розчин перемішують протягом наступних 16год. і розбавляють розчином $NaHCO_3$. Водну фазу екстрагують $EtOAc$ й органічну фазу сушать над $MgSO_4$. Після цього розчинник видаляють у вакуумі й надалі продукт очищують колонковою хроматографією на силікагелі ($EtOAc/MeOH/NH_3$ у співвідношенні 8:2:0,2).

Вихід: 40мг (14,2% від теорії).

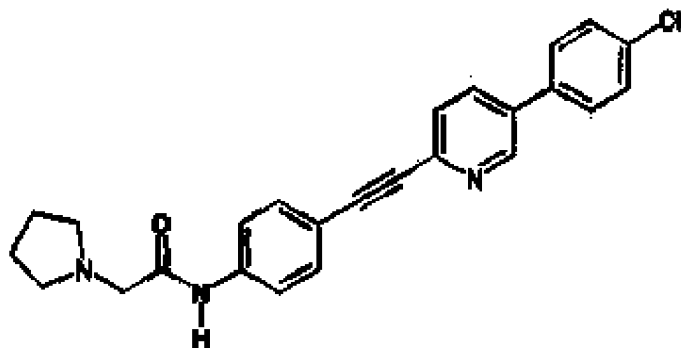
$C_{26}H_{24}ClN_3O$ (M=429,954).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 430/432; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 430/432.

Час утримання при РХВТ: 7,29хв. (метод А).

Приклад 3.36

N-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]феніл}-2-піролідин-1-ілацетамід



Аналогічно до прикладу 3.35.б з 200мг (0,66ммоль) 4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]феніламіну й 100мг (0,77ммоль) піролідин-1-ілоцтової кислоти одержують цільовий продукт.

Вихід: 5мг (1,8% від теорії).

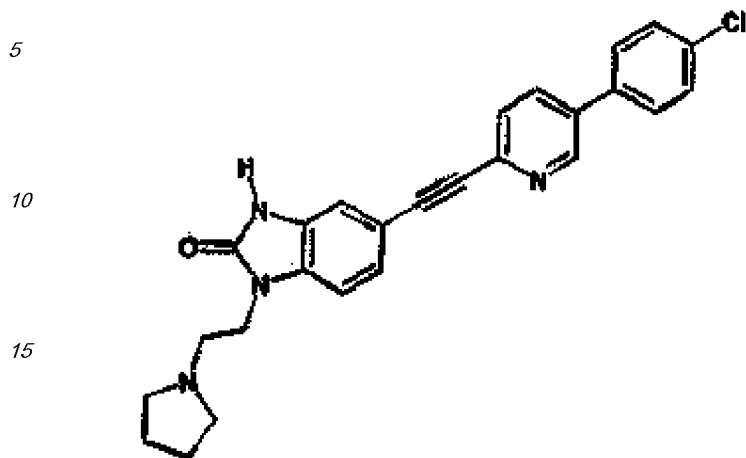
$C_{25}H_{22}ClN_3O$ (M=415,927).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 416/418; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 416/418.

Час утримання при РХВТ: 6,75хв. (метод Б).

Приклад 3.37

5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-1-(2-піролідин-1-ілетил)-1,3-дигідробензімідазол-2-он



3.37.а. (4-бром-2-нітрофеніл)-(2-піролідин-1-ілетил)амін

До розчину 5,00г (22,7ммоль) 2-бром-5-фторнітробензолу й 2,59г (22,7ммоль) 1-(2-аміно)піролідину в 20мл ацетонітрилу додають 4,42г (32,0ммоль) K_2CO_3 . Далі реакційний розчин залишають на ніч перемішуватися при КТ. Після цього розчин фільтрують і розчинник видаляють у вакуумі. Продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі (градієнтне елюювання зі зміною від ДХМ до ДХМ/МеОН у співвідношенні 9:1).

Вихід: 5,90г (82,6% від теорії).

$C_{12}H_{16}BrN_3O_2$ (M=314,184).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 314/316; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 314/316.

Значення R_f: 0,40 (силікагель, ДХМ/МеОН у співвідношенні 9:1)

3.37.б. 4-бром-N¹-(2-піролідин-1-ілетил)бензол-1,2-діамін

До розчину 1,00г (3,18ммоль) (4-бром-2-нітрофеніл)-(2-піролідин-1-ілетил)аміну в 100мл МеОН додають 100мг нікелю Ренея. Далі реакційний розчин перемішують протягом 15хв. при тиску H_2 3 бари й при КТ. Після фільтрації розчинник видаляють у вакуумі й продукт без очищення використовують у наступній реакції.

Вихід: 850мг (94,0% від теорії).

$C_{12}H_{18}BrN_3$ (M=284,201).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 284/286; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 284/286.

Час утримання при РХВТ: 4,56хв. (метод А).

3.37.в. 5-бром-1-(2-піролідин-1-ілетил)-1,3-дигідробензімідазол-2-он

До розчину 853мг (3,00ммоль) 4-бром-N¹-(2-піролідин-1-ілетил)бензол-1,2-діаміну в 20мл ТГФ при КТ додають 600мг (3,70ммоль) КДІ. Далі реакційний розчин нагрівають до 40°C і протягом 30хв. перемішують при цій температурі. Потім додають ще 600мг (3,70ммоль) КДІ й реакційну суміш перемішують протягом наступних 30хв. при 40°C. Після цього розчин розбавляють напівнасиченим розчином $NaHCO_3$ і водну фазу двічі екстрагують EtOAc. Органічну фазу сушать над $MgSO_4$ і розчинник видаляють у вакуумі. Залишок розтирають із ацетонітрилом, осад фільтрують і сушать на повітрі.

Вихід: 500мг (53,7% від теорії).

$C_{13}H_{16}BrN_3O$ (M=310,196).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 310/312; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 310/312.

Час утримання при РХВТ: 4,30хв. (метод А).

3.37.р. 5-йод-1-(2-піролідин-1-ілетил)-1,3-дигідробензімідазол-2-он

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики II з 5-бром-1-(2-піролідин-1-ілетил)-1,3-дигідробензімідазол-2-ону (150мг, 0,48ммоль).

Вихід: 140мг (81,0% від теорії).

$C_{13}H_{16}IN_3O$ (M=357,196).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 358; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 358.

Час утримання при РХВТ: 4,53хв. (метод А).

3.37.д. 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-1-(2-піролідин-1-ілетил)-1,3-дигідробензімідазол-2-он

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики I з 5-йод-1-(2-піролідин-1-ілетил)-1,3-дигідробензімідазол-2-ону (140мг, 0,39ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (83мг, 0,39ммоль).

Вихід: 7мг (3,7% від теорії).

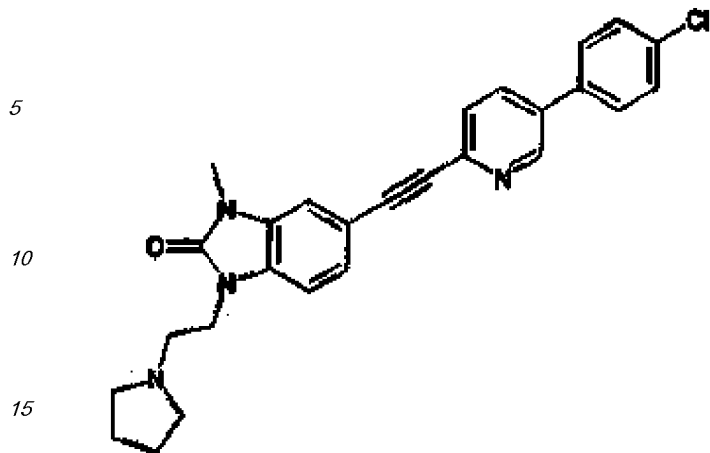
$C_{26}H_{23}ClN_4O$ (M=442,952).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 443/445; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 443/445.

Час утримання при РХВТ: 6,78хв. (метод А).

Приклад 3.38

5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-3-метил-1-(2-піролідин-1-ілетил)-1,3-дигідробензоімідазол-2-он



3.38.а. 5-бром-3-метил-1-(2-піролідін-1-ілетил)-1,3-дигідробензімідазол-2-он

До розчину 200мг (0,65ммоль) 5-бром-1-(2-піролідін-1-ілетил)-1,3-дигідробензімідазол-2-ону в 4мл ДМСО при КТ додають 73мг (0,65ммоль) трет-бутилату калію. Далі реакційний розчин перемішують протягом 30хв., потім додають 40мл (0,65ммоль) йодметану й перемішують протягом наступних 30хв. Після цього суміш змішують із напівнасиченим розчином NaHCO_3 і водну фазу двічі екстрагують EtOAc порціями по 30мл. Органічну фазу сушать над MgSO_4 і розчинник видаляють у вакуумі.

Вихід: 180мг (86,1% від теорії).

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}$ ($M=324,223$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 324/326; виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 324/326.

Час утримання при РХВТ: 4,69хв. (метод Б).

3.38.б. 5-йод-3-метил-1-(2-піролідін-1-ілетил)-1,3-дигідробензімідазол-2-он

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики II з 5-бром-3-метил-1-(2-піролідін-1-ілетил)-1,3-дигідробензімідазол-2-ону (160мг, 0,49ммоль).

Вихід: 120мг (65,6% від теорії).

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{IN}_3\text{O}$ ($M=371,223$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 372; виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 372.

Час утримання при РХВТ: 5,02хв. (метод А).

3.38.в. 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-3-метил-1-(2-піролідін-1-ілетил)-1,3-дигідробензімідазол-2-он

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики I з 5-йод-3-метил-1-(2-піролідін-1-ілетил)-1,3-дигідробензімідазол-2-ону (120мг, 0,32ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (68мг, 0,32ммоль).

Вихід: 15мг (9,8% від теорії).

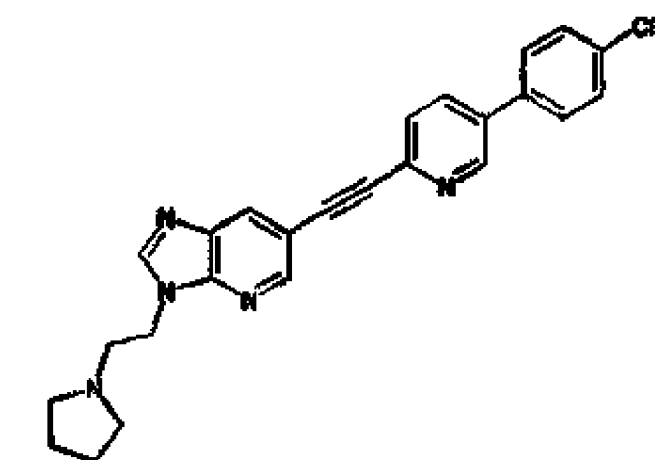
$\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}$ ($M=456,980$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 457/459; виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 457/459.

Час утримання при РХВТ: 7,11хв. (метод А).

Приклад 3.39

6-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-3-(2-піролідін-1-ілетил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин



3.39.а. (5-бром-3-нітропіридин-2-іл)-2-піролідін-1-ілетил)амін

До розчину 600мг (2,53ммоль) 5-бром-2-хлор-3-нітропіридину й 0,32мл (2,53ммоль) 1-(2-аміноетил)піролідину в 3мл н-бутанолу додають 0,86мл (5,05ммоль) етилдіізопропіламіну. Далі реакційну суміш нагрівають до 50°C і перемішують протягом години при цій температурі. Після цього розчинник видаляють у вакуумі, залишок

змішують із 40мл води й підкисляють 1-молярної HCl. Водну фазу екстрагують 20мл EtOAc, а водну фазу потім підлугуюють насиченим розчином K₂CO₃. Водну фазу екстрагують 40мл EtOAc. Органічну фазу сушать над Na₂SO₄ і розчинник видаляють у вакуумі.

Вихід: 692мг (86,9% від теорії).

C₁₁H₁₅BrN₄O₂ (M=315,172).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 315/317; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 315/317.

Час утримання при РХВТ: 5,00хв. (метод А).

Значення R_f: 0,08 (силікагель, Cys/EtOAc у співвідношенні 2:1).

3.39.б. 5-бром-N²-(2-піролідин-1-ілетил)піридин-2,3-діамін

До розчину 680мг (2,16ммоль) (5-бром-3-нітропіридин-2-іл)-(2-піролідин-1-ілетил)аміну в 40мл EtOAc при КТ додають 2,44г (10,8ммоль) дигідрату хлориду олова(II) і 2,20г (26,2ммоль) NaHCO₃. Далі реакційну суміш протягом 1,5год. кип'яють зі зворотним холодильником і потім розбавляють 20мл води. Водну фазу підкисляють 1-молярної HCl і відокремлюють від органічної фази. Водну фазу підлугуюють насиченим розчином K₂CO₃ і двічі екстрагують EtOAc порціями по 40мл. Органічну фазу сушать над Na₂SO₄ і розчинник видаляють у вакуумі.

Вихід: 479мг (77,8% від теорії).

C₁₁H₁₇BrN₄ (M=285,189).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 285/287; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 285/287.

Час утримання при РХВТ: 3,9хв. (метод А).

3.39.в. 6-бром-3-(2-піролідин-1-ілетил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин

Розчин 470мг (1,65ммоль) 5-бром-N²-(2-піролідин-1-ілетил)піридин-2,3-діаміну в 10мл мурашиної кислоти протягом 1,5год. кип'яють зі зворотним холодильником. Потім підлугуюють насиченим розчином K₂CO₃ й екстрагують 40мл EtOAc. Органічну фазу сушать над Na₂SO₄ і розчинник видаляють у вакуумі.

Вихід: 466мг (95,8% від теорії).

C₁₂H₁₅BrN₄ (M=295,184).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 295/297; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 295/297.

Час утримання при РХВТ: 4,0хв. (метод А).

3.39.г. 6-йод-3-(2-піролідин-1-ілетил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики II з 6-бром-3-(2-піролідин-1-ілетил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридину (450мг, 1,52ммоль).

Вихід: 510мг (97,8% від теорії).

C₁₂H₁₅IN₄ (M=342,185).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 343; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 343.

Час утримання при РХВТ: 4,08хв. (метод А).

Значення R_f: 0,09 (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 9:1:0,1)

3.39.д. 6-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-3-(2-піролідин-1-ілетил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики I з 6-йод-3-(2-піролідин-1-ілетил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридину (300мг, 0,88ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (187мг, 0,88ммоль).

Вихід: 67мг (17,9% від теорії).

C₂₅H₂₂ClN₅ (M=427,941).

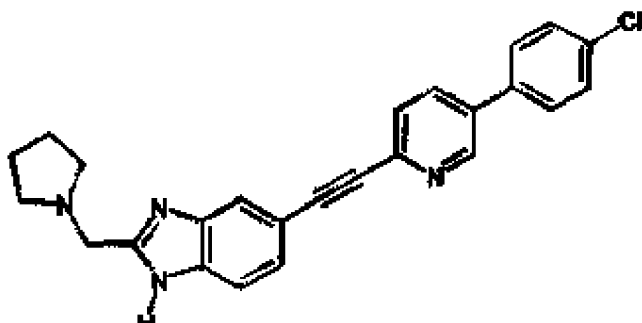
Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 428/430; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 428/430.

Значення R_f: 0,41 (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 9:1:0,1).

Час утримання при РХВТ: 6,52хв. (метод А).

Приклад 3.40

5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-піролідин-1-ілметил-1Н-бензімідазол



3.40.а. (5-нітро-1Н-бензімідазол-2-іл)метанол

До розчину 6,24г (40,8ммоль) 4-нітро-о-фенілендіаміну в 80мл напівконцентрованої HCl додають 6,2г (81,5ммоль) гліколевої кислоти. Далі реакційний розчин протягом 4год. кип'яють зі зворотним холодильником і розчинник видаляють у вакуумі. Залишок розчиняють у воді й підлугують 2н. NaOH. При цьому продукт випадає в осад, а суміш продовжують перемішувати ще протягом 1 години на льодяній бані. Осад відокремлюють вакуум-фільтрацією й послідовно промивають водою й ПЕ. Продукт сушать при 40°C. Продукт

усе ще містить 40% 4-нітро-о-фенілєндіаміну. Тому його знову розчиняють у напівконцентрованої НСІ і після додавання 6,5мл гліколевої кислоти (57%-ної у воді) протягом 3год. кип'ятять зі зворотним холодильником, а потім протягом 12год. витримують при 80°C. Після цього розчинник видаляють у вакуумі, залишок розчиняють у воді й підлугуюють 6н. NaOH, що супроводжується випаданням продукту в осад. Цей осад відокремлюють вакуум-фільтрацією й послідовно промивають водою й ПЕ. Продукт сушать при 50°C у сушильній шафі із циркуляцією повітря.

Вихід: 6,40г (81,3% від теорії).

$C_8H_7N_3O_3$ (M=193,163).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 194; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 194.

Значення R_f: 0,13 (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 9:1:0,1).

3.40.б. 2-хлорметил-5-нітро-1Н-бензимидазол

До розчину 6,4г (33,1ммоль) (5-нітро-1Н-бензимидазол-2-іл)метанолу в 100мл ДХМ при 10 °С повільно додають 20мл (275ммоль) тіонілхлориду. Далі реакційну суміш перемішують протягом 1год. при КТ і розчинник видаляють у вакуумі. Залишок розтирають із ДХМ, піддають вакуум-фільтрації, промивають ДХМ і простим ефіром і сушать при 35°C у сушильній шафі із циркуляцією повітря.

Вихід: 7,01г (100% від теорії).

$C_8H_6ClN_3O_3$ (M=211,609).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 212/214; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 212/214.

Час утримання при РХВТ: 4,1хв. (метод Б).

3.40.в. 5-нітро-2-піролідін-1-ілметил-1Н-бензимидазол

До розчину 6,00г (28,4ммоль) 2-хлорметил-5-нітро-1Н-бензимидазолу в 100мл ДХМ додають 9,47мл (113ммоль) піролідину. Далі реакційну суміш залишають на ніч перемішуватися при КТ. Потім реакційний розчин чотири рази промивають водою. Органічну фазу сушать над MgSO₄ і розчинник видаляють у вакуумі.

Вихід: 5,50г (78,8% від теорії).

$C_{12}H_{14}N_4O_2$ (M=246,271).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 247; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 247.

Значення R_f: 0,22 (силікагель, EtOAc/MeOH у співвідношенні 9:1).

3.40.г. 2-піролідін-1-ілметил-1Н-бензимидазол-5-іламін

До розчину 5,50г (22,3ммоль) 5-нітро-2-піролідін-1-ілметил-1Н-бензимидазолу в 50мл MeOH додають 1,00г нікелю Ренея. Далі реакційний розчин перемішують протягом 30год. при тиску Н₂ 3 бари й при КТ. Після фільтрації розчинник видаляють у вакуумі й надалі продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 8:2:0,2).

Вихід: 3,10г (64,2% від теорії).

$C_{12}H_{16}N_4$ (M=216,288).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 217; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 217.

3.40.д. 5-бром-2-піролідін-1-ілметил-1Н-бензимидазол

3,10г (14,3ммоль) 2-піролідін-1-ілметил-1Н-бензимидазол-5-іламіну суспендують в 32,2мл 48%-ної бромистоводородної кислоти й 32,2мл води й розчин охолоджують до 0°C. Потім по краплях повільно додають 2,5-молярний розчин нітриту натрію (1,68г в 9,7мл води) таким чином, щоб внутрішня температура не перевищувала 5°C. Далі реакційну суміш перемішують протягом 10хв. при 0°C, а потім по краплях додають 3,50г (24,37ммоль) CuBr в 11,3мл 48%-ної бромистоводородної кислоти. Після цього реакційну суміш нагрівають до 60°C і перемішують протягом години при цій температурі. Потім розчинник видаляють у вакуумі й залишок розтирають із ізопропанолом. Осад відокремлюють вакуум-фільтрацією й промивають ізопропанолом. Продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі (MeOH/NH₃ у співвідношенні 9:1).

Вихід: 2,20г (54,8% від теорії).

$C_{12}H_{14}BrN_3$ (M=280,169).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 280/282; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 280/282.

Час утримання при РХВТ: 4,47хв. (метод А).

3.40.е. 5-йод-2-піролідін-1-ілметил-1Н-бензимидазол

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики II з 5-бром-2-піролідін-1-ілметил-1Н-бензимидазолу (700мг, 2,50ммоль).

Вихід: 200мг (24,5% від теорії).

$C_{12}H_{14}IN_3$ (M=327,170).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 328; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 328.

Час утримання при РХВТ: 4,55хв. (метод А).

3.40.ж. 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-піролідін-1-ілметил-1Н-бензимидазол

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики I з 5-йод-2-піролідін-1-ілметил-1Н-бензимидазолу (200мг, 0,61ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (131мг, 0,61ммоль).

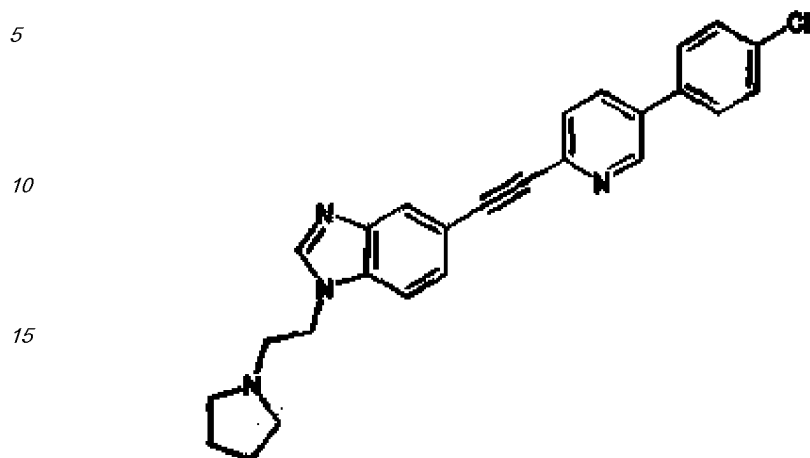
Вихід: 5мг (2,0% від теорії).

$C_{25}H_{21}ClN_4$ (M=412,926).

Розр.: молекулярний пік (M-H)⁻: 411/413; виявл.: молекулярний пік (M-H)⁻: 411/413.

Час утримання при РХВТ: 3,94хв. (метод А).

Приклад 3.41



3.41.а. 5-бром-1-(2-піролідин-1-ілетил)-1Н-бензімідазол

Розчин 904мг (3,18ммоль) 4-бром-N¹-(2-піролідин-1-ілетил)бензол-1,2-діаміну в 5мл мурашиної кислоти протягом 1,5год. кип'яють зі зворотним холодильником. Після цього підлюговують напівнасиченим розчином NaHCO₃ і двічі екстрагують EtOAc порціями по 70мл. Органічну фазу сушать над MgSO₄ і розчинник видаляють у вакуумі.

Вихід: 750мг (80,2% від теорії).

C₁₃H₁₆BrN₃ (M=294,197).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 294/296; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 294/296.

Час утримання при РХВТ: 3,78хв. (метод А).

3.41.б. 5-йод-1-(2-піролідин-1-ілетил)-1Н-бензімідазол

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики II з 5-бром-1-(2-піролідин-1-ілетил)-1Н-бензімідазолу (750мг, 2,55ммоль).

Вихід: 680мг (78,2% від теорії).

C₁₃H₁₆IN₃ (M=341,197).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 342; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 342.

Час утримання при РХВТ: 4,04хв. (метод А).

3.41.в. 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-1-(2-піролідин-1-ілетил)-1Н-бензімідазол

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики I з 5-йод-1-(2-піролідин-1-ілетил)-1Н-бензімідазолу (150мг, 0,44ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (94мг, 0,44ммоль).

Вихід: 26мг (13,7% від теорії).

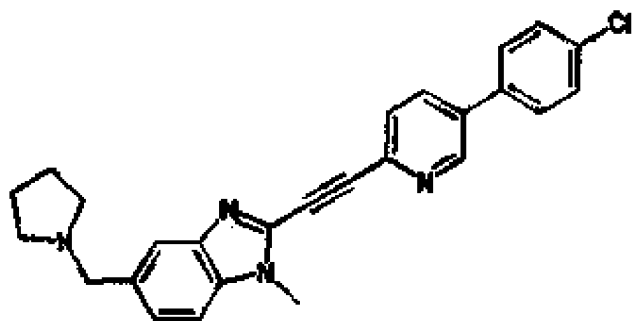
C₂₆H₂₃ClN₄ (M=426,953).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 427/429; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 427/429.

Час утримання при РХВТ: 6,51хв. (метод А).

Приклад 3.42

2-[5-(4-хлорфеніл)тридин-2-ілетиніл]-1-метил-5-піролідин-1-ілметил-1Н-бензімідазол



3.42.а. Метил(2-нітро-4-піролідин-1-ілметил феніл)амін

До розчину 4,70г (26,1ммоль) 4-метиламіно-3-нітробензальдегіду в 100мл ТГФ додають 5,55г (78,0ммоль) піролідину й реакційну суміш підкисляють льодяною оцтовою кислотою. Потім додають 6,36г (30,0ммоль) NaBH(OAc)₃ і реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при КТ. Після цього суміш змішують із насиченим розчином NaHCO₃ і водну фазу двічі екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивають 200мл напівнасиченого розчину NaHCO₃ і сушать над MgSO₄. Після цього розчинник видаляють у вакуумі й

надалі продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі (градієнтне елювання зі зміною від ДХМ до ДХМ/MeOH у співвідношенні 9:1).

Вихід: 2,00г (32,6% від теорії).

$C_{12}H_{17}N_3O_2$ (M=235,288).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 236; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 236.

Значення R_f: 0,15 (силікагель, ДХМ/MeOH у співвідношенні 9:1).

3.42.б. N¹-метил-4-піролідин-1-ілметилбензол-1,2-діамін

До розчину 1,00г (4,25ммоль) метил(2-нітро-4-піролідин-1-ілметилфеніл)аміну в 60мл EtOAc при КТ додають 4,85г (21,5ммоль) дигідрату хлориду олова(II) і 4,45г (53,0ммоль) NaHCO₃. Далі реакційну суміш протягом 2год. кип'ятять зі зворотним холодильником і потім розбавляють 100мл 1-молярного розчину KHSO₄ і невеликою кількістю води. Після цього суміш фільтрують. Водну фазу змішують із K₂CO₃ і двічі екстрагують EtOAc порціями по 80мл. Органічну фазу сушать над MgSO₄ і розчинник видаляють у вакуумі.

Вихід: 850мг (97,4% від теорії).

$C_{12}H_{19}N_3$ (M=205,305).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 206; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 206.

Значення R_f: 0,15 (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 9:1:0,1).

3.42.в. 1-метил-5-піролідин-1-ілметил-1Н-бензимидазол

Розчин 850мг (4,14ммоль) N¹-метил-4-піролідин-1-ілметилбензол-1,2-діаміну в 4мл мурашині кислоти протягом 1,5год. кип'ятять зі зворотним холодильником. Потім підлогувають 250мл напівнасиченого розчину NaHCO₃ і двічі екстрагують EtOAc порціями по 70мл. Органічну фазу сушать над MgSO₄ і розчинник видаляють у вакуумі.

Вихід: 650мг (72,9% від теорії).

$C_{13}H_{17}N_3$ (M=215,301).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 216; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 216.

Значення R_f: 0,25 (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 9:1:0,1).

3.42.г. 2-йод-1-метил-5-піролідин-1-ілметил-1Н-бензимидазол

До охолодженого до -75°C розчину 250мг (1,16ммоль) 1-метил-5-піролідин-1-ілметил-1Н-бензимидазолу в 8мл ТГФ додають 0,80мл (1,28ммоль) 1,6-молярного розчину N-бутиллітію в гексані. Далі реакційну суміш протягом 10хв. перемішують при цій температурі й потім додають 288мг (1,28ммоль) N-йодсукциніміду в 5мл ТГФ. Після цього охолодну баню видаляють і реакційну суміш перемішують протягом 1год. при КТ. Потім додають 12мл 0,1-молярної HCl і водну фазу екстрагують EtOAc. Органічну фазу сушать над MgSO₄ і розчинник видаляють у вакуумі. Продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі (градієнтне елювання зі зміною від ДХМ до ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 9:1:0,1).

Вихід: 140мг (22,2% від теорії).

$C_{13}H_{16}IN_3$ (M=341,197).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 342; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 342.

Значення R_f: 0,20 (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 9:1:0,1).

Час утримання при РХВТ: 3,89хв. (метод А).

3.42.д. 2-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-1-метил-5-піролідин-1-ілметил-1Н-бензимидазол

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики і 3-йод-1-метил-5-піролідин-1-ілметил-1Н-бензимидазолу (100мг, 0,29ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (68мг, 0,32ммоль).

Вихід: 9мг (7,2% від теорії).

$C_{26}H_{23}ClN_4$ (M=426,953).

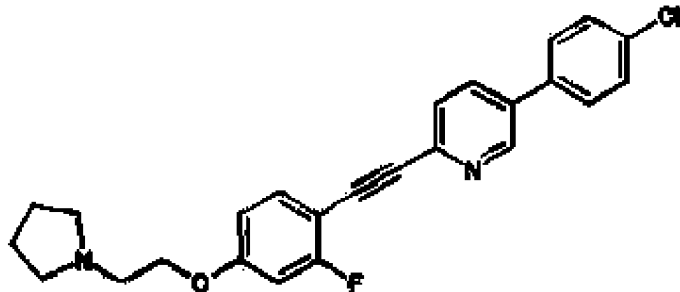
Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 427/429; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 427/429.

Значення R_f: 0,20 (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 9:1:0,1).

Час утримання при РХВТ: 6,69хв. (метод А).

Приклад 3.43

5-(4-хлорфеніл)-2-[2-фтор-4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин



3.43.а. 1-[2-(3-фтор-4-йодфенокси)етил]піролідин

Аналогічно до прикладу 3.1.д з 13,6г (57,0ммоль) 3-фтор-4-йодфенолу й 9,69г (57,0ммоль) гідрохлориду N-(2-хлоретил)піролідину одержують цільовий продукт.

Вихід: 17,1г (89,6% від теорії).

C₁₂H₁₅FINO (M=335,162).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 336; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 336.

Значення R_f: 0,57 (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 95:5:0,5).

3.43.б. 5-(4-хлорфеніл)-2-[2-фтор-4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики І з 1-[2-(3-фтор-4-йодфенокси)етил]піролідину (500мг, 0,75ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (159мг, 0,75ммоль).

Вихід: 48мг (15,4% від теорії).

C₂₅H₂₂ClFN₂O (M=420,918).

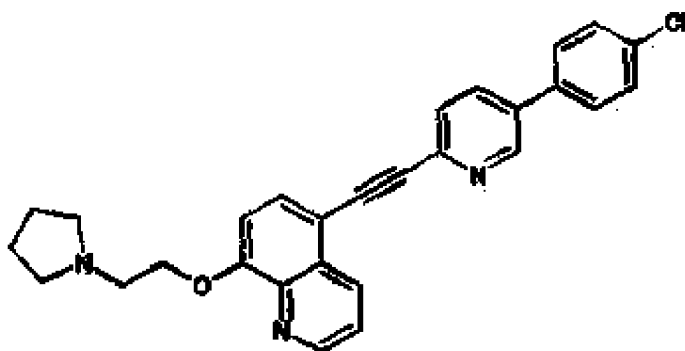
Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 421/423; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 421/423.

Значення R_f: 0,65 (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 9:1:0,1).

Час утримання при РХВТ: 7,74хв. (метод А).

Приклад 3.44

5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-8-(2-піролідин-1-ілетокси)хінолін



3.44.а. 5-йод-8-(2-піролідин-1-ілетокси)хінолін

Аналогічно до прикладу 3.1.д з 700мг (2,58ммоль) 5-йодхінолін-8-олу й 450мг (2,59ммоль) гідрохлориду N-(2-хлоретил)піролідину одержують цільовий продукт.

Вихід: 829мг (87,2% від теорії).

C₁₅H₁₇IN₂O (M=368,220).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 369; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 369.

Час утримання при РХВТ: 5,56хв. (метод Б).

3.44.б. 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-8-(2-піролідин-1-ілетокси)хінолін

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики І з 5-йод-8-(2-піролідин-1-ілетокси)хіноліну (200мг, 0,54ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (116мг, 0,54ммоль).

Вихід: 23мг (9,4% від теорії).

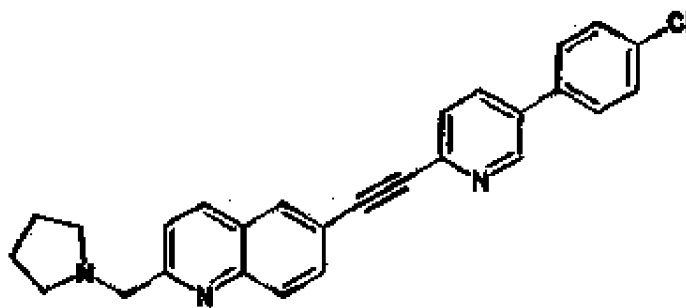
C₂₈H₂₄ClN₃O (M=453,976).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 454/456; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 454/456.

Час утримання при РХВТ: 7,40хв. (метод А).

Приклад 3.45

6-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-піролідин-1-ілметилхінолін



3.45.а. 6-бром-2-бромметилхінолін

До розчину 10,0г (45,0ммоль) 6-бром-2-метилхіноліну в 60мл чотирехлористого вуглецю послідовно додають 148мг (1,00ммоль) А,А-азоізобутиронітрилу й 8,01г (45,0ммоль) N-бромсукциніміду. Далі реакційну суміш протягом 8год. кип'яють зі зворотним холодильником. Після цього реакційну суміш фільтрують і фільтрат двічі промивають водою. Органічну фазу сушать над MgSO₄ і розчинник видаляють у вакуумі. Продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі (PE/EtOAc у співвідношенні 4:1).

Вихід: 5,10г (37,7% від теорії).

C₁₀H₇Br₂N (M=300,982).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 300/302/304; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 300/302/304.

Час утримання при РХВТ: 5,75хв. (метод Б).

3.45.б. 6-бром-2-піролідин-1-ілметилхінолін

До розчину 1,40мл (16,8ммоль) піролідину й 6,34г (45,9ммоль) K_2CO_3 в 50мл ацетонітрилу додають 4,60г (15,28ммоль) 6-бром-2-бромметилхіноліну. Далі реакційну суміш залишають на ніч перемішуватися при КТ і потім неорганічні солі видаляють шляхом фільтрації. Органічну фазу промивають водою, а водну фазу екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушать над $MgSO_4$ і розчинник видаляють у вакуумі.

Вихід: 4,45г (100% від теорії).

$C_{14}H_{15}BrN_2$ (M=291,193).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 291/293; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 291/293.

Значення R_f : 0,27 (силікагель, ДХМ/MeOH у співвідношенні 9:1).

3.45.в. 6-йод-2-піролідин-1-ілметилхінолін

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики II з 6-бром-2-піролідин-1-ілметилхіноліну (500мг, 1,72ммоль).

Вихід: 400мг (59,9% від теорії).

$C_{14}H_{15}IN_2$ (M=338,193).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 339; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 339.

Час утримання при РХВТ: 5,16хв. (метод А).

3.45.г 6-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-піролідин-1-ілметилхінолін

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики I з 6-йод-2-піролідин-1-ілметилхіноліну (151мг, 0,45ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (80мг, 0,37ммоль).

Вихід: 18мг (11,4% від теорії).

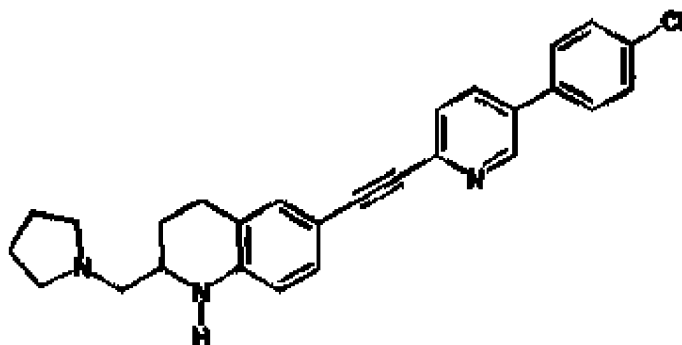
$C_{27}H_{22}ClN_3$ (M=423,949).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 424/426; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 424/426.

Час утримання при РХВТ: 4,78хв. (метод Б).

Приклад 3.46

6-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-піролідин-1-ілметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін



3.46.а. 6-бром-2-піролідин-1-ілметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін

До розчину 500мг (1,72ммоль) 6-бром-2-піролідин-1-ілметилхіноліну (див. приклад 3.45.б) в 10мл оцтової кислоти в атмосфері аргону при КТ додають 0,69мл (6,87ммоль) боран-піридинового комплексу. Потім суміш перемішують протягом 7год. при КТ, після чого знову змішують із 0,35мл (3,46ммоль) боран-піридинового комплексу й перемішують ще протягом години при КТ. Далі реакційний розчин охолоджують до 0 °С і підлюговують 8%-ним розчином NaOH. Водну фазу екстрагують EtOAc і розчинник видаляють у вакуумі. Залишок розчиняють у воді й підкисляють 12%-ною HCl. Водну фазу екстрагують EtOAc і потім при охолодженні льодом підлюговують 20%-ним розчином NaOH. Водну фазу екстрагують EtOAc. Органічну фазу сушать над $MgSO_4$ і розчинник видаляють у вакуумі.

Вихід: 420мг (82,9% від теорії).

$C_{14}H_{19}BrN_2$ (M=295,25).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 295/297; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 295/297.

Час утримання при РХВТ: 5,01хв. (метод Б).

3.46.б. 6-йод-2-піролідин-1-ілметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики II з 6-бром-2-піролідин-1-ілметил-1,2,3,4-тетрагідрохіноліну (280мг, 0,95ммоль).

Вихід: 260мг (80,1% від теорії).

$C_{14}H_{19}IN_2$ (M=342,225).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 343; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 343.

Час утримання при РХВТ: 5,34хв. (метод А).

3.46.в. 6-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-піролідин-1-ілметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики I з 6-йод-2-піролідин-1-ілметил-1,2,3,4-тетрагідрохіноліну (260мг, 0,76ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (162мг, 0,76ммоль).

Вихід: 72мг (22,1% від теорії).

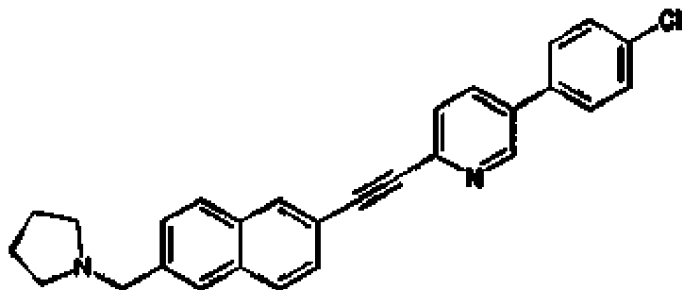
$C_{27}H_{26}ClN_3$ (M=427,981).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 428; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 428.

Час утримання при РХВТ: 4,66хв. (метод Б).

Приклад 3.47

5-(4-хлорфеніл)-2-(6-піролідин-1-ілметил-нафталін-2-ілетиніл)піридин



3.47.а. (6-йоднафталін-2-іл)метанол

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики II з (6-бромнафталін-2-іл)метанолу (500мг, 2,11ммоль).

Вихід: 450мг (75,1% від теорії).

C₁₁H₉IO (M=284,10).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 284; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 284.

Час утримання при РХВТ: 8,30хв. (метод А).

3.47.б. {6-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]нафталін-2-іл}метанол

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики I з (6-йоднафталін-2-іл)метанолу (450мг, 1,58ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (342мг, 1,60ммоль).

Вихід: 250мг (42,8% від теорії).

C₂₄H₁₆ClNO (M=369,85).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 370/372; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 370/372.

Значення R_f: 0,25 (силікагель, ДХМ/МеОН у співвідношенні 19:1)

3.47.в. 5-(4-хлорфеніл)-2-(6-піролідин-1-ілметилнафталін-2-ілетиніл)піридин

До розчину 148мг (0,40ммоль) {6-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]нафталін-2-іл}метанолу в 5мл ДХМ при 0°C додають 58мкл (0,80ммоль) тіонілхлориду. Після цього розчин нагрівають до КТ і перемішують протягом 1год. при цій температурі. Далі реакційну суміш розбавляють 30мл ДХМ, змішують із сумішшю води з льодом, підлюговують насиченим розчином NaHCO₃ й органічну фазу промивають водою. Потім органічну фазу сушать над MgSO₄ і фільтрують. До фільтрату додають 0,10мл (1,20ммоль) піролідину й перемішують протягом 2год. при КТ, а потім протягом 1год. при 40°C. Після цього розчинник видаляють у вакуумі й продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі (градієнтне елюювання зі зміною від ДХМ до ДХМ/МеОН/NH₃ у співвідношенні 5:1:0,1).

Вихід: 40мг (23,6% від теорії).

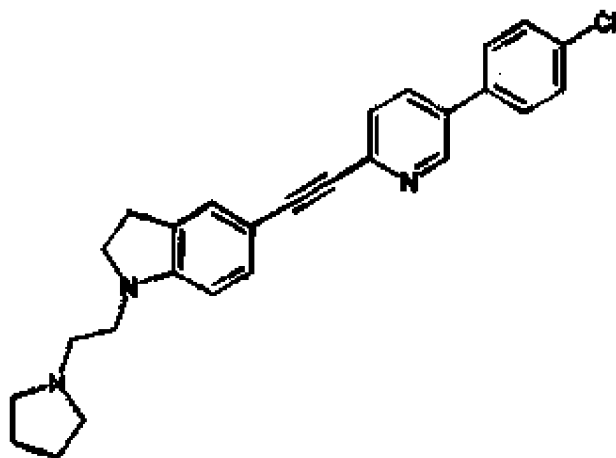
C₂₈H₂₃ClN₂ (M=422,96).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 423/425; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 423/425.

Значення R_f: 0,10 (силікагель, ДХМ/МеОН/NH₃ у співвідношенні 19:1:0,1).

Приклад 3.48

5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-1-(2-піролідин-1-ілетил)-2,3-дигідро-1H-індол



3.48.а. 5-бром-1-(2-піролідин-1-ілетил)-2,3-дигідро-1H-індол

До розчину 722мг (4,16ммоль) гідрохлориду N-(2-хлоретил)піролідину й 1,19мл (6,93ммоль)

етилдіізопропіламіну в 10мл ДМФ в атмосфері азоту додають 700мг (3,46ммоль) 5-броміндоліну. Далі реакційний розчин перемішують протягом 21год. при КТ і знову змішують із гідрохлоридом N-(2-хлоретил)піролідину. Потім реакційний розчин нагрівають до 70°C і перемішують протягом 4год. при цій температурі. Після цього розчинник видаляють у вакуумі й залишок розчиняють в 50мл напівнасиченого розчину NaCl й 50мл EtOAc. Водну фазу двічі екстрагують 50мл ДХМ, об'єднані органічні екстракти сушать над Na₂SO₄ і розчинник видаляють у вакуумі.

Вихід: 226мг (22,1% від теорії).

C₁₄H₁₉BrN₂ (M=295,225).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 295/297; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 295/297.

Час утримання при РХВТ: 5,93хв. (метод А).

3.48.б. 5-йод-1-(2-піролідин-1-ілетил)-2,3-дигідро-1H-індол

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики II з 5-бром-1-(2-піролідин-1-ілетил)-2,3-дигідро-1H-індолу (226мг, 0,77ммоль).

Вихід: 142мг (54,2% від теорії).

C₁₄H₁₉IN₂ (M=342,225).

Час утримання при РХВТ: 6,10хв. (метод А).

3.48.в. 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-1-(2-піролідин-1-ілетил)-2,3-дигідро-1H-індол

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики I з 5-йод-1-(2-піролідин-1-ілетил)-2,3-дигідро-1H-індолу (142мг, 0,42ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (89мг, 0,42ммоль).

Вихід: 39мг (22,1% від теорії).

C₂₇H₂₆ClN₃ (M=427,981).

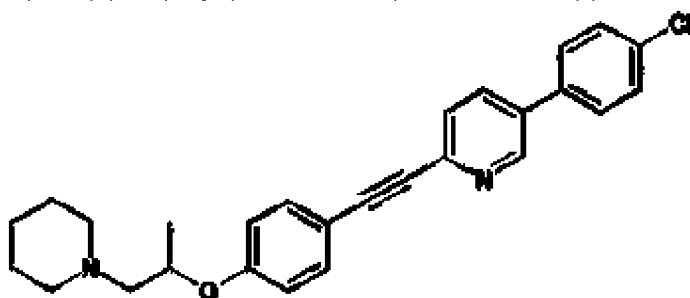
Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 428/430; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 428/430.

Значення R_f: 0,55 (алокс, Сус/EtOAc у співвідношенні 2:1).

Час утримання при РХВТ: 7,98хв. (метод А).

Приклад 3.49

5-(4-хлорфеніл)-2-[4-(1-метил-2-піперидин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин



3.49.а. 1-[2-(4-йодфеноксипропіл)піперидин

До розчину 1,00г (6,98ммоль) 1-піперидин-1-ілпропан-2-олу в 20мл ДХМ послідовно додають 1,54г (7,00ммоль) йодбензолу й 2,75г (10,5ммоль) трифенілфосфіну. Потім при КТ по краплях додають 2,19мл (10,5ммоль, 95%) діізопропілового ефіру азодикарбонової кислоти й реакційну суміш перемішують протягом 2год. при КТ. Далі реакційну суміш розбавляють водою, органічну фазу промивають водою й сушать над MgSO₄. Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають хроматографією (силікагель, ДХМ/MeOH у співвідношенні 9:1). Маслянистий залишок розтирають із діізопропіловим ефіром, залишок, який не розчинився, відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 500мг (20,7% від теорії).

C₁₄H₂₀INO (M=345,226).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 346; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 346.

Значення R_f: 0,32 (силікагель, ДХМ/MeOH у співвідношенні 9:1).

3.49.б. 5-(4-хлорфеніл)-2-[4-(1-метил-2-піперидин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики I з 1-[2-(4-йодфеноксипропіл)піперидину (173мг, 0,50ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (107мг, 0,50ммоль).

Вихід: 80мг (37,1% від теорії).

C₂₇H₂₇ClN₂O (M=430,982).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 431/433; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 431/433.

Значення R_f: 0,25 (силікагель, EtOAc/MeOH у співвідношенні 9:1).

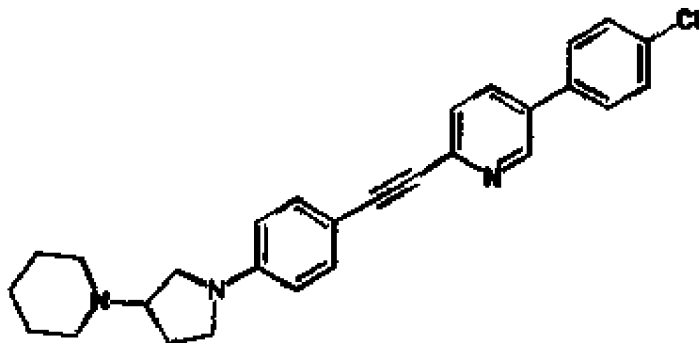
Час утримання при РХВТ: 5,03хв. (метод А).

Приклад 3.50

5-(4-хлорфеніл)-2-[4-(3-піперидин-1-ілпіролідин-1-іл)фенілетиніл]піридин

5

10



3.50.а. 1-(1-бензилпіролідін-3-іл)піперидин

15

До розчину 4,94мл (50,0ммолів) піперидину й 8,03мл (50,0ммолів) N-бензилпіролідінону в 200мл ТГФ додають 12,7г (60,0ммолів) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ й 2,3мл оцтової кислоти. Далі реакційну суміш залишають на ніч перемішуватися при КТ. Після цього реакційний розчин змішують із 200мл насиченого розчину NaHCO_3 і двічі екстрагують EtOAc порціями по 200мл. Органічну фазу сушать над MgSO_4 і розчинник видаляють у вакуумі. Продукт очищують колонковою хроматографією на силікагелі ($\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ у співвідношенні 8:2:0,2).

20

Вихід: 5,50г (45,0% від теорії).

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2$ (M=244,383).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 245; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 245.

Значення R_f: 0,25 (силікагель, $\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ у співвідношенні 9:1:0,1).

25

3.50.б. 1-піролідін-3-ілпіперидин

До розчину 5,50г (22,5ммоль) 1-(1-бензилпіролідін-3-іл)піперидину в 200мл MeOH додають 550мг 10%-ного Pd/C. Далі реакційний розчин протягом 5год. перемішують при КТ і тиску H_2 3 бари. Після цього додають 550мг гідроксиду паладію й реакційну суміш перемішують ще протягом 6год. при КТ і тиску H_2 3 бари. Потім каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією й розчинник видаляють у вакуумі.

30

Вихід: 900мг (86,5% від теорії).

$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2$ (M=154,257).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 155; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 155.

Значення R_f: 0,05 (силікагель, $\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ у співвідношенні 8:2:0,2).

3.50.в. 1-[1-(4-бромфеніл)піролідін-3-іл]піперидин

35

У реакційну посудину, яку декілька разів вакууюють і продувають аргонном, додають 283мг (1,00ммоль) 4-бромйодбензолу, 10мг (0,05ммоль) CuI , 124мг (2,00ммоль) етиленгліколю й 424мг (2,00ммоль) фосфату калію. Після цього додають 154мг (1,00ммоль) 1-піролідін-3-ілпіперидину в 1мл ізопропанолу й реакційну суміш струшують протягом 15год. при 80°C. Далі реакційний розчин розбавляють EtOAc і двічі екстрагують 5%-ним розчином аміаку. Органічну фазу сушать над MgSO_4 і розчинник видаляють у вакуумі.

40

Вихід: 230мг (74,4% від теорії).

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BrN}_2$ (M=309,252).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 309/311; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 309/311.

Значення R_f: 0,73 (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 9:1:0,1).

3.50.г. 1-[1-(4-йодфеніл)піролідін-3-іл]піперидин

45

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики II з 1-[1-(4-бромфеніл)піролідін-3-іл]піперидину (200мг, 0,65ммоль).

Вихід: 120мг (52,1% від теорії).

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{IN}_2$ (M=356,252).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 357; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 357.

50

Час утримання при РХВТ: 6,13хв. (метод А).

3.50.д. 5-(4-хлорфеніл)-2-[4-(3-піперидин-1-ілпіролідін-1-іл)фенілетиніл]піридин

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики I з 1-[1-(4-йодфеніл)піролідін-3-іл]піперидину (120мг, 0,34ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (73мг, 0,34ммоль).

Вихід: 75мг (50,4% від теорії).

55

$\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ClN}_3$ (M=442,008).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 442/444; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 442/444.

Значення R_f: 0,30 (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 9:1:0,1).

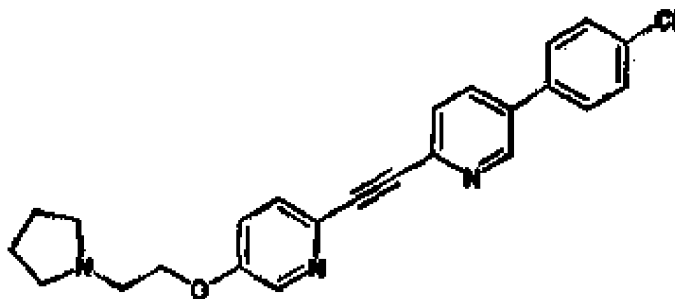
Час утримання при РХВТ: 4,94хв. (метод Б).

Приклад 3.51

60

5-(4-хлорфеніл)-2-[5-(2-піролідін-1-ілетокси)-піридин-2-ілетиніл]піридин

65



3.51.а. 2-бром-5-(2-піролідін-1-ілетокси)піридин

Аналогічно до прикладу 3.1.д (використовуючи суміш ацетон/ацетонітрил у співвідношенні 1:1 замість ДМФ) з 3,90г (22,4ммоль) 6-бромпіридин-3-олу й 4,25г (25,0ммоль) гідрохлориду N-(2-хлоретил)піролідину одержують цільовий продукт.

Вихід: 4,70г (69,3% від теорії).

$C_{11}H_{15}BrN_2O$ (M=271,159).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 271/273; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 271/273.

Значення R_f: 0,27 (силикагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 9:1:0,1).

3.51.б. 5-(4-хлорфеніл)-2-[5-(2-піролідін-1-ілетокси)піридин-2-ілетиніл]піридин

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики I з 2-бром-5-(2-піролідін-1-ілетокси)піридину (271мг, 0,50ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (106мг, 0,50ммоль).

Вихід: 22мг (10,9% від теорії).

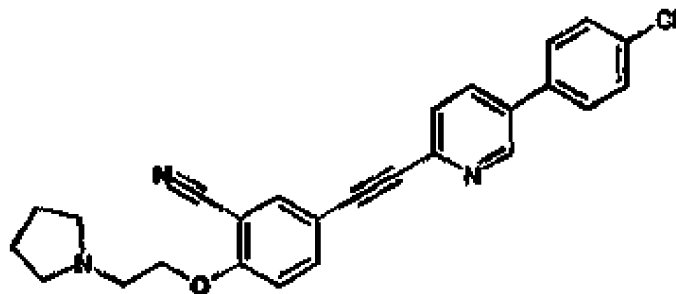
$C_{24}H_{22}ClN_3O$ (M=403,915).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 404/406; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 404/406.

Значення R_f: 0,20 (силикагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 9:1:0,1).

Приклад 3.52

5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-(2-піролідін-1-ілетокси)бензонітрил



3.52.а. 5-бром-2-(2-піролідін-1-ілетокси)бензонітрил

Аналогічно до прикладу 3.1.д (використовуючи ацетонітрил замість ДМФ) з 2,00г (10,1ммоль) 5-бром-2-гідроксибензонітрилу й 2,00г (11,8ммоль) гідрохлориду N-(2-хлоретил)піролідину одержують цільовий продукт.

Вихід: 1,32г (44,3% від теорії).

$C_{13}H_{15}BrN_2O$ (M=295,181).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 295/297; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 295/297.

Час утримання при РХВТ: 4,91хв. (метод А).

3.52.б. 5-йод-2-(2-піролідін-1-ілетокси)бензонітрил

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики II з 5-бром-2-(2-піролідін-1-ілетокси)бензонітрилу (350мг, 1,19ммоль).

Вихід: 324мг (79,8% від теорії).

$C_{13}H_{15}IN_2O$ (M=342,182).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 343; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 343.

Час утримання при РХВТ: 5,14хв. (метод А).

3.52.в. 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-(2-піролідін-1-ілетокси)бензонітрил

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики I з 5-йод-2-(2-піролідін-1-ілетокси)бензонітрилу (300мг, 0,88ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (206мг, 0,97ммоль).

Вихід: 76мг (20,3% від теорії).

$C_{26}H_{22}ClN_3O$ (M=427,938).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 428/430; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 428/430.

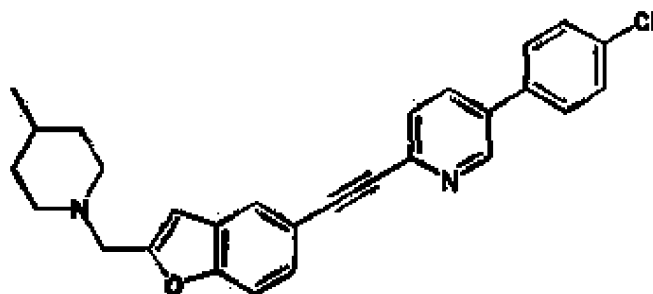
Час утримання при РХВТ: 7,31хв. (метод А).

Приклад 3.53

5-(4-хлорфеніл)-2-[2-(4-метилпіперидин-1-ілметил)бензофуран-5-ілетиніл]піридин

5

10



15

3.53.а. Етиловий ефір 5-бромбензофуран-2-карбонової кислоти

15

До розчину 4,02г (20,0ммолів) 5-бромсаліцилового альдегіду й 2,26мл (20,0ммолів, 98%) брометилацетату в 50мл ДМФ додають 13,8г (100ммолів) Na_2CO_3 . Далі реакційну суміш нагрівають до 80°C і перемішують протягом 2год. при цій температурі. Потім суміш розбавляють 200мл води, водну фазу тричі екстрагують трет-бутилметиловим ефіром порціями по 100мл й об'єднані органічні екстракти двічі промивають водою порціями по 50мл. Органічну фазу сушать над MgSO_4 , фільтрують через активоване вугілля й розчинник видаляють у вакуумі.

20

Вихід: 3,80г (70,6% від теорії).

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrO}_3$ (M=269,097).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 269/271; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 269/271.

25

Значення R_f : 0,75 (силікагель, ПЕ/ЕtОAc у співвідношенні 8:2).

3.53.б. (5-бромбензофуран-2-іл)метанол

До розчину 3,70г (13,8ммоль) етилового ефіру 5-бромбензофуран-2-карбонової кислоти в 50мл ТГФ при -5°C по краплях повільно додають 7,0мл (7,00ммолів) 1-молярного розчину алюмогідриду літію в ТГФ. Далі реакційний розчин нагрівають до КТ і потім знову охолоджують до 10°C. Після цього по краплях додатково додають 0,7мл (0,70ммоль) 1-молярного розчину алюмогідриду літію в ТГФ і реакційну суміш перемішують протягом 1год. при КТ. Потім до реакційної суміші послідовно додають 1,0мл води, 1,0мл 15%-ного NaOH й на завершення 3,0мл води й відфільтровують осад, який не розчинився. Органічну фазу сушать над MgSO_4 , фільтрують через активоване вугілля й розчинник видаляють у вакуумі.

30

Вихід: 2,10г (67,3% від теорії).

35

$\text{C}_9\text{H}_7\text{BrO}_2$ (M=227,059).

Розр.: молекулярний пік (M)⁺: 226/228; виявл.: молекулярний пік (M)⁺: 226/228.

Значення R_f : 0,15 (силікагель, ПЕ/ЕtОAc у співвідношенні 8:2).

3.53.в. (5-йодбензофуран-2-іл)метанол

40

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики II з (5-бромбензофуран-2-іл)метанолу (2,10г, 9,25ммоль).

Вихід: 2,53г (100% від теорії).

$\text{C}_9\text{H}_7\text{IO}_2$ (M=274,059).

Розр.: молекулярний пік (M)⁺: 274; виявл.: молекулярний пік (M)⁺: 274.

Значення R_f : 0,26 (силікагель, ПЕ/ЕtОAc у співвідношенні 8:2).

45

3.53.г. {5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]бензофуран-2-іл}метанол

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики I з (5-йодбензофуран-2-іл)метанолу (685мг, 2,50ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (534мг, 2,50ммоль).

Вихід: 400мг (44,5% від теорії).

$\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$ (M=359,815).

50

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 360/362; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 360/362.

Значення R_f : 0,58 (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 9:1:0,1).

3.53.д. 5-(4-хлорфеніл)-2-[2-(4-метилпіперидин-1-ілметил)бензофуран-5-ілетиніл]піридин

55

До розчину 100мг (0,28ммоль) {5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]бензофуран-2-іл}метанолу й 69мкл (0,50ммоль) триетиламіну в 5мл ДХМ при 0°C додають 32мкл (0,40ммоль) хлорангідриду метансульфонової кислоти й реакційну суміш перемішують протягом 1год. при цій температурі. Потім знову додають 70мкл (0,89ммоль) хлорангідриду метансульфонової кислоти й реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при КТ. Після цього додають 0,24мл (2,00ммоль) 4-метилпіперидину й реакційну суміш перемішують протягом 2год. при КТ. Далі реакційний розчин розбавляють водою й водною фазою двічі екстрагують ДХМ. Органічну фазу сушать над MgSO_4 і розчинник видаляють у вакуумі. Продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі (ДХМ/метанол у співвідношенні 9:1).

60

Вихід: 10мг (8,1% від теорії).

$\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}$ (M=440,977).

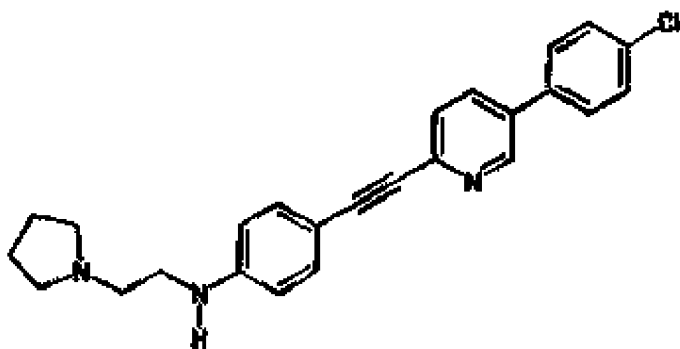
Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 441/443; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 441/443.

65

Значення R_f : 0,27 (силікагель, ДХМ/MeOH у співвідношенні 9:1).

Приклад 3.54

{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]феніл}-(2-піролідин-1-ілетил)амін



3.54.а. 2-хлор-N-(4-йодфеніл)ацетамід

До розчину 5,00г (22,83ммоль) 4-йодфеніламіну й 7,0мл (50,2ммоль) триетиламіну в 100мл ДХМ при 0 °С додають 2,0мл (25,1ммоль) хлорацетилхлориду в 5мл ДХМ. Після цього видаляють льодяну баню й реакційну суміш перемішують протягом наступних 1,5год. при КТ. Далі реакційний розчин розбавляють 80мл води й органічну фазу промивають насиченим розчином NaCl. Органічну фазу сушать над $MgSO_4$ і розчинник видаляють у вакуумі. Залишок розтирають із EtOAc, піддають вакуум-фільтрації й сушать на повітрі.

Вихід: 2,25г (33,4% від теорії).

C_8H_7ClINO ($M=295,508$).

Розр.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 296/298; виявл.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 296/298.

Час утримання при РХВТ: 7,91хв. (метод А).

3.54.б. N-(4-йодфеніл)-2-піролідин-1-іацетамід

До розчину 2,20г (7,45ммоль) 2-хлор-N-(4-йодфеніл)ацетаміду в 50мл ДХМ додають 1,53мл (18,6ммоль) піролідину. Далі реакційний розчин залишають перемішуватися на ніч при КТ. Потім суміш фільтрують, фільтрат сушать над $MgSO_4$ і розчинник видаляють у вакуумі.

Вихід: 1,65г (67,1% від теорії).

$C_{12}H_{15}IN_2O$ ($M=330,171$).

Розр.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 331; виявл.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 331.

Час утримання при РХВТ: 5,10хв. (метод А).

3.54.в. (4-йодфеніл)-(2-піролідин-1-ілетил)амін

До розчину 500мг (1,51ммоль) N-(4-йодфеніл)-2-піролідин-1-іацетаміду в 10мл ТГФ при 0°С додають 2,25мл (2,25ммоль) 1-молярного розчину алюмогідриду літію й реакційну суміш перемішують протягом 20хв. при цій температурі. Потім додають EtOAc, після чого змішують із 85мл води, 85мл 15%-ного розчину NaOH й на завершення з 256мл води. Після цього осад відокремлюють вакуум-фільтрацією й фільтрат розбавляють 50мл EtOAc. Органічну фазу промивають 30мл насиченого розчину $NaHCO_3$. Органічну фазу сушать над $MgSO_4$ і розчинник видаляють у вакуумі.

Вихід: 450мг (94,0% від теорії).

$C_{12}H_{17}IN_2$ ($M=316,187$).

Розр.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 317; виявл.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 317.

Значення R_f : 0,17 (силікагель, ДХМ/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 9:1:0,1).

3.54.г. {4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]феніл}-(2-піролідин-1-ілетил)амін

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики І з (4-йодфеніл)-(2-піролідин-1-ілетил)аміну (450мг, 1,42ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (450мг, 2,11ммоль).

Вихід: 98мг (17,1% від теорії).

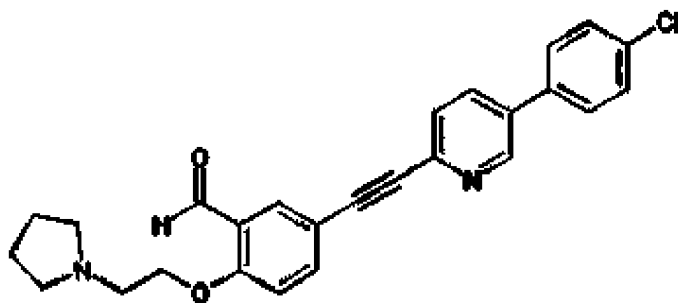
$C_{25}H_{24}ClN_3$ ($M=401,943$).

Розр.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 402/404; виявл.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 402/404.

Час утримання при РХВТ: 7,08хв. (метод А).

Приклад 3.55

5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-(2-піролідин-1-ілетокси)бензальдегід



3.55.а. 5-йод-2-(2-піролідин-1-ілетокси)бензальдегід
Аналогічно до прикладу 3.1. д (використовуючи ацетонітрил замість ДМФ) з 8,93г (36,0ммолів) 2-гідрокси-5-йодбензальдегіду й 7,14г (42,0ммоль) гідрохлориду N-(2-хлоретил)піролідину одержують цільовий продукт.

Вихід: 4,80г (38,6% від теорії).

$C_{13}H_{16}INO_2$ (M=345,182).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 346; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 346.

Час утримання при РХВТ: 5,27хв. (метод А).

3.55.б. 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-(2-піролідин-1-ілетокси)бензальдегід

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики і з 5-йод-2-(2-піролідин-1-ілетокси)бензальдегіду (1,50г, 4,35ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (214мг, 5,00ммоль).

Вихід: 320мг (17,1% від теорії).

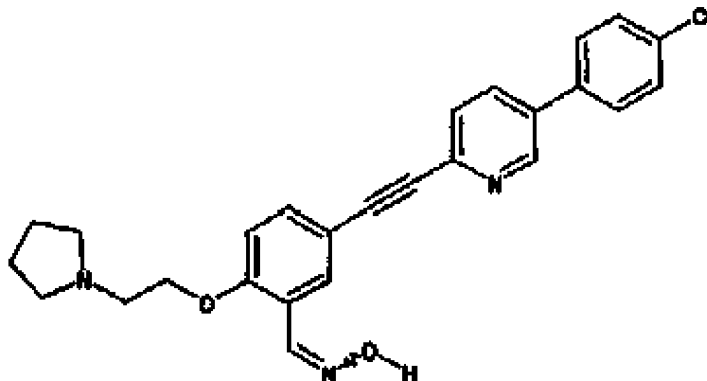
$C_{26}H_{23}ClN_2O_2$ (M=430,938).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 431/433; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 431/433.

Час утримання при РХВТ: 7,31хв. (метод А).

Приклад 3.56

Оксим 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-(2-піролідин-1-ілетокси)бензальдегіду



До розчину 200мг (0,35ммоль) 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-(2-піролідин-1-ілетокси)бензальдегіду (приклад 3.55.б) в 2мл суміші ацетонітрилу й МеОН у співвідношенні 1:1 додають 27мг (0,38ммоль) гідроксиламіну й 53мл (0,38ммоль) триетиламіну. Далі реакційний розчин нагрівають до 85°C. Після повного завершення реакції розбавляють водою й насиченим розчином $NaHCO_3$ й органічну фазу екстрагують ДХМ. Органічну фазу сушать над $MgSO_4$ і розчинник видаляють у вакуумі. Продукт очищують колонковою хроматографією шляхом РХВТ-МС.

Вихід: 5мг (3,2% від теорії).

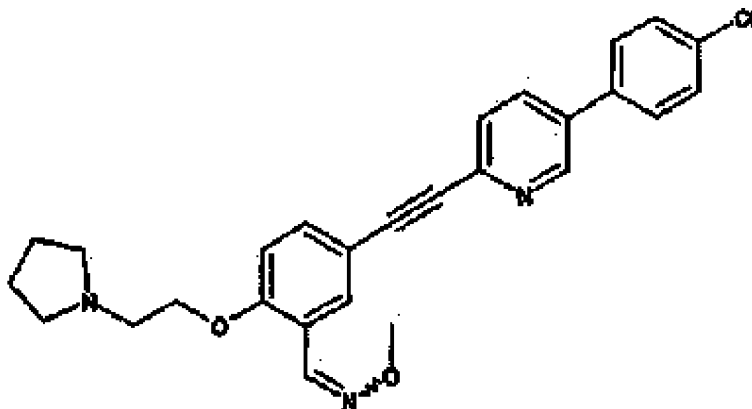
$C_{26}H_{24}ClN_3O_2$ (M=445,953).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 446/448; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 446/448.

Час утримання при РХВТ: 5,25хв. (метод А).

Приклад 3.57

О-метилоксим 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-(2-піролідин-1-ілетокси)бензальдегіду



Аналогічно до прикладу 3.56.а з 250мг (0,44ммоль) 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-(2-піролідин-1-ілетокси)бензальдегіду (приклад 3.55.б) і 50мг (0,60ммоль) О-метилгідроксиламіну одержують цільовий продукт.

Вихід: 40мг (20,1% від теорії).

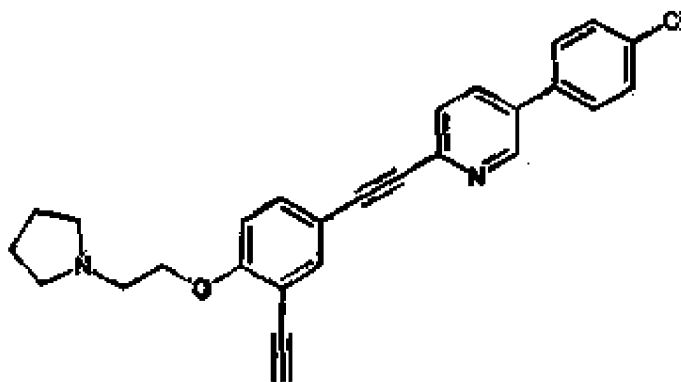
$C_{27}H_{26}ClN_3O_2$ (M=459,980).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 460/462; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 460/462.

Час утримання при РХВТ: 8,11хв. (метод А).

Приклад 3.58

5-(4-хлорфеніл)-2-[3-етиніл-4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин



До розчину 300мг (0,66ммоля) 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-(2-піролідин-1-ілетокси)бензальдегіду (приклад 3.55.б) і 183мг (1,32ммоля) K_2CO_3 в 9мл MeOH додають 152мг (0,79ммоля) диметилового ефіру (1-діазо-2-оксопропіл)фосфорної кислоти в 2мл MeOH. Далі реакційний розчин перемішують протягом 3год. при КТ і потім розбавляють 20мл ДХМ. Органічну фазу двічі екстрагують насиченим розчином $NaHCO_3$. Потім органічну фазу сушать над $MgSO_4$ і розчинник видаляють у вакуумі. Продукт очищують шляхом РХВТ-МС.

Вихід: 104мг (37,0% від теорії).

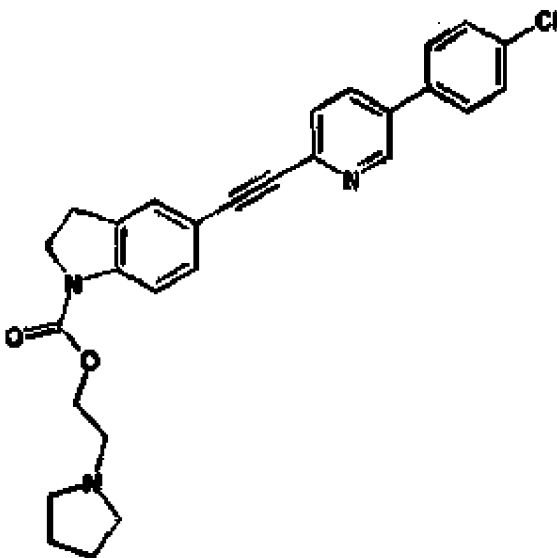
$C_{27}H_{23}ClN_2O$ (M=426,950).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 427/429; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 427/429.

Час утримання при РХВТ: 7,69хв. (метод А).

Приклад 3.59

2-піролідин-1-ілетиливий ефір 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2,3-дигідроіндол-1-карбонової кислоти



3.59.а. 2-піролідин-1-ілетиливий ефір 5-бром-2,3-дигідроіндол-1-карбонової кислоти

До розчину 868мг (5,00ммолів) гідрохлориду N-(2-хлоретил)піролідину й 1,70г (12,2ммоля) K_2CO_3 в 15мл ДМФ додають 1,00г (4,95ммоля) 5-броміндоліну. Далі реакційний розчин перемішують протягом 4год. при 70°C і знову додають гідрохлорид N-(2-хлоретил)піролідину. Потім реакційний розчин перемішують протягом наступних 3год. при 70°C, після чого розбавляють 25мл води. Водну фазу двічі екстрагують 30мл EtOAc. Органічну фазу промивають насиченим розчином NaCl, сушать над Na_2SO_4 і розчинник видаляють у вакуумі. Продукт очищують колонковою хроматографією на силікагелі (градієнтне елювання сумішшю EtOAc/MeOH зі зміною співвідношення від 9:1 до 4:1).

Вихід: 687мг (47,0% від теорії).

$C_{15}H_{19}BrN_2O_2$ (M=339,235).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 339/341; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 339/341.

Значення R_f : 0,62 (силікагель, EtOAc/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 9:1:0,1).

3.59.б. 2-піролідин-1-ілетиливий ефір 5-йод-2,3-дигідроіндол-1-карбонової кислоти

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики II з 2-піролідин-1-ілетилового ефіру 5-бром-2,3-дигідроіндол-1-карбонової кислоти (700мг, 2,37ммоля).

Вихід: 590мг (64,4% від теорії).

$C_{15}H_{19}IN_2O_2$ (M=386,235).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 387; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 387.

Значення R_f: 0,37 (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 9:1:0,1).

3.59.в. 2-піролідин-1-ілетиловий ефір 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2,3-дигідроіндол-1-карбонової

кислоти
Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики I з 2-піролідин-1-ілетилового ефіру 5-йод-2,3-дигідроіндол-1-карбонової кислоти (120мг, 0,31ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (80мг, 0,37ммоль).

Вихід: 48мг (32,8% від теорії).

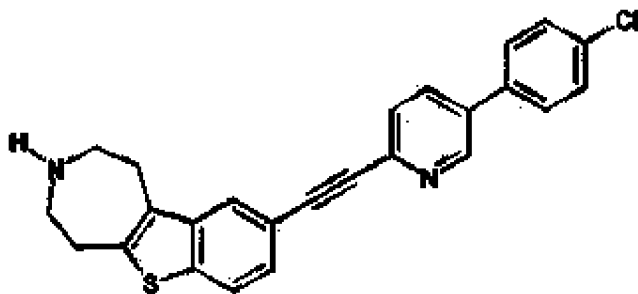
C₂₈H₂₆ClN₃O₂ (M=471,991).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 472/474; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 472/474.

Час утримання при РХВТ: 7,66хв. (метод А).

Приклад 3.60

3-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-10-тіа-7-азабензо[а]азулен



3.60.а. Етиловий ефір 4-бром-5-оксоазепан-1-карбонової кислоти

До розчину 92,7г (500ммоль) етилового ефіру 4-оксоазепан-1-карбонової кислоти в 350мл хлороформу додають 79,9г (500ммоль) брому й реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч. Далі реакційний розчин тричі промивають насиченим розчином NaHCO₃, органічну фазу сушать над Na₂SO₄ і розчинник видаляють у вакуумі. Продукт без очищення використовують у наступній реакції.

Вихід: 118г (89,3% від теорії).

C₉H₁₄BrNO₃ (M=264,135).

3.60.б. Етиловий ефір 4-(4-бромфенілсульфанил)-5-оксоазепан-1-карбонової кислоти

До розчину 84,5г (320ммоль) етилового ефіру 4-бром-5-оксоазепан-1-карбонової кислоти й 32,4г (320ммоль) триетиламіну в 80мл хлороформу протягом 45хв. додають 60,5г (320ммоль) 4-бромтіофену в 300мл хлороформу таким чином, щоб внутрішня температура не перевищувала 40 °С. Далі реакційний розчин перемішують протягом 1,5год. при КТ. Після цього реакційну суміш двічі промивають розведеним розчином аміаку й двічі водою. Органічну фазу сушать над Na₂SO₄ й K₂CO₃ і розчинник видаляють у вакуумі. Продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі в декілька циклів.

Вихід: 44,4г (37,2% від теорії).

C₁₅H₁₈BrNO₃S (M=372,30).

Значення R_f: 0,33 (силікагель, хлороформ/ацетон у співвідношенні 19:1).

3.60.в. Етиловий ефір 3-бром-5,6,8,9-тетрагідро-10-тіа-7-азабензо[а]азулен-7-карбонової кислоти

Розчин 44,3г (119ммоль) етилового ефіру 4-(4-бромфенілсульфанил)-5-оксоазепан-1-карбонової кислоти в 443г поліфосфорної кислоти нагрівають до 80°C і витримують при цій температурі протягом 45хв., після чого розбавляють 1000мл води. Водну фазу тричі екстрагують хлороформом. Органічну фазу промивають водою, сушать над Na₂SO₄ і розчинник видаляють у вакуумі. Продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі в декілька циклів (хлороформ/EtOAc у співвідношенні 19:1) і перекристалізацією із суміші MeOH/ацетон.

Вихід: 22,4г (52,8% від теорії).

C₁₅H₁₆BrNO₂S (M=354,28).

Температура плавлення: 109°C.

3.60.г. 3-бром-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-10-тіа-7-азабензо[а]азулен

До розчину 19,0г (53,5ммоль) етилового ефіру 3-бром-5,6,8,9-тетрагідро-10-тіа-7-азабензо[а]азулен-7-карбонової кислоти додають 30,0г (53,5ммоль) КОН в 700мл EtOH. Після цього EtOH видаляють перегонкою при нормальному тиску й залишок розчиняють у воді. Потім розчин підкисляють HCl. Після цього підлогувають додаванням NaOH і водну фазу чотири рази екстрагують хлороформом. Органічну фазу сушать над Na₂SO₄ й K₂CO₃ і розчинник видаляють у вакуумі. Продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі в декілька циклів.

Вихід: 12,6г (83,0% від теорії).

C₁₂H₁₂BrNS (M=282,22).

Температура плавлення: 89°C.

3.60.д. 3-йод-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-10-тіа-7-азабензо[а]азулен

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики II з

3-бром-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-10-тіа-7-азабензо[а]азулену (1,80г, 6,38ммоль).

Вихід: 1,80г (85,7% від теорії).

$C_{12}H_{12}INS$ (M=329,205).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 330; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 330.

Час утримання при РХВТ: 5,45хв. (метод А).

3.60.е. 3-[5-(4-хлорфетл)піридин-2-ілетиніл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-10-тіа-7-азабензо[а]азулен

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики і 3-йод-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-10-тіа-7-азабензо[а]азулену (770мг, 2,34ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (500мг, 2,34ммоль).

Вихід: 350мг (36,0% від теорії).

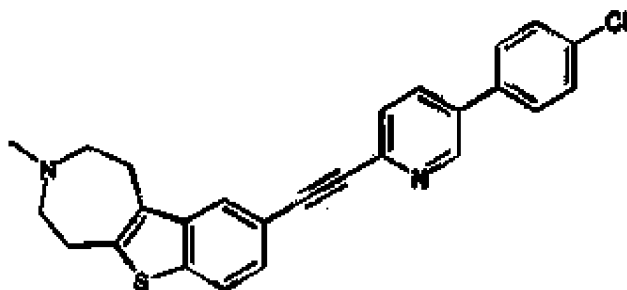
$C_{25}H_{19}ClN_2S$ (M=414,961).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 415/417; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 415/417.

Час утримання при РХВТ: 7,41хв. (метод А).

Приклад 3.61

3-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-7-метил-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-10-тіа-7-азабензо[а]азулен



До розчину 100мг (0,24ммоль)

3-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-10-тіа-7-азабензо[а]азулену (див. приклад 3.60.е) в 5мл ацетонітрилу додають 0,18мл (2,41ммоль) 37%-ного розчину формаліну у воді. Потім додають 60мг (0,96ммоль) $NaBH_3CN$ й 56мл (0,96ммоль) оцтової кислоти й реакційна суміш залишають перемішуватися на ніч. Після цього розчин змішують із 2-молярним розчином $NaOH$ й екстрагують $EtOAc$. Органічну фазу сушать над $MgSO_4$ і розчинник видаляють у вакуумі. Продукт очищують колонковою хроматографією шляхом РХВТ-МС.

Вихід: 3мг (2,9% від теорії).

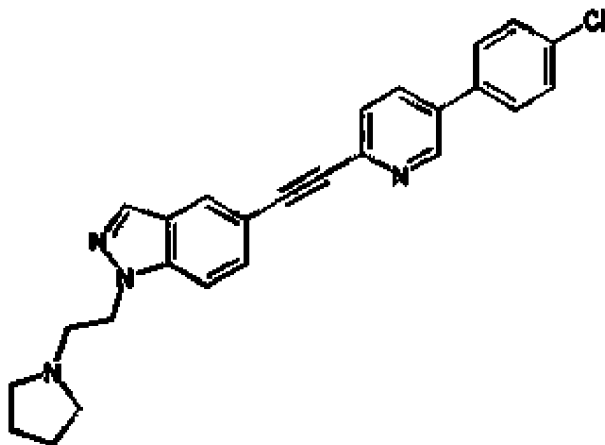
$C_{26}H_{21}ClN_2S$ (M=428,988).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 429/431; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 429/431.

Час утримання при РХВТ: 4,97хв. (метод Б).

Приклад 3.62

5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-1-(2-піролідін-1-ілетил)-1Н-індазол



3.62.а. 5-нітро-1-(2-піролідін-1-ілетил)-1Н-індазол й 5-нітро-2-(2-піролідін-1-ілетил)-2Н-індазол

До розчину 5,00г (31,0ммоль) 5-нітроіндазолу в 100мл ацетонітрилу послідовно додають 10,5г (62,0ммоль) гідрохлориду 1-(2-хлоретил)піролідину й 12,9г (93,0ммоль) K_2CO_3 . Далі реакційний розчин перемішують протягом 2год. при КТ, а потім протягом 5год. кип'ятять зі зворотним холодильником. Після охолодження від розчину відфільтровують солі, які не розчинилися, й розчинник видаляють у вакуумі. Залишок розчиняють в $EtOAc$ і воді. Органічну фазу сушать над $MgSO_4$ і розчинник видаляють у вакуумі. У результаті одержують суміш із 5-нітро-1-(2-піролідін-1-ілетил)-1Н-індазолу й 5-нітро-2-(2-піролідін-1-ілетил)-2Н-індазолу в співвідношенні 4:1. Продукт очищують колонковою хроматографією на алоксі ($PE/EtOAc$ у співвідношенні 3:2).

5-нітро-1-(2-піролідін-1-ілетил)-1Н-індазол:

вихід: 4,00г (49,6% від теорії);

$C_{13}H_{16}N_4O_2$ (M=260,298);

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 261; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 261;
значення R_f: 0,78 (алокс, ПЕ/ЕtОAc у співвідношенні 1:1).

5-нітро-2-(2-піролідин-1-ілетил)-2Н-індазол:

вихід: 1,00г (12,4% від теорії);

$C_{13}H_{16}N_4O_2$ (M=260,298);

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 261; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 261;
значення R_f: 0,61 (алокс, ПЕ/ЕtОAc у співвідношенні 1:1).

3.62.б. 1-(2-піролідин-1-ілетил)-1Н-індазол-5-іамін

До розчину 3,50г (13,4ммоль) 5-нітро-1-(2-піролідин-1-ілетил)-1Н-індазолу в 50мл ЕtОAc додають 0,50г нікелю Реня й реакційну суміш протягом 20год. перемішують при КТ і тиску Н₂ 1,4 бари. Після фільтрації розчинник видаляють у вакуумі. Продукт без додаткового очищення використовують у наступній реакції.

Вихід: 2,90г (93,6% від теорії).

$C_{13}H_{18}N_4$ (M=230,315).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 231; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 231.

3.62.в. 5-бром-1-(2-піролідин-1-ілетил)-1Н-індазол

В 9,76мл 48%-ної бромистоводородної кислоти й 9,76мл води розчиняють 1,00г (4,34ммоль) 1-(2-піролідин-1-ілетил)-1Н-індазол-5-іаміну й розчин охолоджують до 0°C. Після цього по краплях повільно додають 2,5-молярний розчин нітриту натрію (300мг в 1,74мл води). Далі реакційну суміш перемішують протягом 10хв. при 0°C і потім по краплях додають розчин 935мг (6,51ммоль) CuBr в 3,42мл 48%-ної бромистоводородної кислоти. Потім реакційну суміш нагрівають до 60°C і перемішують протягом години при цій температурі. Після цього суміш розбавляють водою й водною фазою екстрагують ЕtОAc. Органічну фазу відкидають, а водну фазу підлугують насиченим розчином NaHCO₃. Потім водну фазу екстрагують ЕtОAc й органічну фазу промивають водою. Органічну фазу сушать над MgSO₄ і розчинник видаляють у вакуумі.

Вихід: 500мг (39,1% від теорії).

$C_{13}H_{16}BrN_3$ (M=294,197).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 294/296; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 294/296.

Значення R_f: 0,59 (силікагель, ЕtОAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 9:1:0,1).

3.62.р. 5-йод-1-(2-піролідин-1-ілетил)-1Н-індазол

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики II з 5-бром-1-(2-піролідин-1-ілетил)-1Н-індазолу (500мг, 1,70ммоль).

Вихід: 230мг (39,7% від теорії).

$C_{13}H_{16}IN_3$ (M=341,197).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 342; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 342.

Значення R_f: 0,55 (силікагель, ДХМ/MeOH у співвідношенні 4:1).

3.62.д. Гідройодид 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-1-(2-піролідин-1-ілетил)-1Н-індазолу

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики I з 5-йод-1-(2-піролідин-1-ілетил)-1Н-індазолу (230мг, 0,67ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (144мг, 0,67ммоль).

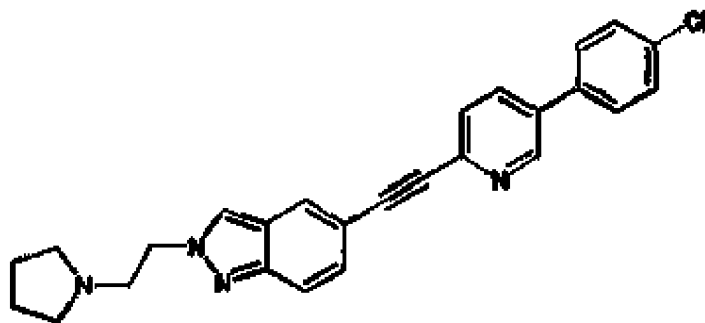
Вихід: 90мг (24,1% від теорії). $C_{26}H_{23}ClN_4$ HI (M=554,865).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 427/429; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 427/429.

Час утримання при РХВТ: 4,59хв. (метод Б).

Приклад 3.63

5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-(2-піролідин-1-ілетил)-2Н-індазол



3.63.а. 2-(2-піролідин-1-ілетил)-2Н-індазол-5-іамін

Аналогічно до прикладу 3.62.б з 1,0г (3,84ммоль) 5-нітро-2-(2-піролідин-1-ілетил)-2Н-індазолу (див. приклад 3.62.а) одержують цільовий продукт.

Вихід: 840мг (94,9% від теорії).

$C_{13}H_{18}N_4$ (M=230,315).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 231; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 231.

3.63.б. 5-бром-2-(2-піролідин-1-ілетил)-2Н-індазол

Аналогічно до прикладу 3.62. у з 840мг (3,65ммоль) 2-(2-піролідин-1-ілетил)-2Н-індазол-5-іаміну одержують цільовий продукт.

Вихід: 440мг (41,0% від теорії).

C₁₃H₁₆BrN₃ (M=294,197).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 294/296; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 294/296.

Час утримання при РХВТ: 5,04хв. (метод А).

3.63.в. 5-йод-2-(2-піролідин-1-ілетил)-2Н-індазол

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики II з 5-бром-2-(2-піролідин-1-ілетил)-2Н-індазолу (440мг, 1,50ммоль).

Вихід: 170мг (33,3% від теорії).

C₁₃H₁₆IN₃ (M=341,197).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 342; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 342.

Значення R_f: 0,40 (силікагель, ДХМ/МеОН у співвідношенні 4:1).

3.63.г. 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-(2-піролідин-1-ілетил)-2Н-індазол

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики I з 5-йод-2-(2-піролідин-1-ілетил)-2Н-індазолу (170мг, 0,50ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (106мг, 0,50ммоль).

Вихід: 100мг (42,3% від теорії).

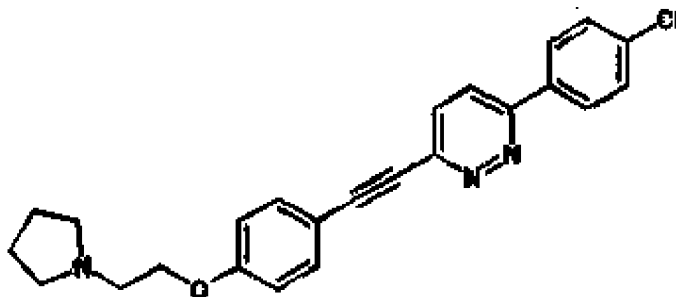
C₂₆H₂₃ClN₄ (M=426,953).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 427/429; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 427/429.

Час утримання при РХВТ: 4,61хв. (метод Б).

Приклад 3.64

3-(4-хлорфеніл)-6-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридазин



3.64.а. 3-хлор-6-(4-хлорфеніл)піридазин

До розчину 10,8г (70,5ммоль) 3,6-дихлорпіридазину, 10мл (20ммоль) 2-молярного розчину Na₂CO₃ й 600мг (0,73ммоль) Pd(дффф)Cl₂ в 150мл 1,4-діоксану в атмосфері аргону при 110°C протягом 2год. додають розчин 11,3г (70,5ммоль) 4-хлорфенілборонової кислоти в 50мл 1,4-діоксану. Далі реакційну суміш перемішують протягом 1год. при 110°C. Після цього додають 100мл води й водну фазу екстрагують 100мл EtOAc. Органічну фазу сушать над Na₂SO₄ і розчинник видаляють у вакуумі. Продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі (Сус/EtOAc у співвідношенні 4:1).

Вихід: 8,00г (50,4% від теорії).

C₁₀H₆Cl₂N₂ (M=225,079).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 225/227/229 виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 225/227/229.

Час утримання при РХВТ: 5,20хв. (метод А).

3.64.б. 3-(4-хлорфеніл)-6-триметилсиланілетинілпіридазин

До розчину 2,25г (10,0ммоль) 3-хлор-6-(4-хлорфеніл)піридазину в 50мл ацетонітрилу й 20мл ТГФ в атмосфері аргону послідовно додають 3,48мл (25,0ммоль) триетиламіну й 2,08мл (15,0ммоль) етинілтриметилсилану. Потім додають 292мг (0,40ммоль) Pd(дффф)Cl₂ й 76мг (0,40ммоль) CuI. Далі реакційний розчин залишають на ніч перемішуватися при КТ. Після цього розчинник видаляють у вакуумі й надалі продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі (ПЕ/EtOAc у співвідношенні 1:1).

Вихід: 1,00г (34,9% від теорії).

C₁₅H₁₅ClN₂Si (M=286,839).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 287/289 виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 287/289.

Значення R_f: 0,45 (силікагель, ДХМ).

3.64.в. 3-(4-хлорфеніл)-6-етинілпіридазин

До розчину 1,00г (3,49ммоль) 3-(4-хлорфеніл)-6-триметилсиланілетинілпіридазину в 10мл ДХМ при 0 °C додають 1,10г (3,49ммоль) ТБАФ. Після цього льодяну баню видаляють і реакційний розчин перемішують протягом 30хв. Потім додають воду й водну фазу екстрагують EtOAc. Органічну фазу сушать над MgSO₄ і розчинник видаляють у вакуумі. Продукт без додаткового очищення використовують у наступній реакції.

Вихід: 700мг (93,5% від теорії).

C₁₂H₇ClN₂ (M=214,656).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 215/217 виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 215/217.

Час утримання при РХВТ: 5,16хв. (метод Б).

3.64.г. 3-(4-хлорфеніл)-6-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридазин

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики I з 1-[2-(4-йодфенокси)етил]піролідину (200мг, 0,63ммоль) і 3-(4-хлорфеніл)-6-етинілпіридазину (135мг, 0,63ммоль).

Вихід: 15мг (5,9% від теорії).

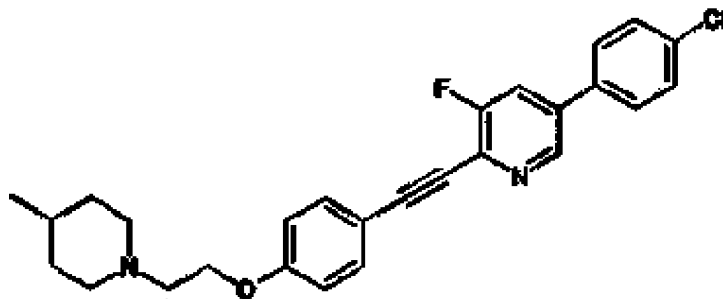
$C_{24}H_{22}ClN_3O$ ($M=403,915$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 404/406; виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 404/406.

Час утримання при РХВТ: 5,01хв. (метод А).

Приклад 3.65

5-(4-хлорфеніл)-3-фтор-2-[4-[2-(4-метилпіперидин-1-іл)стокс]фенілетиніл]піридин



3.65.а. 1-[2-(4-йодфенокси)етил]-4-метилпіперидин

Аналогічно до прикладу 3.1.д з 5,72г (26,0ммоль) 4-йодфенолу й 4,20г (26,0ммоль)

1-(2-хлоретил)-4-метилпіперидину одержують цільовий продукт.

Вихід: 2,60г (29,0% від теорії).

$C_{14}H_{20}INO$ ($M=345,226$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 346; виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 346.

Час утримання при РХВТ: 5,70хв. (метод А).

3.65.б. 5-(4-хлорфеніл)-3-нітропіридин-2-ол

До розчину 22,1г (101ммоль) 5-бром-3-нітропіридин-2-олу , 200мл (400ммоль) 2-молярного розчину Na_2CO_3 й 731мг (1,00ммоль) $Pd(dfffc)Cl_2$ в 400мл ацетону й 80мл води в атмосфері аргону додають 23,5г (150ммоль) 4-хлорфенілборонової кислоти. Далі реакційну суміш перемішують протягом 18год. при 60 °С. Після цього ацетон видаляють у вакуумі й значення залишку встановлюють на 7 за допомогою 160мл 1-молярної лимонної кислоти. Водну фазу тричі екстрагують $EtOAc$ й однократно $MeOH$. Органічну фазу сушать над $MgSO_4$ і розчинник видаляють у вакуумі. Залишок розтирають із $EtOAc$.

Вихід: 9,70г (22,0% від теорії).

$C_{11}H_7ClN_2O_3$ ($M=250,643$).

Розр.: молекулярний пік $(M-H)^-$: 249/251 виявл.: молекулярний пік $(M-H)^-$: 249/251.

Час утримання при РХВТ: 6,83хв. (метод А).

3.65.в. 2-бром-5-(4-хлорфеніл)-3-нітропіридин

До розчину 9,70г (38,7ммоль) 5-(4-хлорфеніл)-3-нітропіридин-2-олу й 14,5ммоль (45,0ммоль) тетрабутиламонійброміду в 100мл толуолу додають 13,2г (93,0ммоль) пентаоксиду фосфору. Далі реакційну суміш перемішують протягом 1,5год. при 95 °С. Після охолодження толуольну фазу видаляють шляхом декантування, залишок двічі змішують із толуолом і декантують надосадову рідину. Об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином $NaHCO_3$. Органічну фазу сушать над $MgSO_4$ і розчинник видаляють у вакуумі. Продукт без додаткового очищення використовують у наступній реакції.

Вихід: 4,90г (40,4% від теорії).

$C_{11}H_6BrClN_2O_2$ ($M=313,540$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 313/315/317; виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 313/315/317.

Час утримання при РХВТ: 6,01хв. (метод Б).

3.65.г. 2-бром-5-(4-хлорфеніл)піридин-3-іламін

Розчин 5,60г (17,9ммоль) 2-бром-5-(4-хлорфеніл)-3-нітропіридину, 20,3г (90,0ммоль) хлориду олова(II) і 18,9г (225ммоль) $NaHCO_3$ в 300мл $EtOAc$ протягом 30год. кип'ятять зі зворотним холодильником. Після фільтрації розчинник видаляють у вакуумі. Залишок розтирають із ДХМ і після фільтрації осад на фільтрі сушать на повітрі.

Вихід: 3,50г (69,1% від теорії).

$C_{11}H_8BrClN_2$ ($M=283,557$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 283/285/287; виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 283/285/287.

Час утримання при РХВТ: 5,45хв. (метод Б).

3.65.д. 2-бром-5-(4-хлорфеніл)-3-фторпіридин

До розчину 1,00г (3,53ммоль) 2-бром-5-(4-хлорфеніл)піридин-3-іламіну в 2мл води й 2,04мл концентрованої HCl при -5°С по краплях додають 243мг (3,53ммоль) нітриту натрію в 0,5мл води. Потім при 0°С додають 1,56мл (10,6ммоль) 60%-ний гексафторфосфорної кислоти у воді й реакційній суміші перемішують протягом наступної години при 0°С. Діазонієву сіль відокремлюють вакуум-фільтрацією, промивають холодною водою, ізопропанолом і простим ефіром і сушать протягом ночі в ексікаторе при КТ і тиску 7мбар. Потім цю сіль при 90°С порціями додають до 50мл ПЕ (температура плавлення 100-140 °С). Після охолодження реакційного розчину суміш підлугують насиченим розчином Na_2CO_3 . Водну фазу екстрагують $EtOAc$ й органічну фазу послідовно промивають насиченим розчином Na_2CO_3 і водою. Органічну фазу сушать над $MgSO_4$ і розчинник видаляють у вакуумі. Продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі (ПЕ).

Вихід: 460мг (45,5% від теорії).

$C_{11}H_6BrClFN$ ($M=286,533$).

Розр.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 286/288/290; виявл.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 286/288/290.

Час утримання при РХВТ: 6,24хв. (метод Б).

3.65.е. 5-(4-хлорфеніл)-3-фтор-2-триметилсиланілетинілпіридин

Аналогічно до прикладу 3.64.б з 460мг (1,61ммоля) 2-бром-5-(4-хлорфеніл)-3-фторпіридину й 0,33мл (2,41ммоля) етинілтриметилсилану одержують цільовий продукт.

Вихід: 490мг (100% від теорії).

$C_{16}H_{15}ClFNSi$ ($M=303,842$).

Розр.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 304/306; виявл.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 304/306.

3.65.ж. 5-(4-хлорфеніл)-2-етиніл-3-фторпіридин

Аналогічно до прикладу 3.64. у з 490мг (1,61ммоля) 5-(4-хлорфеніл)-3-фтор-2-триметилсиланілетинілпіридину одержують цільовий продукт.

Вихід: 300мг (57,4% від теорії).

$C_{13}H_7ClFN$ ($M=231,659$).

Розр.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 232/234; виявл.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 232/234.

3.65.з. 5-(4-хлорфеніл)-3-фтор-2-{4-[2-(4-метилпіперидин-1-іл)етокси]фенілетиніл}піридин

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики І з 1-[2-(4-йодфенокси)етил]-4-метилпіперидину (164мг, 0,48ммоля) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етиніл-3-фторпіридину (110мг, 0,48ммоля).

Вихід: 14мг (6,6% від теорії).

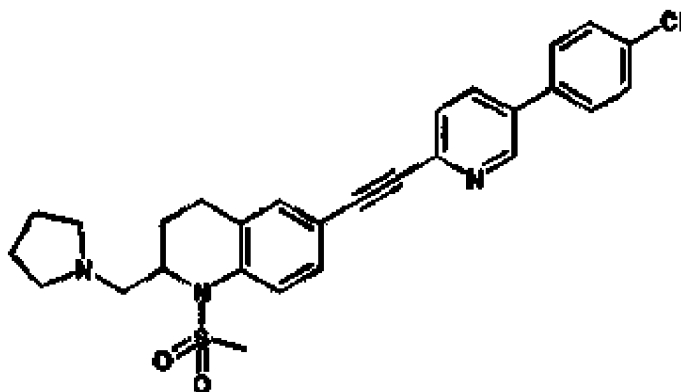
$C_{27}H_{26}ClFN_2O$ ($M=448,972$).

Розр.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 449/451; виявл.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 449/451.

Час утримання при РХВТ: 5,16хв. (метод Б).

Приклад 3.66

6-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-1-метансульфоніл-2-піролідин-1-ілметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін



До розчину 200мг (0,47ммоля) 6-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-піролідин-1-ілметил-1,2,3,4-тетрагідрохіноліну (див. приклад 3.46) в 5мл ДХМ при 0°С послідовно додають 0,13мл (0,93ммоля) триетиламіну й 36мл (0,47ммоля) хлорангідриду метансульфонової кислоти. Потім реакційну суміш нагрівають до КТ і перемішують протягом наступної години при цій температурі. Потім знову додають 36мл (0,47ммоля) хлорангідриду метансульфонової кислоти й перемішують ще протягом години при КТ. Далі реакційну суміш зливають у воду й ретельно екстрагують ДХМ. Органічну фазу сушать над $MgSO_4$ і розчинник видаляють у вакуумі. Продукт очищають колонковою хроматографією шляхом РХВТ-МС.

Вихід: 9мг (3,8% від теорії).

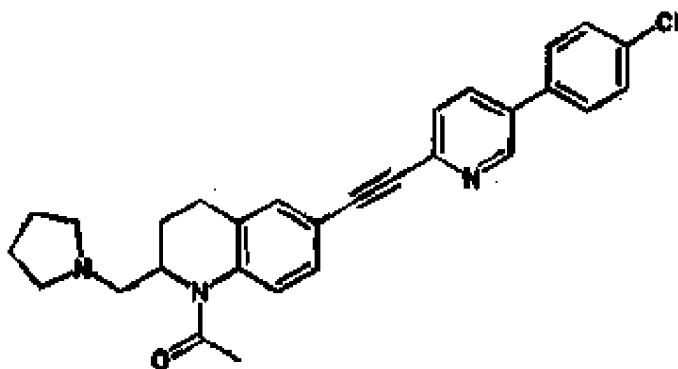
$C_{28}H_{28}ClN_3O_2S$ ($M=506,071$).

Розр.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 506/508; виявл.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 506/508.

Час утримання при РХВТ: 5,26хв. (колонка з методу А; ізократичний режим: 30% ацетонітрилу).

Приклад 3.67

1-{6-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-піролідин-1-ілметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-іл}етанон



До розчину 220мг (0,51ммоля) 6-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-піролідін-1-ілметил-1,2,3,4-тетрагідріноліну (див. приклад 3.46) в 5мл ДХМ додають 74мкл (0,77ммоля) оцтового ангідриду й суміш перемішують протягом 2год. при КТ. Після цього додатково додають 0,37мл (3,85ммоля) оцтові ангідриди й реакційна суміш перемішують протягом наступних 4 днів при КТ. Після цього розчинник видаляють у вакуумі. Продукт очищають колонковою хроматографією шляхом РХВТ-МС.

Вихід: 105мг (43,5% від теорії).

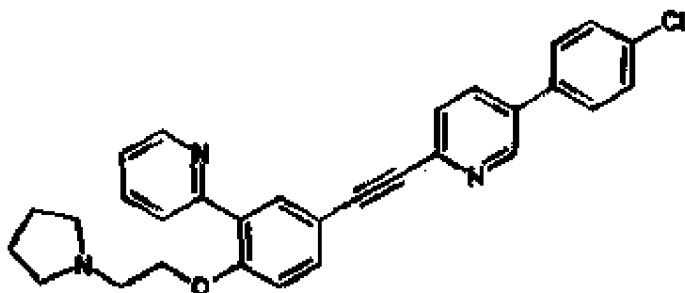
$C_{29}H_{28}ClN_3O$ (M=470,019).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 470/472; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 470/472.

Час утримання при РХВТ: 7,08хв. (метод А).

Приклад 3.68

5-(4-хлорфеніл)-2-[3-піридин-2-іл-4-(2-піролідін-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин



До розчину 115мг (0,24ммоля) 2-[3-бром-4-(2-піролідін-1-ілетокси)фенілетиніл]-5-(4-хлорфеніл)піридину (див. приклад 3.7), 0,5мл (1,00ммоля) 2-молярного розчину Na_2CO_3 й 15мг (0,24ммоля) тетракс(трифенілфосфін)паладію в 1мл 1,4-діоксану й 0,3мл метанолу додають 30мг (0,24ммоля) піридин-3-боронової кислоти. Далі реакційну суміш протягом 6год. кип'яють зі зворотним холодильником. Після фільтрації розчинник видаляють у вакуумі. Продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі (градієнтне елюювання зі зміною від ДХМ до ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 1:1:0,1).

Вихід: 1,8мг (1,6% від теорії).

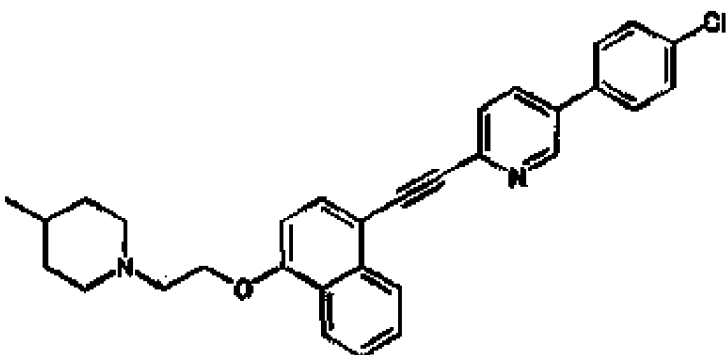
$C_{30}H_{26}ClN_3O$ (M=480,01).

Розр.: молекулярний пік (M-H)⁻: 480/482 виявл.: молекулярний пік (M-H)⁻: 480/482.

Час утримання при РХВТ: 6,50хв. (метод А).

Приклад 3.69

5-(4-хлорфеніл)-2-[4-[2-(4-метилпіперидин-1-іл)стокси]нафтил-1-илетаніл]піридин



3.69.а. 1-[2-(4-бромнафтил-1-илокси)етил]-4-метилпіперидин

Аналогічно до прикладу 3.1.д з 1,0г (5,35ммоль) 4-бромнафтил-1-олу й 323мг (2,00ммоль) 1-(2-хлоретил)-4-метілопіперидину одержують цільовий продукт.

Вихід: 530мг (97,0% від теорії).

$C_{18}H_{22}BrNO$ ($M=348,286$).

Розр.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 348/350; виявл.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 348/350.

Час утримання при РХВТ: 7,10хв. (метод А).

3.69.б. 1-[2-(4-йоднафтил-1-илокси)етил]-4-метилпіперидин

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики II з

1-[2-(4-бромнафтил-1-илокси)етил]-4-метилпіперидину (530мг, 1,52ммоль).

Вихід: 500мг (83,1% від теорії).

$C_{18}H_{22}INO$ ($M=395,287$).

Розр.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 396; виявл.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 396.

Час утримання при РХВТ: 6,74хв. (метод А).

3.69.в. 5-(4-хлорфеніл)-2-{4-[2-(4-метилпіперидин-1-іл)етокси]нафтил-1-илетиніл}піридин

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики I з

1-[2-(4-йоднафтил-1-илокси)етил]-4-метилпіперидину (277мг, 0,70ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (150мг, 0,70ммоль).

Вихід: 66мг (19,6% від теорії).

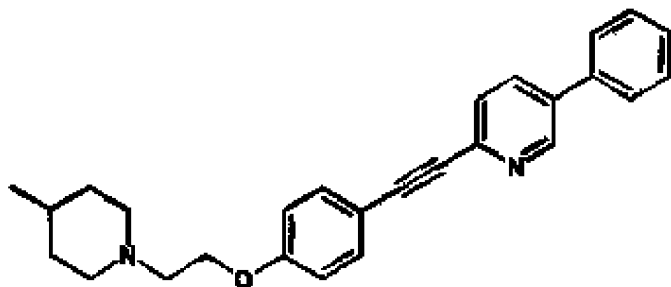
$C_{31}H_{29}ClN_2O$ ($M=481,043$).

Розр.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 481/483; виявл.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 481/483.

Значення R_f : 0,60 (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 95:5:0,5).

Приклад 3.70

2-{4-[2-(4-метилпіперидин-1-іл)етокси]феніл}етиніл-5-фенілпіридин



3.70.а. 5-бром-2-{4-[2-(4-метилпіперидин-1-іл)етокси]феніл}етинілпіридин

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики I з 1-[2-(4-йодфенокси)етил]-4-метилпіперидину (345мг, 1,00ммоль) і 5-бром-2-етинілпіридину (83мг, 0,39ммоль).

Вихід: 100мг (25,0% від теорії).

$C_{21}H_{23}BrN_2O$ ($M=399,334$).

Розр.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 399/401; виявл.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 399/401.

Значення R_f : 0,83 (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 95:5:0,5).

3.70.б. 2-{4-[2-(4-метилпіперидин-1-іл)етокси]феніл}етиніл-5-фенілпіридин

До розчину 100мг (0,25ммоль) 5-бром-2-{4-[2-(4-метилпіперидин-1-іл)етокси]феніл}етинілпіридину, 0,25мл (0,50ммоль) 2-молярного розчину Na₂CO₃ й 4мг (0,01ммоль) Pd(дффф)Cl₂ в 5мл 1,4-діоксану й 2мл MeOH в атмосфері аргону додають 30мг (0,25ммоль) фенілборонової кислоти. Далі реакційну суміш перемішують протягом 3 днів при 90°C. Після цього реакційну суміш розбавляють EtOAc й органічну фазу промивають 40мл води, а потім насиченим розчином NaCl. Органічну фазу сушать над MgSO₄ і розчинник видаляють у вакуумі. Продукт очищують за допомогою РХВТ-МС і колонковою хроматографією на силікагелі (градієнтне елювання сумішшю ДХМ/MeOH/NH₃ зі зміною співвідношення від 95:5:0,5 до 9:1:0,1).

Вихід: 27мг (27,2% від теорії).

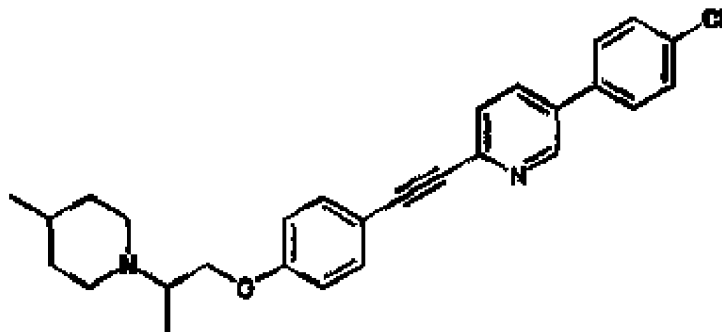
$C_{27}H_{28}N_2O$ ($M=396,537$).

Розр.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 397 виявл.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 397.

Час утримання при РХВТ: 7,61хв. (метод А).

Приклад 3.71

5-(4-хлорфеніл)-2-{4-[2-(4-метилпіперидин-1-іл)пропокси]феніл}етинілпіридин



3.71.а. 1-(4-йодфенокси)пропан-2-ол
Аналогічно до прикладу 3.1.д з 1,39г (10,0ммолів) 1-бром-2-пропанолу й 2,20г (10,0ммолів) 4-йодфенолу одержують цільовий продукт.

Вихід: 2,00г (71,9% від теорії).

$C_9H_{11}IO_2$ (M=278,091).

Розр.: молекулярний пік (M+Na)⁺: 301; виявл.: молекулярний пік (M+Na)⁺: 301.

Значення R_f: 0,20 (силікагель, ПЕ/EtOAc у співвідношенні 4:1).

3.71.б. 1-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси}пропан-2-ол

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики І з 1-(4-йодфенокси)пропан-2-олу (2,00г, 7,19ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (1,54г, 7,20ммоль).

Вихід: 1,50г (57,3% від теорії).

$C_{22}H_{18}ClNO_2$ (M=363,847).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 364/366; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 364/366.

Значення R_f: 0,25 (силікагель, ПЕ/EtOAc/ДХМ у співвідношенні 1:1:8).

3.71.в. 2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси}-1-метилетиловий ефір метансульфонової кислоти

До розчину 1,50г (4,12ммоль) 1-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси}пропан-2-олу й 1,14мл (8,20ммоль) триетиламіну в 80мл ТГФ при КТ додають 0,35мл (4,50ммоль) хлорангідриду метансульфонової кислоти й реакційну суміш перемішують протягом 3год. при цій температурі. Після цього розчинник видаляють у вакуумі й залишок змішують із 40мл трет-бутилметилового ефіру й 60мл води. Осад піддають вакуум-фільтрації й надалі продукт очищують колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc).

Вихід: 1,00г (54,9% від теорії).

$C_{23}H_{20}ClNO_4S$ (M=441,937).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 442/444; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 442/444.

Значення R_f: 0,78 (силікагель, ПЕ/EtOAc/ДХМ у співвідношенні 1:1:8).

3.71.г. 5-[4-хлорфеніл]-2-{4-[2-(4-метилпіперидин-1-іл)пропокси]фенілетиніл}піридин

До розчину 133мг (0,30ммоль) 2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси}-1-метилетилового ефіру метансульфонової кислоти в 2мл ДМФ додають 0,21мл (1,80ммоль) 4-метилпіперидину й суміш перемішують протягом 16год. при 60°C, а потім протягом 6год. при 80°C. Після цього розчинник видаляють у вакуумі, залишок розтирають із ізопропанолом, піддають вакуум-фільтрації й сушать при 30°C у сушильній шафі із циркуляцією повітря.

Вихід: 65мг (48,7% від теорії).

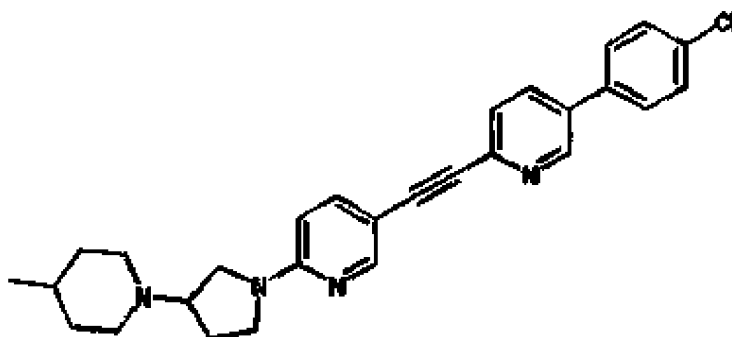
$C_{28}H_{29}ClN_2O$ (M=445,009).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 445/447; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 445/447.

Час утримання при РХВТ: 5,37хв. (метод Б).

Приклад 3.72

(1-{5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]піридин-2-іл}піролідін-3-іл)-4-метилпіперидин



3.72.а. (R)-1-(5-бромпіридин-2-іл)піролідін-3-ол

Аналогічно до прикладу 3.31.а (тривалість реакції: 60хв. при 140°C) з 2,72г (11,5ммоль) 2,5-дибромпіридину й 1,00г (11,5ммоль) (R)-3-піролідинола одержують цільовий продукт.

Вихід: 1,20г (43,0% від теорії).

$C_9H_{11}BrN_2O$ (M=243,105).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 242/244; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 242/244.

Час утримання при РХВТ: 3,43хв. (метод А).

3.72.б. (R)-1-(5-йодпіридин-2-іл)піролідін-3-ол

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики II з (R)-1-(5-бромпіридин-2-іл)піролідін-3-олу (1,20г, 4,94ммоль).

Вихід: 1,30г (90,8% від теорії).

$C_9H_{11}IN_2O$ (M=290,105).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 291; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 291.

Час утримання при РХВТ: 3,48хв. (метод А).

3.72.в. (R)-1-{5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]піридин-2-іл}піролідін-3-ол

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики I з (R)-1-(5-йодпіридин-2-іл)піролідін-3-олу (1,30г, 4,48ммоль) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (957мг, 4,48ммоль).

Вихід: 1,36г (80,7% від теорії).

$C_{22}H_{18}ClN_3O$ (M=375,861).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 376/378; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 376/378.

Час утримання при РХВТ: 6,76хв. (метод А).

3.72.г. 1-{5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]піридин-2-іл}піролідін-3-он

До розчину 200мг (0,53ммоль) (R)-1-{5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]піридин-2-іл}піролідін-3-олу в 10мл ДХМ додають 0,43мл (5,32ммоль) піридину й 2,26г (0,80ммоль, 15мас.%) періодинану Десса-Мартіна в ДХМ. Далі реакційну суміш перемішують протягом 3год. при КТ, після чого до розчину додають напівнасичений розчин $NaHCO_3$ і трет-бутилметиловий ефір. Водну фазу двічі екстрагують $EtOAc$. Органічну фазу сушать над $MgSO_4$ і розчинник видаляють у вакуумі. Продукт без очищення використовують у наступній реакції.

Вихід: 100мг (35,2% від теорії).

$C_{22}H_{16}ClN_3O$ (M=373,845).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 374/376; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 374/376.

3.72.д. 1-{5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]піридин-2-іл}піролідін-3-іл)-4-метилпіперидин

До розчину 100мг (0,19ммоль, 70%-на чистота)

1-{5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]піридин-2-іл}піролідін-3-ону й 22мл 4-метилпіперидину (0,19ммоль) в 5мл ТГФ додають 48мг (0,22ммоль) $NaBH(OAc)_3$ й 27мл (0,47ммоль) оцтової кислоти. Далі реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч, після чого змішують із насиченим розчином $NaHCO_3$. Органічну фазу двічі екстрагують $EtOAc$. Після цього органічну фазу сушать над $MgSO_4$ і розчинник видаляють у вакуумі. Надалі продукт очищають колонковою хроматографією шляхом РХВТ-МС.

Вихід: 11мг (12,9% від теорії).

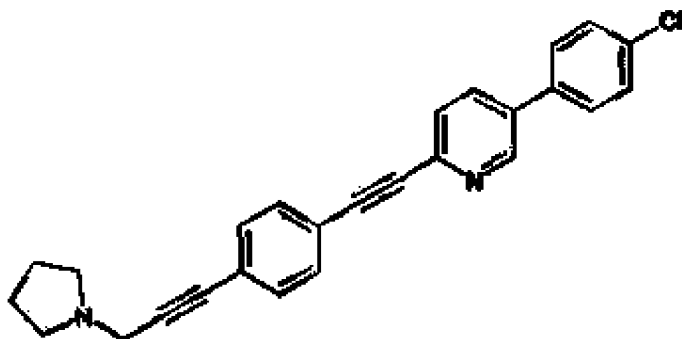
$C_{28}H_{29}ClN_4$ (M=457,023).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 457/459; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 457/459.

Час утримання при РХВТ: 5,19хв. (метод А).

Приклад 3.73

5-(4-хлорфеніл)-2-[4-(3-піролідін-1-ілпроп-1-ініл)фенілетиніл]піридин



3.73.а. 1-[3-(4-бромфеніл)проп-2-ініл]піролідін

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики I з 4-бромйодбензолу (10,9г, 38,5ммоль) і 1-проп-2-інілпіролідину (4,20г, 71%-на чистота, 27,3ммоль).

Вихід: 6,40г (88,7% від теорії).

$C_{13}H_{14}BrN$ (M=264,167).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 264/266; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 264/266.

3.73.б. 1-[3-(4-йодфеніл)проп-2-ініл]піролідін

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики II з 1-[3-(4-бромфеніл)проп-2-ініл]піролідину (3,2г, 12,1ммоль).

Вихід: 230мг (4,6% від теорії).

$C_{13}H_{14}IN$ ($M=311,168$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 312; виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 312.

3.73.в. 5-(4-хлорфеніл)-2-[4-(3-піролідин-1-ілпроп-1-ініл)фенілетиніл]піридин

Вказану сполуку одержують відповідно до загальної методики І з 1-[3-(4-йодфеніл)проп-2-ініл]піролідину (230мг, 75%, 0,55ммоля) і 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину (118мг, 0,55ммоля).

Вихід: 96мг (43,7% від теорії).

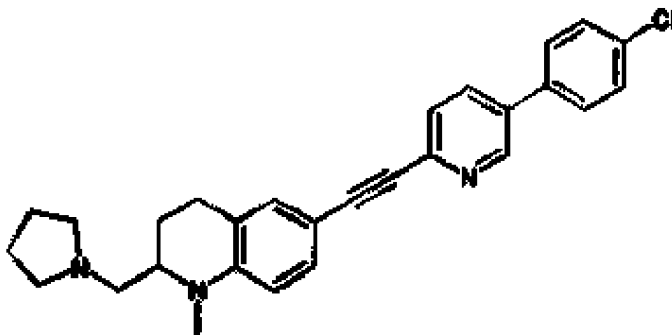
$C_{26}H_{21}ClN_2$ ($M=396,924$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 397/399; виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 397/399.

Час утримання при РХВТ: 5,03хв. (метод Б).

Приклад 3.74

6-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-1-метил-2-піролідин-1-ілметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін



До розчину 350мг (0,82ммоля)

6-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-піролідин-1-ілметил-1,2,3,4-тетрагідрохіноліну (див. приклад 3.46) в 1,6мл ТГФ додають 37мг (1,23ммоля) параформальдегіду в 1,8мл ТГФ. До цієї суміші потім додають 0,24мл оцтової кислоти й 1,2мл ТГФ. Після цього додають 1,00г (2,05ммоля) ціаноборгідриду, зв'язаного із смолою (макропористий полістирол, насичення: 2,04ммоля/г), і суміш перемішують протягом 16год. при КТ. Після фільтрації фільтрат змішують із 1,50г (2,15ммоля) толуолсульфонової кислоти, зв'язаної зі смолою (макропористий полістирол, насичення: 1,43ммоля/г), струшують протягом 30хв. і піддають вакуум-фільтрації. Після цього розчинник видаляють у вакуумі й продукт очищують колонковою хроматографією шляхом РХВТ-МС.

Вихід: 33мг (9,1% від теорії).

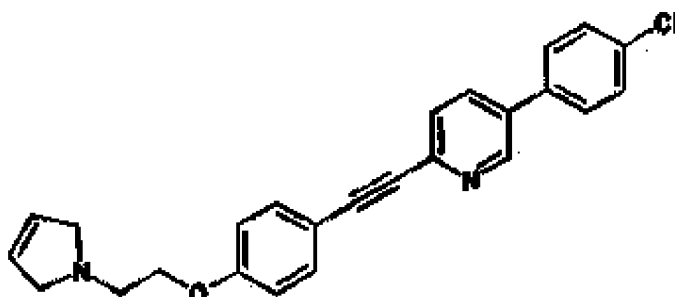
$C_{28}H_{26}ClN_3$ ($M=442,008$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 442/444; виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 442/444.

Час утримання при РХВТ: 5,22хв. (метод Б).

Приклад 4

5-(4-хлорфеніл)-2-[4-[2-(2,5-дигідропірол-1-іл)етокси]фенілетиніл]піридин



4.а. 2-(4-йодфенокси)етанол

Суспензію 11г (50ммоля) 4-йодфенолу, 3,88мл (55ммолів) 2-брометанолу й 8,3г (60ммолів) K_2CO_3 в 60мл ацетону протягом 24год. кип'ятять зі зворотним холодильником. Після цього розчинник видаляють у вакуумі, залишок змішують із водою, ретельно екстрагують $EtOAc$ й органічну фазу сушать над Na_2SO_4 . Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищують хроматографією на силікагелі ($Сус/EtOAc$ у співвідношенні 7:3).

Вихід: 2,9г (22,0% від теорії).

$C_8H_9IO_2$ ($M=264,064$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 264; виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 264.

Значення R_f : 0,24 (силікагель, $Сус/EtOAc$ у співвідношенні 2:1).

4.б. 2-[4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]фенікси]етанол

До розчину 2,9г (11ммолів) 2-(4-йодфенокси)етанолу й 2,35г (11ммолів) 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину в 50мл піридину в атмосфері аргону додають 253мг (0,22ммоля) тетракіс(трифенілфосфін)паладію й 42мг (0,22ммоля) CuI і реакційну суміш перемішують протягом 30хв. при КТ. Після цього розчинник видаляють у

вакуумі, залишок змішують із водою й розмішують із EtOAc. Продукт, який випав в осад, відокремлюють вакуум-фільтрацією й сушать.

Вихід: 2,1г (54,7% від теорії).

$C_{21}H_{16}ClNO_2$ (M=349,820).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 350; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 350.

Значення R_f: 0,42 (силікагель, Cys/EtOAc у співвідношенні 1:1).

4.в. 5-(4-хлорфеніл)-2-[4-[2-(2,5-дигідропірол-1-іл)етокси]феншетиніл]піридин

До охолодженого до 0°C розчину 85мг (0,24ммоль) 2-[4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси]етанолу й 41мкл (0,29ммоль) триетиламіну в 10мл ДХМ по краплях додають 23мкл (0,29ммоль) хлорангідриду метансульфонової кислоти й реакційну суміш потім перемішують протягом 1год. при цій температурі. Після цього по краплях додають 46мкл (0,58ммоль) 2,5-дигідро-1Н-піролу, нагрівають до КТ і залишають перемішуватися на ніч. Далі додають 1мл ДМФ, нагрівають до 70°C і витримують при цій температурі протягом 8 год. Після цього концентрують у вакуумі, залишок змішують із водою, ретельно екстрагують EtOAc й органічну фазу сушать над Na₂SO₄. Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають хроматографією на силікагелі (EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 95:5:0,5).

Вихід: 16мг (16,4% від теорії).

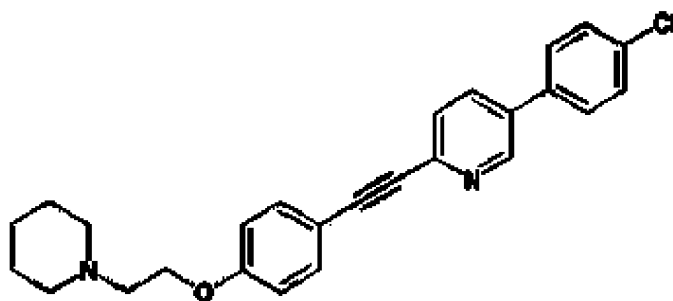
$C_{25}H_{21}ClN_2O$ (M=400,912).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 401/403; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 401/403.

Значення R_f: 0,16 (силікагель, ДХМ/MeOH у співвідношенні 95:5).

Приклад 4.1

5-(4-хлорфеніл)-2-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин



4.1.а. 2-[4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]фенікси]етилловий ефір метансульфонової кислоти

До охолодженого до 0°C розчину 2,2г (6,29ммоль) 2-[4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси] етанолу й 1,74мл (12,58ммоль) триетиламіну в 25мл ТГФ по краплях додають 0,59мл (7,55ммоль) хлорангідриду метансульфонової кислоти. Далі реакційну суміш нагрівають до КТ і перемішують протягом 2 год. Для повного завершення реакції додають 5мл піридину й витримують ще протягом 18год. при КТ. Після цього розчинник видаляють у вакуумі, залишок змішують із водою й розтирають із діетиловим ефіром. Продукт, який випав в осад, відокремлюють вакуум-фільтрацією й сушать.

Вихід: 2,4г (89,2% від теорії).

$C_{22}H_{18}ClNO_4S$ (M=427,910).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 428/430; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 428/430.

Значення R_f: 0,42 (силікагель, Cys/EtOAc у співвідношенні 1:1).

4.1.б. 5-(4-хлорфеніл)-2-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин

До розчину 85,6мг (0,2ммоль) 2-[4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси]етилового ефіру метансульфонової кислоти в 2мл ДМФ додають 99мкл (1,0ммоль) піперидину і реакційну суміш перемішують протягом 18год. при КТ. Після цього розчинник відганяють у вакуумі, залишок розмішують із 5мл води й 40мл ДХМ, органічну фазу відокремлюють і сушать над Na₂SO₄. Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок розтирають із 20мл діетилового ефіру й піддають вакуум-фільтрації.

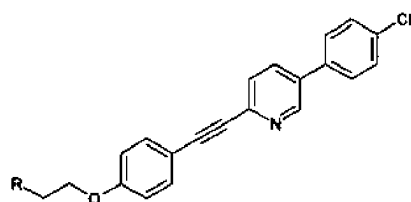
Вихід: 62мг (74,3% від теорії).

$C_{26}H_{25}ClN_2O$ (M=416,955).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 417/419; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 417/419.

Час утримання при РХВТ: 6,51хв. (метод А).

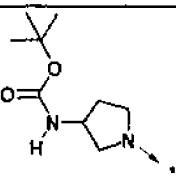
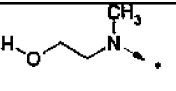
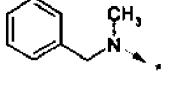
За описаною у прикладі 4.1.б методикою одержують наступні сполуки:



Приклад	R	Вихід (%)	Сумарна формула	Мас-спектр	Час утримання при РХВТ у хв (метод)
4.2		48,9	C ₂₄ H ₂₁ ClN ₂ O	389/391 [M+H] ⁺	6,15 (A)
4.3		27,5	C ₂₈ H ₂₄ ClN ₃ O	454/456 [M+H] ⁺	7,25 (A)
4.4		28,4	C ₂₇ H ₂₂ ClN ₃ O	440/442 [M+H] ⁺	7,46 (A)

Приклад	R	Вихід (%)	Сумарна формула	Мас-спектр	Час утримання при РХВТ у хв (метод)
4.5		50,3	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 [M+H] ⁺	7,46 (A)
4.6		27,2	$C_{28}H_{30}ClN_3O$	460/462 [M+H] ⁺	5,86 (A)
4.7		69,9	$C_{30}H_{25}ClN_2O$	465/467 [M+H] ⁺	7,98 (A)
4.8		55,8	$C_{25}H_{23}ClN_2O$	403/405 [M+H] ⁺	6,24 (A)
4.9		72,0	$C_{30}H_{32}ClN_3O$	486/488 [M+H] ⁺	5,54 (A)
4.10		65,6	$C_{25}H_{23}ClN_2O_2$	418/420 [M+H] ⁺	6,38 (A)
4.11		48,6	$C_{26}H_{26}ClN_3O$	432/434 [M+H] ⁺	5,78 (A)
4.12		50,3	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 [M+H] ⁺	0,80 (EtOAc/MeOH/NH ₃ у співвідношенні 90:10:1)
4.13		33,0	$C_{32}H_{36}ClN_3O_3$	546/548 [M+H] ⁺	0,75 (EtOAc/MeOH/NH ₃ у співвідношенні 90:10:1)
4.14		54,0	$C_{26}H_{25}ClN_2O$	417/419 [M+H] ⁺	0,78 (EtOAc/MeOH/NH ₃ у співвідношенні 90:10:1)

За описаною у прикладі 4.1.6 методикою одержують наступні сполуки, при цьому реакційну суміш після видалення розчинника змішують із 5мл насиченого розчину NaHCO₃, екстрагують 40мл ДХМ і після відділення органічної фази її сушать над Na₂SO₄. Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають хроматографією на силікагелі.

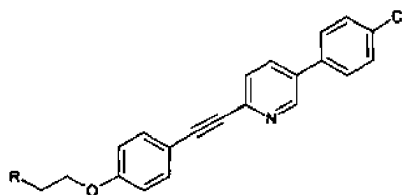
Приклад	R	Вихід (%)	Сумарна формула	Мас-спектр	Час утримання при РХВТ у хв (метод)
4.15		57,9	$C_{30}H_{32}ClN_3O_3$	518/520 $[M+H]^+$	7,94 (А)
4.16		73,7	$C_{24}H_{23}ClN_2O_2$	407/409 $[M+H]^+$	6,29 (А)
4.17		61,8	$C_{29}H_{25}ClN_2O$	453/455 $[M+H]^+$	7,81 (А)

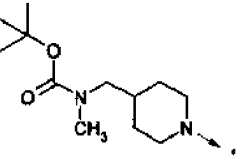
До розчину 1екв. 2-[4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси]етилового ефіру метансульфонової кислоти в ДМФ (2мл/0,25ммоля) додають 3екв. відповідні аміни й реакційна суміш перемішують протягом 16-72год. при 60-70°C. Наступну переробку реакційної суміші здійснюють відповідно до одним з 2-х наступних варіантів:

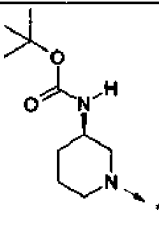
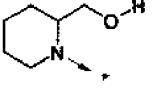
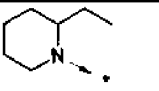
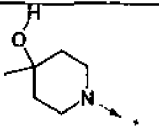
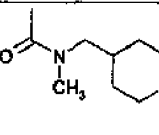
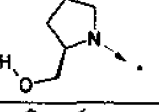
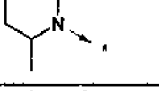
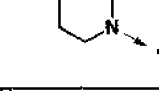
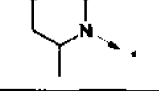
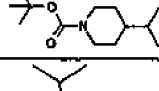
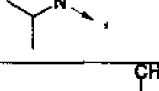
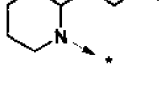
Варіант А: Реакційну суміш безпосередньо очищають за допомогою РХВТ.

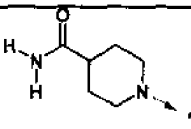
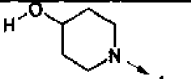
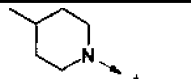
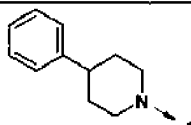
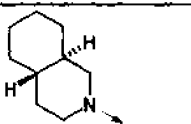
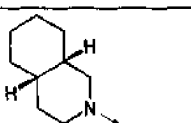
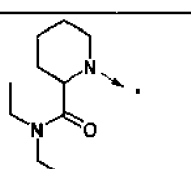
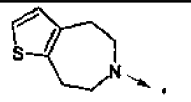
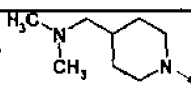
Варіант Б: Після охолодження реакційної суміші осад, який утворився, змішують із 1, 5мл ізопропанолу, піддають вакуум-фільтрації, після чого промивають невеликою кількістю ізопропанолу й сушать протягом ночі при 30°C у сушильній шафі із циркуляцією повітря.

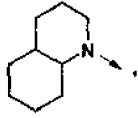
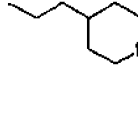
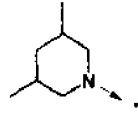
Відповідно до цієї методики одержують наступні сполуки:



Приклад	R	Вихід (%) (варіант)	Сумарна формула	Мас-спектр	Час утримання при РХВТ у хв (метод)
4.18		53,6 (А)	$C_{33}H_{38}ClN_3O_3$	560/562 $[M+H]^+$	5,44 (Б)

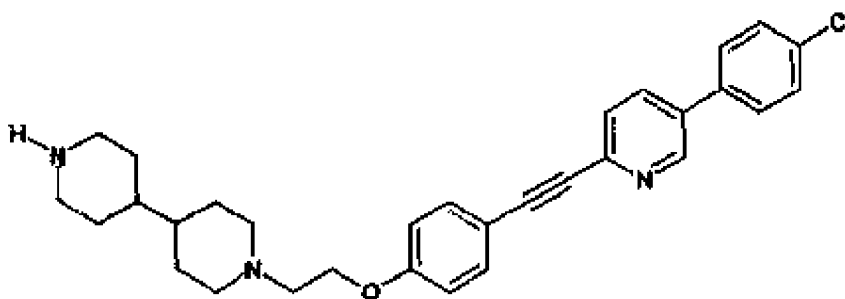
Приклад	R	Вихід (%) (варіант)	Сумарна формула	Мас- спектр	Час утримання при РХВТ у хв (метод)
4.19		37,6 (A)	$C_{31}H_{34}ClN_3O_3$	532/534 [M+H] ⁺	5,24 (Б)
4.20		42,1 (A)	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 [M+H] ⁺	7,19 (A)
4.21		41,3 (A)	$C_{28}H_{29}ClN_2O$	445/447 [M+H] ⁺	7,95 (A)
4.22		40,3 (A)	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 [M+H] ⁺	4,68 (Б)
4.23		69,3 (A)	$C_{30}H_{32}ClN_3O_2$	502/504 [M+H] ⁺	6,86 (A)
4.24		70,2 (A)	$C_{26}H_{25}ClN_2O_2$	433/435 [M+H] ⁺	4,68 (A)
4.25		27,0 (A)	$C_{28}H_{29}ClN_2O$	445/447 [M+H] ⁺	5,30 (Б)
4.26		23,4 (A)	$C_{28}H_{29}ClN_2O$	445/447 [M+H] ⁺	8,09 (A)
4.27		70,7 (A)	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 [M+H] ⁺	6,79 (A)
4.28		20,0 (Б)	$C_{29}H_{31}ClN_2O$	459/461 [M+H] ⁺	5,49 (Б)
4.29		66,6 (Б)	$C_{36}H_{42}ClN_3O_3$	600/602 [M+H] ⁺	5,70 (Б)
4.30		9,2 (A)	$C_{27}H_{29}ClN_2O$	433/435 [M+H] ⁺	5,20 (Б)
4.31		22,9 (A)	$C_{30}H_{34}ClN_3O$	488/490 [M+H] ⁺	5,60 (A)

Приклад	R	Вихід (%) (варіант)	Сумарна формула	Мас- спектр	Час утримання при РХВТ у хв (метод)
4.32		87,0 (Б)	$C_{27}H_{26}ClN_3O_2$	460/462 [M+H] ⁺	0,12 (ДХМ/MeOH/NH ₃ у співвідношенні 95:5:0,5)
4.33		48,0 (Б)	$C_{26}H_{25}ClN_2O_2$	433/435 [M+H] ⁺	0,13 (ДХМ/MeOH/NH ₃ у співвідношенні 95:5:0,5)
4.34		39,0 (Б)	$C_{27}H_{27}ClN_2O$	431/433 [M+H] ⁺	0,28 (ДХМ/MeOH/NH ₃ у співвідношенні 95:5:0,5)
4.35		61,7 (Б)	$C_{31}H_{29}ClN_2O$	493/495 [M+H] ⁺	0,35 (ДХМ/MeOH/NH ₃ у співвідношенні 95:5:0,5)
4.36		20,4 (Б)	$C_{30}H_{31}ClN_2O$	471/473 [M+H] ⁺	0,25 (ДХМ/MeOH/NH ₃ у співвідношенні 95:5:0,5)
4.37		75,6 (Б)	$C_{30}H_{31}ClN_2O$	471/473 [M+H] ⁺	0,23 (ДХМ/MeOH/NH ₃ у співвідношенні 95:5:0,5)
4.38		69,0 (Б)	$C_{31}H_{34}ClN_3O_2$	516/518 [M+H] ⁺	0,20 (ДХМ/MeOH/NH ₃ у співвідношенні 95:5:0,5)
4.39		40,5 (Б)	$C_{26}H_{23}ClN_2O$	415/417 [M+H] ⁺	0,22 (ДХМ/MeOH/NH ₃ у співвідношенні 95:5:0,5)
4.40		63,5 (Б)	$C_{29}H_{25}ClN_2OS$	485/487 [M+H] ⁺	0,18 (ДХМ/MeOH/NH ₃ у співвідношенні 9:1:0,1)
4.41		38,8 (Б)	$C_{29}H_{32}ClN_3O$	474/476 [M+H] ⁺	0,09 (ДХМ/MeOH/NH ₃ у співвідношенні 95:5:0,5)

Приклад	R	Вихід (%) (варіант)	Сумарна формула	Мас- спектр	Час утримання при РХВТ у хв (метод)
4.42		41,7 (Б)	$C_{30}H_{31}ClN_2O$	471/473 [M+H] ⁺	0,30 (ДХМ/МеОН/НН ₃ у співвідношенні 95:5:0,5)
4.43		55,8 (Б)	$C_{29}H_{31}ClN_2O$	459/461 [M+H] ⁺	0,23 (ДХМ/МеОН/НН ₃ у співвідношенні 95:5:0,5)
4.44		29,7 (Б)	$C_{28}H_{29}ClN_2O$	445/447 [M+H] ⁺	0,32 (ДХМ/МеОН/НН ₃ у співвідношенні 95:5:0,5)

Приклад 4.45

1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси}етил)-[4,4']біпіперидин



До розчину 200мг (0,33ммоля) трет-бутилового ефіру 1'-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси}етил)-[4,4']біпіперидин-1-карбонової кислоти (приклад 4.29) в 5мл ДХМ додають 3мл 5н. розчину НСІ в ізопропанолі й реакційну суміш перемішують протягом 4год. при КТ. Далі розбавляють 30мл ДХМ, нейтралізують насиченим розчином NaHCO₃, змішують із 30мл води, водну фазу ретельно екстрагують ДХМ й об'єднані органічні фази сушать над MgSO₄. Після видалення осушника й розчинника одержують цільовий продукт.

Вихід: 127мг (76,3% від теорії).

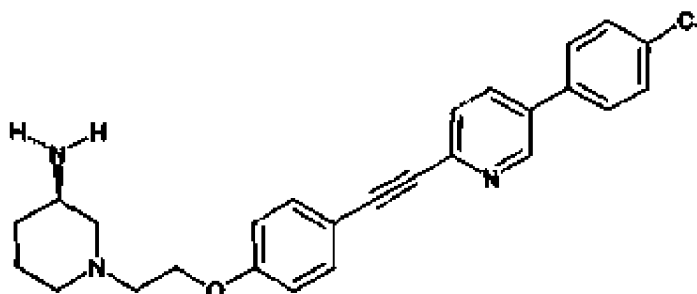
$C_{31}H_{34}ClN_3O$ (M=500,089).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 500/502; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 500/502.

Значення R_f: 0,10 (силікагель, ДХМ/МеОН/НН₃ у співвідношенні 9:1:0,1).

Приклад 4.46

(R)-1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси}етил)піперидин-3-іламін



До розчину 110мг (0,21ммоля) трет-бутилового ефіру [(R)-1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси}етил)піперидин-3-іл]карбамінової кислоти (приклад 4.19) в 5мл ДХМ додають 1,5мл 5н. розчину НСІ в ізопропанолі й реакційну суміш перемішують протягом 4год. при КТ. Осад, який утворився, змішують із невеликою кількістю трет-бутилметилового ефіру, фільтрують, промивають трет-бутилметиловим ефіром і сушать при 30°C.

Вихід: 104мг (99,5% від теорії).

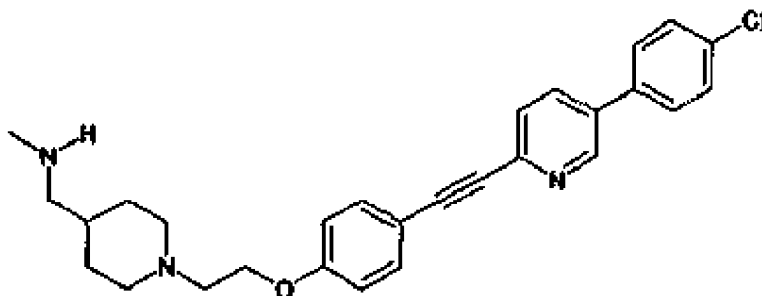
$C_{26}H_{26}ClN_3O \cdot 2HCl$ (M=504,892).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 432/434; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 432/434.

Значення R_f: 0,27 (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 9:1:0,1).

Приклад 4.47

[1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси}етил)піперидин-4-ілметил]метиламін



Вказану сполуку одержують аналогічно до прикладу 4.46 з 160мг (0,29ммоля) трет-бутилового ефіру [1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси}етил)піперидин-4-ілметил]метилкарбамінової кислоти (приклад 4.18).

Вихід: 156мг (100% від теорії).

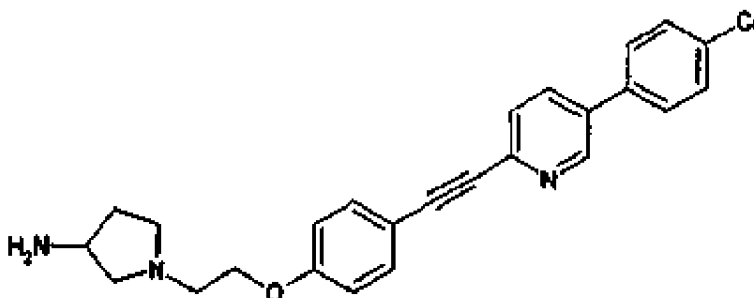
$C_{28}H_{30}ClN_3O \cdot 2HCl$ (M=532,946).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 460/462; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 460/462.

Значення R_f: 0,13 (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 9:1:0,1).

Приклад 4.48

1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси}етил)піролідин-3-іламін



До розчину 45мг (0,09ммоля) трет-бутилового ефіру [1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси}етил)піролідин-3-іл]карбамінової кислоти (приклад 4.15) в 5мл ДХМ додають 1мл трифтороцтової кислоти й реакційну суміш перемішують протягом 24год. при КТ. Після цього концентрують у вакуумі, залишок змішують із 20мл ДХМ, органічну фазу промивають насиченим розчином NaHCO₃ і сушать над Na₂SO₄. Після видалення осушника й розчинника одержують цільовий продукт.

Вихід: 15мг (41,3% від теорії).

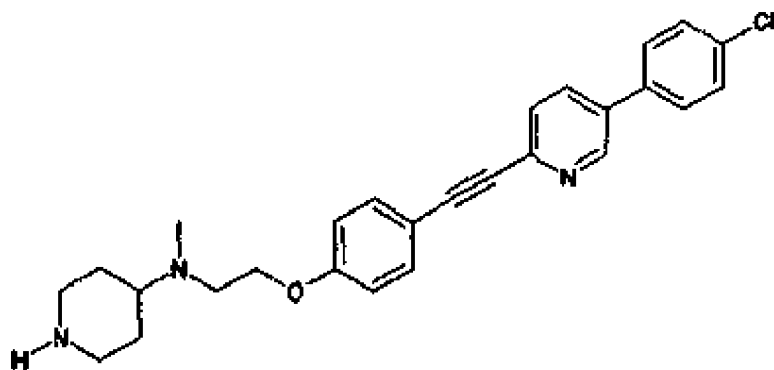
$C_{25}H_{24}ClN_3O$ (M=417,943).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 418/420; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 418/420.

Час утримання при РХВТ: 5,86хв. (метод А).

Приклад 4.49

(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси}етил)метилпіперидин-4-іламін



До розчину 22мг (0,04ммоля) трет-бутилового ефіру 4-[(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]феноксифеніл)метиламіно]піперидин-1-карбонової кислоти в 5мл ДХМ додають 60мкл (0,8ммоля) трифтороцтової кислоти й реакційну суміш перемішують протягом 24год. при КТ. Після цього концентрують у вакуумі й залишок розмішують із діетиловим ефіром. Потім осад відокремлюють вакуум-фільтрацією, промивають діетиловим ефіром і сушать.

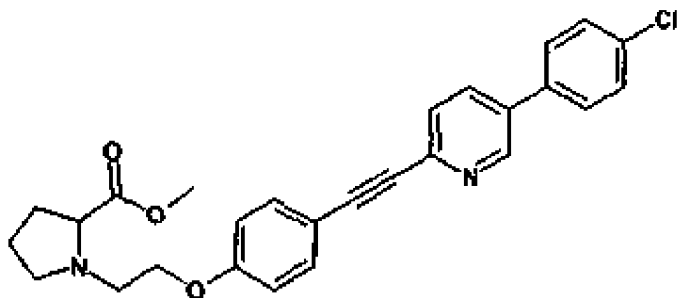
Вихід: 12мг (67,3% від теорії).

$C_{27}H_{28}ClN_3O \cdot CF_3COOH$ (M=560,017).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 445/447; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 445/447.

Значення R_f: 0,07 (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 80:20:2). Приклад 4.50

Метиловий ефір 1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]феноксифеніл)піролідин-2-карбонової кислоти



До розчину 171мг (0,4ммоля) 2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]феноксифеніл) етилового ефіру метансульфонової кислоти в 2мл ДМФ додають 0,15мл етилдіізопропіламіну й 73мг (0,44ммоля) метилового ефіру проліна (який використовували у вигляді гідрохлориду) і реакційну суміш перемішують протягом 18год. при КТ. Після цього концентрують у вакуумі й залишок очищують шляхом РХВТ.

Вихід: 10мг (5,4% від теорії).

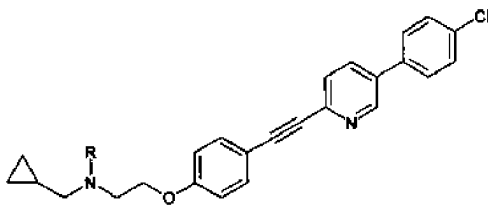
$C_{27}H_{25}ClN_2O_3$ (M=460,965).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 461/463; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 461/463.

Значення R_f: 0,79 (силікагель, Суц/EtOAc у співвідношенні 1:1).

Описаним вище методом можна одержати наступні сполуки:

5



10

Приклад	R
4.51	
4.52	
4.53	
4.54	
4.55	
4.56	
4.57	

15

20

25

30

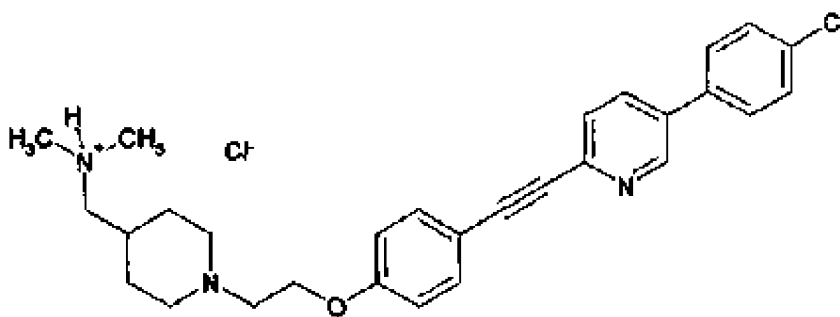
35

40

Приклад 4.58

Гідрохлорид [1-(2-[4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси)етил]піперидин-4-ілметил]диметиламіну

45



50

55

Розчин

15мг

(0,03ммоля)

[1-(2-[4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокси)етил]піперидин-4-ілметил]диметиламіну (приклад 4.41) в 6мл ДХМ й 4мл ацетону змішують із насиченим розчином НСl у простому ефірі доти, поки при додаванні соляної кислоти не припиниться утворення осаду. Утворену сіль відокремлюють вакуум-фільтрацією в потоці азоту й сушать.

60

Вихід: 10мг (61,2% від теорії).

 $C_{29}H_{32}ClN_3O \cdot HCl$ (M=510,512).Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 474/476; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 474/476.t_{пл}>250°C.

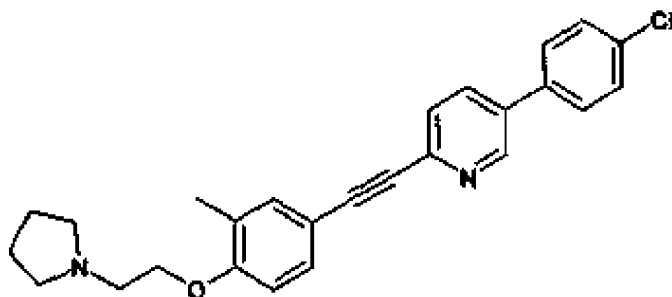
65

Приклад 5

5-(4-хлорфеніл)-2-[3-метил-4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин

5

10



5.а. 2-(4-йод-2-метилфенокс)етанол

До охолодженого до 0°C суспензії 0,48г (11ммолів) NaH в 50мл ТГФ в атмосфері N₂ порціями додають 2,34г (10ммолів) 4-йод-2-метилфенолу й потім перемішують протягом наступних 30хв. при цій температурі. Після цього по краплях додають 0,85мл (12ммолів) 2-брометанолу, розчиненого в 5мл ТГФ, і перемішують протягом 18год. при КТ. Далі змішують із 5мл ДМФ, після чого реакційну суміш нагрівають до 70°C і витримують при цій температурі протягом 8 год. Після цього концентрують у вакуумі, залишок розчиняють у воді, ретельно екстрагують EtOAc і сушать над Na₂SO₄. Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищують хроматографією на силікагелі (Сус/EtOAc у співвідношенні 7:3).

Вихід: 0,39г (14,0% від теорії).

C₉H₁₁IO₂ (M=278,091).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 279; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 279.

Значення R_f: 0,28 (силікагель, Сус/EtOAc у співвідношенні 2:1).

25 5.б. 2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфенокс}етанол

Вказану сполуку одержують аналогічно до прикладу 4.б з 380мг (1,37ммоль) 2-(4-йод-2-метилфенокс)етанолу й 292мг (1,37ммоль) 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину в 38мл піперидину.

Вихід: 340мг (68,4% від теорії).

C₂₂H₁₈ClNO₂ (M=363,847).

30 Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 364; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 364.

Значення R_f: 0,26 (силікагель, Сус/EtOAc у співвідношенні 1:1).

5.в. 2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфенокс}етиловий ефір метансульфонової кислоти

Вказану сполуку одержують аналогічно до прикладу 4.1.а з 310мг (0,93ммоль) 2-(4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфенокс)етанолу й 88мл (1,12ммоль) хлорангідриду метансульфонової кислоти.

Вихід: 300мг (72,7% від теорії).

C₂₃H₂₀ClNO₄S (M=441,937).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 442/444; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 442/444.

Значення R_f: 0,35 (силікагель, Сус/EtOAc у співвідношенні 1:1).

40 5.г. 5-(4-хлорфеніл)-2-[3-метил-4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин

Розчин 110мг (0,25ммоль) 2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфенокс}етилового ефіру метансульфонової кислоти в 2,11мл (25ммолів) піролідину нагрівають до 70°C і витримують при цій температурі протягом 3год. Після цього концентрують у вакуумі, залишок змішують із водою, ретельно екстрагують ДХМ й органічну фазу сушать над Na₂SO₄. Після видалення осушника й розчинника й перекристалізації з EtOH одержують цільовий продукт.

Вихід: 55мг (52,8% від теорії).

C₂₆H₂₅ClN₂O (M=416,955).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 417/419; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 417/419.

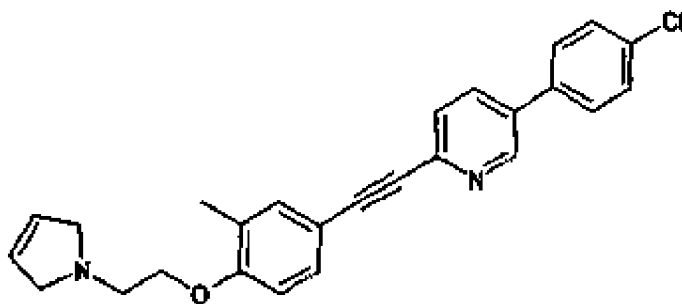
Час утримання при РХВТ: 7,19хв. (метод А).

Приклад 5.1

5-(4-хлорфеніл)-2-{4-[2-(2,5-дигідропірол-1-іл)стокс]-3-метилфенілетиніл}піридин

55

60



Вказану сполуку одержують аналогічно до прикладу 5.г з 110мг (0,25ммоль)

65 2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфенокс} етилового ефіру метансульфонової кислоти й 1,92мл (25ммолів) 2,5-дигідро-1Н-піролу.

Вихід: 10мг (9,6% від теорії).

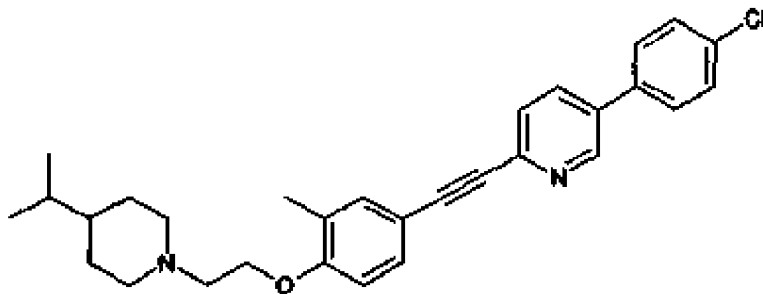
$C_{26}H_{23}ClN_2O$ (M=414,939).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 415/417; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 415/417.

Значення R_f: 0,50 (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 95:5:0,5).

Приклад 5.2

5-(4-хлорфеніл)-2-{4-[2-(4-ізопропілпіперидин-1-іл)етокси]-3-метилфенілетинол}піридин



До розчину 88мг (0,2ммоль) 2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфенокси}етилового ефіру метансульфонової кислоти й 0,34мл (2ммоль) етилдіізопропіламіну в 1,8мл ДМФ додають 164мг (1,0ммоль) 4-ізопропілпіперидину (який використовували у вигляді гідрохлориду) і реакційну суміш перемішують протягом 24год. при КТ. Після цього фільтрують через шприц із фільтрувальною насадкою й реакційною сумішшю очищують шляхом РХВТ.

Вихід: 18мг (19,4% від теорії).

$C_{30}H_{33}ClN_2O$ (M=473,063).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 473/475; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 473/475.

Час утримання при РХВТ: 5,70хв. (метод Б).

За описаною у прикладі 5.2 методикою одержують наступні сполуки:

5

10

15

20

25

30

35

40

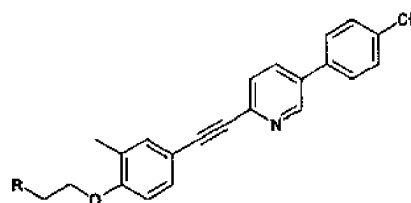
45

50

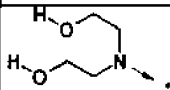
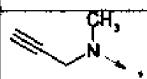
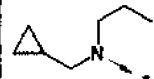
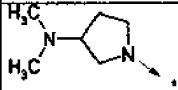
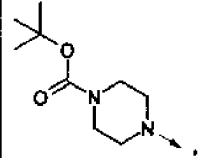
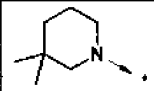
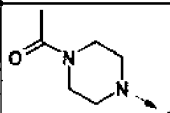
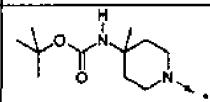
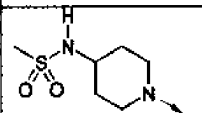
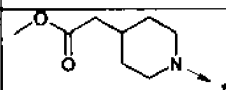
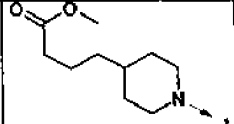
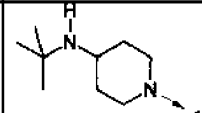
55

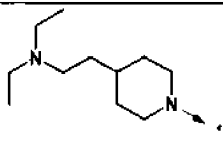
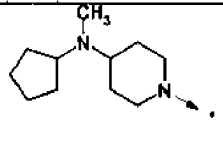
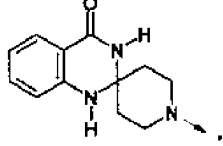
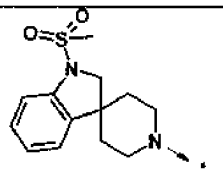
60

65

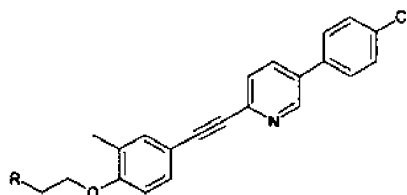


Приклад	R	Вихід (%)	Сумарна формула	Мас-спектр	Час утримання при РХВТ у хв (метод)
5.3		18,3	$C_{32}H_{29}ClN_2O$	493/495 $[M+H]^+$	5,70 (Б)
5.4		48,9	$C_{28}H_{30}ClN_3O$	460/462 $[M+H]^+$	4,22 (Б)
5.5		10,9	$C_{29}H_{31}ClN_2O$	459/461 $[M+H]^+$	5,49 (Б)
5.6		25,6	$C_{33}H_{31}ClN_2O$	507/509 $[M+H]^+$	5,73 (Б)
5.7		20,2	$C_{27}H_{25}ClN_2O_2$	445/447 $[M+H]^+$	4,82 (Б)
5.8		24,6	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 $[M+H]^+$	4,69 (Б)
5.9		17,3	$C_{34}H_{33}ClN_2O$	521/523 $[M+H]^+$	5,83 (Б)
5.10		40,1	$C_{32}H_{31}ClN_4O$	523/525 $[M+H]^+$	4,25 (Б)
5.11		12,3	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 $[M+H]^+$	4,89 (Б)

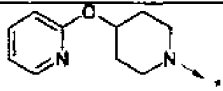
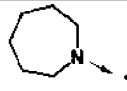
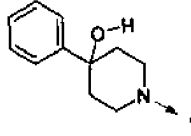
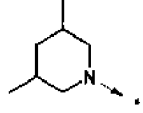
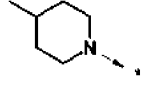
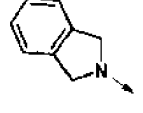
Приклад	R	Вихід (%)	Сумарна формула	Мас-спектр	Час утримання при РХВТ у хв (метод)
5.12		31,0	$C_{26}H_{27}ClN_2O_3$	451/453 $[M+H]^+$	4,62 (Б)
5.13		17,7	$C_{26}H_{23}ClN_2O$	415/417 $[M+H]^+$	5,03 (Б)
5.14		29,8	$C_{29}H_{31}ClN_2O$	459/461 $[M+H]^+$	5,46 (Б)
5.15		52,9	$C_{28}H_{30}ClN_3O$	460/462 $[M+H]^+$	4,15 (Б)
5.16		21,4	$C_{31}H_{34}ClN_3O_3$	532/534 $[M+H]^+$	5,43 (Б)
5.17		19,8	$C_{29}H_{31}ClN_2O$	459/461 $[M+H]^+$	5,43 (Б)
5.18		28,1	$C_{28}H_{28}ClN_3O_2$	474/476 $[M+H]^+$	4,66 (Б)
5.19		11,4	$C_{33}H_{38}ClN_3O_3$	560/562 $[M+H]^+$	5,60 (Б)
5.20		7,4	$C_{28}H_{30}ClN_3O_3S$	524/526 $[M+H]^+$	4,79 (Б)
5.21		13,5	$C_{30}H_{31}ClN_2O_3$	503/505 $[M+H]^+$	5,16 (Б)
5.22		14,0	$C_{32}H_{35}ClN_2O_3$	531/533 $[M+H]^+$	5,39 (Б)
5.23		16,6	$C_{31}H_{36}ClN_3O$	502/504 $[M+H]^+$	4,15 (Б)

Приклад	R	Вихід (%)	Сумарна формула	Мас-спектр	Час утримання при РХВТ у хв (метод)
5.24		24,5	$C_{33}H_{40}ClN_3O$	530/532 $[M+H]^+$	4,19 (Б)
5.25		4,8	$C_{33}H_{38}ClN_3O$	528/530 $[M+H]^+$	4,22 (Б)
5.26		24,0	$C_{34}H_{31}ClN_4O_2$	563/565 $[M+H]^+$	4,92 (Б)
5.27		36,8	$C_{35}H_{34}ClN_3O_3S$	612/614 $[M+H]^+$	5,43 (Б)

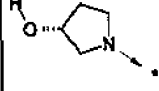
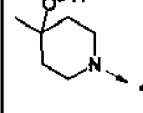
За описаною у прикладі 5.2 методикою одержують наступні сполуки, при цьому після завершення реакції реакційну суміш концентрують у вакуумі, залишок змішують із водою, водну фазу ретельно екстрагують ДХМ й органічну фазу сушать над Na_2SO_4 . Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають хроматографією на силікагелі (ДХМ/МеОН у співвідношенні 95:5 або 8:2).

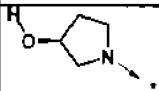
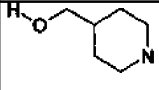
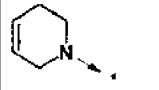
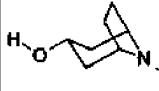
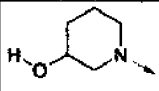
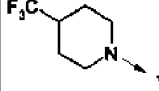
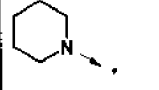
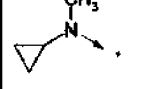
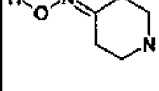
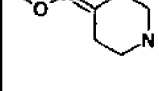


Приклад	R	Вихід (%)	Сумарна формула	Мас-спектр	Час утримання при РХВТ у хв (метод)
5.28		37,6	$C_{29}H_{30}ClN_3O$	472/474 $[M+H]^+$	4,05 (Б)

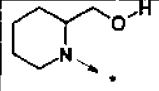
Приклад	R	Вихід (%)	Сумарна формула	Мас-спектр	Час утримання при РХВТ у хв (метод)
5.29		35,8	$C_{32}H_{30}ClN_3O_2$	524/526 $[M+H]^+$	5,43 (Б)
5.30		60,7	$C_{28}H_{29}ClN_2O$	446/448 $[M+H]^+$	5,26 (Б)
5.31		37,1	$C_{33}H_{31}ClN_2O_2$	523/525 $[M+H]^+$	5,33 (Б)
5.32		53,2	$C_{29}H_{31}ClN_2O$	459/461 $[M+H]^+$	5,53 (Б)
5.33		48,8	$C_{28}H_{29}ClN_2O$	445/447 $[M+H]^+$	5,26 (Б)
5.34		46,1	$C_{30}H_{25}ClN_2O$	465/467 $[M+H]^+$	5,33 (Б)

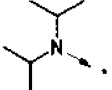
За описаною у прикладі 5.2 методикою одержують наступні сполуки, при цьому реакційну суміш нагрівають до 60°C і витримують за необхідності при цій температурі протягом проміжку часу, що становить від 4 до 18 год. Після завершення реакції реакційну суміш концентрують у вакуумі, залишок змішують із водою, водну фазу ретельно екстрагують ДХМ й органічну фазу сушать над Na_2SO_4 . Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають хроматографією на алоксі.

Приклад	R	Вихід (%)	Сумарна формула	Мас-спектр	Значення R_f при очищенні на алоксі (елюент)
5.35		64,7	$C_{26}H_{25}ClN_2O_2$	433/435 $[M+H]^+$	0,52 (EtOAc)
5.36		74,8	$C_{28}H_{29}ClN_2O_2$	461/463 $[M+H]^+$	0,31 (Сус/EtOAc у співвідношенні 1:1)

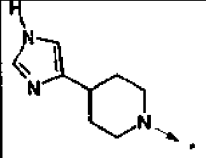
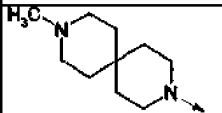
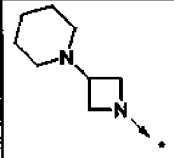
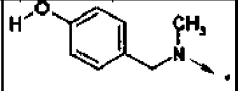
Приклад	R	Вихід (%)	Сумарна формула	Мас-спектр	Значення R _f при очищенні на алоксі (елюент)
5.37		48,5	C ₂₆ H ₂₅ ClN ₂ O ₂	433/435 [M+H] ⁺	0,52 (Сус/ЕtОAc у співвідношенні 1:2)
5.38		78,1	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O ₂	461/463 [M+H] ⁺	0,38 (Сус/ЕtОAc у співвідношенні 1:3)
5.39		65,3	C ₂₇ H ₂₅ ClN ₂ O	429/431 [M+H] ⁺	0,70 (Сус/ЕtОAc у співвідношенні 2:1)
5.40		49,7	C ₂₉ H ₂₉ ClN ₂ O ₂	473/475 [M+H] ⁺	0,34 (Сус/ЕtОAc у співвідношенні 1:1)
5.41		52,6	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₂ O ₂	447/449 [M+H] ⁺	0,21 (Сус/ЕtОAc у співвідношенні 1:1)
5.42		81,8	C ₂₈ H ₂₆ ClF ₃ N ₂ O ₂	499/501 [M+H] ⁺	0,57 (Сус/ЕtОAc у співвідношенні 3:1)
5.43		47,0	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₂ O	431/433 [M+H] ⁺	0,72 (Сус/ЕtОAc у співвідношенні 2:1)
5.44		12,0	C ₂₆ H ₂₅ ClN ₂ O	417/419 [M+H] ⁺	0,52 (Сус/ЕtОAc у співвідношенні 4:1)
5.45		32,6	C ₂₇ H ₂₆ ClN ₃ O ₂	461/463 [M+H] ⁺	0,27 (Сус/ЕtОAc у співвідношенні 1:1)
5.46		44,3	C ₂₈ H ₂₈ ClN ₃ O ₂	474/476 [M+H] ⁺	0,25 (Сус/ЕtОAc у співвідношенні 4:1)

За описаною у прикладі 5.2 методикою одержують наступні сполуки, при цьому реакційну суміш нагрівають до 60°C і витримують при цій температурі протягом 18 год.

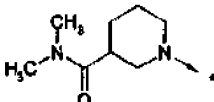
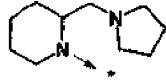
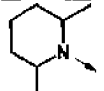
Приклад	R	Вихід (%)	Сумарна формула	Мас-спектр	Значення R _f при очищенні на алоксі (елюент)
5.47		28,2	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O ₂	461/463 [M+H] ⁺	0,40 (Сус/ЕtОAc у співвідношенні 1:1)

Приклад	R	Вихід (%)	Сумарна формула	Мас-спектр	Значення R _f при очищенні на алоксі (елюент)
5.48		6,7	C ₂₈ H ₃₁ ClN ₂ O	447/449 [M+H] ⁺	0,63 (Cyc/EtOAc у співвідношенні 4:1)

За описаною у прикладі 5.2 методикою одержують наступні сполуки, при цьому реакційну суміш нагрівають до 60°C і витримують за необхідності при цій температурі протягом проміжку часу, що становить від 6 до 14 год. Після завершення реакції реакційну суміш концентрують у вакуумі, залишок змішують із насиченим розчином K₂CO₃, водну фазу ретельно екстрагують ДХМ й органічну фазу сушать над Na₂SO₄. Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають хроматографією на алоксі.

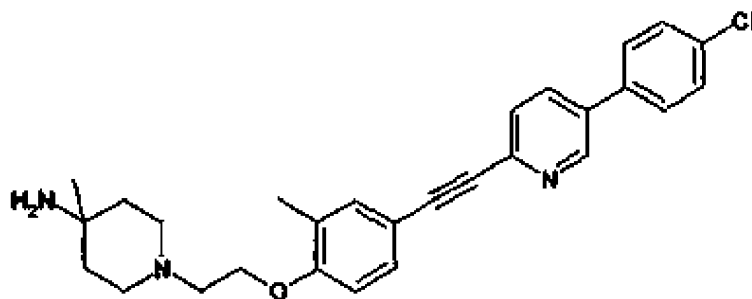
Приклад	R	Вихід (%)	Сумарна формула	Мас-спектр	Значення R _f при очищенні на алоксі (елюент) або час утримання при РХВТ у хв (метод)
5.49		5,5	C ₃₀ H ₂₉ ClN ₄ O	497/499 [M+H] ⁺	0,36 (Cyc/EtOAc у співвідношенні 1:1)
5.50		8,3	C ₃₂ H ₃₆ ClN ₃ O	514/516 [M+H] ⁺	4,12 (Б)
5.51		3,9	C ₃₀ H ₃₂ ClN ₃ O	486/488 [M+H] ⁺	4,46 (Б)
5.52		36,2	C ₃₀ H ₂₇ ClN ₂ O ₂	483/485 [M+H] ⁺	0,54 (Cyc/EtOAc у співвідношенні 1:1)

За описаною у прикладі 5.2 методикою одержують наступні сполуки, при цьому реакційну суміш нагрівають до 100°C і витримують за необхідності при цій температурі протягом проміжку часу, що становить від 3 до 18 год. Після завершення реакції реакційну суміш концентрують у вакуумі, залишок змішують із насиченим розчином K₂CO₃, водну фазу ретельно екстрагують ДХМ й органічну фазу сушать над Na₂SO₄. Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають хроматографією на алоксі.

Приклад	R	Вихід (%)	Сумарна формула	Мас-спектр	Значення R _f при очищенні на алоксі (елюент) або час утримання при РХВТ у хв (метод)
5.53		75,7	C ₃₀ H ₃₂ ClN ₃ O ₂	502/504 [M+H] ⁺	0,31 (Сус/ЕtОAc у співвідношенні 1:1)
5.54		23,3	C ₃₂ H ₃₆ ClN ₃ O	514/516 [M+H] ⁺	4,22 (Б)
5.55		15,2	C ₂₉ H ₃₁ ClN ₂ O	459/461 [M+H] ⁺	5,39 (Б)

Приклад 5.56

1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфенокси}етил)-4-метилпіперидин-4-іламін



До розчину 130мг (0,23ммоль) трет-бутилового ефіру [1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфенокси}етил)-4-метилпіперидин-4-іл]карбамінової кислоти (приклад 5.19) в 10мл ДХМ додають 1мл трифтороцтової кислоти й реакційну суміш перемішують протягом 14год. при КТ. Після цього концентрують у вакуумі (при температурі водної бані максимум 30 °С), залишок змішують із розведеним розчином K₂CO₃, ретельно екстрагують ДХМ й органічну фазу сушать над Na₂SO₄. Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок розтирають із діізопропіловим ефіром, осад відокремлюють вакуум-фільтрацією й сушать на повітрі.

Вихід: 65мг (60,9% від теорії).

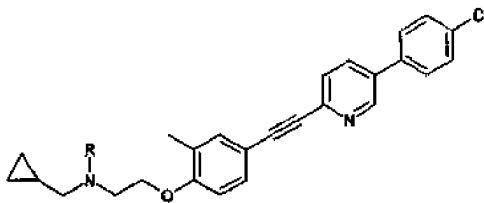
C₂₈H₃₀ClN₃O (M=460,024).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 460/462; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 460/462.

Час утримання при РХВТ: 4,09хв. (метод Б).

Описаним вище методом можна одержати наступні сполуки:

5



10

Приклад	R
5.57	
5.58	
5.59	
5.60	
5.61	
5.62	
5.63	

15

20

25

30

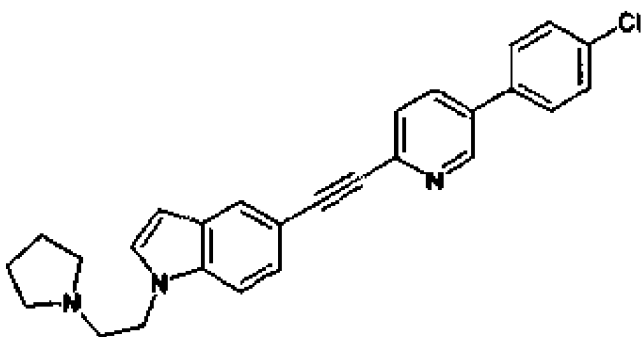
35

40

Приклад 6

5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-1-(2-піролідин-1-ілетил)-1H-індол

45



50

55

6. а. 2-(5-йодіндол-1-іл)етанол

До суспензії 27,1г (484ммоль) КОН в 150мл ДМСО в атмосфері N₂ додають 30г (121ммоль) 5-йодіндолу. Далі реакційну суміш витримують протягом 1год. при КТ, після чого охолоджують до 0°C за допомогою суміші води з льодом, по краплях повільно додають 9,7мл (145ммоль) 2-хлоретанолу в 30мл ДМСО й перемішують протягом 4,5год. при КТ. Потім реакційну суміш змішують із 1л EtOAc, чотири рази промивають водою порціями по 800мл й однократно 400мл насиченого розчину NaCl й органічну фазу сушать над Na₂SO₄. Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищують хроматографією (силікагель, Сус/EtOAc у співвідношенні 3:1).

60

Вихід: 20,5г (59,1% від теорії).

C₁₀H₁₀INO (M=287,102).

65

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 288; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 288.

Час утримання при РХВТ: 7,98хв. (метод А).

6.б. 2-(5-триметилсиланілетиніліндол-1-іл)етанол

До охолодженого до 0°C розчину 30г (104ммоль) 2-(5-йодіндол-1-іл)етанолу й 18мл (125ммоль) етинілтриметилсилану в 480мл триетиламіну й 120мл ТГФ додають 398мг (2,1ммоль) CuI й 1,47г (2,1ммоль) Pd(PPh₃)₂Cl₂ і перемішують протягом 30хв. при 0°C, а потім протягом 2год. при КТ. Після цього концентрують у вакуумі, залишок розчиняють в 300мл EtOAc, органічну фазу промивають 150мл води й сушать над Na₂SO₄. Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають хроматографією (силікагель, градієнтне елюювання сумішшю Cys/EtOAc у співвідношенні, що змінюється від 4:1 до 2:1).

Вихід: 26,85г (100% від теорії).

C₁₅H₁₉NOSi (M=257,411).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 258; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 258.

Значення R_f: 0,25 (силікагель, Cys/EtOAc у співвідношенні 2:1).

6.в. 2-(5-етиніліндол-1-іл)етанол

До розчину 21,5г (83,5ммоль) 2-(5-триметилсиланілетиніліндол-1-іл)етанолу в 500мл ТГФ в атмосфері N₂ додають 29г (91,8ммоль) ТБАФ і реакційну суміш перемішують протягом 1,5год. при КТ. Після цього концентрують у вакуумі, залишок розчиняють в 300мл EtOAc, органічну фазу двічі промивають водою порціями по 200мл й однократно 200мл насиченого розчину NaCl і сушать над Na₂SO₄. Після видалення осушника й розчинника одержують цільовий продукт у вигляді коричневого масла.

Вихід: 15,46г (100% від теорії).

C₁₂H₁₁NO (M=185,228).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 186; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 186.

Час утримання при РХВТ: 7,04хв. (метод А).

6.г. 2-[5-(5-бромпіридин-2-ілетиніл)індол-1-іл]етанол

До розчину 23,0г (124ммоль) 2-(5-етиніліндол-1-іл)етанолу й 35мл (248ммоль) діізопропіламіну в 1150мл ТГФ в атмосфері N₂ додають 29,4г (124ммоль) 2,5-дибромпіридину, 241мг (1,3ммоль) CuI й 888мг (1,3ммоль) Pd(PPh₃)₂Cl₂, після чого реакційну суміш нагрівають до 50°C й витримують при цій температурі протягом 3,5 год. Далі знову додають 241мг CuI й 888мг Pd(PPh₃)₂Cl₂, а також 9г (38ммоль) 2,5-дибромпіридину, після чого перемішують протягом 2,5год. при 50°C, потім протягом 64год. при КТ і завершення протягом 8год. при 60 °C. Після цього концентрують у вакуумі, залишок змішують із 500мл 3%-ного NH₃ й 800мл EtOAc. Після цього осад, який утворився, відфільтровують, промивають його водою й сушать при 50°C. Обидві фази фільтрату розділяють й органічну фазу концентрують у вакуумі. Залишок інтенсивно перемішують із 500мл суміші ПЕ/діізопропіловий ефір (у співвідношенні 1:1) і піддають вакуум-фільтрації. Обидві утримуючі продукти фракції в завершення об'єднують.

Вихід: 24,96г (58,9% від теорії).

C₁₇H₁₃BrN₂O (M=341,210).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 340/342; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 340/342.

Значення R_f: 0,39 (силікагель, Cys/EtOAc у співвідношенні 1:1).

6.д. 2-[5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]індол-1-іл]етанол

До розчину 19,0г (55,7ммоль) 2-[5-(5-бромпіридин-2-ілетиніл)індол-1-іл]етанолу й 11,55г (72,4ммоль) 4-хлорфенілборонової кислоти в 320мл 1,4-діоксану й 80мл MeOH в атмосфері N₂ додають 56мл 2-молярного розчину Na₂CO₃ й 1,29г (1,1ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію, після чого реакційну суміш нагрівають до 110°C і витримують при цій температурі протягом 16 год. Після цього концентрують у вакуумі, залишок змішують із 300мл води й суспензію інтенсивно перемішують. Потім осад відфільтровують і промивають його 200мл води. Далі осад тричі каламутять у суміші ПЕ/ДХМ (у співвідношенні 5:1) порціями по 600мл, піддають вакуум-фільтрації й на завершення сушать на повітрі до постійної маси.

Вихід: 17,11г (82,4% від теорії).

C₂₃H₁₇ClN₂O (M=372,858).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 373/375; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 373/375.

Значення R_f: 0,42 (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 19:1:0,1).

6.е. 2-[5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]індол-1-іл]етилловий ефір метансульфонової кислоти

До розчину 16,0г (42,9ммоль) 2-[5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]індол-1-іл]етанолу в 480мл ТГФ й 30мл піридину в атмосфері аргону додають 7,1мл (51,5ммоль) триетиламіну й отриману суміш охолоджують до 0°C. Після цього по краплях повільно додають розчин 4мл (51,5ммоль) хлорангідриду метансульфонової кислоти в 20мл ТГФ, суміші дають нагрітися до КТ і перемішують протягом наступних 2год. при КТ. Потім реакційний розчин фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок змішують із 1л ДХМ, промивають 400мл води й органічну фазу сушать над Na₂SO₄. Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок каламутять в 600мл суміші ПЕ/ДХМ (у співвідношенні 5:1), піддають вакуум-фільтрації й на завершення сушать на повітрі до постійної маси.

Вихід: 17,10г (88,4% від теорії).

C₂₄H₁₉ClN₂O₃S (M=450,948).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 451/453; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 451/453.

Значення R_f: 0,9 (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 19:1:0,1).

6.ж. 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-1-(2-піролідін-1-ілетил)-1Н-індол

До розчину 600мг (1,33ммоль) 2-[5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]індол-1-іл]етиллового ефіру метансульфонової кислоти в 12мл ДМФ додають 1,1мл (13,3ммоль) піролідину й реакційну суміш перемішують

протягом 24год. при КТ. Після цього концентрують у вакуумі, залишок розчиняють у невеликій кількості ДХМ і продукт очищають хроматографією (силікагель, Сус/ЕтОАс у співвідношенні 2:1).

Вихід: 301мг (53,1% від теорії).

$C_{27}H_{24}ClN_3$ (M=425,965).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 426/428; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 426/428.

Значення R_f: 0,44 (силікагель, Сус/ЕтОАс у співвідношенні 2:1).

За описаною у прикладі 6.ж методикою одержують наступні сполуки, при цьому використовують від 5 до 20екв. аміну й реакційну суміш перемішують або протягом 24год. при КТ (метод А), або протягом 24год. при КТ і протягом 24год. при 60°C (метод Б), або протягом 7,5год. при 80°C (метод В), або протягом 48год. при 80°C (метод Г). Після цього змішують із ДХМ і водою, фази розділяють й органічну фазу сушать над Na₂SO₄. Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають хроматографією на алоксі.

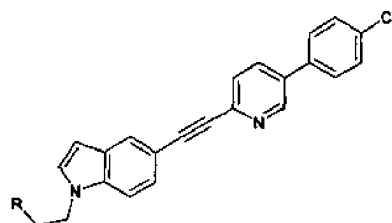
U A

8 0 1 6 2

C 2

U A 8 0 1 6 2 C 2

5



10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

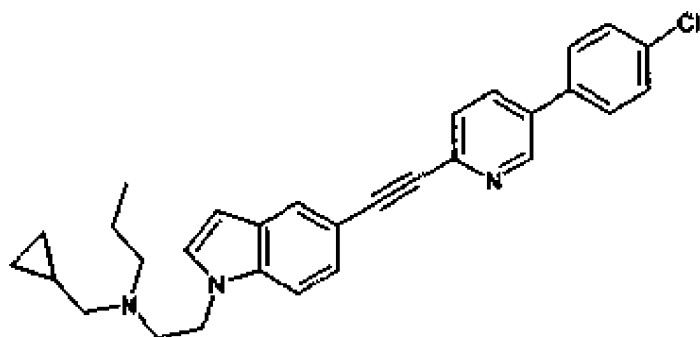
60

Приклад (метод)	R	Вихід (%)	Сумарна формула	Мас- спектр	Значення R_f при очищенні на алоксі (елюент) або час утримання при РХВТ у хв (метод)
6.1 (А)		33,1	$C_{27}H_{24}ClN_3O$	442/444 $[M+H]^+$	0,24 (ДХМ/MeOH/NH ₃ у співвідношенні 19:1:0,1)
6.2 (Б)		35,2	$C_{27}H_{24}ClN_3O$	442/444 $[M+H]^+$	0,46 (ДХМ/MeOH/NH ₃ у співвідношенні 9:1:0,1)
6.3 (Б)		34,7	$C_{28}H_{26}ClN_3O$	456/458 $[M+H]^+$	0,32 (ДХМ/MeOH/NH ₃ у співвідношенні 9:1:0,1)
6.4 (Б)		22,1	$C_{28}H_{26}ClN_3$	440/442 $[M+H]^+$	0,85 (ДХМ/MeOH/NH ₃ у співвідношенні 9:1:0,1)
6.5 (Б)		26,3	$C_{28}H_{26}ClN_3O$	456/458 $[M+H]^+$	0,42 (ДХМ/MeOH/NH ₃ у співвідношенні 19:1:0,1)
6.6 (Б)		21,9	$C_{29}H_{28}ClN_3O$	470/472 $[M+H]^+$	0,21 (ДХМ/MeOH/NH ₃ у співвідношенні 19:1:0,1)
6.7 (Б)		27,0	$C_{29}H_{28}ClN_3O$	470/472 $[M+H]^+$	0,07 (ДХМ/MeOH/NH ₃ у співвідношенні 19:1:0,1)
6.8 (Б)		21,1	$C_{28}H_{26}ClN_3O$	456/458 $[M+H]^+$	0,28 (ДХМ/MeOH/NH ₃ у співвідношенні 19:1:0,1)
6.9 (Б)		17,2	$C_{29}H_{28}ClN_3$	454/456 $[M+H]^+$	0,33 (ДХМ/MeOH/NH ₃ у співвідношенні 19:1:0,1)
6.10 (В)		55,7	$C_{29}H_{28}ClN_3$	454/456 $[M+H]^+$	0,16 (ДХМ/MeOH/NH ₃ у співвідношенні 19:1:0,1)
6.11 (Г)		11,6	$C_{30}H_{30}ClN_3$	468/470 $[M+H]^+$	0,18 (ДХМ/MeOH/NH ₃ у співвідношенні 19:1:0,1)

Приклад 6.12

(2-[5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]індол-1-іл]етил)циклопропілметилпропіламін

65



До розчину 100мг (0,22ммоль) 2-{5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]індол-1-іл}етилового ефіру метансульфонової кислоти в 2мл ДМФ додають 63мкл (0,44ммоль) циклопропілметилпропіламіну й реакційну суміш перемішують протягом 16год. при 60°C. Після цього концентрують у вакуумі, залишок розчиняють у ДХМ, органічну фазу промивають водою й розведеним розчином K_2CO_3 і сушать над Na_2SO_4 . Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок двічі очищають хроматографією (алокс, Сус/ЕтОАс у співвідношенні 8:2 й Сус/ДХМ у співвідношенні 1:1).

Вихід: 21мг (20,2% від теорії).

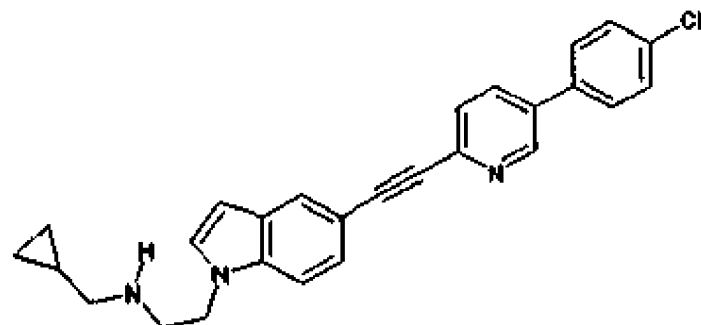
$C_{30}H_{30}ClN_3$ (M=468,047).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 468/470; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 468/470.

Значення R_f: 0,37 (алокс, Сус/ЕтОАс у співвідношенні 8:2).

Приклад 6.13

(2-{5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]індол-1-іл}етил)циклопропілметиламін



До розчину 2,03г (4,5ммоль) 2-{5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]індол-1-іл}етилового ефіру метансульфонової кислоти в 20мл ДМФ додають 0,46мл (5,4ммоль) С-циклопропілметиламіну й реакційну суміш перемішують протягом 4год. при 60°C. Після цього концентрують у вакуумі, залишок розмішують із ДХМ, осад відокремлюють вакуум-фільтрацією й сушать його на повітрі. Продукт утвориться у вигляді солі метансульфонової кислоти.

Вихід: 600мг (25,5% від теорії).

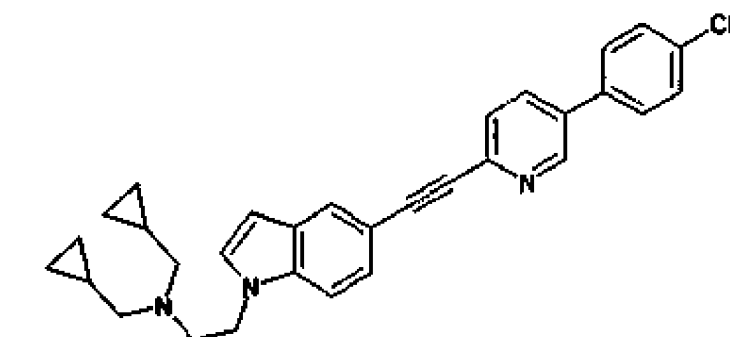
$C_{27}H_{24}ClN_3 \cdot CH_4O_3S$ (M=522,07).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 426/428; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 426/428.

Час утримання при РХВТ: 5,23хв. (метод Б).

Приклад 6.14

(2-{5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]індол-1-іл}етил)бісциклопропілметиламін



До розчину 100мг (0,24ммоль) (2-{5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]індол-1-іл}етил)циклопропілметиламіну в 20мл MeOH при КТ додають 36мкл (0,47ммоль) циклопропанкарбальдегіду, а через 15хв. додають 59мг (0,94ммоль) $NaBH_4$ й одну краплю льодяної оцтової кислоти. Після цього перемішують протягом 1год. при КТ, концентрують у вакуумі, залишок

розчиняють у розведеному розчині K_2CO_3 , ретельно екстрагують EtOAc і сушать над Na_2SO_4 . Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок розтирають із ПЕ, піддають вакуум-фільтрації й сушать.

Вихід: 105мг (93,1% від теорії).

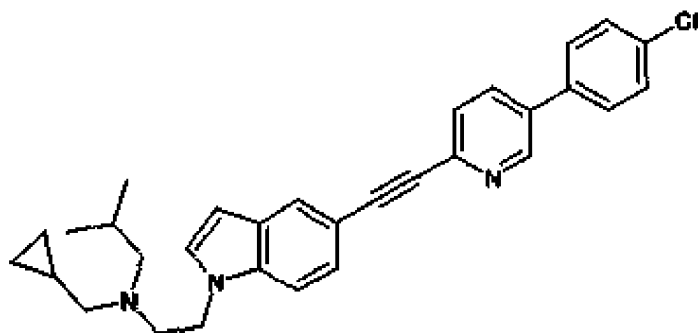
$C_{31}H_{30}ClN_3$ (M=480,058).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 480/482; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 480/482.

Час утримання при РХВТ: 5,53хв. (метод Б).

Приклад 6.15

(2-{5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]індол-1-іл}етил)циклопропілметилізобутиламін



Вказану сполуку одержують аналогічно до прикладу 6.14, після описаної переробки сирий продукт очищають хроматографією (алокс, Сус/ЕtОAc у співвідношенні 4:1).

Вихід: 35мг (41,5% від теорії).

$C_{31}H_{32}ClN_3$ (M=482,074).

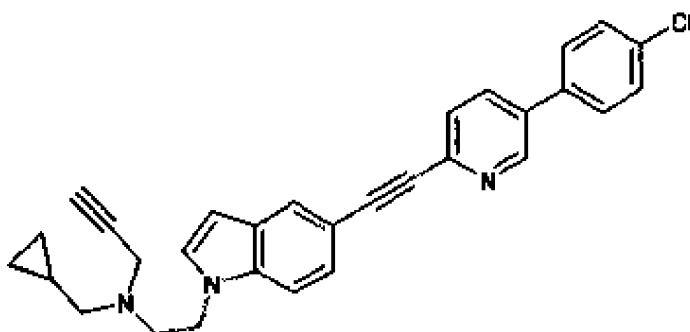
Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 482/484; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 482/484.

Значення R_f: 0,83 (алокс, Сус/ЕtОAc у співвідношенні 4:1).

Час утримання при РХВТ: 5,7хв. (метод Б).

Приклад 6.16

(2-{5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]індол-1-іл}етил)циклопропілметилпроп-2-ініламін



До розчину 70мг (0,16ммоль)

(2-{5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]індол-1-іл}етил)циклопропілметиламіну в 2мл ДМФ при КТ додають 45мг (0,33ммоль) K_2CO_3 й 13мкл (0,18ммоль) 3-бромпропіну й реакційну суміш перемішують протягом 4год. при КТ. Після цього концентрують у вакуумі, залишок розчиняють у воді, ретельно екстрагують ДХМ й органічну фазу сушать над Na_2SO_4 . Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають хроматографією (алокс, Сус/ЕtОAc у співвідношенні 4:1).

Вихід: 32мг (42,1% від теорії).

$C_{30}H_{26}ClN_3$ (M=464,015).

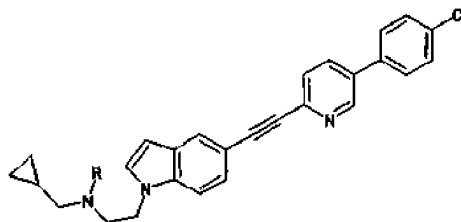
Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 464/466; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 464/466.

Значення R_f: 0,35 (алокс, Сус/ЕtОAc у співвідношенні 4:1).

Час утримання при РХВТ: 5,86хв. (метод Б).

Описаними в прикладах 6.14 й 6.16 методами можна одержати наступні сполуки:

5



10

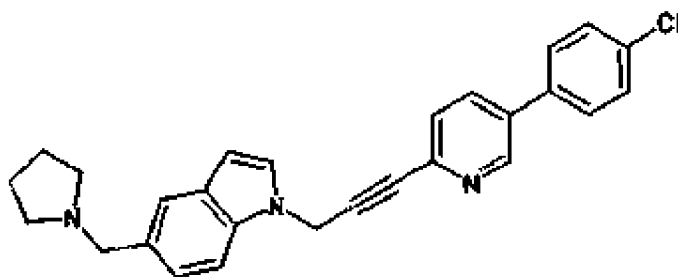
Приклад	R	Вихід (%)	Сумарна формула	Мас-спектр	Час утримання при РХВТ у хв (метод)
6.17					
6.18					
6.19		30,1	$C_{30}H_{28}ClN_3$	466/468 [M+H] ⁺	5,5 (Б)
6.20					
6.21					

35

Приклад 7

1-(3-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл]проп-2-ініл)-5-піролідин-1-ілметил-1Н-індол

40



45

50

7.а. 1-проп-2-ініл-1Н-індол-5-карбальдегід

До охолодженого до 0°C розчину 2,0г (13,5ммоль) 1Н-індол-5-карбальдегіду в 80мл ТГФ порціями додають 0,65г (50%-ного в мінеральному маслі, 13,5ммоль) NaH і після нагрівання до КТ перемішують протягом 15хв. Після цього по краплях повільно додають розчин 1,6мл (80%-ний у толуолі, 15ммоль) пропаргілброміду в 20мл ТГФ і реакційну суміш потім залишають на ніч перемішуватися при КТ. Після цього концентрують у вакуумі, залишок змішують із водою, водну фазу ретельно екстрагують EtOAc й органічну фазу сушать над Na₂SO₄. Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають хроматографією (силікагель, градієнтне елюювання сумішшю Cys/EtOAc у співвідношенні, що змінюється від 4:1 до 2:1).

60

Вихід: 0,65г (26,4% від теорії).

C₁₂H₉NO (M= 183,212).Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 184; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 184.Значення R_f: 0,34 (силікагель, Cys/EtOAc у співвідношенні 3:1).

7.б. 1-проп-2-ініл-5-піролідин-1-ілметил-1Н-індол

65

Значення pH розчину 250мг (1,37ммоль) 1-проп-2-ініл-1Н-індол-5-карбальдегіду й 200мкл (2,37ммоль) піролідину в 50мл ТГФ встановлюють на 5 за допомогою льодяної оцтової кислоти, змішують із 550мг

(2,47ммоль) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ і перемішують протягом 24 год. при КТ. Після цього додають 20 мл насиченого розчину K_2CO_3 , екстрагують 50 мл EtOAc й органічну фазу сушать над Na_2SO_4 . Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають хроматографією (силікагель, $\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ у співвідношенні 95:5:0,5).

Вихід: 325 мг (100% від теорії).

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2$ ($M=238,335$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 239; виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 239.

Значення R_f : 0,38 (силікагель, $\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ у співвідношенні 95:5:0,5).

7.в. 1-[3-(5-бромпіридин-2-іл)проп-2-ініл]-5-піролідин-1-ілметил-1Н-індол

До розчину 337 мг (1,41 ммоль) 1-проп-2-ініл-5-піролідин-1-ілметил-1Н-індолу й 345 мг (1,41 ммоль) 2,5-дибромпіридину в 50 мл ТГФ й 0,4 мл діізопропіламіну в атмосфері аргону додають 5 мг (0,03 ммоль) CuI й 18 мг (0,03 ммоль) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ і реакційну суміш перемішують протягом 17 год. при КТ. Після цього концентрують у вакуумі, залишок розчиняють в 30 мл EtOAc , органічну фазу промивають 30 мл води й 30 мл насиченого розчину NaCl і сушать над Na_2SO_4 . Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають хроматографією (силікагель, $\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ у співвідношенні 95:5:0,5).

Вихід: 145 мг (26,0% від теорії).

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{BrN}_3$ ($M=394,318$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 394/396; виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 394/396.

Значення R_f : 0,62 (силікагель, $\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ у співвідношенні 90:10:1).

7.г. 1-[3-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл]проп-2-ініл]-5-піролідин-1-ілметил-1Н-індол

До розчину 59 мг (0,15 ммоль) 1-[3-(5-бромпіридин-2-іл)проп-2-ініл]-5-піролідин-1-ілметил-1Н-індолу й 50 мг (0,32 ммоль) 4-хлорфенілборонової кислоти в 5 мл 1,4-діоксану в атмосфері аргону додають 0,5 мл 2-молярного розчину Na_2CO_3 й 10 мг (0,01 ммоль) тетракис(трифенілфосфін)паладію й реакційну суміш перемішують протягом 2,5 год. при 110°C. Після цього концентрують у вакуумі, залишок змішують із 3 мл води, екстрагують 5 мл EtOAc , органічну фазу промивають насиченим розчином NaCl і сушать над Na_2SO_4 . Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають за допомогою PXBT .

Вихід: 21,8 мг (34,1% від теорії).

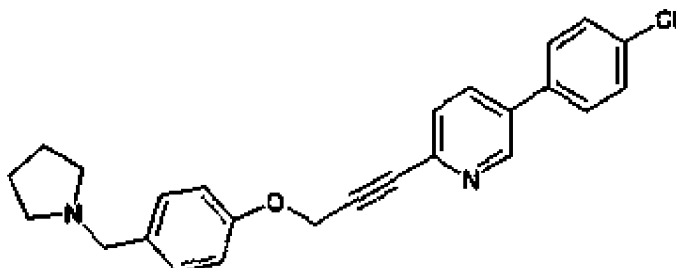
$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClN}_3$ ($M=425,965$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 426/428; виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 426/428.

Час утримання при PXBT : 6,75 хв. (метод А).

Приклад 8

5-(4-хлорфеніл)-2-[3-(4-піролідин-1-ілметилфенокси)проп-1-ініл]піридин



8.а. 3-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл]проп-2-ін-1-ол

До розчину 500 мг (2,36 ммоль) 3-(5-бромпіридин-2-іл)проп-2-ін-1-олу й 600 мг (3,72 ммоль) 4-хлорфенілборонової кислоти в 10 мл ДМФ й 2,5 мл води в атмосфері N_2 додають 1 мл (7,22 ммоль) триетиламіну, 23 мг (0,1 ммоль) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ й 57,5 мг (0,19 ммоль) біфеніл-2-іл ди-трет-бутилфосфіну й реакційну суміш перемішують протягом 8 год. при 60°C. Потім додають 400 мг (2,48 ммоль) 4-хлорфенілборонової кислоти й перемішують протягом наступних 19 год. при 60°C. Після цього концентрують у вакуумі, залишок змішують із 10 мл води й 10 мл EtOAc , водну фазу насичують NaCl , відокремлюють органічну фазу й сушать неї над Na_2SO_4 . Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають хроматографією (силікагель, Cyc/EtOAc у співвідношенні 2:1).

Вихід: 228 мг (39,6% від теорії).

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClNO}$ ($M=243,695$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 244/246; виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 244/246.

Значення R_f : 0,23 (силікагель, Cyc/EtOAc у співвідношенні 1:1).

8.б. 5-(4-хлорфеніл)-2-[3-(4-піролідин-1-ілметилфенокси)проп-1-ініл]піридин

До розчину 100 мг (0,41 ммоль) 3-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл]проп-2-ін-1-олу й 88 мг (0,5 ммоль) 4-піролідин-1-ілметилфенолу в 4 мл ТГФ додають 131 мг (0,5 ммоль) трифенілфосфіну. Після цього по краплях повільно додають 0,1 мл (0,5 ммоль) діізопропілового ефіру азодикарбонової кислоти й реакційну суміш перемішують протягом 3 год. при КТ. Потім концентрують у вакуумі, залишок розчиняють в 1 мл ДМФ й очищають за допомогою PXBT . Отриманий продукт, який усе ще містить трифенілфосфіноксид, знову очищають хроматографією (силікагель, зі зміною від EtOAc до $\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ у співвідношенні 9:1:0,1).

Вихід: 6,5 мг (3,9% від теорії).

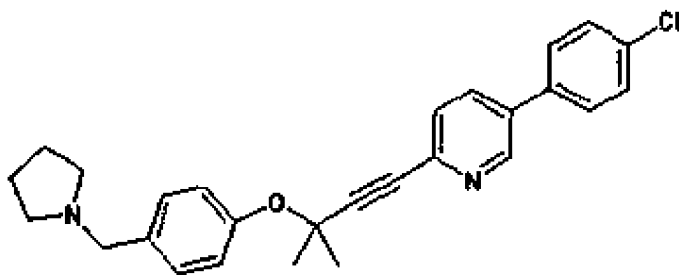
$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}$ ($M=402,928$).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 403/405; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 403/405.

Значення R_f: 0,72 (силикагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 9:1:0,1).

Приклад 9

5-(4-хлорфеніл)-2-[3-метил-3-(4-піролідин-1-ілметилфенокси)бут-1-иніл]піридин



9.а. 4-(5-бромпіридин-2-іл)-2-метилбут-3-ин-2-ол

До розчину 0,99мл (10,0ммолів) 2-метилбут-3-ин-2-олу й 2,44г (10,0ммолів) 2,5-дибромпіридину в 50мл ТГФ й 2,8мл (20ммолів) діізопропіламіну в атмосфері аргону додають 38мг (0,2ммоль) CuI й 143мг (0,2ммоль) Pd(PPh₃)₂Cl₂ і реакційну суміш перемішують протягом 15хв. при КТ. Далі реакційну суміш змішують із водою, ретельно екстрагують EtOAc й органічну фазу сушать над Na₂SO₄. Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають хроматографією (силикагель, Cys/EtOAc у співвідношенні 2:1).

Вихід: 2,0г (83,3% від теорії).

C₁₀H₁₀BrNO (M=240,101).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 240/242; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 240/242.

Значення R_f: 0,29 (силикагель, Cys/EtOAc у співвідношенні 2:1).

9.б. 4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл]-2-метилбут-3-ин-2-ол

До розчину 720мг (3,0ммоль) 4-(5-бромпіридин-2-іл)-2-метилбут-3-ин-2-олу й 593мг (3,6ммоль) 4-хлорфенілборонової кислоти в 60мл 1,4-діоксану в атмосфері аргону додають 3мл 2-молярного розчину Na₂CO₃ й 173мг (0,15ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію й реакційну суміш перемішують протягом 18год. при 85°C. Після цього концентрують у вакуумі, залишок змішують із водою, ретельно екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають водою й сушать над Na₂SO₄. Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають хроматографією (силикагель, ПЕ/EtOAc у співвідношенні 1:1).

Вихід: 420мг (51,5% від теорії).

C₁₆H₁₄ClNO (M=271,749).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 272/274; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 272/274.

Значення R_f: 0,42 (силикагель, ПЕ/EtOAc у співвідношенні 1:1).

9.в. 5-(4-хлорфеніл)-2-[3-метил-3-(4-піролідин-1-ілметилфенокси)бут-1-иніл]піридин

До розчину 136мг (0,5ммоль) 4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл]-2-метилбут-3-ин-2-олу й 88мг (0,5ммоль) 4-піролідин-1-ілметилфенолу в 20мл ТГФ додають 131мг (0,5ммоль) трифенілфосфіну. Потім по краплях повільно додають 0,1мл (0,5ммоль) діізопропілового ефіру азодикарбонової кислоти й реакційну суміш перемішують протягом 24год. при КТ. Після цього концентрують у вакуумі, залишок розчиняють у воді, ретельно екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають насиченим розчином NaCl і сушать над Na₂SO₄. Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають за допомогою РХВТ.

Вихід: 3мг (1,4% від теорії).

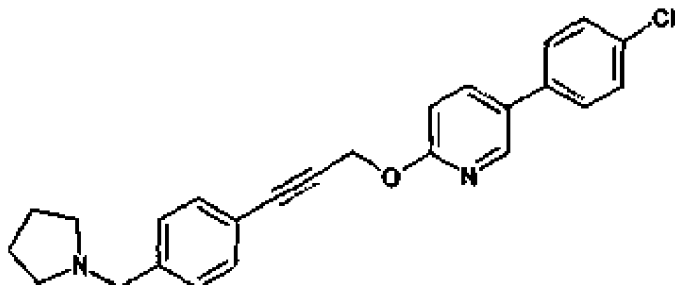
C₂₇H₂₇ClN₂O (M=430,982).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 431/433; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 431/433.

Час утримання при РХВТ: 7,78хв. (метод А).

Приклад 10

5-(4-хлорфеніл)-2-[3-(4-піролідин-1-ілметилфеніл)проп-2-інілокси]піридин



10.а. 5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ол

До розчину 8,0г (21,7ммоль) 5-йодпіридин-2-олу й 3,81г (23,9ммоль) 4-хлорфенілборонової кислоти в 120мл 1,4-діоксану й 30мл сухого MeOH в атмосфері N₂ додають 21,7мл 2-молярного розчину Na₂CO₃ й 250мг (0,22ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію й реакційну суміш перемішують протягом 19год. при 110 °C.

Після цього концентрують у вакуумі, залишок змішують із водою, осад відфільтровують, промивають його водою й сушать при 40°C у сушильній шафі із циркуляцією повітря до постійної маси.

Вихід: 3,8г (85,1% від теорії).

$C_{11}H_8ClNO$ ($M=205,646$).

Розр.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 206/208; виявл.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 206/208.

Значення R_f : 0,56 (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 9:1:0,1).

10.б. 5-(4-хлорфеніл)-2-проп-2-інілоксипіридин

До суспензії 3,8г (18,5ммоль) 5-(4-хлорфеніл)піридин-2-олу й 5,1г (37ммоль) K_2CO_3 в 50мл ДМФ додають 2мл (80%-ного в толуолі, 18,5ммоль) 3-бромпропіну й реакційну суміш перемішують протягом 64год. при КТ. Після цього концентрують у вакуумі, залишок змішують із 80мл води, екстрагують 150мл EtOAc й органічну фазу сушать над Na_2SO_4 . Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають хроматографією (силікагель, Cys/EtOAc у співвідношенні 2:1).

Вихід: 216мг (4,8% від теорії).

$C_{14}H_{10}ClNO$ ($M=243,695$).

Розр.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 244/246; виявл.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 244/246.

Значення R_f : 0,16 (силікагель, Cys/EtOAc у співвідношенні 2:1).

10.в. 5-(4-хлорфеніл)-2-[3-(4-піролідин-1-ілметилфеніл)проп-2-інілоксипіридин

До розчину 110мг (0,45ммоль) 5-(4-хлорфеніл)-2-проп-2-інілоксипіридину й 129мг (0,45ммоль) 1-(4-йодбензил)піролідину в 9мл ТГФ в атмосфері N_2 додають 221мг (0,68ммоль) Cs_2CO_3 , 4мг (0,02ммоль) CuI й 23мг (0,02ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію й реакційну суміш перемішують впродовж 4,5год. при КТ. Після цього концентрують у вакуумі, залишок змішують із 20мл 3%-ного розчину NH_3 й 40мл EtOAc, відокремлюють органічну фазу й сушать неї над Na_2SO_4 . Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок спочатку очищають за допомогою РХВТ, а потім хроматографією (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 19:1:0,1).

Вихід: 28мг (15,5% від теорії).

$C_{25}H_{23}ClN_2O$ ($M=402,928$).

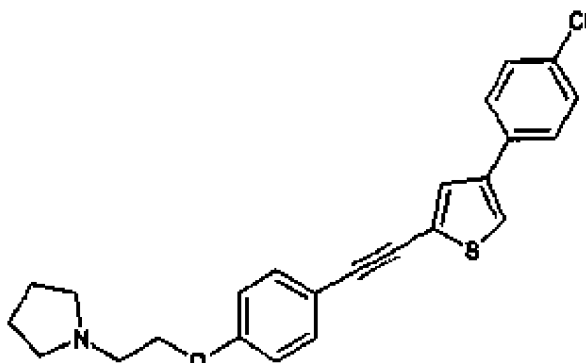
Розр.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 403/405; виявл.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 403/405.

Значення R_f : 0,33 (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 19:1:0,1).

Час утримання при РХВТ: 6,43хв. (метод А).

Приклад 11

1-[2-[4-[4-(4-хлорфеніл)тіофен-2-ілетиніл]фенокси}етил]піролідин



11.а. (4-бромтіофен-2-ілетиніл)триметилсилан

До розчину 10,0г (38,85ммоль) 2,4-дибромтіофену в 300мл ТГФ в атмосфері аргону додають 0,37г (1,94ммоль) CuI , 2,24г (1,94ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію й 16,2мл триетиламіну, реакційну суміш охолоджують до -78°C і потім при цій температурі по краплях повільно додають розчин 5,6мл (38,85ммоль) етинілтриметилсилану в 250мл ТГФ. Після завершення цієї операції додавання суміші дають повільно нагрітися до КТ і потім залишають перемішуватися на ніч. Після цього концентрують у вакуумі, залишок змішують із водою, ретельно екстрагують ДХМ й об'єднані органічні фази сушать над $MgSO_4$. Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок розтирають із ПЕ, відфільтровують компоненти, які не розчинилися, і випарюють розчинник. Залишок очищають хроматографією (силікагель, ПЕ).

Вихід: 9,5г (56,6% від теорії).

$C_9H_{11}BrSSi$ ($M=259,242$).

Значення R_f : 0,77 (силікагель, ПЕ).

11.б. 4-бром-2-етинілтіофен

До охолодженого до 0°C розчину 6,3г (14,58ммоль) (4-бромтіофен-2-ілетиніл)триметилсилану в 60мл ТГФ додають 4,6г (14,58ммоль) ТБАФ. Після цього видаляють охолодну баню й потім перемішують протягом 30 хв. Після цього реакційну суміш змішують із EtOAc, промивають водою й органічною фазою сушать над $MgSO_4$. Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають хроматографією (силікагель, ПЕ).

Вихід: 1,9г (69,7% від теорії).

C_6H_3BrS ($M=187,059$).

Розр.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 186/188; виявл.: молекулярний пік ($M+H$)⁺: 186/188.

11.в. 1-{2-[4-(4-бромтіофен-2-ілетиніл)фенікси]етил}піролідин

До розчину 293мг (1,56ммоль) 4-бром-2-етинілтіофену й 620мг (1,56ммоль) 1-[2-(4-йодфенокси)етил]піролідину в 10мл ТГФ в атмосфері аргону додають 0,3мл (3,13ммоль) піперидину, 14,9мг (0,08ммоль) CuI й 90,3мг (0,08ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію й реакційну суміш залишають на ніч перемішуватися при КТ. Для повного завершення реакції знову додають 150мг (0,8ммоль) 4-бром-2-етинілтіофену й перемішують ще протягом 24год. при КТ. Після цього концентрують у вакуумі, залишок розтирають із EtOAc й відфільтровують компоненти, які не розчинилися. Після видалення розчинника залишок очищають хроматографією (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 8:2:0,2).

Вихід: 300мг (51,0% від теорії).

C₁₈H₁₈BrNOS (M=376,318).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 376/378; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 376/378.

Значення R_f: 0,52 (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 9:1:0,1).

11.г. 1-(2-[4-[4-(4-хлорфеніл)тіофен-2-ілетиніл]фенокси]етил)піролідин

До розчину 310мг (0,82ммоль) 1-{2-[4-(4-бромтіофен-2-ілетиніл)фенокси]етил}піролідину й 129мг (0,82ммоль) 4-хлорфенілборонової кислоти в 10мл 1,4-діоксану в атмосфері N₂ додають 5мл 2-молярного розчину Na₂CO₃ й 47мг (0,41ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію й реакційну суміш протягом 1год. кип'ятять зі зворотним холодильником. Потім гарячий розчин фільтрують через скловолонистий фільтр, фільтрат екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають водою й сушать над MgSO₄. Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають хроматографією (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 8:2:0,2).

Вихід: 23мг (6,8% від теорії).

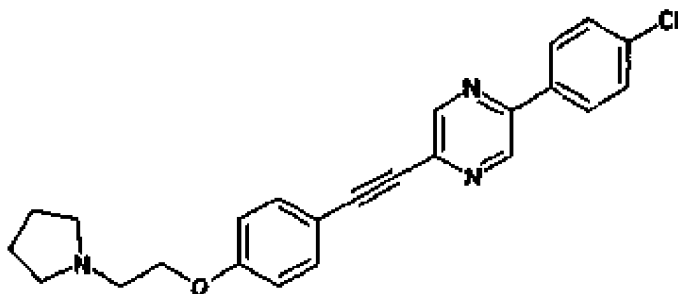
C₂₄H₂₂ClNOS (M=407,966).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 408/410; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 408/410.

Час утримання при РХВТ: 5,35хв. (метод Б).

Приклад 12

2-(4-хлорфеніл)-5-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піразин



12.а. 5-(4-хлорфеніл)піразин-2-іламін

До розчину 8,7г (50,0ммоль) 5-бромпіразин-2-іламіну й 8,0г (50,0ммоль) 4-хлорфенілборонової кислоти в 150мл 1,4-діоксану й 50мл MeOH в атмосфері аргону додають 50мл 2-молярного розчину Na₂CO₃ й 1,2г (1,0ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію, після чого реакційну суміш нагрівають до 110°C і витримують при цій температурі протягом 2,5 год. Потім концентрують у вакуумі, залишок змішують із водою, ретельно екстрагують EtOAc й органічну фазу сушать над Na₂SO₄. Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають хроматографією (силікагель, градієнтне елюювання зі зміною від ДХМ до ДХМ/MeOH у співвідношенні 20:1).

Вихід: 8,3г (80,7% від теорії).

C₁₀H₈ClN₃ (M=205,648).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 206/208; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 206/208.

Час утримання при РХВТ: 7,15хв. (метод А).

12.б. 2-(4-хлорфеніл)-5-йодпіразин

В умовах, що виключають доступ світла, до розчину 4,8г (23,3ммоль) 5-(4-хлорфеніл)піразин-2-іламіну в 100мл CCl₄ й 50мл ДХМ додають 4,9мл (40,0ммоль) трет-бутилнітриту й 7,6г (30ммоль) йоду й реакційну суміш залишають на ніч перемішуватися при КТ. Потім змішують із 100мл води й 50мл 10%-ного розчину Na₂S₂O₃ і відокремлюють органічну фазу, яку знову промивають 50мл 10%-ного розчину Na₂S₂O₃ і двічі водою порціями по 50мл і сушать над MgSO₄. Після цього фільтрують через активоване вугілля, концентрують у вакуумі й залишок очищають хроматографією (силікагель, градієнтне елюювання зі зміною від ПЕ до ПЕ/EtOAc у співвідношенні 8:2).

Вихід: 3,4г (46,0% від теорії).

C₁₀H₆ClIN₂ (M=316,530).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 317/319; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 317/319.

Значення R_f: 0,55 (силікагель, ПЕ/EtOAc у співвідношенні 9:1).

12.в. 2-(4-хлорфеніл)-5-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піразин

До розчину 316мг (1,0ммоль) 2-(4-хлорфеніл)-5-йодпіразину й 215мг (1,0ммоль) 1-[2-(4-етинілфенокси)етил]піролідину в 50мл ТГФ й 0,4мл (3ммоль) триетиламіну в атмосфері N₂ додають 19мг (0,1ммоль) CuI, 82мг (0,1ммоль) хлориду [1,1'-біс(дифенілфосфін)фероцен]паладію (II) і реакційну суміш залишають на ніч перемішуватися при КТ. Для повного завершення реакції повторно додають 100мг (0,32ммоль)

2-(4-хлорфеніл)-5-йодпіразину й знову залишають перемішуватися на ніч. Після цього концентрують у вакуумі, залишок змішують із 10%-ним розчином Na_2CO_3 , ретельно екстрагують ДХМ, об'єднані органічні фази тричі промивають водою й сушать над MgSO_4 . Далі фільтрують через активоване вугілля, концентрують у вакуумі й залишок очищають хроматографією (силікагель, градієнтне елюювання зі зміною від EtOAc до EtOAc/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 9:9:1).

Вихід: 170мг (42,1% від теорії).

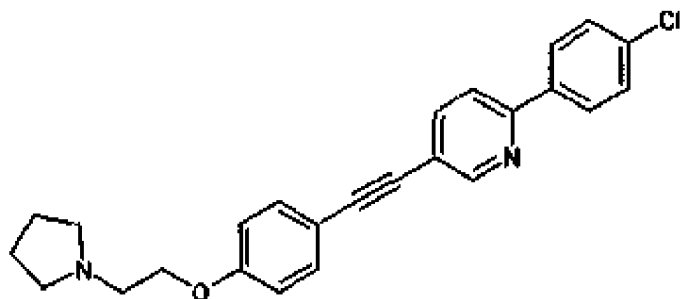
$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}$ (M=403,915).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 404/406; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 404/406.

Значення R_f: 0,58 (силікагель, ДХМ/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 9:1:0,1).

Приклад 13

2-(4-хлорфеніл)-5-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин



13.а. 5-бром-2-(4-хлорфеніл)піридин

До розчину 3,00г (10,6ммоль) 5-бром-2-йодпіридину й 3,37г (21,1ммоль) 4-хлорфенілборонової кислоти в 60мл 1,4-діоксану й 15мл MeOH в атмосфері N_2 додають 11мл 2-молярного розчину Na_2CO_3 й 240мг (0,21ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію, після чого реакційну суміш нагрівають до 110 °С і витримують при цій температурі протягом 3 год. Потім концентрують у вакуумі, залишок змішують із 50мл води, 10мл 3%-ного розчину NH_3 й 150мл EtOAc і відокремлюють органічну фазу, яку сушать над Na_2SO_4 . Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають хроматографією (силікагель, Cys).

Вихід: 1,52г (53,6% від теорії).

$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{BrClN}$ (M=268,542).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 268/270/272; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 268/270/272.

Значення R_f: ОД (силікагель, Cys).

13.б. 2-(4-хлорфеніл)-5-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин

До розчину 403мг (1,5ммоль) 5-бром-2-(4-хлорфеніл)піридину й 322мг (1,5ммоль) 1-[2-(4-етинілфенокси)етил]піролідину в 10мл ТГФ в атмосфері N_2 додають 773мг (2,25ммоль) Cs_2CO_3 , 14мг (0,08ммоль) CuI й 87мг (0,08ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію й реакційну суміш перемішують протягом 4год. при КТ. Потім суміш нагрівають до 60°C і витримують при цій температурі протягом 16год. Після цього концентрують у вакуумі, залишок змішують із 30мл води, 5мл 3%-ного розчину NH_3 й 60мл EtOAc і відокремлюють органічну фазу, яку сушать над Na_2SO_4 . Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок спочатку очищають хроматографією (силікагель, EtOAc/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 19:1:0,1), а потім за допомогою РХВТ.

Вихід: 9мг (2,2% від теорії).

$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}$ (M=402,928).

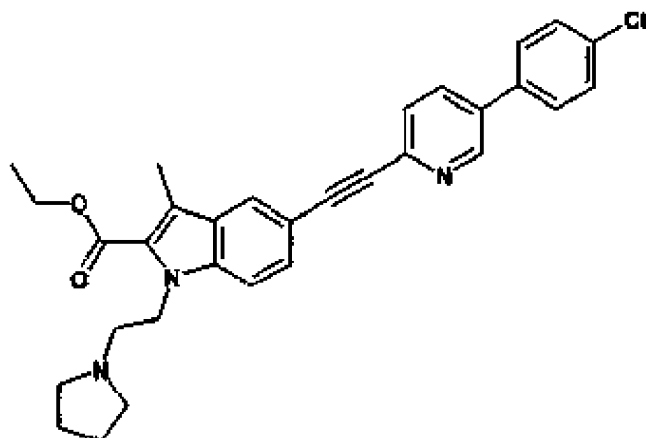
Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 403/405; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 403/405.

Час утримання при РХВТ: 8,11хв. (метод А).

Приклад 14

Етиловий ефір

5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-3-метил-1-(2-піролідин-1-іетил)-1Н-індол-2-карбонової кислоти



14.а. Етиловий ефір 3-метил-1-(2-піролідин-1-ілетил)-5-триметилсиланілетиніл-1Н-індол-2-карбонової кислоти

До розчину 2,82г (10ммолів) етилового ефіру 5-бром-3-метил-1Н-індол-2-карбонової кислоти й 1,52мл (11ммолів) етинілтриметилсилану в 3мл (30ммолів) піперидину й 30мл ТГФ в атмосфері аргону додають 577мг (0,5ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію й 95мг (0,5ммоль) CuI і реакційну суміш перемішують протягом 14год. при 60°C. Потім розбавляють водою, ретельно екстрагують EtOAc, об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином NaCl і сушать над Na₂SO₄. Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають хроматографією (силікагель, Cys/EtOAc у співвідношенні 9:1).

Вихід: 1,3г (43,4% від теорії).

C₁₇H₂₁NO₂Si (M=299,448).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 300; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 300.

Значення R_f: 0,61 (силікагель, Cys/EtOAc у співвідношенні 7:3).

14.б. Етиловий ефір 5-етиніл-3-метил-1-(2-піролідин-1-ілетил)-1Н-індол-2-карбонової кислоти

До суспензії 900мг (3,0ммоль) етилового ефіру 3-метил-1-(2-піролідин-1-ілетил)-5-триметилсиланілетиніл-1Н-індол-2-карбонової кислоти й 457мг (3,3ммоль) K₂CO₃ в 10мл ДМФ в атмосфері аргону додають 562мг (3,3ммоль) 1-(2-хлоретил)піролідину (який використовували у вигляді гідрохлориду) і реакційну суміш перемішують протягом 42год. при 60 °С. Далі розбавляють водою, ретельно екстрагують EtOAc, об'єднані органічні фази промивають водою й сушать над Na₂SO₄. Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають хроматографією (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

Вихід: 250мг (25,6% від теорії).

C₂₀H₂₄N₂O₂ (M=324,426).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 325; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 325.

Час утримання при РХВТ: 4,59хв. (метод Б).

14.в.

Етиловий

ефір

5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-3-метил-1-(2-піролідин-1-ілетил)-1Н-індол-2-карбонової кислоти

До розчину 250мг (0,77ммоль) етилового ефіру

5-етиніл-3-метил-1-(2-піролідин-1-ілетил)-1Н-індол-2-карбонової кислоти й 243мг (0,77ммоль)

5-(4-хлорфеніл)-2-йодпіридину в 1,52мл (15,4ммоль) піперидину й 25мл ТГФ в атмосфері аргону додають 11мг (0,02ммоль) Pd(PPh₃)₂Cl₂ й 3мг (0,02ммоль) CuI і реакційну суміш перемішують протягом 4год. при КТ. Потім розбавляють водою, ретельно екстрагують EtOAc, об'єднані органічні фази промивають водою й насиченим розчином NaCl і сушать над Na₂SO₄. Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок спочатку очищають хроматографією (силікагель, Cys/EtOAc у співвідношенні 2:1), а потім за допомогою РХВТ.

Вихід: 7мг (1,8% від теорії).

C₃₁H₃₀ClN₃O₂ (M=512,057).

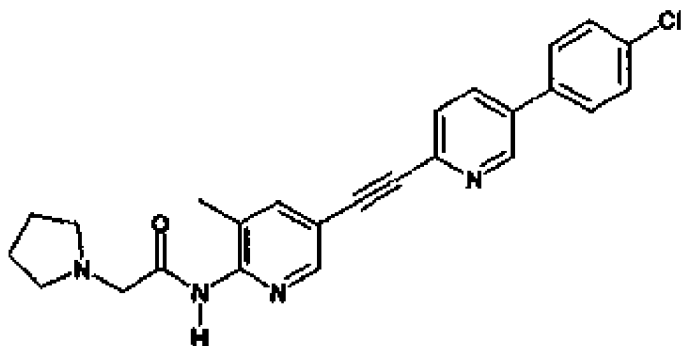
Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 512/514; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 512/514.

Значення R_f: 0,67 (алокс, Cys/EtOAc у співвідношенні 2:1).

Час утримання при РХВТ: 5,96хв. (метод Б).

Приклад 15

N-[5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-3-метилпіридин-2-іл]-2-піролідин-1-ілацетамід



15.а. N-(5-бром-3-метилпіридин-2-іл)-2-хлорацетамід

До охолодженого до 0°C розчину 3,74г (20ммолів) 2-аміно-5-бром-3-метилпіридину в 50мл ДХМ додають 1,75мл (22ммоль) хлорацетилхлориду, а потім по краплях повільно додають 6,1мл (44ммоль) триетиламіну. Після завершення цієї операції додавання льодяну баню видаляють і реакційну суміш перемішують протягом 4год. при КТ. Після цього суміш зливають у воду, ретельно екстрагують ДХМ, об'єднані органічні фази промивають водою й насиченим розчином NaCl і сушать над Na₂SO₄. Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають хроматографією (силікагель, Cys/EtOAc у співвідношенні 2:1).

Вихід: 2,7г (51,2% від теорії).

C₈H₈BrClN₂O (M=263,523).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 263/265/267; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 263/265/267.

Значення R_f: 0,48 (силікагель, Cys/EtOAc у співвідношенні 1:1).

15.б. N-(5-бром-3-метилтридин-2-іл)-2-піролідин-1-ілацетамід

До суспензії 2,37г (9,0ммолів) N-(5-бром-3-метилпіридин-2-іл)-2-хлорацетаміду й 2,49г (18ммолів) K₂CO₃ в 22,5мл ДМФ додають 0,81мл (9,9ммоль) піролідину й реакційну суміш перемішують протягом 20год. при КТ. Далі розбавляють водою, ретельно екстрагують EtOAc, об'єднані органічні фази промивають водою й сушать над Na₂SO₄. Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок розчиняють у невеликій кількості діізопропілового ефіру, охолоджують до 0°C, що випали в осад кристали відокремлюють вакуум-фільтрацією й сушать на повітрі.

Вихід: 1,4г (52,2% від теорії).

C₁₂H₁₆BrN₃O (M=298,185).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 298/300; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 298/300.

Значення R_f: 0,48 (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

15.в. N-(3-метил-5-триметилсиланілетинілпіридин-2-іл)-2-піролідин-1-ілацетамід

До розчину 447мг (1,5ммоль) N-(5-бром-3-метилпіридин-2-іл)-2-піролідин-1-ілацетаміду й 0,23мл (1,65ммоль) етинілтриметилсилану в 0,45мл (4,5ммоль) піперидину й 10мл ТГФ в атмосфері аргону додають 35мг (0,03ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію й 5,7мг (0,03ммоль) CuI і реакційну суміш перемішують протягом 14год. при КТ. Для повного завершення реакції знову додають 35мг тетракіс(трифенілфосфін)паладію, після чого реакційну суміш нагрівають до 50°C і витримують при цій температурі протягом 4 год. Потім розбавляють водою, ретельно екстрагують EtOAc, об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином NaCl і сушать над Na₂SO₄. Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають хроматографією (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

Вихід: 210мг (44,4% від теорії).

C₁₇H₂₅N₃OSi (M=315,494).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 316; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 316.

Значення R_f: 0,65 (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

15.г. N-(5-етиніл-3-метилпіридин-2-іл)-2-піролідин-1-ілацетамід

До розчину 150мг (0,48ммоль) N-(3-метил-5-триметилсиланілетинілпіридин-2-іл)-2-піролідин-1-ілацетаміду в 10мл ТГФ в атмосфері аргону додають 132мг (0,48ммоль) ТБАФ і реакційну суміш залишають на ніч перемішуватися при КТ. Після цього концентрують у вакуумі, залишок розчиняють в EtOAc, органічну фазу промивають водою й насиченим розчином NaCl і сушать над Na₂SO₄. Після видалення осушника й розчинника одержують цільовий продукт.

Вихід: 110мг (95,2% від теорії).

C₁₄H₁₇N₃O (M=243,311).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 244; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 244.

Значення R_f: 0,48 (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

15.д. N-(5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-3-метилпіридин-2-іл)-2-піролідин-1-ілацетамід

До розчину 73мг (0,3ммоль) N-(5-етиніл-3-метилпіридин-2-іл)-2-піролідин-1-ілацетаміду й 95мг (0,3ммоль) 5-(4-хлорфеніл)-2-йодпіридину в 59мкл (0,6ммоль) піперидину й 10мл ТГФ в атмосфері аргону додають 4мг (0,01ммоль) Pd(PPh₃)₂Cl₂ й 1мг (0,01ммоль) CuI і реакційну суміш перемішують впродовж 30хв. при КТ. Потім концентрують у вакуумі, залишок розчиняють в EtOAc, органічну фазу промивають водою й насиченим розчином NaCl і сушать над Na₂SO₄. Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок спочатку очищають хроматографією (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 95:5:0,5), а потім за допомогою PXBT.

Вихід: 22мг (17,0% від теорії).

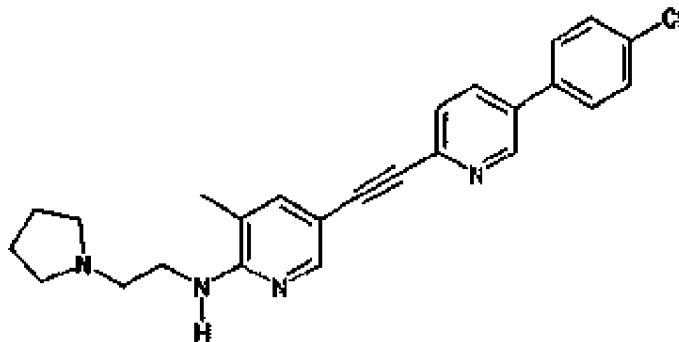
C₂₅H₂₃ClN₄O (M=430,941).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 431/433; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 431/433.

Значення R_f: 0,39 (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

Приклад 16

{5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-3-метилпіридин-2-іл}-(2-піролідин-1-ілетил)амін



16.а. (5-бром-3-метилпіридин-2-іл)-(2-піролідин-1-ілетил)амін

До охолодженого до 0°C розчину 800мг (2,68ммоль)

N-(5-бром-3-метилпіридин-2-іл)-2-піролідин-1-ілацетаміду (приклад 15.б) в 10мл ТГФ в атмосфері аргону по краплях повільно додають 2мл 1-молярного розчину ІПАІЩ у ТГФ і реакційну суміш перемішують протягом 3год.

при цій температурі. Після цього по краплях повільно додають 20%-ного NaOH, до суспензії додають твердий K_2CO_3 й інтенсивно перемішують її. Далі відфільтровують осад, фільтрат концентрують і залишок очищають хроматографією (силікагель, EtOAc/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 80:20:2).

Вихід: 500мг (65,6% від теорії).

$C_{12}H_{18}BrN_3$ (M=284,201).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 284/286; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 284/286.

Значення R_f: 0,25 (силікагель, EtOAc/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 80:20:2).

16.б. (3-метил-5-триметилсиланілетинілпіридин-2-іл)-(2-піролідин-1-ілетил)амін

Вказану сполуку одержують аналогічно до прикладу 15.в з 500мг (1,76ммоля) (5-бром-3-метилпіридин-2-іл)-(2-піролідин-1-ілетил)аміну й 0,29мл (2,11ммоля) етинілтриметилсилану, при цьому реакційну суміш нагрівають до 50°C і витримують при цій температурі протягом 12год.

Вихід: 400мг (75,4% від теорії).

$C_{17}H_{27}N_3Si$ (M=301,511).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 302; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 302.

Значення R_f: 0,27 (силікагель, EtOAc/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 90:10:1).

16.в. (5-етиніл-3-метилпіридин-2-іл)-(2-піролідин-1-ілетил)амін

Вказану сполуку одержують аналогічно до прикладу 15.г з 400мг (1,33ммоля) (3-метил-5-триметилсиланілетинілпіридин-2-іл)-(2-піролідин-1-ілетил)аміну.

Вихід: 250мг (82,2% від теорії).

$C_{14}H_{19}N_3$ (M=229,328).

Значення R_f: 0,51 (силікагель, EtOAc/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 80:20:2).

16.г. {5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-3-метилпіридин-2-іл)-(2-піролідин-1-ілетил)амін

Вказану сполуку одержують аналогічно до прикладу 15.д з 69мг (0,3ммоля) (5-етиніл-3-метилпіридин-2-іл)-(2-піролідин-1-ілетил)аміну й 95мг (0,3ммоля) 5-(4-хлорфеніл)-2-йодпіридину, при цьому сирий продукт після переробки очищають хроматографією на адоксі (Cyc/EtOAc у співвідношенні 6:4).

Вихід: 12мг (9,6% від теорії).

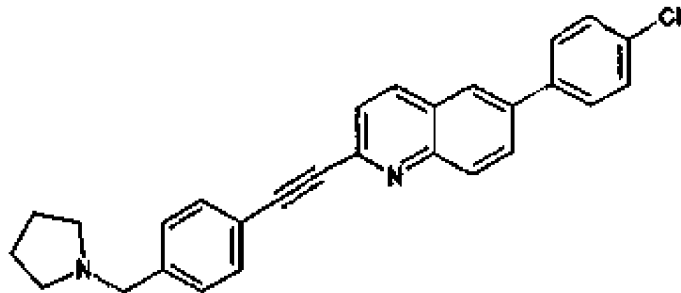
$C_{25}H_{25}ClN_4$ (M=416,958).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 417/419; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 417/419.

Значення R_f: 0,42 (алокс, Cyc/EtOAc у співвідношенні 1:1).

Приклад 17

6-(4-хлорфеніл)-2-(4-піролідин-1-ілметилфенілетиніл)хінолін



17.а. Хлорангідрид (Е)-3-етоксіакрилової кислоти

До розчину 14,99мл (0,206ммоля) тіонілхлориду в 300мл толуолу при КТ порціями додають 20г (0,172ммоля) (Е)-3-етоксіакрилової кислоти, після чого нагрівають до 90°C і витримують при цій температурі протягом 2год. Далі реакційну суміш концентрують досуха й масло, яке залишилося, без додаткового очищення використовують у наступній реакції.

17.б. (Е)-N-(4-бромфеніл)-3-етоксіакриламід

26,63г (0,155ммоля) 4-броманіліну розчиняють в 120мл піридину, при температурі від 0 до 5 °C по краплях змішують із 23,14г (0,172ммоля) хлорангідриду (Е)-3-етоксіакрилової кислоти й перемішують протягом години при 0°C. Після цього реакційній суміші дають нагрітисся до КТ і перемішують протягом 14год. Далі реакційну суміш змішують із водою, що випала осад відфільтровують і промивають водою. Отриману тверду речовину сушать при 65°C у сушильній шафі.

Вихід: 37,84г (90,4% від теорії).

$C_{11}H_{12}BrNO_2$ (M=270,12).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 270/272 виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 270/272.

Значення R_f: 0,7 (силікагель, Cyc/EtOAc у співвідношенні 1:1).

17.в. 6-бром-1Н-хінолін-2-он

37,8г (0,14ммоля) (Е)-N-(4-бромфеніл)-3-етоксіакриламід порціями додають в 200мл концентрованої сірчаної кислоти й перемішують протягом 2год. при КТ. Потім реакційну суміш зливають у суміш води з льодом, осад відфільтровують і промивають водою. Отриману тверду речовину сушать при 70°C у сушильній шафі.

Вихід: 28,6г (91,2% від теорії).

C_9H_6BrNO (M=224,05).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 224/226 виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 224/226.

Значення R_f: 0,6 (силікагель, EtOAc).

17.г. 6-(4-хлорфеніл)-1Н-хінолін-2-он

Розчин 22,7г (0,101моля) 6-бром-1Н-хінолін-2-ону в 380мл 1,4-діоксану й 380мл MeOH змішують із 141,5мл (0,283моля) 2-молярного розчину Na₂CO₃ і насичують аргоном. Потім послідовно додають 3,735г (3,23ммоль) тетракс(трифенілфосфін)паладію й 4-хлорфенілборонову кислоту. Далі реакційну суміш нагрівають до 110°C і витримують при цій температурі протягом чотирьох годин, після чого концентрують до об'єму 300мл. Потім додають 1,2л води й осад відфільтровують. Отриману тверду речовину сушать при 55°C у сушильній шафі, промивають діізопропіловим ефіром і знову сушать.

Вихід: 25,4 (89,5% від теорії).

C₁₅H₁₀ClNO (M=255,70).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 256/258 виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 256/258.

Значення R_f: 0,6 (силікагель, EtOAc/ПЕ в співвідношенні 3:1).

17.д. 2-бром-6-(4-хлорфеніл)хінолін

50г (0,174моля) оксидброміду фосфору нагрівають до 65 °C, змішують із 10г (0,039моля) 6-(4-хлорфеніл)-1Н-хінолін-2-ону, після чого нагрівають до 110°C і витримують при цій температурі протягом 3 год. Далі реакційну суміш зливають у суміш води з льодом і підлюговують розчином аміаку. Осад відфільтровують і сушать при 60°C у сушильній шафі.

Вихід: 12,28г (98,8% від теорії).

C₁₅H₉BrClN (M=318,60).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 318/320/322 виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 318/320/322.

Значення R_f: 0,8 (силікагель, Cys/EtOAc у співвідношенні 3:1).

17.е. 4-[6-(4-хлорфеніл)хінолін-2-илетиніл]бензальдегід

До розчину 85мг (0,66ммоль) 4-етинілбензальдегіду й 2,6мл (18,67ммоль) триетиламіну в 5мл абсолютного ДМФ й 10мл ацетонітрилу в атмосфері азоту послідовно додають 0,6мг CuI, 9,3мг Pd(PPh₃)₂Cl₂ й 318мг (1ммоль) 2-бром-6-(4-хлорфеніл)хіноліни. Далі реакційну суміш перемішують протягом 14год. при КТ і концентрують. Продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі (ПЕ/EtOAc у співвідношенні 1:1).

Вихід: 290мг (78,8% від теорії).

C₂₄H₁₄ClNO (M=367,83).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 368/370 виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 368/370.

Значення R_f: 0,84 (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

17.ж. 6-(4-хлорфеніл)-2-(4-піролідин-1-ілметилфенілетиніл)хінолін

До розчину 290мг (0,78ммоль) 4-[6-(4-хлорфеніл)хінолін-2-илетиніл]бензальдегіду й 56мг (0,78ммоль) піролідину в 10мл ТГФ при КТ додають 3мг п-толуолсульфонової кислоти й 100мкл льодяної оцтової кислоти й перемішують протягом 30хв. Потім порціями додають 334мг (1,57ммоль) NaBH(OAc)₃ і реакційну суміш перемішують протягом 14год. Далі в реакційну суміш додають декілька краплі води й перемішують протягом 15 хв. Після цього реакційну суміш змішують із K₂CO₃ і фільтрують. Фільтрат концентрують. Продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі (ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

Вихід: 150мг (45% від теорії).

Температура плавлення: 170-193°C.

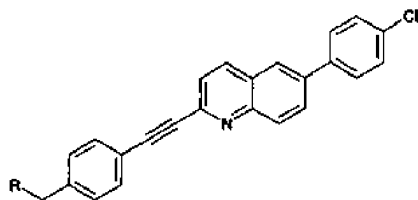
C₂₈H₂₃ClN₂ (M=422,96).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 423/425 виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 423/425.

Значення R_f: 0,49 (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

Аналогічно до прикладу 17.ж з використанням сполуки із прикладу 17.е як едукту одержують наступні сполуки:

5



10

15

20

25

30

35

40

45

50

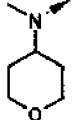
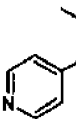
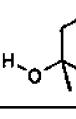
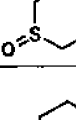
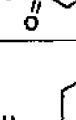
55

60

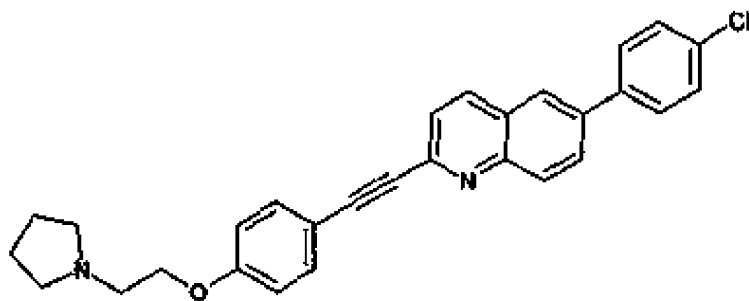
65

Приклад	R	Сумарна формула	Мас-спектр	$t_{\text{пл}}$ [°C]	Значення R_f
17.1		$C_{29}H_{26}ClN_3$	452/54 $[M+H]^+$	176-182	0,33
17.2		$C_{28}H_{23}ClN_2O$	439/41 $[M+H]^+$	170-174	0,45
17.3		$C_{30}H_{27}ClN_2O$	467/69 $[M+H]^+$	159-165	0,52
17.4		$C_{32}H_{30}ClN_3$	492/94 $[M+H]^+$	140-148	0,21
17.5		$C_{30}H_{27}ClN_2O$	467/69 $[M+H]^+$	139-147	0,61
17.6		$C_{30}H_{27}ClN_2O$	467/69 $[M+H]^+$	143-173	0,61
17.7		$C_{31}H_{28}ClN_3O$	494/96 $[M+H]^+$	142-145	0,31
17.8		$C_{30}H_{26}ClN_3O$	480/82 $[M+H]^+$	165-170	0,30
17.9		$C_{29}H_{24}ClN_3O$	466/68 $[M+H]^+$	152-157	0,45
17.10		$C_{33}H_{27}ClN_4$	515/17 $[M+H]^+$	214-219	0,47
17.11		$C_{28}H_{25}ClN_2O$	441/43 $[M+H]^+$	153	0,38

U A 8 0 1 6 2 C 2

Приклад	R	Сумарна формула	Мас-спектр	t _{мт} [°C]	Значення R _f
17.12		C ₃₀ H ₂₇ ClN ₂ O	467/69 [M+H] ⁺	130-136	0,32
17.13		C ₃₁ H ₂₄ ClN ₃	474/476 [M+H] ⁺	140-149	0,43
17.14		C ₃₀ H ₂₇ ClN ₂ O	467/69 [M+H] ⁺	190-192	0,30
17.15		C ₂₈ H ₂₃ ClN ₂ OS	471/73 [M+H] ⁺	170-174	0,38
17.16		C ₂₈ H ₂₃ ClN ₂ O ₂ S	487/89 [M+H] ⁺	216-220	0,61
17.17		C ₃₅ H ₂₉ ClN ₂ O	529/31 [M+H] ⁺	208-219	0,34

Вказані значення R_f одержують на силікагелі з використанням суміші ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1 як рухомої фази. Приклад 18 6-(4-хлорфеніл)-2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]хінолін



18.а. 1-[2-(4-йодфенокси)етил]піролідин

Реакційну суміш із 44г (0,2моля) 4-йодфенолу, 34г (0,2моля) гідрохлориду 1-(2-хлоретил)піролідину, 110,56г (0,8моля) K₂CO₃ й 800мл ДМФ перемішують протягом 48год. при КТ. Далі реакційну суміш фільтрують і фільтрат концентрують. Залишок розчиняють у воді й екстрагують EtOAc. Органічну фазу екстрагують насиченим розчином NaCl і сушать над Na₂SO₄. Продукт очищують колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 85:15:1,5).

Вихід: 34,8г (54,9% від теорії).

C₁₂H₁₆INO (M=317,17).

Значення R_f: 0,49 (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

18.б. 1-[2-(4-триметилсиланілетинілфенокси)етил]піролідин

Реакційну суміш із 1,5г (4,72ммоль) 1-[2-(4-йодфенокси)етил]піролідину, 0,735мл (5,2ммоль) етинілтриметилсилану, 15мл піперидину, 115,5мг (0,1ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію й 19мг (0,1ммоль) CuI в атмосфері азоту перемішують протягом 1год. при охолодженні льодом. Потім реакційну суміш концентрують, залишок розчиняють в 20мл води й екстрагують EtOAc. Органічну фазу сушать над Na₂SO₄. Продукт очищують колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 95:5:0,5).

Вихід: 1,244г (91,5% від теорії).

C₁₇H₂₅NOSi (M=287,48).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 288 виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 288.

Значення R_f: 0,45 (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

18.в. 1-[2-(4-етинілфенокси)етил]піролідин

Реакційну суміш із 1,22г (4,24ммоль) 1-[2-(4-триметилсиланілетинілфенокси)етил]піролідину, 1,47г (4,67ммоль) ТБАФ й 25мл ТГФ перемішують протягом 3год. при КТ. Потім реакційну суміш концентрують і залишок змішують із 20мл насиченого розчину NaCl й 50мл EtOAc. Органічну фазу сушать над Na₂SO₄. Продукт очищують колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

Вихід: 0,91г (100% від теорії).

C₁₄H₁₇NO (M=215,29).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 216 виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 216.

Значення R_f: 0,33 (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

18.г. 6-(4-хлорфеніл)-2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]хінолін

До розчину 142мг (0,66ммоль) 1-[2-(4-етинілфенокси)етил]піролідину й 2,6мл (18,67ммоль) триетиламіну в 5мл абсолютного ДМФ й 10мл ацетонітрилу в атмосфері азоту послідовно додають 0,6мг CuI, 9,3мг Pd(PPh₃)₂Cl₂ й 318мг (1ммоль) 2-бром-6-(4-хлорфеніл)хіноліну. Далі реакційну суміш перемішують протягом 14год. при КТ і концентрують. Продукт очищують колонковою хроматографією на силікагелі (ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

Вихід: 148мг (32,7% від теорії).

Температура плавлення: 176-185°C.

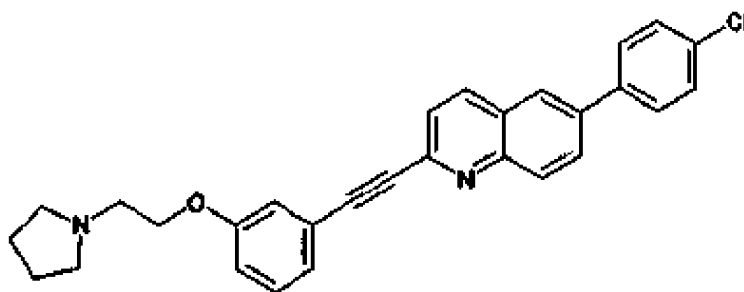
C₂₉H₂₅ClN₂O (M=452,98).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 453/455 виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 453/455.

Значення R_f: 0,71 (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 80:20:1).

Приклад 19

6-(4-хлорфеніл)-2-[3-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]хінолін



19.а. 1-[2-(3-етинілфенокси)етил]піролідин

Вказану сполуку одержують аналогічно до прикладу 18.а з гідрохлориду 1-(2-хлоретил)піролідину й 3-етиніл фенолу.

Вихід: 1,44г (79% від теорії).

C₁₄H₁₇NO (M=215,29).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 216 виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 216.

Значення R_f: 0,37 (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

19.б. 6-(4-хлорфеніл)-2-[3-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]хінолін

Вказану сполуку одержують аналогічно до прикладу 18.г з 1-[2-(3-етинілфенокси)етил]піролідину й 2-бром-6-(4-хлорфеніл)хіноліну.

Вихід: 135мг (29,8% від теорії).

Температура плавлення: 114-117°C.

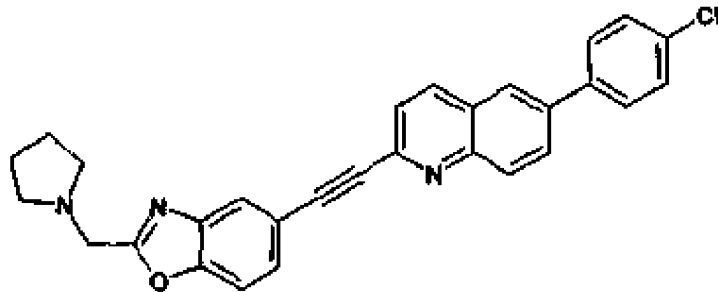
C₂₉H₂₅ClN₂O (M=452,98).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 453/455 виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 453/455.

Значення R_f: 0,61 (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 80:20:1).

Приклад 20

6-(4-хлорфеніл)-2-(2-піролідин-1-ілметилбензоксазол-5-ілетиніл)хінолін



20.а. 5-бром-2-хлорметилбензоксазол

До розчину 2,5г (13,29ммоль) 2-аміно-4-бромфенолу в 20мл етанолу при КТ по краплях додають 1,79мл (13,3ммоль) 2-хлор-1,1,1-триметоксітану й перемішують протягом 48год. Потім додають 0,4мл 2-хлор-1,1,1-триметоксітану й перемішують протягом 20год. Далі реакційну суміш концентрують. Продукт

очищають колонковою хроматографією на силікагелі (ДХМ/етанол у співвідношенні 80:1).

Вихід: 2г (60,9% від теорії).

$C_8H_5BrClNO$ ($M=246,49$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 246/248/250 виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 246/248/250.

Значення R_f : 0,95 (силікагель, ДХМ/етанол у співвідношенні 20:1).

20.б. 5-бром-2-піролідин-1-ілметилбензоксазол

Розчин 2г (8,11ммоль) 5-бром-2-хлорметилбензоксазолу в 30мл ДМФ змішують із 2,24г (16,22ммоль) K_2CO_3 й 0,9мл (10,78ммоль) піролідину й перемішують протягом 24год. при КТ. Далі реакційну суміш розбавляють водою й екстрагують EtOAc. Органічну фазу сушать над Na_2SO_4 , відфільтровують осушувач і фільтрат концентрують.

Вихід: 2,2г (96,4% від теорії).

$C_{12}H_{13}BrN_2O$ ($M=281,15$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 281/283 виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 281/283.

Значення R_f : 0,15 (силікагель, ДХМ/етанол у співвідношенні 50:1).

20.в. 5-йод-2-піролідин-1-ілметилбензоксазол

У колбу в атмосфері аргону послідовно додають 71мг (0,36ммоль) CuI , 1г (3,55ммоль) 5-бром-2-піролідин-1-ілметилбензоксазолу й 1,07г (7,15ммоль) NaI . Потім додають 0,08мл (0,73ммоль) N,N' -диметилетилендіаміну й 3,5мл 1,4-діоксану й реакційну суміш протягом 14год. кип'яють зі зворотним холодильником. Після цього реакційну суміш при КТ змішують із 20мл концентрованого розчину аміаку, розбавляють 100мл води й екстрагують ДХМ. Органічну фазу тричі екстрагують водою й сушать над Na_2SO_4 .

Вихід: 1г (72,8% від теорії).

$C_{12}H_{13}IN_2O$ ($M=328,15$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 329 виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 329.

Значення R_f : 0,35 (силікагель, Cys/EtOAc у співвідношенні 1:1).

20.г. 2-піролідин-1-ілметил-5-триметилсиланілетинілбензоксазол

Вказану сполуку одержують аналогічно до прикладу 18.б з 5-йод-2-піролідин-1-ілметилбензоксазолу й етинілтриметилсилану.

Вихід: 0,5г (91,6% від теорії).

$C_{17}H_{22}N_2OSi$ ($M=298,46$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 299 виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 299.

Значення R_f : 0,5 (силікагель, ДХМ/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 90:10:1).

20.д. 5-етиніл-2-піролідин-1-ілметилбензоксазол

Вказану сполуку одержують аналогічно до прикладу 18.у з 2-піролідин-1-ілметил-5-триметилсиланілетинілбензоксазолу.

Вихід: 0,265г (69,9% від теорії).

$C_{14}H_{14}N_2O$ ($M=226,28$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 227 виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 227.

Значення R_f : 0,79 (силікагель, ДХМ/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 80:20:1).

20.е. 6-(4-хлорфеніл)-2-(2-піролідин-1-ілметилбензоксазол-5-ілетиніл)хінолін

Вказану сполуку одержують аналогічно до прикладу 18.г з 5-етиніл-2-піролідин-1-ілметилбензоксазолу й 2-бром-6-(4-хлорфеніл)хіноліну.

Вихід: 90мг (13,9% від теорії).

Температура плавлення: 151-153°C.

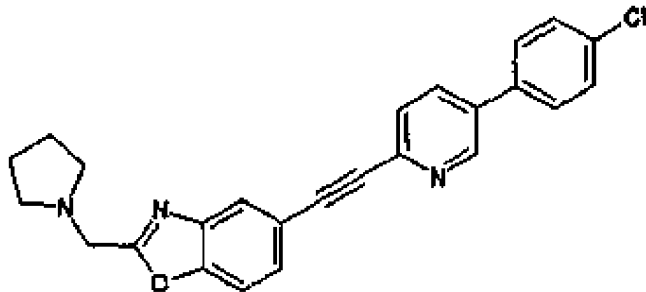
$C_{29}H_{22}ClN_3O$ ($M=463,97$).

Розр.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 464/466 виявл.: молекулярний пік $(M+H)^+$: 464/466.

Значення R_f : 0,53 (силікагель, ДХМ/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 90:10:1).

Приклад 21

5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-піролідин-1-ілметилбензоксазол



Реакційну суміш із 260мг (0,792ммоль) 5-йод-2-піролідин-1-ілметилбензоксазола, 171мг (0,8ммоль) 5-(4-хлорфеніл)-2-етинілпіридину, 23мг (0,02ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію, 3,8мг (0,02ммоль) CuI й 350мг (1,075ммоль) Cs_2CO_3 в 10мл ТГФ протягом 14год. перемішують в атмосфері аргону при КТ. Потім реакційну суміш концентрують і залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (ДХМ/MeOH у співвідношенні 80:1).

Вихід: 140мг (42,7% від теорії).
Температура плавлення: 145°C.

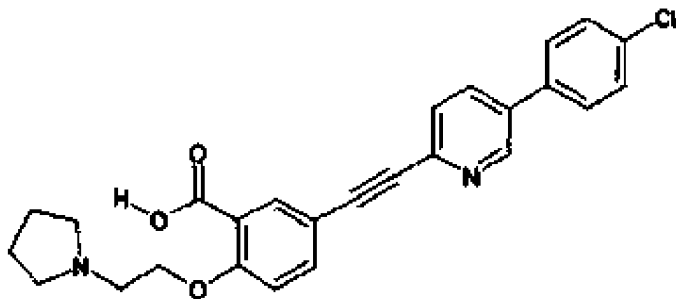
$C_{25}H_{20}ClN_3O$ (M=413,91).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 414/416 виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 414/416.

Значення R_f: 0,1 (силікагель, ДХМ/МеОН у співвідношенні 50:1).

Приклад 22

5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-(2-піролідин-1-ілетокси)бензойна кислота



До розчину 369мг (0,8ммоля) метилового ефіру 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-(2-піролідин-1-ілетокси)бензойної кислоти (приклад 3.4) в 20мл МеОН додають 1,6мл водного 1-молярного розчину NaOH, після чого реакційну суміш нагрівають до 70°C і витримують при цій температурі протягом 3год. Потім змішують із 1,6мл 1-молярної HCl, концентрують у вакуумі й залишок двічі упарюють разом з МеОН, що використовують порціями по 20мл. Залишок у теплі розтирають із EtOH і піддають вакуум-фільтрації.

Вихід: 340мг (95,1% від теорії).

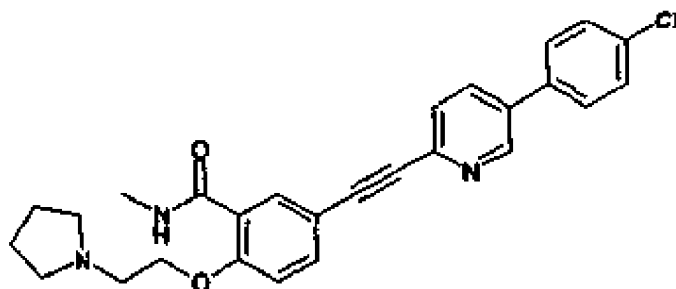
$C_{26}H_{23}ClN_2O_3$ (M=446,938).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 447/449; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 447/449.

Час утримання при РХВТ: 7,0хв. (метод А).

Приклад 22.1

5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-N-метил-2-(2-піролідин-1-ілетокси)бензамід



До розчину 112мг (0,25ммоля) 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-(2-піролідин-1-ілетокси)бензойної кислоти (приклад 22) в 5мл ДМФ додають 80мг (0,25ммоля) ТБТУ й 69мкл триетиламіну й реакційну суміш перемішують протягом 2год. при КТ. Потім додають 31мг (1,0моль) метиламіну й перемішують протягом наступних 2год. при КТ. Після цього концентрують у вакуумі, залишок змішують із розведеним розчином Na₂CO₃, ретельно екстрагують ДХМ й органічну фазу сушать над Na₂SO₄. Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають хроматографією (силікагель, зі зміною від ДХМ до ДХМ/МеОН/NH₃ у співвідношенні 7:3:0,3).

Вихід: 45мг (39,1% від теорії).

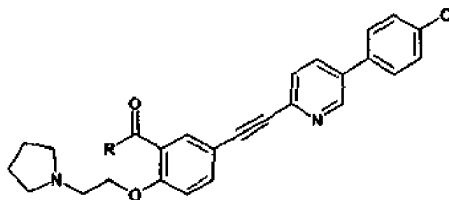
$C_{27}H_{26}ClN_3O_2$ (M=459,980).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 460/462; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 460/462.

Час утримання при РХВТ: 6,8хв. (метод А).

За описаною у прикладі 22.1 методикою одержують наступні сполуки, при цьому для одержання сполуки із прикладу 22.5 як джерело аміаку використовують карбонат амонію:

5



10

Приклад	R	Вихід (%)	Сумарна формула	Мас-спектр	Час утримання при РХВТ у хв (метод)
22.2		42,2	$C_{28}H_{28}ClN_3O_2$	474/476 [M+H] ⁺	6,95 (A)
22.3		9,3	$C_{32}H_{35}ClN_4O_2$	543/545 [M+H] ⁺	5,30 (A)
22.4		6,9	$C_{29}H_{28}ClN_3O_2$	486/488 [M+H] ⁺	7,07 (A)
22.5		4,0	$C_{26}H_{24}ClN_3O_2$	446/448 [M+H] ⁺	6,10 (A)

15

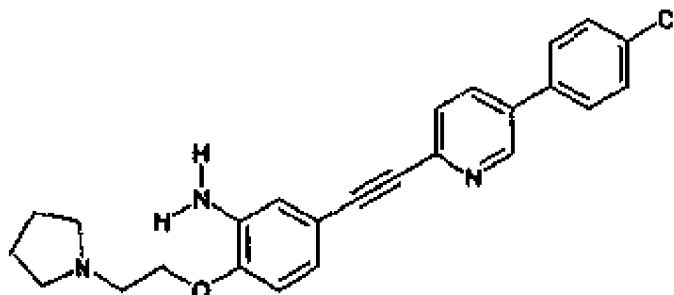
20

25

Приклад 23

5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-(2-піролідин-1-ілетокси)феніламін

30



35

40

До розчину 100мг (0,22ммоль) 5-(4-хлорфеніл)-2-[3-нітро-4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридину (приклад 3.13) в 10мл EtOAc додають 200мг (2,5ммоль) $NaHCO_3$ й 300мг (1,1ммоль) дигідрату хлориду олова(II) і реакційну суміш протягом 2год. кип'яють зі зворотним холодильником. Для повного завершення реакції знову додають 200мг (2,5ммоль) $NaHCO_3$, 300мг (1,1ммоль) дигідрату хлориду олова(II) і 1мл MeOH і кип'яють зі зворотним холодильником ще протягом 2год. Після охолодження змішують із 4г силікагелю, розчинник видаляють у вакуумі й залишок очищають хроматографією (силікагель, ДХМ/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 8:2:0,2).

45

Вихід: 85мг (39,1% від теорії).

 $C_{25}H_{24}ClN_3O$ (M=417,943).Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 418/420; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 418/420.

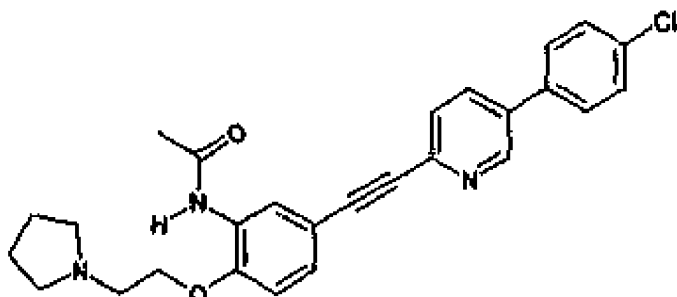
Час утримання при РХВТ: 7,1хв. (метод А).

Приклад 23.1

N-[5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]ацетамід

50

55



60

65

До розчину 35мг (84мкмоль) 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-(2-піролідин-1-ілетокси)феніламіну в 2мл ДХМ додають 16мкл (170мкмоль) оцтового ангідриду й реакційну суміш залишають на ніч перемішуватися

при КТ, після чого без додаткової переробки очищують хроматографією на силікагелі (градієнтне елювання зі зміною від EtOAc до EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 7:3:0,3).

Вихід: 10мг (26,0% від теорії).

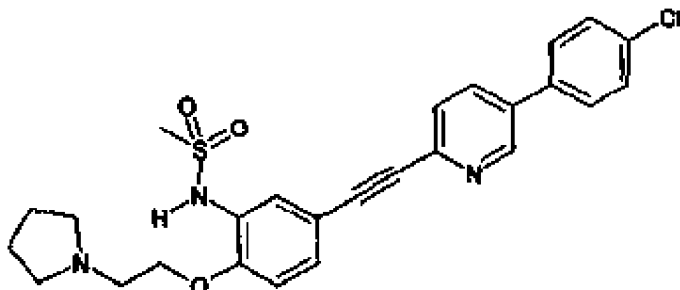
C₂₇H₂₆ClN₃O₂ (M=459,980).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 460/462; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 460/462.

Значення R_f: 0,55 (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

Приклад 23.2

N-[5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]метансульфонамід



До розчину 100мг (0,24ммоль) 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-(2-піролідин-1-ілетокси)феніламіну й 161мкл (2ммоль) піридину в 10мл ДХМ в атмосфері N₂ додають 39мкл (0,5ммоль) хлорангідриду метансульфонової кислоти й реакційну суміш перемішують протягом 2год. при КТ. Для повного завершення реакції знову додають 160мкл піридину й 39мкл хлорангідриду метансульфонової кислоти й залишають перемішуватися на ніч. Після цього змішують із 10%-ним розчином Na₂CO₃, відокремлюють органічну фазу й видаляють розчинник у вакуумі. Залишок очищують за допомогою РХВТ.

Вихід: 15мг (13,0% від теорії).

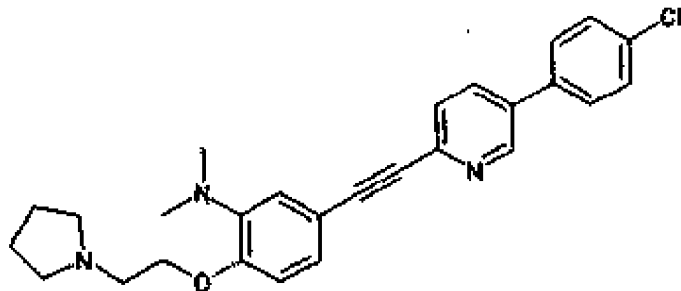
C₂₆H₂₆ClN₃O₃S (M=496,032).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 496/498; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 496/498.

Час утримання при РХВТ: 6,8хв. (метод А).

Приклад 23.3

[5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]диметиламін



До розчину 100мг (0,24ммоль) 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-(2-піролідин-1-ілетокси)феніламіну в 5мл ацетонітрилу додають 180мкл (2,4ммоль) розчини формаліну (37%-ного у воді), 63мг (1,0ммоль) NaBH₃CN й 57мкл (1,0ммоль) оцтової кислоти й реакційна суміш залишають перемішуватися на ніч при КТ. Потім підкисляють 12%-ною HCl, інтенсивно перемішують протягом години, змішують із насиченим розчином Na₂CO₃ до лужної реакції й ретельно екстрагують ДХМ. Після видалення розчинника залишок очищують за допомогою РХВТ.

Вихід: 9мг (8,4% від теорії).

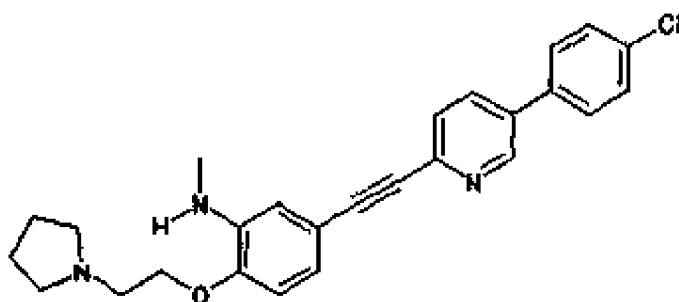
C₂₇H₂₈ClN₃O (M=445,997).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 446/448; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 446/448.

Час утримання при РХВТ: 6,7хв. (метод А).

Приклад 23.4

[5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]метиламін



До розчину 100мг (0,24ммоль) 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-(2-піролідин-1-ілетокси)феніламіну в 2мл ДМФ в атмосфері азоту додають 178мкл (1,35ммоль) N,N-диметилформаміддиметилацеталю, реакційну суміш перемішують протягом 5год. при 60°C і залишають на ніч нагріватися до КТ. Після цього додають 32мг (0,85ммоль) NaBH₄, знову нагрівають до 60°C і витримують при цій температурі протягом 1 год. Для повного завершення реакції знову додають 32мг NaBH₄ і продовжують витримувати при 60°C ще протягом наступних 4 год. Після охолодження змішують із насиченим розчином NaHCO₃, ретельно екстрагують EtOAc й органічну фазу сушать над MgSO₄. Отриманий після видалення осушника й розчинника залишок очищають за допомогою РХВТ.

Вихід: 0,5мг (0,5% від теорії).

C₂₆H₂₆ClN₃O (M=431,970).

Розр.: молекулярний пік (M+H)⁺: 432/434; виявл.: молекулярний пік (M+H)⁺: 432/434.

Час утримання при РХВТ: 7,5хв. (метод А).

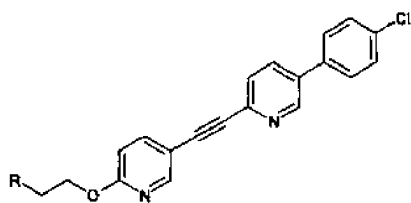
Описаними в розглянутій вище експериментальній частині методами можна також одержати наступні сполуки:

U A

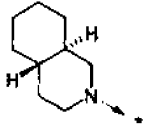
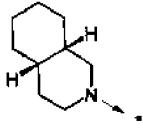
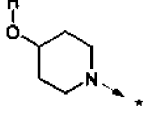
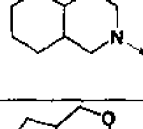
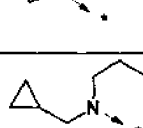
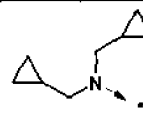
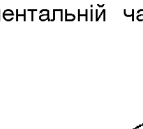
8 0 1 6 2

C 2

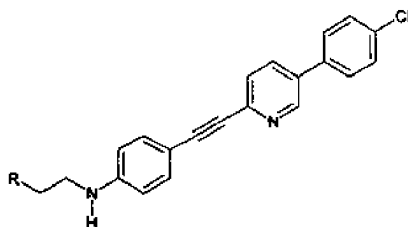
U A 8 0 1 6 2 C 2

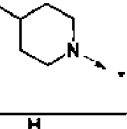
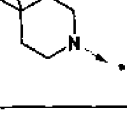


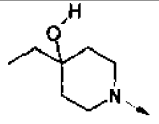
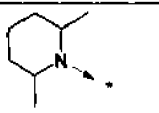
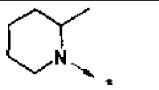
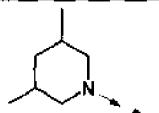
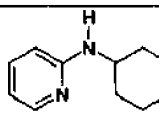
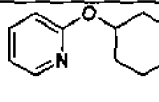
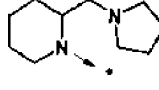
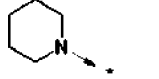
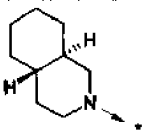
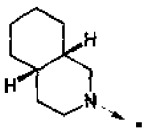
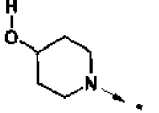
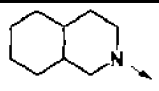
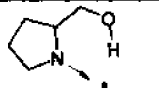
Приклад	R
24.1	
24.2	
24.3	
24.4	
24.5	
24.6	
24.7	
24.8	
24.9	
24.10	

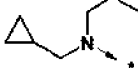
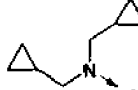
Приклад	R
24.11	
24.12	
24.13	
24.14	
24.15	
24.16	
24.17	

Описаними в розглянутій вище експериментальній частині методами можна також одержати наступні сполуки:

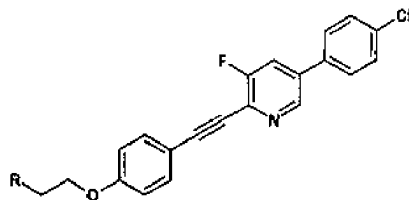


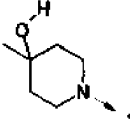
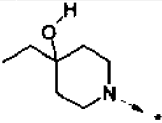
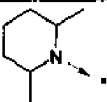
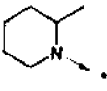
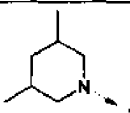
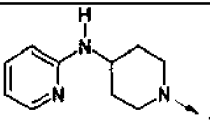
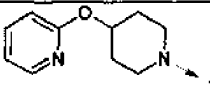
Приклад	R
25.1	
25.2	

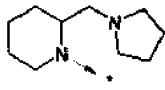
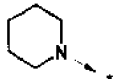
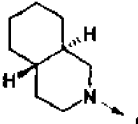
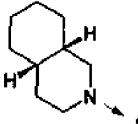
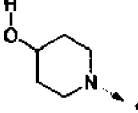
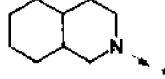
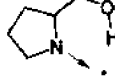
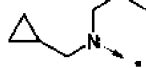
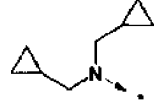
Приклад	R
25.3	
25.4	
25.5	
25.6	
25.7	
25.8	
25.9	
25.10	
25.11	
25.12	
25.13	
25.14	
25.15	

Приклад	R
25.16	
25.17	

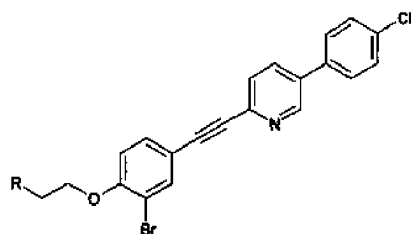
Описаними в розглянутій вище експериментальній частині методами можна також одержати наступні сполуки:



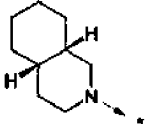
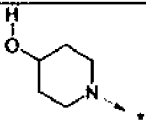
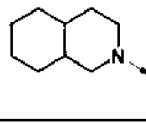
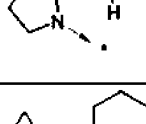
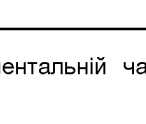
Приклад	R
26.1	
26.2	
26.3	
26.4	
26.5	
26.6	
26.7	
26.8	

Приклад	R
26.9	
26.10	
26.11	
26.12	
26.13	
26.14	
26.15	
26.16	
26.17	

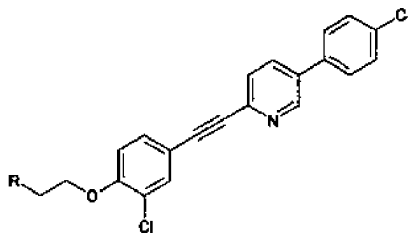
Описаними в розглянутій вище експериментальній частині методами можна також одержати наступні сполуки:

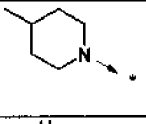
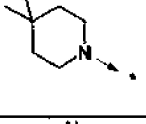
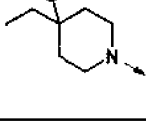


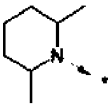
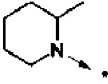
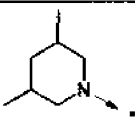
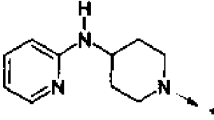
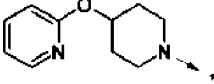
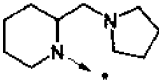
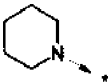
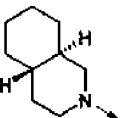
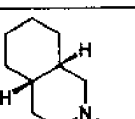
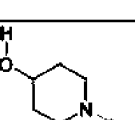
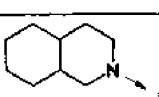
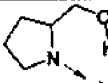
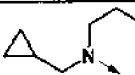
Приклад	R
27.1	
27.2	
27.3	
27.4	
27.5	
27.6	
27.7	
27.8	
27.9	
27.10	
27.11	

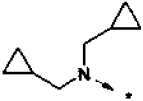
Приклад	R
27.12	
27.13	
27.14	
27.15	
27.16	
27.17	

Описаними в розглянутій вище експериментальній частині методами можна також одержати наступні сполуки:

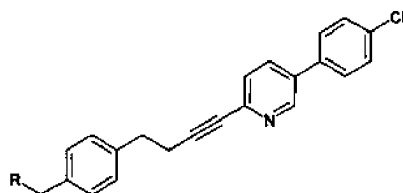


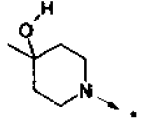
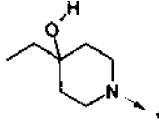
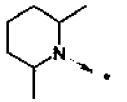
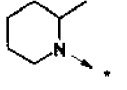
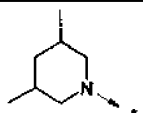
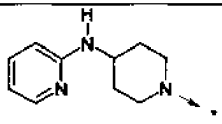
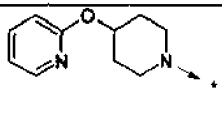
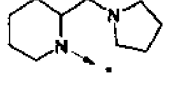
Приклад	R
28.1	
28.2	
28.3	

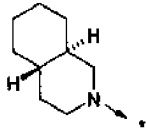
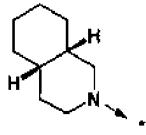
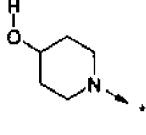
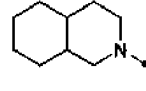
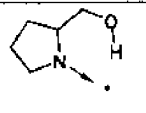
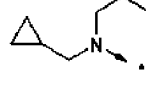
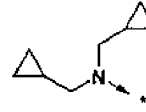
Приклад	R
28.4	
28.5	
28.6	
28.7	
28.8	
28.9	
28.10	
28.11	
28.12	
28.13	
28.14	
28.15	
28.16	

Приклад	R
28.17	

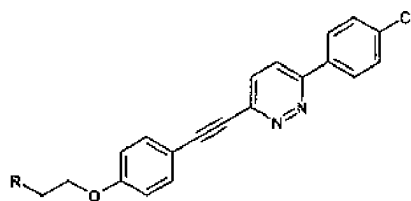
Описаними в розглянутій вище експериментальній частині методами можна також одержати наступні сполуки:

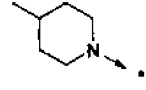
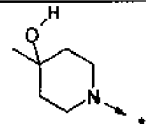


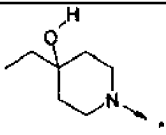
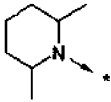
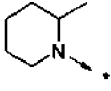
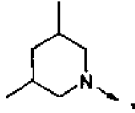
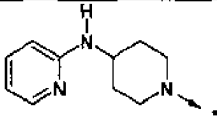
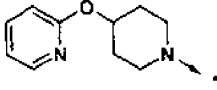
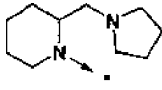
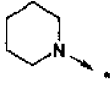
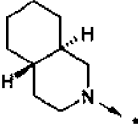
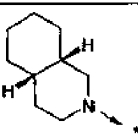
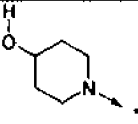
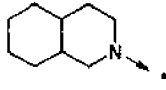
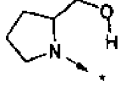
Приклад	R
29.1	
29.2	
29.3	
29.4	
29.5	
29.6	
29.7	
29.8	

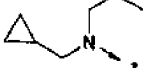
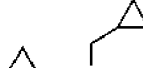
Приклад	R
29.9	
29.10	
29.11	
28.12	
29.13	
29.14	
29.15	

Описаними в розглянутій вище експериментальній частині методами можна також одержати наступні сполуки:

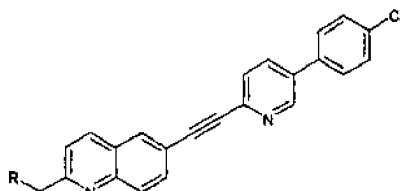


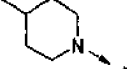
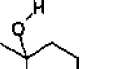
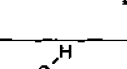
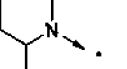
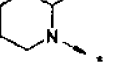
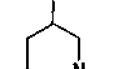
Приклад	R
30.1	
30.2	

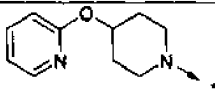
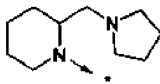
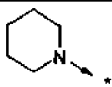
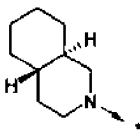
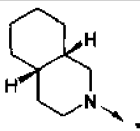
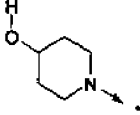
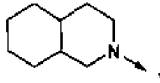
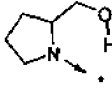
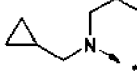
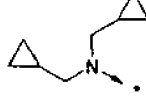
Приклад	R
30.3	
30.4	
30.5	
30.6	
30.7	
30.8	
30.9	
30.10	
30.11	
30.12	
30.13	
30.14	
30.15	

Приклад	R
30.16	
30.17	

Описаними в розглянутій вище експериментальній частині методами можна також одержати наступні сполуки:

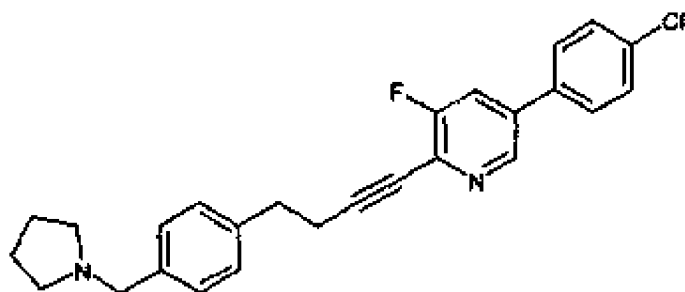


Приклад	R
31.1	
31.2	
31.3	
31.4	
31.5	
31.6	
31.7	

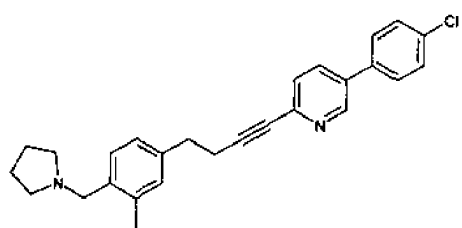
Приклад	R
31.8	
31.9	
31.10	
31.11	
31.12	
31.13	
31.14	
31.15	
31.16	
31.17	

Описаними в розглянутій вище експериментальній частині методами можна також одержати наступні сполуки із прикладів 32-32.12:

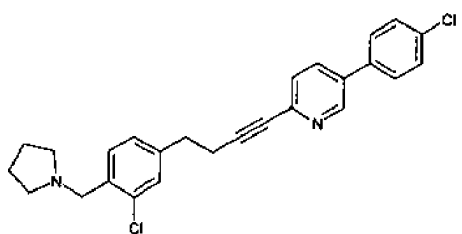
Приклад 32



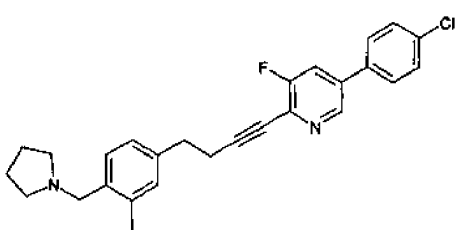
Приклад 32.1



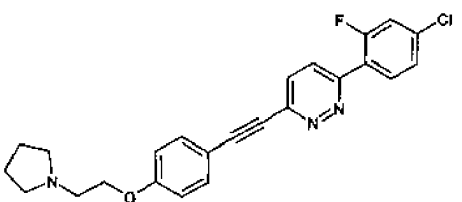
Приклад 32.2



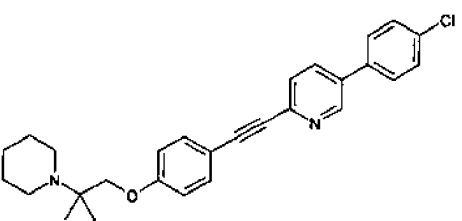
Приклад 32.3



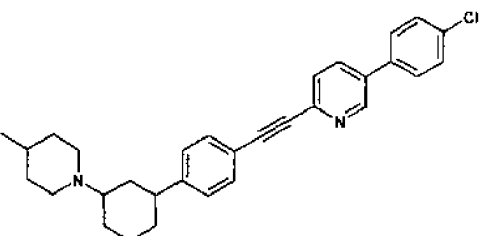
Приклад 32.4



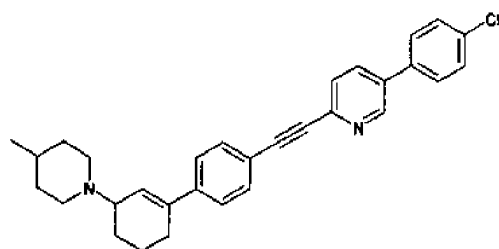
Приклад 32.5



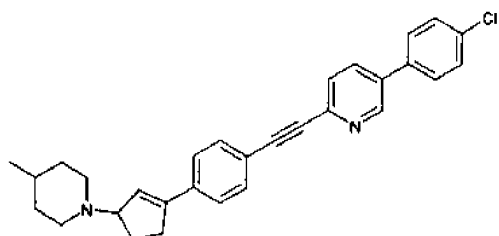
Приклад 32.6



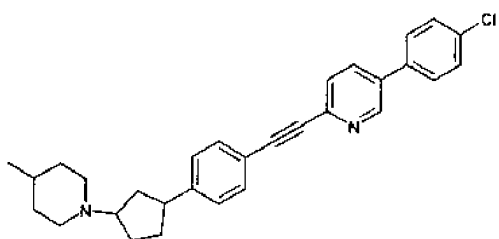
Приклад 32.7



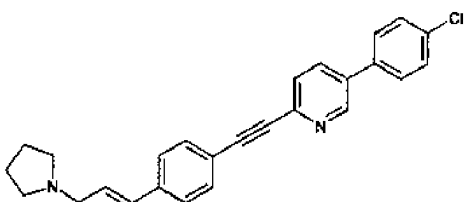
Приклад 32.8



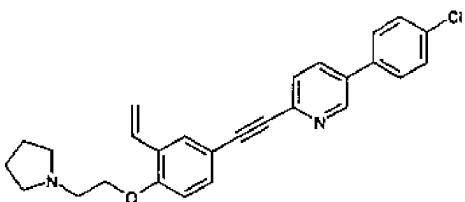
Приклад 32.9



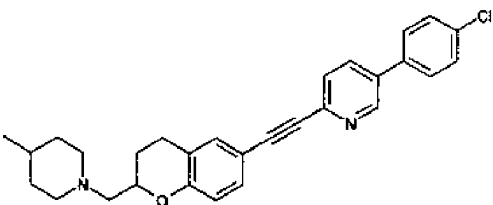
Приклад 32.10



Приклад 32.11

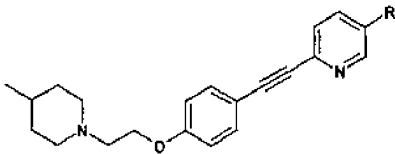


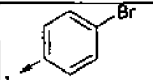
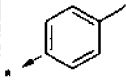
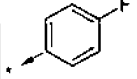
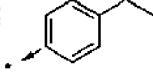
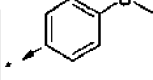
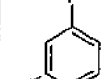
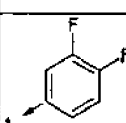
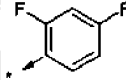
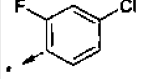
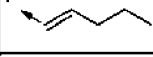
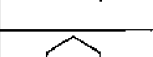
Приклад 32.12



Описаними в розглянутій вище експериментальній частині методами можна також одержати наступні

сполуки:



Приклад	R
33.1	
33.2	
33.3	
33.4	
33.5	
33.6	
33.7	
33.8	
33.9	
33.10	
33.11	
33.12	
33.13	

Пример	R
33.14	

Нижче розглянуті експериментальні методи визначення антагоністичної по відношенню до MCH-рецептора активності запропонованих у винаході сполук. Крім цих методів у тих же цілях можна використовувати й інші,

відомі фахівцєві в данїй галузі, експериментальні методи визначення антагоністичної по відношенню до МСН-рецептора активності речовин, засновані, наприклад, на визначенні ступеня інгібування опосередкованого МСН-рецептором пригнічення продукування цАМФ відповідно до методики, [описаної в Hoogduijn M. і ін. в "Melanin-concentrating hormone and its receptor are expressed and functional in human skin", Biochem. Biophys. Res. Commun., 296, 2002, стор.698-701], а також на біосенсорному визначенні ступеня зв'язування МСН з його рецептором у присутності антагоністичних речовин на основі плазмонного резонансу, відповідно до методики, [описаної в Karlsson O.P. і Lofas S. в "Flow-Mediated On-Surface Reconstitution of G-Protein Coupled Receptors for Applications in Surface Plasmon Resonance Biosensors", Anal. Biochem. 300, 2002, стор.132-138]. Інші методи експериментального визначення антагоністичної по відношенню до МСН-рецептора активності речовин представлені у вказаних у вступній частині даного опису літературних джерелах і патентних документах, наведене в яких опис таких експериментальних методів включений тим самим у даний опис як посилання.

Дослід з визначення зв'язування з МСН-1-рецептором

Метод:	зв'язування МСН із трансфектованими hMCH-1R-рецептором клітинами
Вид:	людина
Дослідні клітини:	стабільно трансфектовані hMCH-1R-рецептором клітини CHO/Galpha 16
Результати:	у вигляді значень IC ₅₀

Мембрани зі стабільно трансфектованим людським hMCH-1R-рецептором клітин CHO/Galpha 16 ресуспендують за допомогою шприца (з голкою розміром 0,6×25мм) і розбавляють у буфері для аналізу (який містить HEPES (N-2-гідроксїетилпіперазин-N'-2-етансульфонову кислоту) у концентрації 50мМ, MgCl₂ у концентрації 10мМ, ЕГТК (етилєнєлїєольєтетраєцтова кислота) у концентрації 2мМ з рН7,00, бичачий сироватковий альбумін (без протеаз) у кількості 0,1%, баєитраєин у кількості 0,021%, аprotинін у концентрації 1мкг/мл, лєйпєтин у концентрації 1мкг/мл і фосфорамїдон у концентрації 1мкМ) до концентрації в інтервалі від 5 до 15мкг/мл. 200 мієролїтрів цієї фракції мембран (мієитьє від 1 до 3мкг бїлка) протяєм 60хв. інкубують при кімнатній температурі в присутності ¹²⁵I-тирозил-меланїнкєнєнєруюєого гормону (¹²⁵I-MCH, наявний у продажі гормон, який постачається фірмою NEN) у концентрації 100пМ й у присутності тестованої сполуки в зростаючих концентраціях в кїнєвому об'ємї, який дорівнює 250мкл. Пієля інкубації реакційну сумїш фільтрують із використаннєм харвєствєра єерез оброблений 0,5%-ним розєином полїєтїленїмїну єкєолокнїєтий фільтр (GF/B, фірма Unifilter Packard). Зв'язану з мембранами затриману на фільтрі радїоактивність визначають потїм пієля додавання єинтїлїєтора (Packard Microscint 20) у відповїдному вимїрювальному приладї (TopCount фірми Packard).

Ступїнь неєпеєифїчного зв'язування визначають на основі зв'язаної радїоактивності в присутності 1-мїєромолярного МСН протяєм перїєуду інкубації.

Криву залежності ступеня зв'язування тестованої сполуки від її концентрації аналізують, припускаючи наявність єайту зв'язування рецептора.

Результати

Не мїєнений радїоїєотопом МСН єонєуєє з мїєєним ¹²⁵I-MCH за зв'язування з рецептором при значенні IC₅₀ у межах від 0,06 до 0,15нМ. Значення KD радїолїєанду єтановїть 0,156нМ.

Дослід з мобїлізації Ca²⁺ з використаннєм МСН-1-рецептора

Метод:	дослід з мобїлізації кальціє з людським МСН (планшет-рїєєр FLIPR ³⁸⁴)
Вид:	людина
Дослідні клітини:	стабільно трансфектовані hMCH-1R-рецептором клітини CHO/Galpha 16
Результати:	1-й аналіз: єтїмїляція в % відноєно єонєтролю (МСН у концентрації 10 ⁻⁶ М) 2-й аналіз: у вигляді значень рКВ
Реаєєнти:	HBSS (єбаланєований єольєвий розєин Хєнєєа) (10-єратний) (фірма GIBCO) HEPES-буфер (N-2-гідроксїєтїлпіпераєин-N'-2-етансульфєнова кислота) (1-молярний) (фірма GIBCO) плєоронїє F-127 (фірма Molecular Probes) Fluo-4 (флуєорохром) (фірма Molecular Probes) прєбєнєєид (фірма Sigma) гормон МСН (фірма Bachem) бичачий сироватковий альбумїн (BSA, єєз прєтєаз) (фірма Serva) ДМСО (дїмєтїлсульфєкєид) (фірма Serva) єєрєдовїєє Хєма F12 (фірма BioWhittaker) ФТС (фєтальна тєляєа сироватка) (фірма Bio Whittaker) L-єлєутамїн (фірма GIBCO) гієромїєїєн В (фірма GIBCO) PENStrep (стрєптємїєїєн) (фірма BioWhittaker) зєоєин (фірма Invitrogen)

Клєонованї клітини CHO/Galpha 16, стабільно трансфектованї hMCH-1R-рецептором, єультївують у єультуральному єєрєдовїєєі Хєма F12 (з L-єлєутамїном, фірма Bio Whittaker, кат. №BE12-615F). Єє єєрєдовїєє мієїтьє на 500мл 10% ФТС, 1% PENStrep, 5мл L-єлєутамїну (у вигляді 200-мїлімолярного матєчного розєину), 3мл гієромїєїєну В (50мг/мл у забуфєренєму фосфатом фізієлогїєєному розєинї (ЗФР)) і 1,25мл зєоєину (у вигляді матєчного розєину в концентрації 100мг/мл). За єєнь до експеримєнту клітини висївають на 384-лунковий тїтраєїєний мїєропланшет (із єорнїми єтїнками й прєзорїм дном, вїробнїє: фірма Costar) із єїєлїєєієтєю 2500

клітин на лунку й протягом ночі культивують у середовищі описаного вище складу при 37°C, 5%-ному вмісті CO₂ й 95%-ній відносної вологості повітря. В день експерименту клітини разом з їх культуральним середовищем, до якого додають Fluo-4 у концентрації 2мМ і пробенездид у концентрації 4,6мМ, інкубують протягом 45хв. при 37°C.

Після додавання флуоресцентного барвника клітини чотири рази промивають буферним розчином Хенкса (1-кратний HBSS, HEPES у концентрації 20мМ), до якого доданий пробенездид у кількості 0,07%. Тестовані речовини розбавляють у буферному розчині Хенкса, змішаному з 2,5% ДМСО. Фонову флуоресценцію не стимульованих клітин вимірюють у планшет-рідері FLIPR³⁸⁴ (фірма Molecular Devices, довжина хвилі збудження: 488нм, довжина хвилі випромінювання: у смузі пропущення шириною від 510 до 570нм) у присутності тестованої речовини в 384-лунковому титраційному мікропланшеті через п'ять хвилин після останньої операції промивання. Для стимуляції клітин MCH розводять у буферному розчині Хенкса, доповненому 0,1% БСА, протягом 35хв. після останньої операції промивання додають за допомогою піпетки в лунки 384-лункового культурального планшета й потім у планшет-рідері FLIPR³⁸⁴ вимірюють стимульовану гормоном MCH флуоресценцію.

Аналіз даних

1-й аналіз: Мобілізацію клітинного Ca²⁺ визначають як максимум відносної флуоресценції за винятком фонові флуоресценції й виражають у відсотковому відношенні до максимальної інтенсивності сигналу, який отримують для контрольних клітин (MCH у концентрації 10⁻⁶М). Цей аналіз служить для виявлення можливої агоністичної дії тестованої речовини.

2-й аналіз: Мобілізацію клітинного Ca²⁺ визначають як максимум відносної флуоресценції за винятком фонові флуоресценції й виражають у відсотковому відношенні до максимальної інтенсивності сигналу, який отримують для контрольних клітин (MCH у концентрації 10⁻⁶М, інтенсивність сигналу нормують на 100%). Значення EC₅₀ визначають графічно на основі кривих залежності ефекту від дози MCH у присутності й під час відсутності тестованої речовини (у певній концентрації), використовуючи програму для побудови й аналізу кривих GraphPad Prism 2.01. На побудованому таким шляхом графіку крива, яка відображає залежність стимуляції клітин гормоном MCH у присутності антагоністів MCH, зміщується вправо.

Ступінь інгібування виражають у вигляді значення pKB, яке розраховують за такою формулою:

$$pKB = \log(EC_{50}(\text{тестован р-на+MCH}) / EC_{50}(\text{MCH}) - 1) - \log C_{\text{(тестована р-на)}}$$

В обох розглянутих вище експериментах запропоновані у винаході сполуки, включаючи їх солі, проявляють антагоністичну відносно MCH-рецептора дію. В описаному вище досліді із зв'язування з MCH-1-рецептором і запропоновані у винаході сполуки проявляють антагоністичну активність по відношенню до нього в інтервалі концентрацій від приблизно 10⁻¹⁰ до 10⁻⁶М, насамперед від 10⁻⁹ до 10⁻⁶М.

В описаному вище досліді із зв'язування з MCH-1-рецептором були отримані наступні значення IC₅₀:

Сполука із прикладу №	Назва сполуки	Значення IC ₅₀
1.8	5-(4-бромфеніл)-2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин	8нМ
1.3	(2-{4-[5-(3,4-дифторфеніл)піридин-2-ілетиніл]фенокс}етил)діетиламін	74нМ

Нижче представлені приклади лікарських форм, у яких під "діючою речовиною" мається на увазі одна або декілька запропонованих у винаході сполук, включаючи їх солі. При застосуванні запропонованих у винаході сполук у сполученні з одним або декількома іншими діючими речовинами із переліку розглянутих вище термін "діюча речовина" охоплює в тому числі й подібні інші діючі речовини.

Приклад А

Капсули з порошком для інгаляції, які містять 1мг діючої речовини

Склад з розрахунку на 1 капсулу:	
діюча речовина	1,0мг
лактоза	20,0мг
твердожелатинові капсули	50,0мг
	71,0мг

Одержання:

Діючу речовину подрібнюють до частинок необхідного для інгаляції розміру. Подрібнену діючу речовину змішують до гомогенності з лактозою. Цю суміш розфасовують у твердожелатинові капсули.

Приклад Б

Інгаляційний розчин, який містить 1мг діючої речовини, для інгалятора типу Respimat®

Склад з розрахунку на одну порцію, яка видається у вигляді розпорошеного струменя:

діюча речовина	1,0мг
бензалконійхлорид	0,002мг
динатрійедетат	0,0075мг
очищена вода	до 15,0мл

Одержання:

Діючу речовину й бензалконійхлорид розчиняють у воді й розфасовують у змінні балончики, призначені для інгалятора тину Respimat®.

Приклад В

Інгаляційний розчин, який містить 1мг діючої речовини, для інгалятора з розпилювачем

5	Склад з розрахунку на вміст 1 флакончика:	
	діюча речовина	0,1г
	хлорид натрію	0,18г
	бензалконійхлорид	0,002г
	очищена вода	до 20,0мл

10 Одержання:
Діючу речовину, хлорид натрію й бензалконійхлорид розчиняють у воді.
Приклад Г

15 Дозований аерозоль із пропелентом, який містить 1мг діючої речовини Склад з розрахунку на одну порцію, яка видається у вигляді розпорошеного струменя:

діюча речовина	1,0мг
лецитин	0,1%
пропелент	до 50,0мкл

20 Одержання:
Мікронізовану діючу речовину суспендують до гомогенності в суміші з лецитину й пропеленту. Отриману суспензію розфасовують в аерозольний балончик, який знаходиться під тиском, із клапаном-дозатором.

Приклад Д
25 Назальний спрей, який містить 1мг діючої речовини

Склад:	
діюча речовина	1,0мг
хлорид натрію	0,9мг
бензалконійхлорид	0,025мг
динатрійедетат	0,05мг
очищена вода	до 0,1мл

30 Одержання:
Діючу речовину й допоміжні речовини розчиняють у воді й розфасовують у відповідну ємність.

35 Приклад Е
Розчин для ін'єкцій, який містить 5мг діючої речовини на 5мл

Склад:	
діюча речовина	5мг
глюкоза	250мг
сироватковий альбумін людини	10мг
глікофуrol	250мг
вода для ін'єкцій	до 5мл

40 Одержання:
Глікофуrol і глюкозу розчиняють у воді для ін'єкцій (Вді), після чого додають сироватковий альбумін людини, потім у цьому розчині при нагріванні розчиняють діючу речовину, додаванням Вді об'єм суміші доводять до вказаного вище й на завершення в атмосфері азоту розфасовують в ампули.

Приклад Ж
50 Розчин для ін'єкцій, який містить 100мг діючої речовини на 20мл

Склад:	
діюча речовина	100мг
монокалійдигідрофосфат (KH_2PO_4)	12мг
динатрійгідрофосфат ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)	2мг
хлорид натрію	180мг
сироватковий альбумін людини	50мг
полісорбат 80	20мг
вода для ін'єкцій	до 20мл

60 Одержання:
Полісорбат 80, хлорид натрію, монокалійдигідрофосфат і динатрійгідрофосфат розчиняють у воді для ін'єкцій (Вді), після чого додають сироватковий альбумін людини, потім у цьому розчині при нагріванні розчиняють діючу речовину, додаванням Вді об'єм суміші доводять до вказаного вище й на завершення розфасовують в ампули.

65 Приклад З
Ліофілізат, який містить 10мг діючої речовини

Склад:	
діюча речовина	10мг
маніт	300мг
сироватковий альбумін людини	20мг

Одержання:

Маніт розчиняють у воді для ін'єкцій (Вді), після чого додають сироватковий альбумін людини, потім у цьому розчині при нагріванні розчиняють діючу речовину, додаванням Вді об'єм суміші доводять до вказаного вище, розфасовують у склянки й на завершення сушать виморожуванням.

Розчинник для ліофілізату:	
полісорбат 80 (твін 80)	20мг
маніт	200мг
вода для ін'єкцій	до 10мл

Одержання:

Полісорбат 80 і маніт розчиняють у воді для ін'єкцій (Вді) і розфасовують в ампули.

Приклад И

Таблетки, які містять 20мг діючої речовини

Склад:	
діюча речовина	20мг
лактоза	120мг
кукурудзяний крохмаль	40мг
стеарат магнію	2мг
повідон K25	18мг

Одержання:

Діючу речовину до гомогенності змішують із лактозою й кукурудзяним крохмалем, далі отриману суміш гранулюють із використанням водного розчину повідону, змішують зі стеаратом магнію й на завершення пресують на таблетувальному пресі. Маса однієї таблетки становить 200мг.

Приклад К

Капсули, які містять 20г діючої речовини

Склад:	
діюча речовина	20мг
кукурудзяний крохмаль	80мг
вискодисперсна кремнієва кислота	5мг
стеарат магнію	2,5мг

Одержання:

Діючу речовину змішують до гомогенності з кукурудзяним крохмалем і кремнієвою кислотою, потім змішують зі стеаратом магнію й на завершення суміш у машині для заповнення капсул розфасовують у твердожелатинові капсули розміру 3.

Приклад Л

Свічки, які містять 50мг діючої речовини

Склад:	
діюча речовина	50мг
отверділий жир (Adeps solidus) q.s.	до 1700мг

Одержання:

Отверділий жир розплавляють при температурі приблизно 38°C, потім у цьому розплавленому отверділому жирі до гомогенності диспергують подрібнену діючу речовину й дисперсію після охолодження приблизно до 35°C розливають в попередньо охолоджені форми.

Приклад М

Розчин для ін'єкцій, який містить 10мг діючої речовини на 1мл

Склад:	
діюча речовина	10мг
маніт	50мг
сироватковий альбумін людини	10мг
вода для ін'єкцій	до 1мл

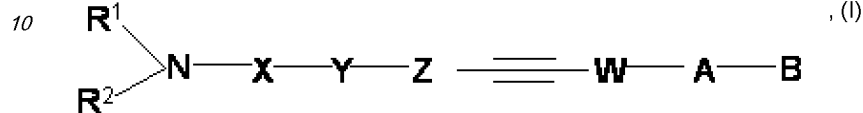
Одержання:

Маніт розчиняють у воді для ін'єкцій (Вді), після чого додають сироватковий альбумін людини, потім у цьому розчині при нагріванні розчиняють діючу речовину, додаванням Вді об'єм суміші доводять до вказаного вище й на завершення в атмосфері азоту розфасовують в ампули.

5

Формула винаходу

1. Алкінові сполуки загальної формули I



у якій

15 R^1, R^2 незалежно один від одного означають Н, необов'язково заміщену залишком R^{11} C_1 - C_8 алкільну або C_3 - C_7 циклоалкільну групу, де група $-CH_2-$ у положенні 3- або 4-, 5-, 6- або 7-членної циклоалкільної групи може бути замінена на $-O-$, $-S-$ або $-NR^{13}-$, або необов'язково одно- або багатократно заміщений залишком R^{12} та/або однозаміщений нітрогрупою фенільний або піридинільний залишок або

20 R^1 й R^2 утворюють C_2 - C_8 алкіленовий місток, у якому одна або дві групи $-CH_2-$ незалежно одна від одної можуть бути замінені на $-CH=N-$ або $-CH=CH-$ і/або одна або дві групи $-CH_2-$ незалежно одна від одної можуть бути замінені на $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-(SO_2)-$, $-C=N-R^{18}$, $-C=N-O-R^{18}$, $-CO-$, $-C(=CH_2)$ або $-NR^{13}-$ таким чином, що гетероатоми не з'єднані безпосередньо один з одним,

25 при цьому у вказаному вище алкіленовому містку один або декілька Н-атомів можуть бути замінені на R^{14} , й вказаний вище алкіленовий місток може бути заміщений однією або двома ідентичними або різними карбо- або гетероциклічними групами Су таким чином, що алкіленовий місток і група Су зв'язані між собою простим або подвійним зв'язком, через спільний С-атом, з утворенням спіроциклічної кільцевої системи, через два спільні суміжні С- і/або N-атоми, з утворенням конденсованої біциклічної кільцевої системи, або через три або більше С- і/або N-атоми, з утворенням системи з'єднаних містком кілець,

30 X означає простий зв'язок або C_1 - C_6 алкіленовий місток, у якому одна група $-CH_2-$ може бути замінена на $-CH=CH-$ або $-C \equiv C-$ і/або одна або дві групи $-CH_2-$ незалежно одна від одної можуть бути замінені на $-O-$, $-S-$, $-(SO)-$, $-(SO_2)-$, $-CO-$ або $-NR^4-$ таким чином, що по два О-, S- або N-атоми безпосередньо не з'єднані один з одним або О-атом безпосередньо не з'єднаний з S-атомом,

35 при цьому місток X може бути з'єднаний з R^1 , включаючи з'єднаний з R^1 й X N-атом, з утворенням гетероциклічної групи, й додатково може бути також з'єднаний з R^2 , включаючи з'єднаний з R^2 й X N-атом, з утворенням гетероциклічної групи,

два С-атоми або один С- і один N-атом алкіленового містка можуть бути з'єднані між собою додатковим C_1 - C_4 алкіленовим містком, й

40 один С-атом може бути заміщений залишком R^{10} та/або один або два С-атоми в кожному випадку можуть бути заміщені одним або двома ідентичними або різними замісниками, вибраними з C_1 - C_6 алкілу, C_2 - C_6 алкенілу, C_2 - C_6 алкінілу, C_3 - C_7 циклоалкілу, C_3 - C_7 циклоалкіл- C_1 - C_3 алкілу,

C_4 - C_7 циклоалкенілу й C_4 - C_7 циклоалкеніл- C_1 - C_3 алкілу, причому два алкільних та/або алкенільних замісники можуть бути з'єднані між собою з утворенням карбоциклічної кільцевої системи,

45 W, Z незалежно один від одного означають простий зв'язок або C_1 - C_4 алкіленовий місток,

при цьому в групі W та/або Z не суміжна із групою $-C \equiv C-$ група $-CH_2-$ може бути замінена на $-O-$ або $-NR^5-$,

два суміжні С-атоми або один С-атом і суміжний N-атом можуть бути з'єднані між собою додатковим C_1 - C_4 алкіленовим містком й в алкіленовому містку та/або в додатковому алкіленовому містку один С-атом може бути заміщений залишком R^{10} , та/або один або два С-атоми незалежно один від одного можуть бути заміщені одним або двома ідентичними або різними C_1 - C_6 алкільними залишками, причому два алкільні залишки можуть бути з'єднані між собою, з утворенням карбоциклічного кільця,

50 Y має одне із вказаних для Су значень,

при цьому R^1 може бути з'єднаний з Y, включаючи групу X, і з'єднаний з R^1 й X N-атом, з утворенням сконденсованої з Y гетероциклічної групи, та/або X може бути з'єднаний з Y, з утворенням сконденсованої з Y карбо- або гетероциклічної групи,

55 A має одне із вказаних для Су значень,

B має одне із вказаних для Су значень або означає C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 алкеніл, C_1 - C_6 алкініл, C_3 - C_7 циклоалкіл- C_1 - C_3 алкіл, C_3 - C_7 циклоалкеніл- C_1 - C_3 алкіл, C_3 - C_7 циклоалкіл- C_1 - C_3 алкеніл або C_3 - C_7 циклоалкіл- C_1 - C_3 алкініл, де один або декілька С-атомів можуть бути одно- або багатозаміщені галогеном та/або однозаміщені гідрокси- або ціаногрупою, та/або циклічні групи можуть бути одно- або багатозаміщені залишком R^{20} ,

60 Су означає одну з наступних карбо- або гетероциклічних груп: насичену 3-7-членну карбоциклічну групу, ненасичену 4-7-членну карбоциклічну групу, фенільну групу, насичену 4-7-членну або ненасичену 5-7-членну гетероциклічну групу з N-, O- або S-атомом як гетероатомом, насичену або ненасичену 5-7-членну гетероциклічну групу із двома або більше N-атомами або з одним або двома N-атомами й одним O- або S-атомом як гетероатомами, або ароматичну гетероциклічну 5- або 6-членну групу з одним або декількома

ідентичними або різними гетероатомами, вибраними з N, O та/або S,

при цьому вказані вище 4-, 5-, 6- або 7-членні групи можуть бути через два загальні суміжні C-атоми з'єднані з фенільним або піридиновим кільцем з утворенням конденсованої кільцевої системи, у вказаних вище 5-, 6- або 7-членних групах одна або дві не суміжні групи -CH₂- незалежно одна від одної можуть бути замінені на групу -CO-, -C(=CH₂)-, -(SO)- або -(SO₂)-, вказані вище насичені 6- або 7-членні групи можуть також бути присутні у вигляді системи з'єднаних іміномістком, (C₁-C₄алкіл)іміномістком, метиленовим містком, (C₁-C₄алкіл)метиленовим містком або ді(C₁-C₄алкіл)метиленовим містком кілець і вказані вище циклічні групи можуть бути одно- або багатозаміщені за одним або декількома C-атомами залишком R²⁰, а у випадку фенільної групи додатково можуть бути також однозаміщені нітрогрупою, і/або одна або декілька груп NH можуть бути заміщені залишком R²¹,

R⁴, R⁵ незалежно один від одного мають одне із вказаних для R¹⁷ значень,

R¹⁰ означає гідроксигрупу, ω -гідроксі-C₁-C₃алкіл, C₁-C₄алкоксигрупу, ω -(C₁-C₄алкоксі)-C₁-C₃алкіл,

карбоксигрупу, C₁-C₄алкоксикарбоніл, аміногрупу, C₁-C₄алкіламіногрупу, ди(C₁-C₄алкіл)аміногрупу, цикло-C₃-C₆алкіленіміногрупу, аміно-C₁-C₃алкіл, C₁-C₄алкіламіно-C₁-C₃алкіл, ді(C₁-C₄алкіл)аміно-C₁-C₃алкіл, цикло-C₃-C₆алкіленіміно-C₁-C₃алкіл, аміно-C₂-C₃алкоксигрупу, C₁-C₄алкіламіно-C₂-C₃алкоксигрупу, ді(C₁-C₄алкіл)аміно-C₂-C₃алкоксигрупу, цикло-C₃-C₆алкіленіміно-C₂-C₃алкоксигрупу, амінокарбоніл, C₁-C₄алкіламінокарбоніл, ді(C₁-C₄алкіл)амінокарбоніл або цикло-C₃-C₆алкіленімінокарбоніл,

R¹¹ означає C₂-C₆алкеніл, C₂-C₆алкініл, R¹⁵-O-, R¹⁵-O-CO-, R¹⁵-CO-O-, R¹⁶R¹⁷N-, R¹⁸R¹⁹N-CO- або Cy-,

R¹² має одне із вказаних для R²⁰ значень,

R¹³ має одне із вказаних для R¹⁷ значень, за винятком карбоксигрупи,

R¹⁴ означає галоген, C₁-C₆алкіл, C₂-C₆алкеніл, C₂-C₆алкініл, R¹⁵-O-, R¹⁵-O-CO-, R¹⁵-CO-, R¹⁵-CO-O-, R¹⁶R¹⁷N-, R¹⁸R¹⁹N-CO-, R¹⁵-O-C₁-C₃алкіл, R¹⁵-O-CO-C₁-C₃алкіл, R¹⁵-O-CO-NH-, R¹⁵-SO₂-NH-, R¹⁵-O-CO-NH-C₁-C₃алкіл, R¹⁵-SO₂-NH-C₁-C₃алкіл, R¹⁵-CO-C₁-C₃алкіл, R¹⁵-CO-O-C₁-C₃алкіл, R¹⁶R¹⁷N-C₁-C₃алкіл, R¹⁸R¹⁹N-CO-C₁-C₃алкіл або Cy-C₁-C₃алкіл,

R¹⁵ означає H, C₁-C₄алкіл, C₃-C₇циклоалкіл, C₃-C₇циклоалкіл-C₁-C₃алкіл, феніл, феніл-C₁-C₃алкіл, піридиніл або піридиніл-C₁-C₃алкіл,

R¹⁶ означає H, C₁-C₆алкіл, C₃-C₇циклоалкіл, C₃-C₇циклоалкіл-C₁-C₃алкіл, C₄-C₇циклоалкеніл, C₄-C₇циклоалкеніл-C₁-C₃алкіл, ω -гідроксі-C₂-C₃алкіл, ω -(C₁-C₄алкоксі)-C₂-C₃алкіл, аміно-C₂-C₆алкіл, C₁-C₄алкіламіно-C₂-C₆алкіл, ді(C₁-C₄алкіл)аміно-C₂-C₆алкіл або цикло-C₃-C₆алкіленіміно-C₂-C₆алкіл,

R¹⁷ має одне із вказаних для R¹⁶ значень або означає феніл, феніл-C₁-C₃алкіл, піридиніл, діоксолан-2-іл, -CHO, C₁-C₄алкілкарбоніл, карбоксигрупу, гідроксикарбоніл-C₁-C₃алкіл, C₁-C₄алкоксикарбоніл, C₁-C₄алкоксикарбоніл-C₁-C₃алкіл, C₁-C₄алкілкарбоніламіно-C₂-C₃алкіл, N-(C₁-C₄алкілкарбоніл)-N-(C₁-C₄алкіл)аміно-C₂-C₃алкіл, C₁-C₄алкілсульфоніл, C₁-C₄алкілсульфоніламіно-C₂-C₃алкіл або N-(C₁-C₄алкілсульфоніл)-N-(C₁-C₄алкіл)аміно-C₂-C₃алкіл,

R¹⁸, R¹⁹ незалежно один від одного означають H або C₁-C₆алкіл, R²⁰ означає галоген, гідроксигрупу, ціаногрупу, C₁-C₆алкіл, C₂-C₆алкеніл, C₂-C₆алкініл, C₃-C₇циклоалкіл, C₃-C₇циклоалкіл-C₁-C₃алкіл, гідроксі-C₁-C₃алкіл, R²²-C₁-C₃алкіл або має одне із вказаних для R²² значень,

R²¹ означає

C₁-C₄алкіл, ω -гідроксі-C₂-C₆алкіл, ω -C₁-C₄алкоксі-C₂-C₆алкіл, ω -C₁-C₄алкіламіно-C₂-C₆алкіл, ω -ді(C₁-C₄алкіл)аміно-C₂-C₆алкіл, ω -цикло-C₃-C₆алкіленіміно-C₂-C₆алкіл, феніл, феніл-C₁-C₃алкіл, C₁-C₄алкілкарбоніл, C₁-C₄алкоксикарбоніл, C₁-C₄алкілсульфоніл, фенілкарбоніл або феніл-C₁-C₃алкілкарбоніл,

R²² означає піридиніл, феніл, феніл-C₁-C₃алкоксигрупу, OHC-, HO-N=HC-, C₁-C₄алкокси-N=HC-, C₁-C₄алкоксигрупу, C₁-C₄алкілтіогрупу, карбоксигрупу, C₁-C₄алкілкарбоніл, C₁-C₄алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, C₁-C₄алкіламінокарбоніл, ді(C₁-C₄алкіл)амінокарбоніл, цикло-C₃-C₆алкіламінокарбоніл, цикло-C₃-C₆алкіленімінокарбоніл, цикло-C₃-C₆алкіленіміно-C₂-C₄алкіламінокарбоніл, C₁-C₄алкілсульфоніл, C₁-C₄алкілсульфоніл, C₁-C₄алкілсульфоніламіногрупу, аміногрупу, C₁-C₄алкіламіногрупу, ді(C₁-C₄алкіл)аміногрупу, C₁-C₄алкілкарбоніламіногрупу, цикло-C₃-C₆алкіленіміногрупу, феніл-C₁-C₃алкіламіногрупу, N-(C₁-C₄алкіл)феніл-C₁-C₃алкіламіногрупу, ацетиламіногрупу, пропіоніламіногрупу, фенілкарбоніл, фенілкарбоніламіногрупу, фенілкарбонілметиламіногрупу, гідроксі-C₂-C₃алкіламінокарбоніл, (4-морфолініл)карбоніл, (1-піролідиніл)карбоніл, (1-піперидиніл)карбоніл, (гексагідро-1-азепініл)карбоніл, (4-метил-1-піперазиніл)карбоніл, метилендіоксигрупу, амінокарбоніламіногрупу або алкіламінокарбоніламіногрупу, при цьому в кожній з вищевказаних груп і кожному з вищевказаних залишків,

насамперед в A, B, W, X, Y, Z, R¹-R⁵ й R¹⁰-R²², один або декілька C-атомів додатково можуть бути одно- або багатозаміщені фтором та/або один або два C-атоми незалежно один від одного додатково можуть бути однозаміщені хлором або бромом, та/або одне або декілька фенільних кілець незалежно один від одного додатково містять один, два або три замісники, вибраних із групи, яка включає F, Cl, Br, I, C₁-C₄алкіл, C₁-C₄алкоксигрупу, диформетил, триформетил, гідроксигрупу, аміногрупу, C₁-C₃алкіламіногрупу, ді(C₁-C₃алкіл)аміногрупу, ацетиламіногрупу, амінокарбоніл, диформетоксигрупу, триформетоксигрупу, аміно-C₁-C₃алкіл, C₁-C₃алкіламіно-C₁-C₃алкіл і ді(C₁-C₃алкіл)аміно-C₁-C₃алкіл, і/або можуть бути однозаміщені нітрогрупою, й H-атом присутньої карбоксигрупи або зв'язаний з N-атомом H-атом у кожному випадку може бути замінений на залишок, який відщеплюється in vivo, їх таутомери, їх діастереомери, їх енантіомери, їх суміші і

їх солі.

2. Алкінові сполуки за п. 1, які відрізняються тим, що

R^1 , R^2 незалежно один від одного означають Н, необов'язково заміщену залишком R^{11} C_1 - C_8 алкілну або C_3 - C_7 циклоалкілну групу або необов'язково одно- або багаторазово заміщений залишком R^{12} та/або

однозаміщений нітрогрупою фенільний залишок, або R^1 й R_2 утворюють C_2 - C_8 алкіленовий місток, у якому одна або дві групи $-CH_2-$ незалежно одна від одної можуть бути замінені на $-CH=N-$ або $-CH=CH-$ і/або одна або дві групи $-CH_2-$ незалежно одна від одної можуть бути замінені на $-O-$, $-S-$, $-CO-$, $-C(=CH_2)-$ або $-NR^{13}-$ таким чином, що гетероатоми не з'єднані безпосередньо один з одним, при цьому у вказаному вище алкіленовому містку один або декілька Н-атомів можуть бути замінені на R^{14} , й

вказаний вище алкіленовий місток може бути заміщений однією або двома ідентичними або різними карбо- або гетероциклічними групами Су таким чином, що алкіленовий місток і група Су зв'язані між собою простим або подвійним зв'язком через спільний С-атом, з утворенням спіроциклічної кільцевої системи, через два спільні суміжні С- і/або N-атоми, з утворенням конденсованої біциклічної кільцевої системи, або через три або більше С- і/або N-атоми, з утворенням системи з'єднаних містком кілець,

X означає простий зв'язок або C_1 - C_6 алкіленовий місток, у якому одна група $-CH_2-$ може бути замінена на $-CH=CH-$ або $-C \equiv C-$ і/або одна або дві групи $-CH_2-$ незалежно одна від одної можуть бути замінені на $-O-$, $-S-$, $-(SO)-$, $-(SO_2)-$, $-CO-$ або $-NR^4-$ таким чином, що по два О-, S- або N-атоми безпосередньо не з'єднані один з одним або О-атом безпосередньо не з'єднаний з S-атомом,

при цьому місток X може бути з'єднаний з R^1 , включаючи з'єднаний з R^1 й X N-атом, з утворенням гетероциклічної групи,

два С-атоми або один С- і один N-атом алкіленового містка можуть бути з'єднані між собою додатковим C_1 - C_4 алкіленовим містком й один С-атом може бути заміщений залишком R^{10} та/або один або два С-атоми в кожному випадку можуть бути заміщені одним або двома ідентичними або різними C_1 - C_6 алкілними залишками, W, Z незалежно один від одного означають простий зв'язок або C_1 - C_4 алкіленовий місток,

при цьому в групі W та/або Z не суміжна із групою $-C \equiv C-$ група $-CH_2-$ може бути замінена на $-O-$ або $-NR^5-$, два суміжні С-атоми або один С-атом і суміжний N-атом можуть бути з'єднані між собою додатковим C_1 - C_4 алкіленовим містком й в алкіленовому містку та/або в додатковому алкіленовому містку один С-атом може бути заміщений залишком R^{10} та/або один або два С-атоми незалежно один від одного можуть бути заміщені одним або двома ідентичними або різними C_1 - C_6 алкілними залишками,

В має одне із вказаних для Су значень або означає C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 алкеніл, C_1 - C_6 алкініл, C_3 - C_7 циклоалкіл- C_1 - C_3 алкіл, C_3 - C_7 циклоалкеніл- C_1 - C_3 алкіл, C_3 - C_7 циклоалкіл- C_1 - C_3 алкеніл або C_3 - C_7 циклоалкіл- C_1 - C_3 алкініл, де один або декілька С-атомів можуть бути одно- або багаторазово заміщені фтором, а циклічні групи можуть бути одно- або багаторазово заміщені залишком R^{20} ,

R^{10} означає гідроксигрупу, $-OH$ -гідроксі- C_1 - C_3 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу, $-OR$ -(C_1 - C_4 алкокси)- C_1 - C_3 алкіл, аміногрупу, C_1 - C_4 алкіламіногрупу, ді(C_1 - C_4 алкіл)аміногрупу, цикло- C_3 - C_6 алкіленіміногрупу, аміно- C_1 - C_3 алкіл, C_1 - C_4 алкіламіно- C_1 - C_3 алкіл, ді(C_1 - C_4 алкіл)аміно- C_1 - C_3 алкіл, цикло- C_3 - C_6 алкіленіміно- C_1 - C_3 алкіл, аміно- C_2 - C_3 алкоксигрупу, C_1 - C_4 алкіламіно- C_2 - C_3 алкоксигрупу, ді(C_1 - C_4 алкіл)аміно- C_2 - C_3 алкоксигрупу або цикло- C_3 - C_6 алкіленіміно- C_2 - C_3 алкоксигрупу,

R^{13} має одне із вказаних для R^{17} значень,

R^{14} означає галоген, C_1 - C_6 алкіл, $R^{15}-O-$, $R^{15}-O-CO-$, $R^{15}-CO-$, $R^{15}-CO-O-$, $R^{16}R^{17}N-$, $R^{18}R^{19}N-CO-$, $R^{15}-O-C_1-C_3$ алкіл, $R^{15}-O-CO-C_1-C_3$ алкіл, $R^{15}-CO-C_1-C_3$ алкіл, $R^{15}-CO-O-C_1-C_3$ алкіл, $R^{16}R^{17}N-C_1-C_3$ алкіл, $R^{18}R^{19}N-CO-C_1-C_3$ алкіл або Су- C_1 - C_3 алкіл,

R^{15} означає Н, C_1 - C_4 алкіл, C_3 - C_7 циклоалкіл, C_3 - C_7 циклоалкіл- C_1 - C_3 алкіл, феніл або феніл- C_1 - C_3 алкіл,

R^{17} має одне із вказаних для R^{16} значень або означає феніл, феніл- C_1 - C_3 алкіл, C_1 - C_4 алкілкарбоніл, гідроксикарбоніл- C_1 - C_3 алкіл, C_1 - C_4 алкілкарбоніламіно- C_2 - C_3 алкіл, N-(C_1 - C_4 алкілкарбоніл)-N-(C_1 - C_4 алкіл)аміно- C_2 - C_3 алкіл, C_1 - C_4 алкілсульфоніл, C_1 - C_4 алкілсульфоніламіно- C_2 - C_3 алкіл або N-(C_1 - C_4 алкілсульфоніл)-N-(C_1 - C_4 алкіл)аміно- C_2 - C_3 алкіл,

R^{20} означає галоген, гідроксигрупу, ціаногрупу, C_1 - C_6 алкіл, C_3 - C_7 циклоалкіл, C_3 - C_7 циклоалкіл- C_1 - C_3 алкіл, гідроксі- C_1 - C_3 алкіл, $R^{22}-C_1-C_3$ алкіл або має одне із вказаних для R^{22} значень,

R^{22} означає феніл, феніл- C_1 - C_3 алкоксигрупу, C_1 - C_4 алкоксигрупу, C_1 - C_4 алкілтіогрупу, карбоксигрупу, C_1 - C_4 алкілкарбоніл, C_1 - C_4 алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, C_1 - C_4 алкіламінокарбоніл, ді(C_1 - C_4 алкіл)амінокарбоніл, цикло- C_3 - C_6 алкіленімінокарбоніл, C_1 - C_4 алкілсульфоніл, C_1 - C_4 алкілсульфініл, C_1 - C_4 алкілсульфоніламіногрупу, аміногрупу, C_1 - C_4 алкіламіногрупу, ді(C_1 - C_4 алкіл)аміногрупу, цикло- C_3 - C_6 алкіленіміногрупу, феніл- C_1 - C_3 алкіламіногрупу, N-(C_1 - C_4 алкіл)феніл- C_1 - C_3 алкіламіногрупу, ацетиламіногрупу, пропіонаміногрупу, фенілкарбоніл, фенілкарбоніламіногрупу, фенілкарбонілметиламіногрупу, гідроксі- C_2 - C_3 алкіламінокарбоніл, (4-морфолініл)карбоніл, (1-піролідиніл)карбоніл, (1-піперидиніл)карбоніл, (гексагідро-1-азепініл)карбоніл, (4-метил-1-піперазиніл)карбоніл, метилendioксигрупу, амінокарбоніламіногрупу або алкіламінокарбоніламіногрупу й R^4 , R^{11} , R^{12} , R^{16} , R^{18} , R^{19} й Су мають вказані в п. 1 значення.

3. Алкінові сполуки за п. 1 або 2, які відрізняються тим, що R^1 , R^2 незалежно один від одного означають Н,

C₁-C₆алкіл, C₃-C₇циклоалкіл,

C₃-C₇циклоалкіл-C₁-C₃алкіл,

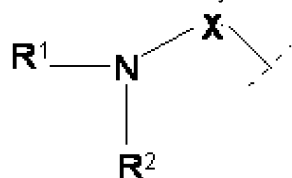
⊗ -гідроксі-C₂-C₃алкіл,

⊗ -(C₁-C₄алкокси)-C₂-C₃алкіл,

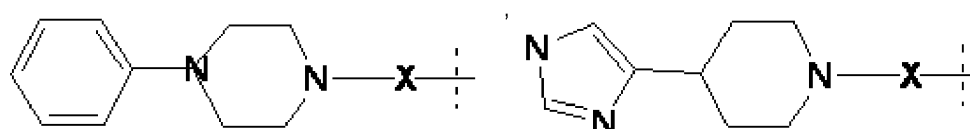
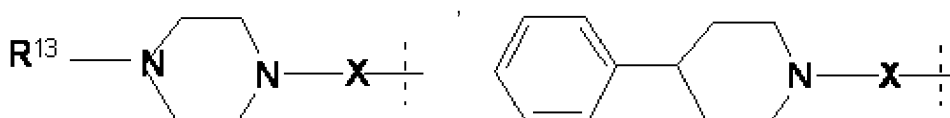
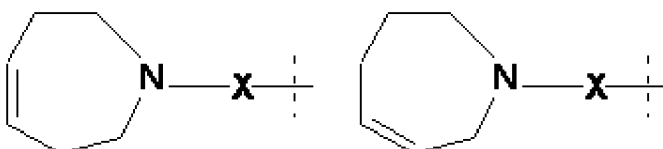
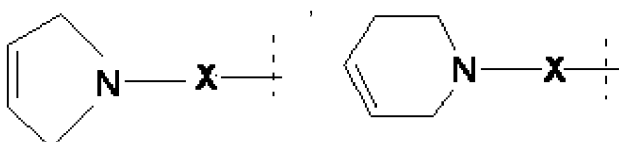
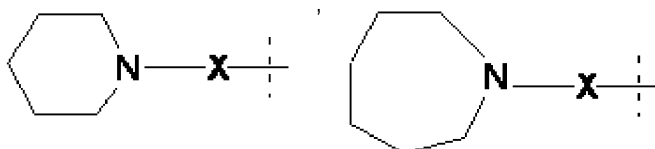
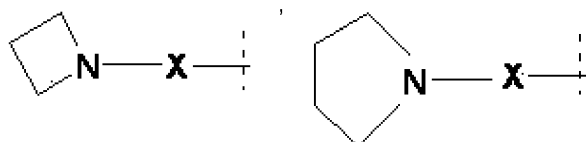
C₁-C₄алкоксикарбоніл-C₁-C₄алкіл, карбокси-C₁-C₄алкіл, аміно-C₂-C₄алкіл, C₁-C₄алкіламіно-C₂-C₄алкіл, ді(C₁-C₄алкіл)аміно-C₂-C₄алкіл, цикло-C₃-C₆алкіленіміно-C₂-C₄алкіл, піролідиніл, N-(C₁-C₄алкіл)піролідиніл, піролідиніл-C₁-C₃алкіл, N-(C₁-C₄алкіл)піролідиніл-C₁-C₃алкіл, піперидиніл, N-(C₁-C₄алкіл)піперидиніл, піперидиніл-C₁-C₃алкіл, N-(C₁-C₄алкіл)піперидиніл-C₁-C₃алкіл, феніл, феніл-C₁-C₃алкіл, піридил або піридил-C₁-C₃алкіл, при цьому у вказаних вище групах і залишках один або декілька С-атомів можуть бути одно- або багатозаміщені фтором та/або один або два С-атоми незалежно один від одного можуть бути однозаміщені хлором або бромом, а фенільний або піридинільний залишок може бути одно- або багатократно заміщений залишком R¹², значення якого вказані в п. 1, і/або однозаміщений нітрогрупою.

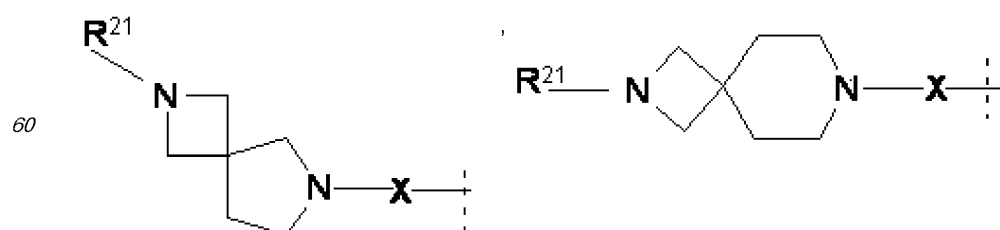
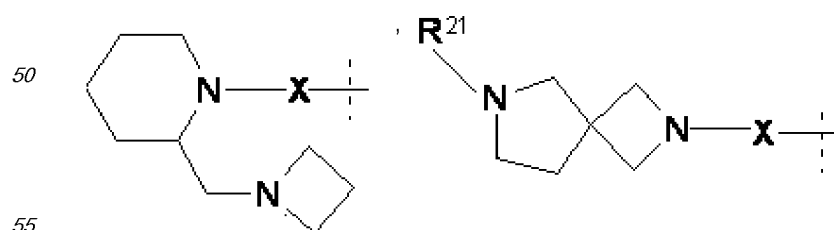
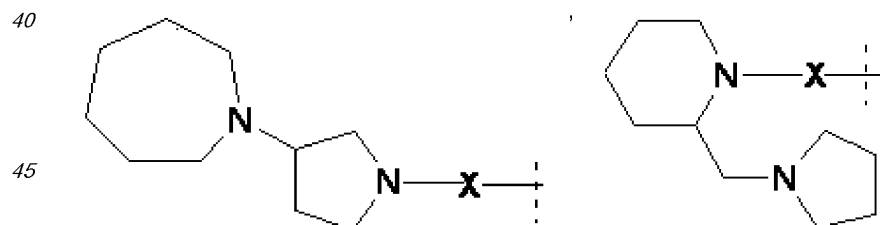
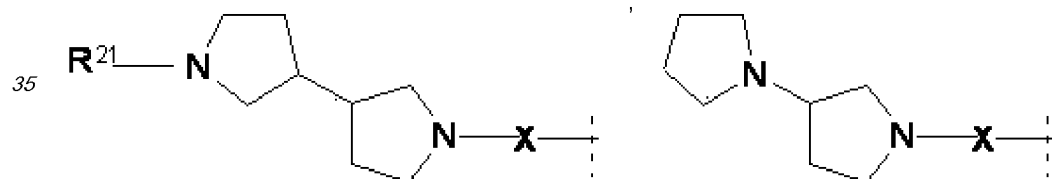
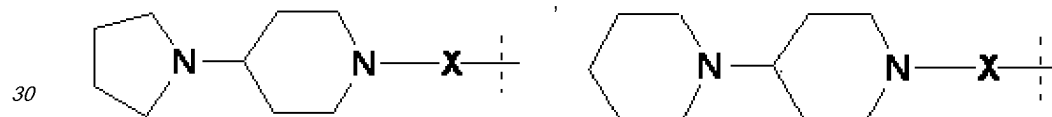
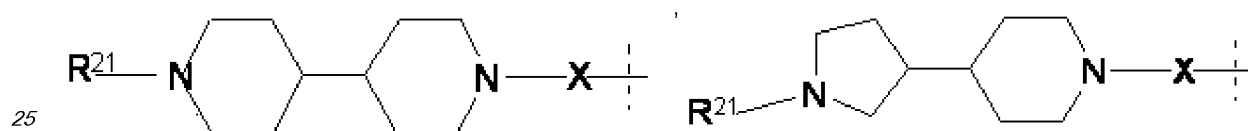
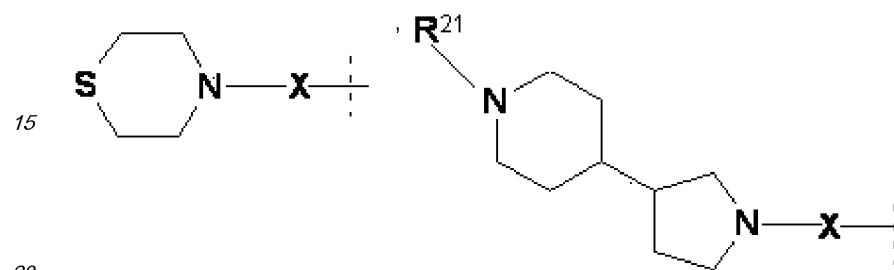
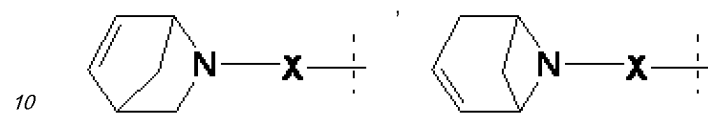
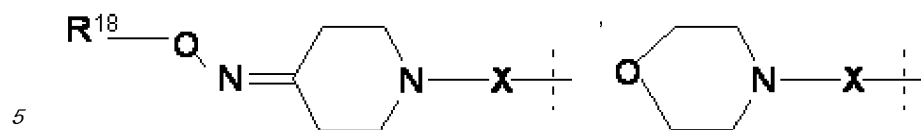
4. Алкінові сполуки за будь-яким з пп. 1-3, які відрізняються тим, що R¹ й R² утворюють алкіленовий місток згідно із п. 1 таким чином, що R¹R²N- утворює групу, вибрану з азетидину, піролідину, піперидину, азепану, 2,5-дигідро-1Н-піролу, 1,2,3,6-тетрагідропіридину, 2,3,4,7-тетрагідро-1Н-азепіну, 2,3,6,7-тетрагідро-1Н-азепіну, піперазину, де вільна імінова функція може бути заміщена залишком R¹³, піперидин-4-оноксиму, піперидин-4-он-О-C₁-C₄алкілоксиму, морфоліну й тіоморфоліну, при цьому згідно із п. 1 один або декілька Н-атомів можуть бути замінені на R¹⁴ та/або вказаний алкіленовий місток може бути заміщений вказаним у п. 1 способом однією або двома ідентичними або різними карбо- або гетероциклічними групами Су, де R¹³, R¹⁴ й Су мають вказані у п. 1 або 2 значення.

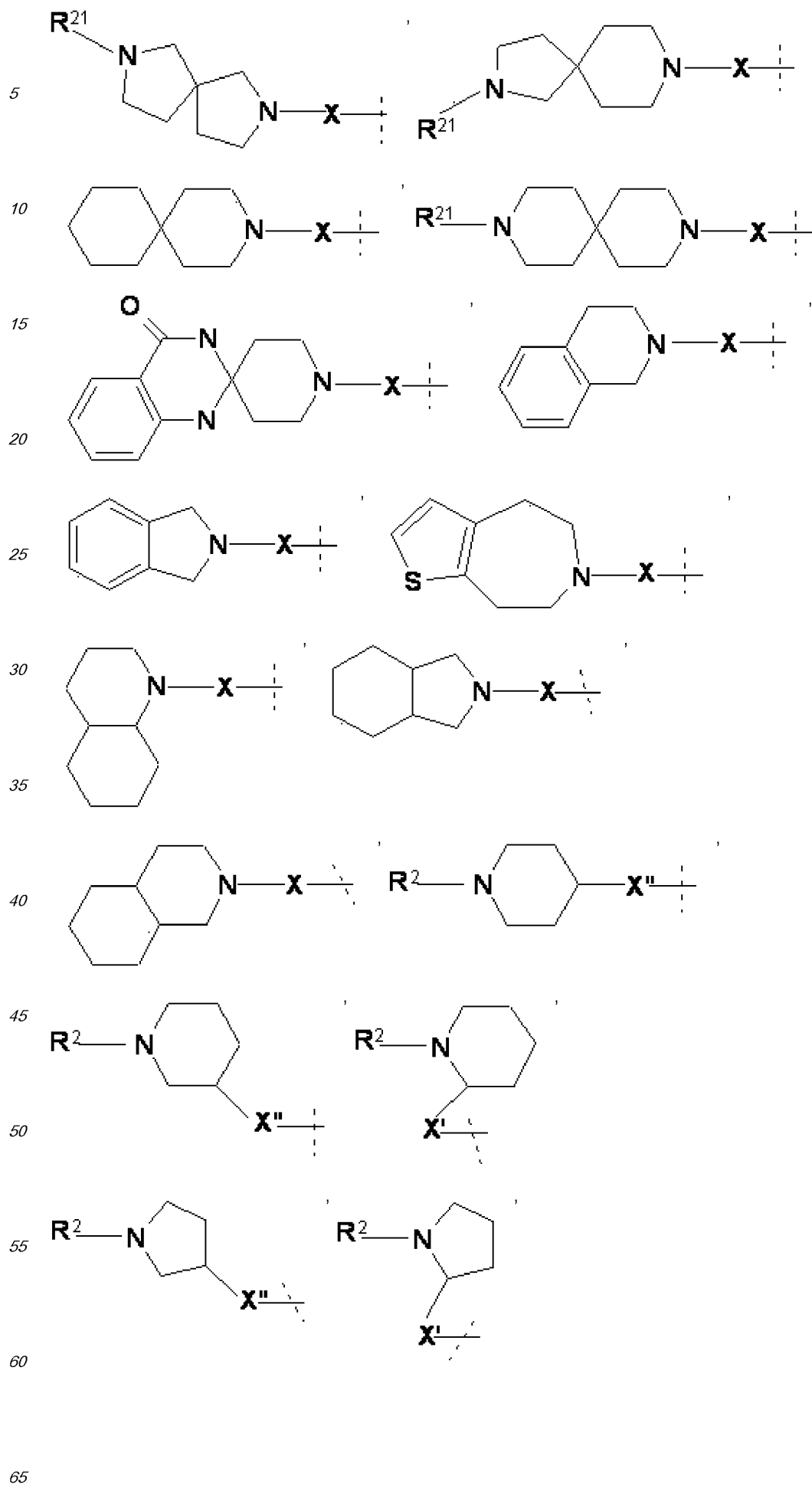
5. Алкінові сполуки за будь-яким з попередніх пунктів, які відрізняються тим, що фрагмент

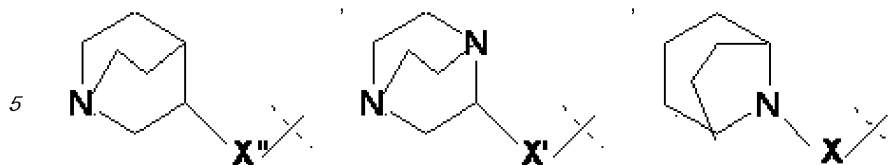


являє собою групу однієї з наступних субформул:









де один або декілька Н-атомів утвореного групою R^1R^2N -гетероциклу можуть бути замінені на R^{14} , і з'єднане з утвореним групою R^1R^2N -гетероциклом кільце може бути одно- або багатократно заміщене за одним або декількома С-атомами залишком R^{20} , а у випадку фенільного кільця додатково може бути також однозаміщене нітрогрупою,

X' , X'' незалежно один від одного означають простий зв'язок або C_1 - C_3 алкілен, а у випадку, коли група Y через С-атом з'єднана з X' , відповідно з X'' , означають також $-C_1$ - C_3 алкілен- O -, $-C_1$ - C_3 алкілен- NH - або $-C_1$ - C_3 алкілен- $N(C_1$ - C_3 алкіл)-, і

X'' додатково означає також $-O$ - C_1 - C_3 алкілен, $-NH$ - C_1 - C_3 алкілен або $-N(C_1$ - C_3 алкіл)- C_1 - C_3 алкілен, а у випадку, коли група Y через С-атом з'єднана з X'' , означає також $-NH$ -, $-N(C_1$ - C_3 алкіл)- або $-O$ -,

при цьому в кожному із вказаних вище для X' , X'' значень один С-атом може бути заміщений залишком R^{10} , переважно гідроксигрупою, --OH -гідроксі- C_1 - C_3 алкілом, $\text{--OC}(R^{10})_2$ -(C_1 - C_4 алкокси)- C_1 - C_3 алкілом та/або

C_1 - C_4 алкоксигрупою, і/або один або два С-атоми в кожному випадку можуть бути заміщені одним або двома ідентичними або різними замісниками, вибраними з C_1 - C_6 алкілу, C_2 - C_6 алкенілу, C_2 - C_6 алкінілу, C_3 - C_7 циклоалкілу, C_3 - C_7 циклоалкіл- C_1 - C_3 алкілу, C_4 - C_7 циклоалкенілу й C_4 - C_7 циклоалкеніл- C_1 - C_3 алкілу, причому два алкільних та/або алкенільних замісники можуть бути з'єднані між собою, з утворенням карбоциклічної кільцевої системи, і у кожному з X' , X'' незалежно один від одного один або декілька С-атомів можуть бути одно- або багатозаміщені фтором та/або один або два С-атоми незалежно один від одного можуть бути однозаміщені хлором або бромом, і

R^2 , R^{10} , R^{13} , R^{14} , R^{18} , R^{20} , R^{21} й X мають вказані в п. 1 або 2 значення.

6. Алкінові сполуки за будь-яким з попередніх пунктів, які відрізняються тим, що X означає простий зв'язок або C_1 - C_4 алкілен, а у випадку, коли група Y через С-атом з'єднана з X , означає також $-CH_2$ - $CH=CH$ -, $-CH_2$ - $C \equiv C$ -, C_2 - C_4 алкіленоксигрупу, C_2 - C_4 алкілен- NR^4 -, C_2 - C_4 алкілен- NR^4 - C_2 - C_4 алкілен- O -, 1,2- або 1,3-піролідинілен або 1,2-, 1,3- або 1,4-піперидинілен, де піролідиніленова й піперидиніленова групи зв'язані з Y через іміногрупу, при цьому місток X може бути з'єднаний з R^1 , включаючи з'єднаний з R^1 й X N-атом, з утворенням гетероциклічної групи, а також додатково може бути з'єднаний і з R^2 , включаючи з'єднаний з R^2 й X N-атом, з утворенням гетероциклічної групи, один С-атом в X може бути заміщений залишком R^{10} та/або один або два С-атоми в кожному випадку можуть бути заміщені одним або двома ідентичними або різними замісниками, вибраними з C_1 - C_6 алкілу, C_2 - C_6 алкенілу, C_2 - C_6 алкінілу, C_3 - C_7 циклоалкілу, C_3 - C_7 циклоалкіл- C_1 - C_3 алкілу, C_4 - C_7 циклоалкенілу й C_4 - C_7 циклоалкеніл- C_1 - C_3 алкілу, причому два алкільних та/або алкенільних замісники можуть бути з'єднані між собою, з утворенням карбоциклічної кільцевої системи, і у вказаних вище групах і залишках один або декілька С-атомів можуть бути одно- або багатозаміщені фтором та/або один або два С-атоми незалежно один від одного можуть бути однозаміщені хлором або бромом, і R^1 , R^4 й R^{10} мають вказані в п. 1 або 2 значення.

7. Алкінові сполуки за п. 6, які відрізняються тим, що X означає $-CH_2$ -, $-CH_2$ - CH_2 - або $-CH_2$ - CH_2 - CH_2 -, а у випадку, коли група Y через С-атом з'єднана з X , означає також $-CH_2$ - $C \equiv C$ -, $-CH_2$ - CH_2 - O -, $-CH_2$ - CH_2 - NR^4 -, або 1,3-піролідинілен, де піролідиніленова група зв'язана з Y через іміногрупу, при цьому місток X може бути з'єднано з R^1 , включаючи з'єднаний з R^1 й X N-атом, з утворенням гетероциклічної групи, місток X додатково може бути також з'єднаний з R^2 , включаючи з'єднаний з R^2 й X N-атом, з утворенням гетероциклічної групи, один С-атом в X може бути заміщений залишком R^{10} , переважно гідроксигрупою, --OH -гідроксі- C_1 - C_3 алкілом, $\text{--OC}(R^{10})_2$ -(C_1 - C_4 алкокси)- C_1 - C_3 алкілом та/або C_1 - C_4 алкоксигрупою, і/або один або два С-атоми в кожному випадку можуть бути заміщені одним або двома ідентичними або різними замісниками, вибраними з C_1 - C_6 алкілу, C_2 - C_6 алкенілу, C_2 - C_6 алкінілу, C_3 - C_7 циклоалкілу, C_3 - C_7 циклоалкіл- C_1 - C_3 алкілу, C_4 - C_7 циклоалкенілу й C_4 - C_7 циклоалкеніл- C_1 - C_3 алкілу, причому два алкільних та/або алкенільних замісники можуть бути з'єднані між собою з утворенням карбоциклічної кільцевої системи, і в кожному випадку один або декілька С-атомів можуть бути одно- або багатозаміщені фтором та/або в кожному випадку один або два С-атоми незалежно один від одного можуть бути однозаміщені хлором або бромом, і R^1 , R^4 і R^{10} мають вказані в п. 1 або 2 значення.

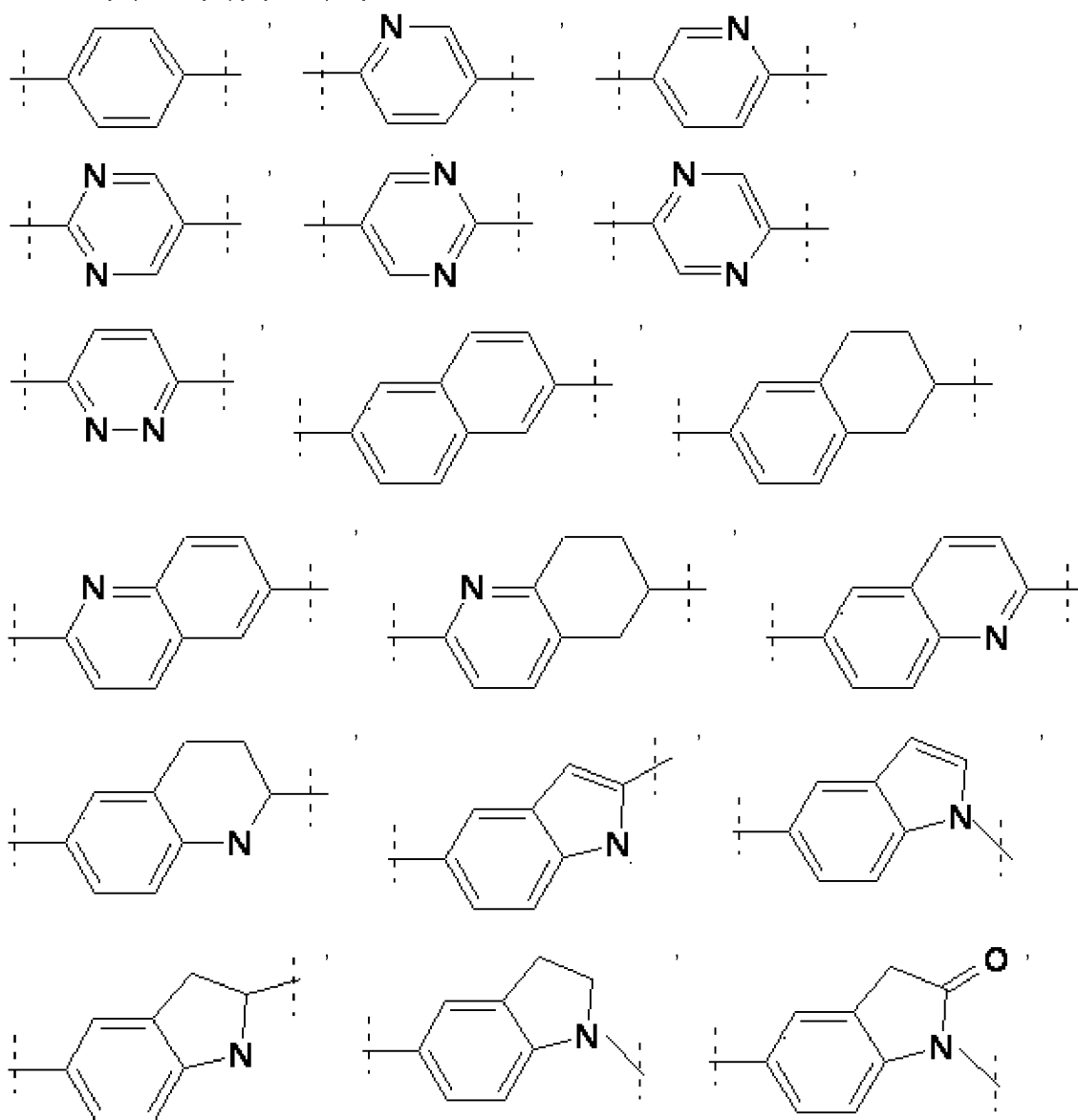
8. Алкінові сполуки за будь-яким з попередніх пунктів, які відрізняються тим, що W та/або Z незалежно один від одного означають простий зв'язок, $-CH_2$ -, $-CH_2$ - CH_2 -, $-CH_2$ - CH_2 - CH_2 - або циклопропілен, і W додатково може також означати $-CH_2$ - O -, $-CH_2$ - CH_2 - O -, $-CH_2$ - NR^4 - або $-CH_2$ - CH_2 - NR^4 -, а Z додатково може також означати $-O$ - CH_2 -, $-O$ - CH_2 - CH_2 -, $-NR^4$ - CH_2 - або $-NR^4$ - CH_2 - CH_2 -, при цьому один С-атом може бути заміщений залишком R^{10} , переважно гідроксигрупою, --OH -гідроксі- C_1 - C_3 алкілом, $\text{--OC}(R^{10})_2$ -(C_1 - C_4 алкокси)- C_1 - C_3 алкілом та/або C_1 - C_4 алкоксигрупою, і/або один або два С-атоми незалежно один від одного в кожному випадку можуть бути заміщені одним або двома ідентичними або різними C_1 - C_4 алкільними залишками, і в кожному випадку один або

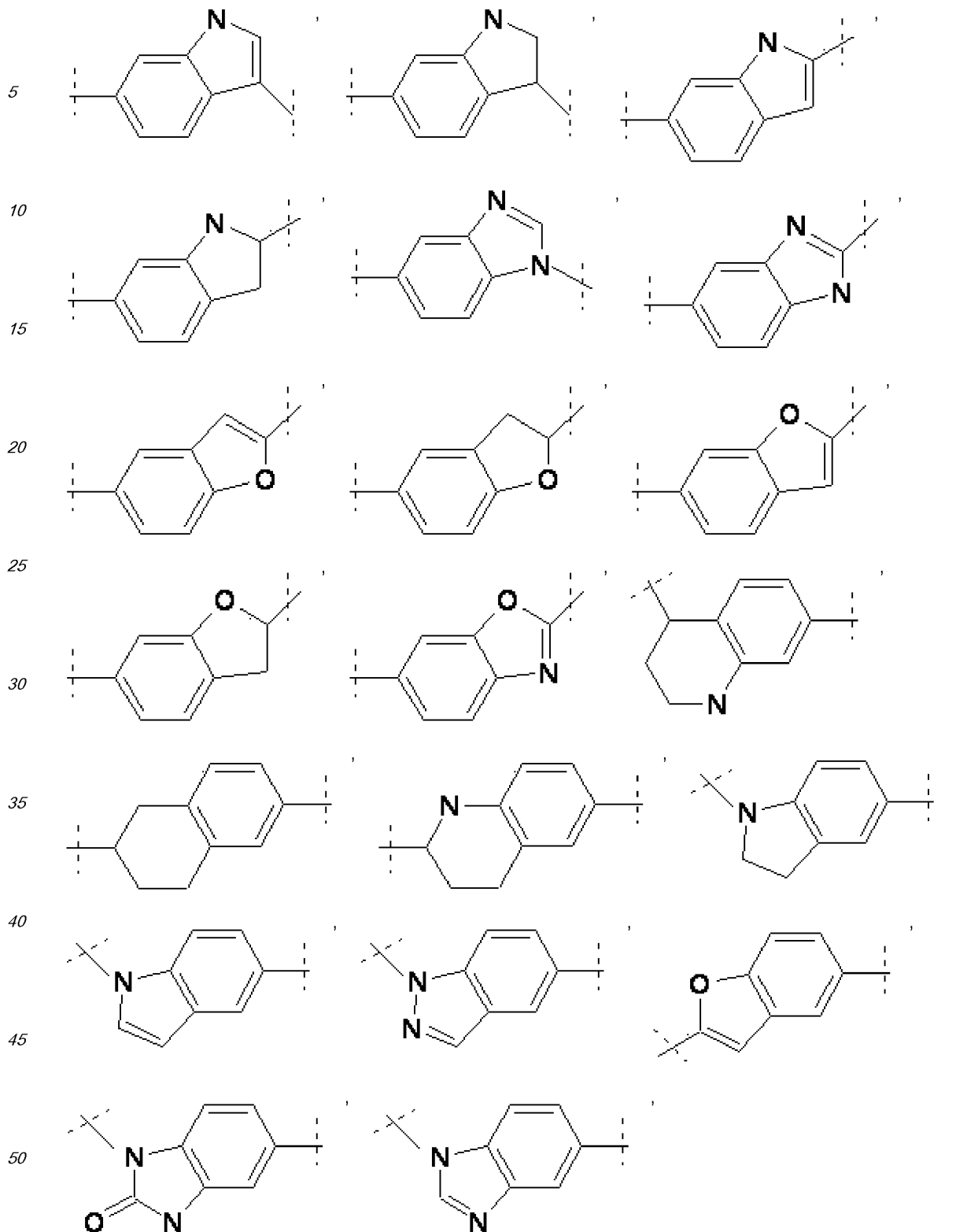
декілька С-атомів можуть бути одно- або багатозаміщені фтором та/або в кожному випадку один або два С-атоми незалежно один від одного можуть бути однозаміщені хлором або бромом, і R^4 й R^{10} мають одне із вказаних для них у п. 1 значень.

9. Алкінові сполуки за п. 8, які відрізняються тим, що W та/або Z незалежно один від одного означають простий зв'язок або означають місток, вибраний із групи, яка включає $-CH_2$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, циклопропілен, $-CH_2-CH(R^{10})-$ і $-CH(R^{10})-CH_2-$, і додатково може також означати $-CH_2-O-$ або $-CH_2-NR^4-$, а Z додатково може також означати $-O-CH_2-$ або $-NR^4-CH_2-$, при цьому R^4 має вказані для нього в п. 1 значення, переважно означає $-H$, метил, етил або пропіл, а R^{10} має вказані для нього в п. 1 значення, переважно означає $-OH$, N-піролідиніл, аміноетоксигрупу, C_1 - C_4 алкіламіноетоксигрупу або ді(C_1 - C_4 алкіл)аміноетоксигрупу, і в кожному випадку один або декілька С-атомів можуть бути одно- або багатозаміщені фтором та/або в кожному випадку один або два С-атоми незалежно один від одного можуть бути однозаміщені хлором або бромом.

10. Алкінові сполуки за будь-яким з попередніх пунктів, які відрізняються тим, що група Y являє собою двовалентну циклічну групу, вибрану з фенілу, нафтилу, тієнілу, бензотієнілу, тетрагідронафтилу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, індолілу, дигідроіндолілу, дигідроіндолонілу, хінолінілу, тетрагідрохінолінілу, ізохінолінілу, тетрагідроізохінолінілу, індазолілу, бензimidазолілу, бензфуранілу й бензоксазолілу, при цьому вказані вище циклічні групи можуть бути одно- або багатозаміщені за одним або декількома С-атомами залишком R^{20} , а у випадку фенільної групи можуть бути також однозаміщені нітрогрупою, і/або можуть бути одно- або багатозаміщені за одним або декількома N-атомами залишком R^{21} , й R^1 вказаним у п. 1 чином може бути з'єднаний з Y та/або X може бути з'єднаний з Y, і X, R^1 , R^{20} й R^{21} мають вказані для них у п. 1 або 2 значення.

11. Алкінові сполуки за будь-яким з попередніх пунктів, які відрізняються тим, що група Y являє собою двовалентну циклічну групу, вибрану з





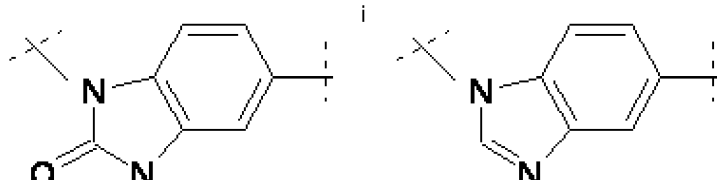
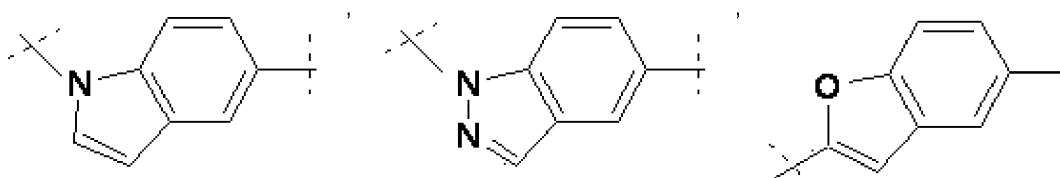
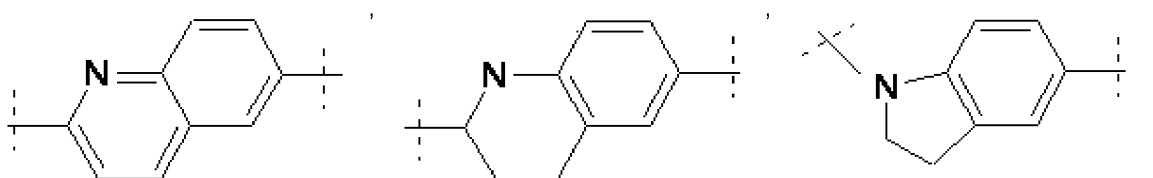
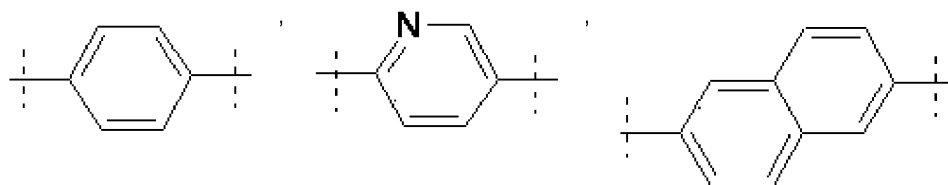
при цьому вказані вище циклічні групи можуть бути одно- або багатозаміщені за одним або декількома С-атомами залишком R^{20} , а у випадку фенільної групи можуть бути також однозаміщені нітрогрупою, і/або одна або декілька груп NH можуть бути заміщені залишком R^{21} , де R^{20} й R^{21} мають вказані для них у п. 1 або 2 значення.

12. Алкінові сполуки за будь-яким з попередніх пунктів, які відрізняються тим, що група А являє собою двовалентну циклічну групу, вибрану з фенілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу й піридазинілу, при цьому вказані вище циклічні групи можуть бути одно- або багатозаміщені за одним або декількома С-атомами залишком R^{20} , а у випадку фенільного кільця можуть бути також однозаміщені нітрогрупою, і/або одна або декілька груп NH можуть бути заміщені залишком R^{21} , де R^{20} й R^{21} мають вказані для них у п. 1 або 2 значення.

13. Алкінові сполуки за будь-яким з попередніх пунктів, які відрізняються тим, що значення групи В вибрані з першої групи, яка включає феніл, тієніл і фураніл, або з другої групи, яка включає C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкеніл, C_{1-6} алкініл, C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-3} алкіл, C_{3-7} циклоалкеніл- C_{1-3} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-3} алкеніл й

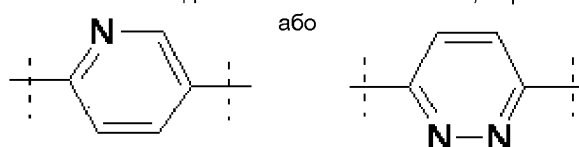
C₃-C₇циклоалкіл-C₁-C₃алкініл, де один або декілька С-атомів можуть бути одно- або багатозаміщені фтором, при цьому вказані вище циклічні групи можуть бути одно- або багатозаміщені за одним або декількома С-атомами залишком R²⁰, а у випадку фенільної групи можуть бути також однозаміщені нітрогрупою, де R²⁰ має вказані для нього в п. 1 або 2 значення.

14. Алкінові сполуки за будь-яким з попередніх пунктів, які відрізняються тим, що Y має вказане для нього в п. 11 значення, переважно являє собою групу, вибрану з



і/або

A має вказане для нього в п. 12 значення, переважно являє собою групу



і/або

B має вказане для нього в п. 13 значення, переважно являє собою феніл, при цьому A, B та/або Y можуть бути одно- або двозаміщені, а B може бути також тризаміщений, за одним або декількома С-атомами залишком R²⁰, а у випадку фенільного кільця можуть бути також однозаміщені нітрогрупою, і група -NH- може бути заміщена залишком R²¹, де R²⁰ й R²¹ мають вказані для них у п. 1 або 2 значення.

15. Алкінові сполуки за п. 1 або 2, які відрізняються тим, що A, B й Y незалежно один від одного мають вказані для них у п. 14 значення, R¹, R² й X мають вказані для них у пп. 3, 4 та/або 6, насамперед у пп. 3, 5 й 7, значення, а W й Z незалежно один від одного мають вказані для них у п. 8, насамперед у п. 9, значення.

16. Алкінові сполуки за будь-яким з попередніх пунктів, які відрізняються тим, що R²⁰ означає F, Cl, Br, I, OH, ціаногрупу, метил, диформетил, триформетил, етил, н-пропіл, ізопропіл, метоксигрупу, диформетоксигрупу, триформетоксигрупу, етоксигрупу, н-пропоксигрупу або ізопропоксигрупу, при цьому багаторазово присутні замісники R²⁰ можуть мати ідентичні або різні значення.

17. Алкінові сполуки за п. 1, вибрані із групи сполук, яка включає:

- (1) 5-(4-хлорфеніл)-2-[5-(2-піролідин-1-ілетокси)пірид-2-ілетиніл]піридин,
- (2) [(R)-1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]феноксі}етил)піролідин-2-іл]метанол,
- (3) 5-(4-хлорфеніл)-2-[2-(4-метилпіперидин-1-ілметил)бензофуран-5-ілетиніл]піридин,
- (4) 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-1-(2-піролідин-1-ілетил)-1,3-дигідробензимидазол-2-он,
- (5) [1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]феноксі}етил)піперидин-4-іл]метанол,
- (6) 1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфеноксі}етил)піперидин-3-ол,
- (7) N-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]феніл}-2-піролідин-1-ілпропіонамід,
- (8) 1-{3-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл]проп-2-ініл}-5-піролідин-1-ілметил-1H-індол,
- (9) 2-[4-(4-азетидин-1-ілметилфеніл)бут-1-ініл]-5-(4-хлорфеніл)піридин,

- (10) 5-(4-хлорфеніл)-2-[4-(4-піперидин-1-ілметилфеніл)бут-1-иніл]піридин,
(11) 5-(4-бромфеніл)-2-[4-(4-піролідин-1-ілметилфеніл)бут-1-иніл]піридин,
(12) 2-[4-(4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл]бут-3-иніл)бензил]метиламіно]етанол,
(13) 5-(4-хлорфеніл)-2-[4-(4-((S)-2-метоксиметилпіролідин-1-ілметил)феніл)бут-1-иніл]піридин,
(14) 5-(4-хлорфеніл)-2-[4-[2-(4-пропілпіперидин-1-іл)етокси]фенілетиніл]піридин,
(15) 5'-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-3-піролідин-1-іл-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл,
(16) (5-(4-хлорфеніл)-2-[4-(4-(2-метилпіролідин-1-ілметил)феніл)бут-1-иніл]піридин,
(17) 3-(4-хлорфеніл)-6-[4-(4-піролідин-1-ілметилфеніл)бут-1-иніл]піридазин,
(18) 5-(4-хлорфеніл)-2-[4-(4-піролідин-1-ілметилфеніл)бут-1-иніл]піридин,
(19) 5-(4-хлорфеніл)-2-[4-[2-(2,6-диметилпіперидин-1-іл)етокси]-3-метилфенілетиніл]піридин,
(20) метиловий ефір 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-(2-піролідин-1-ілетокси)бензойної кислоти,
(21) 5-(4-хлорфеніл)-2-[3-метил-4-(2-піперидин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин,
(22) 5-(4-хлорфеніл)-2-[3-метил-4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин,
(23) 5-(4-хлорфеніл)-2-[4-[4-(4-метилпіперидин-1-ілметил)феніл]бут-1-иніл]піридин,
(24) 1-(2-[4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфеноксі]етил)піперидин-4-ол,
(25) 5-(4-хлорфеніл)-2-[3-метил-4-[2-(2-піролідин-1-ілметилпіперидин-1-іл)етокси]фенілетиніл]піридин,
(26) {5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]піридин-2-іл}-(2-піперидин-1-ілетил)амін,
(27) 4-(4-[4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл]бут-3-иніл)бензил)морфолін,
(28) (4-[4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл]бут-3-иніл)бензил)метилпіперидин-4-іламін,
(29) 5-(4-хлорфеніл)-2-[3-(4-піролідин-1-ілметилфенокси)проп-1-иніл]піридин,
(30) 6-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-піролідин-1-ілметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін,
(31) (1-{5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]піридин-2-іл}піролідин-3-іл)диметиламін,
(32) [(S)-1-(2-[4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфеноксі]етил)піролідин-2-іл]метанол,
(33) 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-(2-піролідин-1-ілетокси)феніламін,
(34) {5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]піридин-2-іл}-(2-піролідин-1-ілпропіл)амін,
(35) 1-(4-[4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл]бут-3-иніл)бензил)піролідин-3-іламін,
(36) 2-[3-бром-4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]-5-(4-хлорфеніл)піридин,
(37) 1-(2-[4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфеноксі]етил)азепан,
(38) 5-(4-хлорфеніл)-2-(6-піролідин-1-ілметилнафталін-2-ілетиніл)піридин,
(39) 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-N-метил-2-(2-піролідин-1-ілетокси)бензамід,
(40) (2-[4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфеноксі]етил)циклопропілметилпропіламін,
(41) 1-(2-[4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]феноксі]етил)-4-метилпіперидин-4-ол,
(42) 5-(4-хлорфеніл)-2-[3-метил-4-[2-(4-метилпіперидин-1-іл)етокси]фенілетиніл]піридин,
(43) 5-(4-хлорфеніл)-3-фтор-2-[4-[2-(4-метилпіперидин-1-іл)етокси]фенілетиніл]піридин,
(44) 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-1-(2-піролідин-1-ілетил)-1H-індол,
(45) {4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]феніл}-(2-піролідин-1-ілетил)амін,
(46) метиловий ефір
[1-(2-[4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфеноксі]етил)піперидин-4-іл]оцтової кислоти,
(47) {5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]піридин-2-іл}метил-(2-піролідин-1-ілетил)амін,
(48) трет-бутиловий ефір
[1-(2-[4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]феноксі]етил)піролідин-3-іл]карбамінової кислоти,
(49) 5-(4-хлорфеніл)-2-[3-метокси-4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин,
(50) 5-(4-хлорфеніл)-2-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин,
(51) 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-1-(2-піролідин-1-ілетил)-1H-індазол,
(52) 2-[4-(2-азетидин-1-ілетокси)фенілетиніл]-5-(4-хлорфеніл)піридин,
(53) О-метилоксим 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-(2-піролідин-1-ілетокси)бензальдегіду,
(54) 1'-[5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]піридин-2-іл]-[1,3']біпіролідиніл,
(55) (4-[4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл]бут-3-иніл)бензил)метил-(1-метилпіперидин-4-іл)амін,
(56) 5-(4-хлорфеніл)-2-[3-хлор-4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин,
(57) (S)-1-(2-[4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфеноксі]етил)піролідин-3-ол,
(58) [1-(2-[4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфеноксі]етил)піперидин-4-іл]піридин-2-іламін,
(59) 5-(4-бромфеніл)-2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин,
(60) N-[1-(2-[4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]феноксі]етил)піперидин-4-ілметил]-N-метилацетамід,
(61) 5-(2,4-дихлорфеніл)-2-[4-(4-піролідин-1-ілметилфеніл)бут-1-иніл]піридин,
(62) 5-(4-хлорфеніл)-2-[4-[2-(4-етилпіперидин-1-іл)етокси]фенілетиніл]піридин,
(63) [1-(2-[4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфеноксі]етил)піперидин-4-іл]метанол,
(64) 5-(4-хлорфеніл)-2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин,
(65) 5-(4-хлорфеніл)-2-[4-[2-(3,6-дигідро-2H-піридин-1-іл)етокси]фенілетиніл]піридин,
(66) 5-(4-хлорфеніл)-2-[4-[2-(2-метилпіролідин-1-іл)етокси]фенілетиніл]піридин,
(67) (4-[4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл]бут-3-иніл)бензил)циклопропілметиламін,
(68) 5-(4-хлорфеніл)-2-[4-[4-(4-піролідин-1-ілпіперидин-1-ілметил)феніл]бут-1-иніл]піридин,
(69) 5-(4-метоксифеніл)-2-[4-(4-піролідин-1-ілметилфеніл)бут-1-иніл]піридин,
(70) 5-(3,4-дифторфеніл)-2-[4-(4-піролідин-1-ілметилфеніл)бут-1-иніл]піридин,
(72) 5-(4-хлорфеніл)-2-[4-(4-((R)-2-метоксиметилпіролідин-1-ілметил)феніл)бут-1-иніл]піридин,
(73) 6-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-піролідин-1-ілметилхінолін,

- (74) 1-(4-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл]бут-3-иніл}бензил)-4-метилпіперазин,
(75) {5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]піридин-2-іл}-(2-піролідин-1-ілетил)амін,
(76) 5-(4-хлорфеніл)-2-(3-метил-4-{2-[4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл]етокси}фенілетиніл)піридин,
(77) 5-(4-хлорфеніл)-2-{4-[2-(3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл)етокси]-3-метилфенілетиніл}піридин,
(78) (R)-1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфеноксі}етил)піролідин-3-ол,
(79) 1-(2-{5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]індол-1-іл}етил)піперидин-4-ол,
(80) 1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]феноксі}етил)піперидин-4-ол,
(81) 1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфеноксі}етил)-4-фенілпіперидин-4-ол,
(82) 1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]феноксі}етил)-[4,4']біпіперидиніл,
(83) 5-(4-хлорфеніл)-2-[3-етиніл-4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин,
(84) 5-(3,4-дихлорфеніл)-2-[4-(4-піролідин-1-ілметилфеніл)бут-1-иніл]піридин,
(85) 1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфеноксі}етил)-4-метилпіперидин-4-іламін,
(86) оксим5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-(2-піролідин-1-ілетокси)бензальдегіду,
(87) 5-(4-хлорфеніл)-2-{4-[2-(2,6-диметилпіперидин-1-іл)етокси]фенілетиніл}піридин,
(88) 5-(4-хлорфеніл)-2-{4-[2-{4-(1Н-імідазол-4-іл)піперидин-1-іл}етокси]-3-метилфенілетиніл}піридин,
(89) [1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфеноксі}етил)піперидин-2-іл]метанол,
(90) (4-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл]бут-3-иніл}бензил)метилпіридин-2-ілметиламін,
(91) амід1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]феноксі}етил)піперидин-4-карбонової кислоти,
(92) 2-[(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]феноксі}етил)метиламіно]етанол,
(93) 5-(4-хлорфеніл)-2-{4-[2-(4-метилпіперидин-1-іл)етокси]фенілетиніл}піридин,
(94) {2-[1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфеноксі}етил)піперидин-4-іл]етил}діетиламін,
(95) 5-(4-хлорфеніл)-2-{4-[2-(2,4,6-триметилпіперидин-1-іл)етокси]фенілетиніл}піридин,
(96) 5-(4-хлорфеніл)-2-{4-[2-(3,5-диметилпіперидин-1-іл)етокси]-3-метилфенілетиніл}піридин,
(97) цис-2-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]феноксі}етил)декагідроізохінолін,
(98) 6-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфеноксі}етил)-2-метил-2,6-діазаспіро[3.4]октан,
(99) 1-(2-{5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]індол-1-іл}етил)-4-метилпіперидин-4-ол,
(100) [1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфеноксі}етил)піролідин-3-іл]диметиламін,
(101) 5-(4-хлорфеніл)-2-[3-фтор-4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридин,
(102) [1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфеноксі}етил)піперидин-4-іл]циклопентилметиламін,
(103) 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-1-(2-піролідин-1-ілетил)-2,3-дигідро-1Н-індол,
(104) 5-(4-хлорфеніл)-2-{4-[2-(4-піролідин-1-ілпіперидин-1-іл)етокси]фенілетиніл}піридин,
(105) 5-(4-хлорфеніл)-2-{4-[2-(2,5-дигідропірол-1-іл)етокси]фенілетиніл}піридин,
(106) [1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]феноксі}етил)піперидин-4-ілметил]диметиламін,
(107) 1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]феноксі}етил)-4-метилпіперазин,
(108) (4-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл]бут-3-иніл}бензил)піридин-2-ілметиламін,
(109) 1-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфеноксі}етил)спіро[піперидин-4,2'(1Н)-хіназолін]-4'(3'Н)он,
(110) 4-[(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфеноксі}етил)метиламіно]метил}фенол,
(111) 5-(4-хлорфеніл)-2-[4-(3-піперидин-1-ілпіролідин-1-іл)фенілетиніл]піридин,
(112) 5-(4-хлорфеніл)-2-[2-(2-піролідин-1-ілетокси)піридин-5-ілетиніл]піридин,
(113) 3-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфеноксі}етил)-9-метил-3,9-діазаспіро[5.5]ундекан,
(114) (2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-2-метилфеноксі}етил)діізопропіламін,
(115) 5-(4-хлорфеніл)-2-[4-(3-піролідин-1-ілпропіл)фенілетиніл]піридин,
(116) 2-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]феноксі}етил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін,
(117) 3-(4-хлорфеніл)-6-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенілетиніл]піридазин,
(118) (R)-1-(2-{5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]індол-1-іл}етил)піролідин-3-ол,
(119) 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-3-метил-1-(2-піролідин-1-ілетил)-1,3-дигідробензимидазол-2-он,
(120) 5-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-1-(2-піролідин-1-ілетил)-1Н-бензимидазол,
(121) 2-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]-1-метил-5-піролідин-1-ілметил-1Н-бензимидазол,
(122) транс-2-(2-{4-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-ілетиніл]феноксі}етил)декагідроізохінолін, включаючи їх таутомери, їх діастереомери, їх енантіомери, їх суміші і їх солі.

18. Алкінові сполуки за п.1, які відрізняються тим, що знаходяться у вигляді фізіологічно сумісних солей.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 13, 27.08.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.