



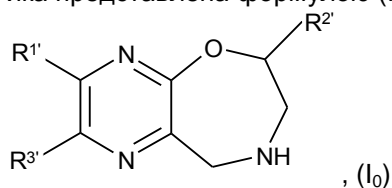
УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **108357** (13) **C2**
(51) МПК (2015.01)**A61P 13/02** (2006.01)**C07D 498/04** (2006.01)**A61P 21/00****A61P 31/00****A61P 15/00****A61P 43/00**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2012 00408	(72) Винахідник(и): Сасакі Шігеказу (JP), Кусумото Томоказу (JP), Номура Ізумі (JP), Маєзакі Хіронобу (JP)
(22) Дата подання заявки: 14.06.2010	(73) Власник(и): ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНІ ЛІМІТЕД, 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045, Japan (JP)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 27.04.2015	(74) Представник: Пахаренко Антоніна Павлівна, реєстр. №4
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 2009-142673	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: EP 2018863 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]), 28.01.2009 WO 2009/063991 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]; MATSUMOTO TAKAHIRO [JP]; KUSUMOTO TOMOKAZU), 22.05.2009 WO 2008/108445 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]; SHIRAI JUNYA [JP]; MATSUMOTO TAKAHIRO [JP]), 12.09.2008 WO 2009/063993 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]; MATSUMOTO TAKAHIRO [JP]; NAGAMIYA HIROYUKI), 22.05.2009
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 15.06.2009	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: JP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.02.2012, Бюл.№ 3	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.04.2015, Бюл.№ 8	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/JP2010/060408, 14.06.2010	

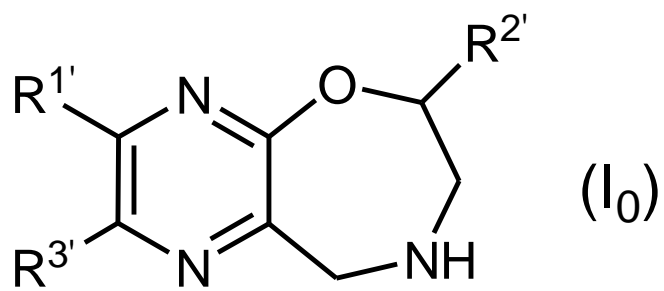
(54) ПОХІДНІ ПІРАЗИНООКСАЗЕПІНУ**(57) Реферат:**

Винахід стосується сполуки, що активує рецептор серотоніну 5-HT_{2C}, корисної для лікування симптому з боку нижніх сечовивідних шляхів, ожиріння і раку, яка представлена формулою (I₀):



UA 108357 C2

де кожен символ є таким, як визначено в описі, або її солі.



Галузь винаходу

Представлений винахід стосується похідного піразинооксазепіну, що має надзвичайну активність по активуванню рецептора серотоніну 5-HT_{2C} і корисного як агент для профілактики або лікування симптому з боку нижніх сечовивідних шляхів, ожиріння і/або випадіння органу і т. і.

i. (Передумови створення винаходу)

Рецептор серотоніну 5-HT_{2C} є одним з рецепторів біологічного трансмітера серотоніну, який в основному зустрічається в центральній нервовій системі і контролює багато фізіологічних функцій *in vivo*. Показовим прикладом є контроль апетиту. Було показано в дослідженні використовуючи гризунів, що стимулювання центрального рецептора серотоніну 5-HT_{2C} зменшує харчову поведінку (апетит), що призводить до зменшення маси тіла. Також повідомлялось, що, і у людей також, введення активатора рецептора серотоніну 5-HT_{2C} пригнічує апетит і зменшує масу тіла (дивись не-патентний документ 1). Крім того, було показано, що в тесті на щурах, використовуючи активатор рецептора серотоніну 5-HT_{2C}, що стимулює центральний рецептор серотоніну 5-HT_{2C} пригнічуючи депресійнозалежну поведінку (дивись не-патентний документ 2), і також повідомлялось про ефективність для багатьох захворювань центральної нервової системи, таких як тривога і т. і. (дивись не-патентний документ 3). Рецептор серотоніну 5-HT_{2C} також сильно експресується в парасимпатетичному ядрі і моторних нейронах в сакральному спинному мозку і вважається агентом контролю периферійних нервових функцій (дивись не-патентний документ 4). Також повідомлялось, що коли активатор рецептора серотоніну 5-HT_{2C} вводиться щурам, викликається ерекція пенісу (дивись не-патентний документ 5) і збільшується уретральний опір (дивись патентний документ 1); всі ці дії пояснюють стимулювання рецептора серотоніну 5-HT_{2C} в сакральному спинному мозку. Для активаторів рецептора серотоніну 5-HT_{2C}, можливо багато клінічних застосувань, де особливо очікувані лікарські засоби для лікування ожиріння, антидепресанти, антитривожні лікарські засоби, терапевтичні лікарські засоби для лікування еректильної дисфункції у чоловіків і терапевтичні лікарські засоби для лікування стресового нетримання сечі і т. і.

Крім того, активатор рецептора серотоніну 5-HT_{2C} корисний як лікарський засіб для профілактики або лікування захворювання викликаного випадінням органу з нормального положення внаслідок слабкості м'язів тазового дна, наприклад, випадіння органу (наприклад, тазове випадіння органу, генітальне випадіння, маткове випадіння, випадіння міхура, випадіння нирки, уретральне випадіння, уретральна гіперрухливість, грижа, ректоцеле, цистоцеле, розрив сухожильного центру проміжності, грижа тазового дна і т. і.) (дивись, наприклад, патентний документ 2).

"Тазове випадіння органу" є захворюванням, при якому передня стінка вагіни, задня стінка вагіни, матка, вагінальний залишок після гістеректомії або опускання сечового міхура і випячування назовні вагінального отвору, і крім того, ректальне випадіння характеризується симптомом опущення і протрузії з анальної області прямої кишки. Крім того, цистозеле і ентероцеле є захворюваннями, при яких сечовий міхур і тонка кишка опускаються і висовуються назовні вагінального отвору (дивись, наприклад, не-патентний документ 6 і не-патентний документ 7). Такі опускання стають помітними, коли короткочасно піднімається абдомінальний тиск, як наслідок деформації або перенесення важкої ваги і т. і. Ці захворювання широко розповсюджені у жінок, пологи, старіння і ожиріння є відомими факторами ризику, і одним з припущень, що ж обумовлює ці захворювання, є слабкість м'язів тазового дна, фасцій і перівісцеральної з'єднувальної тканини, що підтримує тазові органи, включаючи міхур і т.і... М'язи тазового дна є м'язами скелету, що з'єднані з тазом утворюючи гамак, постійно підтримуючи деяку форму і підтримуючи органи в тазі від опускання. При тазовому випадіння органу, ректальному випадіння, цистозеле і ентероцеле, навантаження на орган стає нестерпним оскільки ослаблені ці м'язи стінок тазу, що призводить до опускання тазових органів і прямої кишки (дивись, наприклад, не-патентний документ 6 і не-патентний документ 7); вважають, що коли сильно підвищується абдомінальний тиск, збільшення тиску стає нестерпним і протрузії стають більш помітними. З іншого боку, повідомлялось, що коли підвищується абдомінальний тиск, сечовий міхур стискається, рефлекс через сечовий міхур – спинний мозок – м'язи стінок тазу і уретри викликає скорочення м'язів стінок тазу і уретрального сфінктера, що збільшує уретральний внутрішній тиск, таким чином перешкоджаючи нетриманню сечі (дивись, наприклад, не-патентний документ 8). Аналогічно, при підвищенні абдомінального тиску, м'язи стінок тазу рефлексивно скорочуються перешкоджаючи не тільки нетриманню сечі, але також опусканню органів тазу, включаючи міхур, тонку кишку (дивись, наприклад, патентний документ 2). Коли маєється захворювання в цьому рефлексорному шляху або м'язах стінок таза, не можна отримати достатнє скорочення м'язів стінок таза і запобігти опусканню

органів, включаючи міхур, тонка кишка стає неадекватною. Випадіння органу є захворюванням, де органи стінок таза (сечовивідні шляхи, міхур, матка, тонка кишка, пряма кишка і т. і.) і т. і. випинаються з вагінального отвору або ректального отвору назовні внаслідок недостатньої сили стискання м'язів стінок таза. Випадіння органу включає ректальне випадіння, маткове випадіння, уретральне випадіння, цистозеле, ентероцеле і т. і., в залежності від виду органу, що випадає.

Відома конденсована гетероциклічна сполука, що активує рецептор серотоніну 5-HT_{2C} (дивись, наприклад, патентні документи 3 і 4). Крім того, відомо, що сполуки, які зв'язують рецептор серотоніну 5-HT_{2C} корисні при лікуванні стресового нетримання сечі і т. і. (наприклад, дивись патентні документи 5-9).

Однак, також відомі конденсовані гетероциклічні сполуки, такі як бензодіазепіни, піридооксазепіни і т. і. (дивись, наприклад, патентні документи 10 і 11).

[Галузь техніки]

[патентні документи]

патентний документ 1: WO04/096196

патентний документ 2: WO07/132841

патентний документ 3: WO02/040457

патентний документ 4: WO08/108445

патентний документ 5: WO02/083863

патентний документ 6: WO03/097636

патентний документ 7: WO04/000829

патентний документ 8: WO04/000830

патентний документ 9: WO02/008178

патентний документ 10: WO04/067008

патентний документ 11: JP-A-2006-056881

[не-патентні документи]

не-патентний документ 1: Expert Opinion on Investigational Drugs, 2006, vol. 15, p. 257-266

не-патентний документ 2: J. Pharmacol. Exp. Ther., 1998, vol. 286, p. 913-924

не-патентний документ 3: Pharmacology Biochemistry Behavior, 2002, vol. 71, p. 533-554

не-патентний документ 4: Neuroscience, 1999, vol. 92, p. 1523-1537

не-патентний документ 5: Eur. J. Pharmacol., 2004, vol. 483, p. 37-43

не-патентний документ 6: Lancet, 2007, vol. 369, p. 1027-38

не-патентний документ 7: European Urology, 2007, vol. 51, p. 884-886

не-патентний документ 8: American Journal of Physiology Renal Physiology, 2004, vol. 287, p.

F434-441.

Опис винаходу

Проблеми, що вирішуються винаходом

Існує потреба в створенні сполуки, що має здатність активувати рецептор серотоніну 5-HT_{2C}, яка є корисною як агент для профілактики або лікування симптому з боку нижнього сечовивідного тракту, ожиріння і/або випадіння органу і т. і., і має надзвичайні властивості з огляду на селективність до рецептора, ефективність, тривалості дії, специфічності, низької токсичності і т. і.

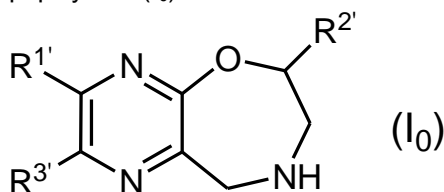
Представлений винахід покликаний забезпечити похідне піразинооксазепіну, що має активувальну дію щодо рецептора серотоніну 5-HT_{2C} і т. і., яке має хімічну структуру відмінну від структури відомих сполук (включаючи згадані вище сполуки), і агент, що містить похідне піразинооксазепіну для профілактики або лікування захворювань, таких як симптом з боку нижнього сечовивідного тракту, ожиріння і/або випадіння органу і т. і.

Засоби вирішення проблем

Винахідники провели інтенсивні дослідження для вирішення згаданих вище проблем і знайшли, що сполука представлена наступною формулою (I₀) або її сіль має надзвичайну активність по активуванню рецептора серотоніну 5-HT_{2C}, і провели наступні дослідження, які привели до створення представленого винаходу.

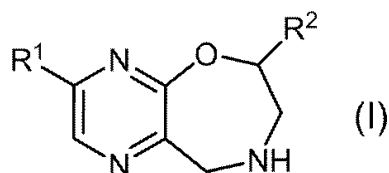
Відповідно, представлений винахід стосується

[1] сполуки представленої формулою (I₀)



де
R¹, є

- (1) морфолініл, необов'язково заміщений C₁₋₆ алкілом(ами),
(2) піперидил, необов'язково заміщений C₁₋₆ алкілом(ами),
5 (3) піролідиніл, необов'язково заміщений C₁₋₆ алкілом(ами) необов'язково заміщеною C₁₋₆ алкоксигрупою(ами),
(4) піроліл, необов'язково заміщений C₁₋₆ алкілом(ами),
(5) імідазоліл, необов'язково заміщений C₁₋₆ алкілом(ами),
(6) аміногрупа, необов'язково заміщена 1 або 2 замісниками, що вибирають з
10 (а) C₁₋₆ алкілу, необов'язково заміщеного замісником(ами), що вибирають з C₃₋₆ циклоалкілу і фенілу, і
(b) C₃₋₆ циклоалкілу,
(7) C₁₋₆ алкілсульфаніл,
(8) C₁₋₆ алкоксигрупа, необов'язково заміщена C₃₋₆ циклоалкілом(ами),
15 (9) C₃₋₆ циклоалкіл, або
(10) C₃₋₆ циклоалкеніл;
R² є атом водню або C₁₋₆ алкіл, необов'язково заміщений C₁₋₆ алкоксигрупою(ами); і
R³ є атом водню, атом галогену або C₁₋₆ алкіл,
або її солі [тут далі іноді згадується як сполука (I₀)];
20 [2] сполуки згаданої вище в [1], де R¹ є
(1) морфолініл, необов'язково заміщений C₁₋₆ алкілом(ами),
(2) піперидил, заміщений C₁₋₆ алкілом(ами),
(3) піролідиніл, заміщений C₁₋₆ алкілом(ами) необов'язково заміщений C₁₋₆ алкоксигрупою(ами),
25 (4) піроліл, заміщений C₁₋₆ алкілом(ами),
(5) імідазоліл, заміщений C₁₋₆ алкілом(ами),
(6) аміногрупа, необов'язково заміщена 1 або 2 замісниками, що вибирають з
(а) C₁₋₆ алкілу, необов'язково заміщеного замісником(ами), що вибирають з C₃₋₆ циклоалкілу і фенілу, і
30 (b) C₃₋₆ циклоалкілу,
(7) C₁₋₆ алкілсульфаніл,
(8) C₁₋₆ алкоксигрупа, необов'язково заміщена C₃₋₆ циклоалкілом(ами),
(9) C₃₋₆ циклоалкіл, або
(10) C₃₋₆ циклоалкеніл;
35 [3] сполуки представленої формулою (I)



де

- 40 R¹ є морфоліно, необов'язково заміщений C₁₋₆ алкілом(ами), ди(C₁₋₆ алкіл)аміно, C₁₋₆ алкокси, необов'язково заміщена C₃₋₆ циклоалкілом(ами), C₃₋₆ циклоалкіл або C₃₋₆ циклоалкеніл;
і
R² є атом водню або C₁₋₆ алкіл,
або її солі [тут далі іноді згадується як сполука (I)];
[4] сполуки згаданої вище в [3], де R¹ є морфоліно, необов'язково заміщений C₁₋₆
45 алкілом(ами), ди(C₁₋₆ алкіл)аміно, C₁₋₆ алкокси або C₃₋₆ циклоалкілом,
або її солі;
[5] сполуки згаданої вище в [3], де R¹ є морфоліно, необов'язково заміщений замісником(ами), що вибирають з метилу і етилу, N-метил-N-(1-метилетил)аміно, ізопропокси або циклопропілу; і
50 R² є атом водню або метил,
або її солі;
[6] 3-(1-метилетокси)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну або його солі;
[7] 3-(3-метилморфолін-4-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну або його солі;
[8] 6-метил-3-(морфолін-4-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну або його солі;
55 [9] 6-метил-3-(3-метилморфолін-4-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну або його солі;

[10] N-метил-N-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-аміну або його солі;

[11] 3-(3-етилморфолін-4-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну або його солі;

[12] 3-циклопропіл-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну або його солі;

5 [13] 3-(2-метилпіперидин-1-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну або його солі;

[14] 3-(2-метилпіролідин-1-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну або його солі;

[15] пролікарської форми сполуки за будь-яким згаданим вище в [1] - [14] або її солі;

[16] медикаменту, що містить сполуку за будь-яким згаданим вище в [1] - [14], або її сіль, або її пролікарську форму;

10 [17] медикаменту за згаданим вище в [16], який є активатором рецептора серотоніну 5-HT_{2C};

[18] медикаменту за згаданим вище в [16], який є лікарським засобом для профілактики або лікування симптому з боку нижніх сечовивідних шляхів, ожиріння і/або випадіння органу;

[19] способу профілактики або лікування симптому з боку нижніх сечовивідних шляхів, ожиріння і/або випадіння органу у ссавця, що включає введення ссавцю ефективної кількості сполуки за будь-яким згаданим вище в [1] - [14], або її солі, або її пролікарської форми;

15 [20] застосування сполуки за будь-яким згаданим вище в [1] - [14], або її солі, або її пролікарської форми для одержання лікарського засобу для профілактики або лікування симптому з боку нижніх сечовивідних шляхів, ожиріння і/або випадіння органу;

і т. і.

20 Дія винаходу

Оскільки сполука (I₀) або її пролікарська форма має надзвичайну активність по активації рецептора серотоніну 5-HT_{2C}, вона є корисною як безпечний лікарський засіб для профілактики або лікування будь-якого серотоніну 5-HT_{2C}-пов'язаного захворювання, наприклад, симптому з боку нижнього сечовивідного тракту, ожиріння і/або випадіння органу і т. і.

25 [Засоби здійснення винаходу]

Визначення кожного символу у формулі (I₀) приведено детально далі.

"C₁₋₆ алкіл" в представленому винаході означає, якщо не вказано інше, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, ізопентил, неопентил, 1-етилпропіл, гексил, ізогексил, 1,1-диметилбутіл, 2,2-диметилбутіл, 3,3-диметилбутіл, 2-етилбутіл і т. і.

30 "C₁₋₆ алкоксигрупа" в представленому винаході означає, якщо не вказано інше, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентилокси, ізопентилокси, неопентилокси, 1-етилпропілокси, гексилокси, ізогексилокси, 1,1-диметилбутилокси, 2,2-диметилбутилокси, 3,3-диметилбутилокси, 2-етилбутилокси і т. і.

35 "C₃₋₆ циклоалкіл" в представленому винаході означає, якщо не вказано інше, циклопропіл, циклобутіл, циклопентил, циклогексил і т. і.

"Морфолініл" "морфолінілу, необов'язково заміщеного C₁₋₆ алкілом(ами)" для R¹ може бути заміщений будь-якою кількістю замісників, що вибирають із згаданого вище "C₁₋₆ алкілу". Кількість "C₁₋₆ алкілів" не обмежується доки можливе заміщення, і є переважно 1-3 (більш переважно 1 або 2, особливо переважно 1). Коли присутні два або більше "C₁₋₆ алкілів", вони

40 можуть бути однаковими або різними.

Як "морфолініл, необов'язково заміщений C₁₋₆ алкілом(ами)" переважним є морфолініл, необов'язково заміщений 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1) C₁₋₆ алкілами, більш переважним є морфолініл (переважно, морфоліно) необов'язково заміщений 1 або 2 (переважно 1) C₁₋₄ алкілами (переважно, метилом, етилом), і переважними є морфоліно, метилморфоліно переважно, 3-метилморфоліно) і етилморфоліно (переважно, 3-етилморфоліно).

В інших втіленнях, як "морфолініл, необов'язково заміщений C₁₋₆ алкілом(ами)", переважним є морфоліно, необов'язково заміщений C₁₋₆ алкілом(ами).

50 "Піперидил" "піперидилу, необов'язково заміщеного C₁₋₆ алкілом(ами)" для R¹ може бути заміщений будь-якою кількістю замісників, що вибирають із згаданого вище "C₁₋₆ алкілу". Кількість "C₁₋₆ алкілів" не обмежується доки можливе заміщення і є переважно 1-3 (більш переважно 1 або 2, особливо переважно 1). Коли присутні два або більше "C₁₋₆ алкілів", вони можуть бути однаковими або різними.

55 Як "піперидил, необов'язково заміщений C₁₋₆ алкілом(ами)", переважним є піперидил, необов'язково заміщений 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1) C₁₋₆ алкілами, більш переважним є піперидил (переважно, піперидино) необов'язково заміщений 1 або 2 (переважно 1) C₁₋₄ алкілами (переважно, метилами), і ще більш переважним є метилпіперидино (переважно, 2-метилпіперидино).

60 В інших втіленнях, як "піперидил, необов'язково заміщений C₁₋₆ алкілом(ами)", переважним є піперидил заміщений C₁₋₆ алкілом(ами), більш переважним є піперидил заміщений 1-3

(переважно 1 або 2, більш переважно 1) C_{1-6} алкілами, і більш переважним є піперидил (переважно, піперидино) заміщений 1 або 2 (переважно 1) C_{1-4} алкілами (переважно, метилами).

"Піролідиніл" "піролідинілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілом(ами) необов'язково заміщеного C_{1-6} алкоксигрупою(ами)" для R^1 може бути заміщений будь-якою кількістю замісників, що вибирають з " C_{1-6} алкілу(ів) необов'язково заміщеного C_{1-6} алкоксигрупою(ами)". Тут, " C_{1-6} алкіл(и) необов'язково заміщений C_{1-6} алкоксигрупою(ами)" є згаданим вище " C_{1-6} алкілом" необов'язково заміщеним будь-якою кількістю (переважно, 1-3, більш переважно 1 або 2, більш переважно 1) замісників, що вибирають із згаданої вище " C_{1-6} алкоксигрупи". Коли присутні дві або більше " C_{1-6} алкоксигруп", вони можуть бути однаковими або різними.

Кількість " C_{1-6} алкілу(ів) необов'язково заміщеного C_{1-6} алкоксигрупою(ами)", що може мати "піролідиніл", не обмежується доки можливе заміщення, і є переважно 1-3 (більш переважно 1 або 2, особливо переважно 1). Коли присутні дві або більше " C_{1-6} алкілів необов'язково заміщених C_{1-6} алкоксигрупою(ами)", вони можуть бути однаковими або різними.

Як "піролідиніл, необов'язково заміщений C_{1-6} алкілом(ами) необов'язково заміщеним C_{1-6} алкоксигрупою(ами)", переважним є піролідиніл, необов'язково заміщений 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1) " C_{1-6} алкілами необов'язково заміщеними 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1) C_{1-6} алкоксигрупами", більш переважним є піролідиніл (переважно, 1-піролідиніл) необов'язково заміщений 1 або 2 (переважно 1) " C_{1-4} алкілами (переважно, метилами) необов'язково заміщеними 1 або 2 (переважно 1) C_{1-4} алкоксигрупами (переважно, метокси)", і переважними є метилпіролідиніл (переважно, 2-метилпіролідин-1-іл) і (метоксиметил)піролідиніл (переважно, 2-(метоксиметил)піролідин-1-іл).

В іншому втіленні, як "піролідиніл, необов'язково заміщений C_{1-6} алкілом(ами) необов'язково заміщеним C_{1-6} алкоксигрупою(ами)", переважним є піролідиніл, заміщений C_{1-6} алкілом(ами) необов'язково заміщеним C_{1-6} алкоксигрупою(ами), більш переважним є піролідиніл заміщений 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1) " C_{1-6} алкілами необов'язково заміщеними 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1) C_{1-6} алкоксигрупами", і більш переважним є піролідиніл (переважно, 1-піролідиніл) заміщений 1 або 2 (переважно 1) " C_{1-4} алкілами (переважно, метилами) необов'язково заміщеними 1 або 2 (переважно 1) C_{1-4} алкоксигрупами (переважно, метокси)".

"Піроліл" "піролілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілом(ами)" для R^1 може бути заміщений будь-якою кількістю замісників, що вибирають із згаданого вище " C_{1-6} алкілу". Кількість " C_{1-6} алкілів" не обмежується доки можливе заміщення, і є переважно 1-3 (більш переважно 1 або 2). Коли присутні два або більше " C_{1-6} алкілів", вони можуть бути однаковими або різними.

Як "піроліл, необов'язково заміщений C_{1-6} алкілом(ами)", переважним є піроліл, необов'язково заміщений 1-3 (переважно 1 або 2) C_{1-6} алкілами, більш переважним є піроліл (переважно, 1-піроліл) необов'язково заміщений 1 або 2 C_{1-4} алкілами (переважно, метилами), і більш переважним є диметилпіроліл (переважно, 2,5-диметилпірол-1-іл).

В інших втіленнях, як "піроліл, необов'язково заміщений C_{1-6} алкілом(ами)", переважним є піроліл, заміщений C_{1-6} алкілом(ами), більш переважним є піроліл заміщений 1-3 (переважно 1 або 2) C_{1-6} алкілами і ще більш переважним є піроліл (переважно, 1-піроліл) заміщений 1 або 2 C_{1-4} алкілами (переважно, метилами).

"Імідазоліл" "імідазолілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілом(ами)" для R^1 може бути заміщений будь-якою кількістю замісників, що вибирають із згаданого вище " C_{1-6} алкілу". Кількість " C_{1-6} алкілів" не обмежується доки можливе заміщення, і є переважно 1-3 (більш переважно 1 або 2, особливо переважно 1). Коли присутні два або більше " C_{1-6} алкілів", вони можуть бути однаковими або різними.

Як "імідазоліл, необов'язково заміщений C_{1-6} алкілом(ами)", переважним є імідазоліл, необов'язково заміщений 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1) C_{1-6} алкілами, більш переважним є імідазоліл (переважно, 1-імідазоліл) необов'язково заміщений 1 або 2 (переважно 1) C_{1-4} алкілами (переважно, метилами) і ще більш переважним є метилімідазоліл (переважно, 2-метилімідазол-1-іл).

В іншому втіленні, як "імідазоліл, необов'язково заміщений C_{1-6} алкілом(ами)", переважним є імідазоліл заміщений C_{1-6} алкілом(ами), більш переважним є імідазоліл заміщений 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1) C_{1-6} алкілами, і більш переважним є імідазоліл (переважно, 1-імідазоліл) заміщений 1 або 2 (переважно 1) C_{1-4} алкілами (переважно, метилами).

"Аміногрупа" "аміногрупи, необов'язково заміщеної 1 або 2 замісниками, що вибирають з (а) C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного замісником(ами), що вибирають з C_{3-6} циклоалкілу і фенілу, і (б) C_{3-6} циклоалкілу" для R^1 може бути заміщеною 1 або 2 замісниками, що вибирають

з (а) згаданого вище " C_{1-6} алкілу" необов'язково заміщеного будь-якою кількістю (переважно, 1-3, більш переважно 1 або 2, більш переважно 1) замісників, що вибирають із згаданого вище " C_{3-6} циклоалкілу" і фенілу, і (b) згаданого вище " C_{3-6} циклоалкілу". Коли присутні два замісники, вони можуть бути однаковими або різними.

5 Як "аміногрупа, необов'язково заміщена 1 або 2 замісниками, що вибирають з (а) C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного замісником(ами), що вибирають з C_{3-6} циклоалкілу і фенілу, і (b) C_{3-6} циклоалкілу", переважною є аміногрупа, необов'язково заміщена 1 або 2 замісниками, що вибирають з (а) C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1) замісниками, що вибирають з C_{3-6} циклоалкілу і фенілу, і (b) C_{3-6} циклоалкілу, більш
10 переважною є аміногрупа, необов'язково заміщена 1 або 2 замісниками, що вибирають з (а) C_{1-4} алкілу (переважно, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, втор-бутилу) необов'язково заміщеного 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1) замісниками, що вибирають з C_{3-6} циклоалкілу (переважно, циклопропілу) і фенілу, і (b) C_{3-6} циклоалкілу (переважно, циклобутилу) і переважною є аміногрупа, N-(1-метилетил)аміногрупа, N-метил-N-пропіламіногрупа, N-метил-N-(1-метилетил)аміногрупа, N-метил-N-(1-метилпропіл)аміногрупа, N-етил-N-(1-метилетил)аміногрупа, N-циклопропілметил-N-метиламіногрупа, N-(1-метилетил)-N-(фенілметил)аміногрупа і N-циклобутил-N-метиламіногрупа.

В іншому втіленні, як "аміногрупа, необов'язково заміщена 1 або 2 замісниками, що вибирають з (а) C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного замісником(ами), що вибирають з C_{3-6} циклоалкілу і фенілу, і (b) C_{3-6} циклоалкілу", переважною є "ди(C_{1-6} алкіл)аміногрупа".

Прикладами " C_{1-6} алкілсульфанілу" для R^1 є метилсульфаніл, етилсульфаніл, пропілсульфаніл, ізопропілсульфаніл, бутилсульфаніл, ізобутилсульфаніл, втор-бутилсульфаніл, трет-бутилсульфаніл, пентилсульфаніл, ізопентилсульфаніл, неопентилсульфаніл, 1-етилпропілсульфаніл, гексилсульфаніл, ізогексилсульфаніл, 1,1-
25 диметилбутилсульфаніл, 2,2-диметилбутилсульфаніл, 3,3-диметилбутилсульфаніл, 2-етилбутилсульфаніл і т. і.

Як " C_{1-6} алкілсульфаніл", переважним є C_{1-4} алкілсульфаніл і більш переважним є ізопропілсульфаніл.

" C_{1-6} алкоксигрупа" " C_{1-6} алкоксигрупи, необов'язково заміщеної C_{3-6} циклоалкілом(ами)" для R^1 може бути заміщеною будь-якою кількістю замісників, що вибирають із згаданого вище " C_{3-6} циклоалкілу". Кількість " C_{3-6} циклоалкілів" не обмежується доки можливе заміщення і є переважно 1-3 (більш переважно 1 або 2, особливо переважно 1). Коли присутні два або більше " C_{3-6} циклоалкілів", вони можуть бути однаковими або різними.

Як " C_{1-6} алкоксигрупа, необов'язково заміщена C_{3-6} циклоалкілом(ами)", переважною є C_{1-6} алкоксигрупа необов'язково заміщена 1-3 (більш переважно 1 або 2, особливо переважно 1) C_{3-6} циклоалкілами, більш переважним є C_{1-4} алкоксигрупа (переважно, етоксигрупа, ізопропоксигрупа) необов'язково заміщена 1 або 2 (переважно 1) C_{3-6} циклоалкілами (переважно, циклопропілами) і переважною є циклопропілетоксигрупа (переважно, 1-циклопропілетоксигрупа) і ізопропоксигрупа.

40 Як " C_{3-6} циклоалкіл" для R^1 , переважними є циклопропіл і циклопентил.

Прикладами " C_{3-6} циклоалкенілу" для R^1 є циклопропеніл (наприклад, 1-циклопропен-1-іл, 2-циклопропен-1-іл), циклобутеніл (наприклад, 1-циклобутен-1-іл, 2-циклобутен-1-іл), циклопентеніл (наприклад, 1-циклопентен-1-іл, 2-циклопентен-1-іл, 3-циклопентен-1-іл група), циклогексеніл (наприклад, 1-цилогексен-1-іл, 2-цилогексен-1-іл, 3-цилогексен-1-іл) і т. і.

45 Як " C_{3-6} циклоалкеніл", переважним є циклопентеніл і більш переважним є 1-циклопентен-1-іл.

R^1 є переважно

(1) морфолініл, необов'язково заміщений 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1) C_{1-6} алкілами,

50 (2) піперидил, необов'язково заміщений 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1) C_{1-6} алкілами,

(3) піролідініл, необов'язково заміщений 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1) " C_{1-6} алкілами необов'язково заміщеними 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1) C_{1-6} алкоксигрупами",

55 (4) піроліл, необов'язково заміщений 1-3 (переважно 1 або 2) C_{1-6} алкілами,

(5) імідазоліл, необов'язково заміщений 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1) C_{1-6} алкілами,

(6) аміногрупа, необов'язково заміщена 1 або 2 замісниками, що вибирають з

60 (а) C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1) замісниками, що вибирають з C_{3-6} циклоалкілу і фенілу, і

- (b) C₃₋₆ циклоалкілу,
 (7) C₁₋₆ алкілсульфаніл,
 (8) C₁₋₆ алкоксигрупа необов'язково заміщена 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1)
 C₃₋₆ циклоалкілами,
 5 (9) C₃₋₆ циклоалкіл, або
 (10) C₃₋₆ циклоалкеніл,
 більш переважно,
 (1) морфолініл (переважно, морфоліно) необов'язково заміщений 1 або 2 (переважно 1) C₁₋₄
 алкілами (переважно, метилами, етилами),
 10 (2) піперидил (переважно, піперидино) необов'язково заміщений 1 або 2 (переважно 1) C₁₋₄
 алкілами (переважно, метилами),
 (3) піролідиніл (переважно, 1-піролідиніл) необов'язково заміщений 1 або 2 (переважно 1)
 "C₁₋₄ алкілами (переважно, метил) необов'язково заміщений 1 або 2 (переважно 1) C₁₋₄
 алкоксигрупами (переважно, метокси)",
 15 (4) піроліл (переважно, 1-піроліл) необов'язково заміщений 1 або 2 C₁₋₄ алкілами
 (переважно, метилами),
 (5) імідазоліл (переважно, 1-імідазоліл) необов'язково заміщений 1 або 2 (переважно 1) C₁₋₄
 алкілами (переважно, метилами),
 20 (6) аміногрупа, необов'язково заміщена 1 або 2 замісниками, що вибирають з
 (а) C₁₋₄ алкілу (переважно, метил, етил, пропіл, ізопропіл, втор-бутил) необов'язково
 заміщенні 1 або 2 (переважно 1) замісниками, що вибирають з C₃₋₆ циклоалкілу (переважно,
 циклопропілу) і фенілу, і
 (b) C₃₋₆ циклоалкілу (переважно, циклобутилу),
 (7) C₁₋₄ алкілсульфаніл,
 25 (8) C₁₋₄ алкоксигрупа (переважно, етокси, ізопропокси) необов'язково заміщена 1 або 2
 (переважно 1) C₃₋₆ циклоалкілами (переважно, циклопропілами),
 (9) C₃₋₆ циклоалкіл, або
 (10) C₃₋₆ циклоалкеніл,
 більш переважно,
 30 (1) морфоліно, метилморфоліно (переважно, 3-метилморфоліно) або етилморфоліно
 (переважно, 3-етилморфоліно),
 (2) метилпіперидино (переважно, 2-метилпіперидино),
 (3) метилпіролідиніл (переважно, 2-метилпіролідин-1-іл) або (метоксиметил)піролідиніл
 (переважно, 2-(метоксиметил)піролідин-1-іл),
 35 (4) диметилпіроліл (переважно, 2,5-диметилпірол-1-іл),
 (5) метилімідазоліл (переважно, 2-метилімідазол-1-іл),
 (6) аміногрупа, N-(1-метилетил)аміногрупа, N-метил-N-пропіламіногрупа, N-метил-N-(1-
 метилетил)аміногрупа, N-метил-N-(1-метилпропіл)аміногрупа, N-етил-N-(1-
 метилетил)аміногрупа, N-циклопропілметил-N-метиламіногрупа, N-(1-метилетил)-N-
 40 (фенілметил)аміногрупа або N-циклобутил-N-метиламіногрупа,
 (7) ізопропілсульфаніл,
 (8) циклопропілетокси (переважно, 1-циклопропілетокси) або ізопропокси,
 (9) циклопропіл або циклопентил, або
 (10) циклопентеніл (переважно, 1-циклопентен-1-іл).
 45 В іншому втіленні, R¹ є переважно
 (1) морфолініл, необов'язково заміщений C₁₋₆ алкілом(ами),
 (2) піперидил, заміщений C₁₋₆ алкілом(ами),
 (3) піролідиніл, заміщений C₁₋₆ алкілом(ами) необов'язково заміщений C₁₋₆
 алкоксигрупою(ами),
 50 (4) піроліл, заміщений C₁₋₆ алкілом(ами),
 (5) імідазоліл, заміщений C₁₋₆ алкілом(ами),
 (6) аміногрупа, необов'язково заміщена 1 або 2 замісниками, що вибирають з
 (а) C₁₋₆ алкілу, необов'язково заміщеного замісником(ами), що вибирають з C₃₋₆ циклоалкілу і
 фенілу, і
 55 (b) C₃₋₆ циклоалкілу,
 (7) C₁₋₆ алкілсульфаніл,
 (8) C₁₋₆ алкоксигрупа, необов'язково заміщена C₃₋₆ циклоалкілом(ами),
 (9) C₃₋₆ циклоалкіл, або
 (10) C₃₋₆ циклоалкеніл,
 60 більш переважно,

- (1) морфолініл, необов'язково заміщений 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1) C_{1-6} алкілами,
- (2) піперидил заміщений 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1) C_{1-6} алкілами,
- (3) піролідиніл заміщений 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1) " C_{1-6} алкілами
- 5 необов'язково заміщеними 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1) C_{1-6} алкоксигрупами",
- (4) піроліл заміщений 1-3 (переважно 1 або 2) C_{1-6} алкілами,
- (5) імідазоліл заміщений 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1) C_{1-6} алкілами,
- (6) аміногрупа, необов'язково заміщена 1 або 2 замісниками, що вибирають з
- (а) C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1)
- 10 замісниками, що вибирають з C_{3-6} циклоалкілу і фенілу, і
- (b) C_{3-6} циклоалкілу,
- (7) C_{1-6} алкілсульфаніл,
- (8) C_{1-6} алкоксигрупа, необов'язково заміщена 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1)
- C_{3-6} циклоалкілами,
- 15 (9) C_{3-6} циклоалкіл, або
- (10) C_{3-6} циклоалкеніл,
- більш переважно,
- (1) морфолініл, необов'язково заміщений 1 або 2 (переважно 1) C_{1-4} алкілами (переважно, метилами, етилами),
- 20 (2) піперидил (переважно, піперидино) заміщений 1 або 2 (переважно 1) C_{1-4} алкілами (переважно, метилами),
- (3) піролідиніл (переважно, 1-піролідиніл) заміщений 1 або 2 (переважно 1) " C_{1-4} алкілами (переважно, метилами) необов'язково заміщений 1 або 2 (переважно 1) C_{1-4} алкоксигрупами (переважно, метокси)",
- 25 (4) піроліл (переважно, 1-піроліл) заміщений 1 або 2 C_{1-4} алкілами (переважно, метилами),
- (5) імідазоліл (переважно, 1-імідазоліл) заміщений 1 або 2 (переважно 1) C_{1-4} алкілами (переважно, метилами),
- (6) аміногрупа, необов'язково заміщена 1 або 2 замісниками, що вибирають з
- (а) C_{1-4} алкілу (переважно, метил, етил, пропіл, ізопропіл, втор-бутил) необов'язково
- 30 заміщеного 1 або 2 (переважно 1) замісниками, що вибирають з C_{3-6} циклоалкілу (переважно, циклопропілу) і фенілу, і
- (b) C_{3-6} циклоалкілу (переважно, циклобутилу),
- (7) C_{1-4} алкілсульфаніл,
- (8) C_{1-4} алкоксигрупа (переважно, етокси, ізопропокси) необов'язково заміщена 1 або 2
- 35 (переважно 1) C_{3-6} циклоалкілами (переважно, циклопропілами),
- (9) C_{3-6} циклоалкіл, або
- (10) C_{3-6} циклоалкеніл.
- Крім того, в іншому втіленні, $R^{1'}$ є переважно морфоліно, необов'язково заміщений C_{1-6} алкілом(ами), ди(C_{1-6} алкіл)аміно, C_{1-6} алкокси необов'язково заміщений C_{3-6} циклоалкілом(ами),
- 40 C_{3-6} циклоалкіл або C_{3-6} циклоалкеніл.
- " C_{1-6} алкіл" " C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкоксигрупою(ами)" для $R^{2'}$ може бути заміщений будь-якою кількістю замісників, що вибирають із згаданої вище " C_{1-6} алкоксигрупи". Кількість " C_{1-6} алкоксигруп" не обмежується доки можливе заміщення і є переважно 1-3 (більш переважно 1 або 2, особливо переважно 1). Коли присутні дві або більше
- 45 " C_{1-6} алкоксигруп", вони можуть бути однаковими або різними.
- Як " C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений C_{1-6} алкоксигрупою(ами)", переважним є C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1) C_{1-6} алкоксигрупами, більш переважним є C_{1-4} алкіл (переважно, метил) необов'язково заміщений 1 або 2 (переважно 1) C_{1-4} алкоксигрупами (переважно, метокси) і переважними є метил і метоксиметил.
- 50 $R^{2'}$ є переважно водень або C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1) C_{1-6} алкоксигрупами, більш переважно, водень або C_{1-4} алкіл (переважно, метил) необов'язково заміщений 1 або 2 (переважно 1) C_{1-4} алкоксигрупами (переважно, метокси), і більш переважно є атом водню, метил або метоксиметил.
- В іншому втіленні, $R^{2'}$ є переважно водень або C_{1-6} алкіл.
- 55 $R^{3'}$ є переважно водень, атом галогену (переважно, хлор, бром) або C_{1-4} алкіл (переважно, метил), більш переважно водень.
- Як сполука (I_0),
- переважною є сполука, де $R^{1'}$ є
- (1) морфолініл, необов'язково заміщений 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1) C_{1-6}
- 60 алкілами,

- (2) піперидил, необов'язково заміщений 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1) C_{1-6} алкілами,
- (3) піролідиніл, необов'язково заміщений 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1) " C_{1-6} алкілами необов'язково заміщеними 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1) C_{1-6} алкоксигрупами",
- (4) піроліл, необов'язково заміщений 1-3 (переважно 1 або 2) C_{1-6} алкілами,
- (5) імідазоліл, необов'язково заміщений 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1) C_{1-6} алкілами,
- (6) аміногрупа, необов'язково заміщена 1 або 2 замісниками, що вибирають з
- (а) C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1) замісниками, що вибирають з C_{3-6} циклоалкілу і фенілу, і
- (б) C_{3-6} циклоалкілу,
- (7) C_{1-6} алкілсульфаніл,
- (8) C_{1-6} алкоксигрупа необов'язково заміщена 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1) C_{3-6} циклоалкілами,
- (9) C_{3-6} циклоалкіл, або
- (10) C_{3-6} циклоалкеніл {переважно,
- (1) морфолініл (переважно, морфоліно) необов'язково заміщений 1 або 2 (переважно 1) C_{1-4} алкілами (переважно, метилами, етилами),
- (2) піперидил (переважно, піперидино) необов'язково заміщений 1 або 2 (переважно 1) C_{1-4} алкілами (переважно, метилами),
- (3) піролідиніл (переважно, 1-піролідиніл) необов'язково заміщений 1 або 2 (переважно 1) " C_{1-4} алкілами (переважно, метилами) необов'язково заміщений 1 або 2 (переважно 1) C_{1-4} алкоксигрупами (переважно, метокси)",
- (4) піроліл (переважно, 1-піроліл) необов'язково заміщений 1 або 2 C_{1-4} алкілами (переважно, метилами),
- (5) імідазоліл (переважно, 1-імідазоліл) необов'язково заміщений 1 або 2 (переважно 1) C_{1-4} алкілами (переважно, метилами),
- (6) аміногрупа, необов'язково заміщена 1 або 2 замісниками, що вибирають з
- (а) C_{1-4} алкілу (переважно, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, втор-бутилу) необов'язково заміщеного 1 або 2 (переважно 1) замісниками, що вибирають з C_{3-6} циклоалкілу (переважно, циклопропілу) і фенілу, і
- (б) C_{3-6} циклоалкілу (переважно, циклобутилу),
- (7) C_{1-4} алкілсульфаніл,
- (8) C_{1-4} алкоксигрупа (переважно, етокси, ізопропокси група) необов'язково заміщений 1 або 2 (переважно 1) C_{3-6} циклоалкілами (переважно, циклопропіл групами),
- (9) C_{3-6} циклоалкіл, або
- (10) C_{3-6} циклоалкеніл [більш переважно,
- (1) морфоліно, метилморфоліно (переважно, 3-метилморфоліно) або етилморфоліно (переважно, 3-етилморфоліно),
- (2) метилпіперидино (переважно, 2-метилпіперидино),
- (3) метилпіролідиніл (переважно, 2-метилпіролідин-1-іл) або (метоксиметил)піролідиніл (переважно, 2-(метоксиметил)піролідин-1-іл),
- (4) диметилпіроліл (переважно, 2,5-диметилпірол-1-іл),
- (5) метилімідазоліл (переважно, 2-метилімідазол-1-іл),
- (6) аміногрупа, N-(1-метилетил)аміногрупа, N-метил-N-пропіламіногрупа, N-метил-N-(1-метилетил)аміногрупа, N-метил-N-(1-метилпропіл)аміногрупа, N-етил-N-(1-метилетил)аміногрупа, N-циклопропілметил-N-метиламіногрупа, N-(1-метилетил)-N-(фенілметил)аміногрупа або N-циклобутил-N-метиламіногрупа,
- (7) ізопропілсульфаніл,
- (8) циклопропілетокси (переважно, 1-циклопропілетокси) або ізопропоксигрупа,
- (9) циклопропіл або циклопентил, або
- (10) циклопентеніл (переважно, 1-циклопентен-1-іл)],
- R^{21} є атом водню або C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1) C_{1-6} алкоксигрупами {переважно, водень або C_{1-4} алкіл (переважно, метил) необов'язково заміщений 1 або 2 (переважно 1) C_{1-4} алкоксигрупами (переважно, метокси) [більш переважно, водень, метил, метоксиметил]}, і

R^3 є атом водню, атом галогену або C_{1-6} алкіл [переважно, водень, атом галогену (переважно, хлор, бром) або C_{1-4} алкіл (переважно, метил)], або її сіль.

В іншому втіленні, як сполука (I_0),

переважною є сполука, де R^1 є

- 5 (1) морфолініл, необов'язково заміщений C_{1-6} алкілом(ами),
- (2) піперидил, заміщений C_{1-6} алкілом(ами),
- (3) піролідініл, заміщений C_{1-6} алкілом(ами) необов'язково заміщений C_{1-6} алкоксигрупою(ами),
- (4) піроліл, заміщений C_{1-6} алкілом(ами),
- 10 (5) імідазоліл, заміщений C_{1-6} алкілом(ами),
- (6) аміногрупа, необов'язково заміщена 1 або 2 замісниками, що вибирають з
- (а) C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного замісником(ами), що вибирають з C_{3-6} циклоалкілу і фенілу, і
- (b) C_{3-6} циклоалкілу,
- 15 (7) C_{1-6} алкілсульфаніл,
- (8) C_{1-6} алкоксигрупа, необов'язково заміщена C_{3-6} циклоалкілом(ами),
- (9) C_{3-6} циклоалкіл, або
- (10) C_{3-6} циклоалкеніл
- {переважно,
- 20 (1) морфолініл, необов'язково заміщений 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1) C_{1-6} алкілами,
- (2) піперидил заміщений 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1) C_{1-6} алкілами,
- (3) піролідініл заміщений 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1) " C_{1-6} алкілами необов'язково заміщеними 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1) C_{1-6} алкоксигрупами",
- 25 (4) піроліл заміщений 1-3 (переважно 1 або 2) C_{1-6} алкілами,
- (5) імідазоліл заміщений 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1) C_{1-6} алкілами,
- (6) аміногрупа, необов'язково заміщена 1 або 2 замісниками, що вибирають з
- (а) C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1) замісниками, що вибирають з C_{3-6} циклоалкілу і фенілу, і
- (b) C_{3-6} циклоалкілу,
- 30 (7) C_{1-6} алкілсульфаніл,
- (8) C_{1-6} алкоксигрупа необов'язково заміщена 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1) C_{3-6} циклоалкілами,
- (9) C_{3-6} циклоалкіл, або
- 35 (10) C_{3-6} циклоалкеніл
- [більш переважно,
- (1) морфолініл, необов'язково заміщений 1 або 2 (переважно 1) C_{1-4} алкілами (переважно, метилами, етилами),
- (2) піперидил (переважно, піперидино) заміщений 1 або 2 (переважно 1) C_{1-4} алкілами (переважно, метилами),
- 40 (3) піролідініл (переважно, 1-піролідініл) заміщений 1 або 2 (переважно 1) " C_{1-4} алкілами (переважно, метилами) необов'язково заміщеними 1 або 2 (переважно 1) C_{1-4} алкоксигрупами (переважно, метокси)",
- (4) піроліл (переважно, 1-піроліл) заміщений 1 або 2 C_{1-4} алкілами (переважно, метилами),
- 45 (5) імідазоліл (переважно, 1-імідазоліл) заміщений 1 або 2 (переважно 1) C_{1-4} алкілами (переважно, метилами),
- (6) аміногрупа, необов'язково заміщена 1 або 2 замісниками, що вибирають з
- (а) C_{1-4} алкілу (переважно, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, втор-бутилу) необов'язково заміщеного 1 або 2 (переважно 1) замісниками, що вибирають з C_{3-6} циклоалкілу (переважно, циклопропілу) і фенілу, і
- 50 (b) C_{3-6} циклоалкілу (переважно, циклобутилу),
- (7) C_{1-4} алкілсульфаніл,
- (8) C_{1-4} алкоксигрупа (переважно, етокси, ізопропокси) необов'язково заміщений 1 або 2 (переважно 1) C_{3-6} циклоалкілами (переважно, циклопропілами),
- 55 (9) C_{3-6} циклоалкіл, або
- (10) C_{3-6} циклоалкеніл}],
- R^2 є атом водню або C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений 1-3 (переважно 1 або 2, більш переважно 1) C_{1-6} алкоксигрупами {переважно, водень або C_{1-4} алкіл (переважно, метил) необов'язково заміщений 1 або 2 (переважно 1) C_{1-4} алкоксигрупами (переважно, метокси)
- 60 [більш переважно, водень, метил, метоксиметил]}, і

R^3 , є атом водню, атом галогену або C_{1-6} алкіл [переважно, водень, атом галогену (переважно, хлор, бром) або C_{1-4} алкіл (переважно, метил)], або її сіль.

Як сполука (I_0), переважними є сполуки описані в наступних Прикладах 1-35 або їх солі, і зокрема,

3-(1-метилетокси)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін або його сіль (Приклад 2),
3-(3-метилморфолін-4-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін (переважно, 3-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін) або його сіль (Приклад 5),
6-метил-3-(морфолін-4-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін (переважно, (6S)-6-метил-3-(морфолін-4-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін) або його сіль (Приклад 6),

6-метил-3-(3-метилморфолін-4-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін (переважно, (6S)-6-метил-3-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін) або його сіль (Приклад 7),

N-метил-N-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-амін або його сіль (Приклад 8),

3-(3-етилморфолін-4-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін (переважно, 3-[(3R)-3-етилморфолін-4-іл]-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін) або його сіль (Приклад 9),

3-циклопропіл-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін або його сіль (Приклад 10),

3-(2-метилпіперидин-1-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін або його сіль (Приклад 12), і

3-(2-метилпіролідин-1-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін або його сіль (Приклад 13).

Однак, в іншому втіленні як сполука (I_0) переважною є сполука (I).

Визначення кожного символу у формулі (I) приводиться детально далі.

"Морфоліно" "морфоліно, необов'язково заміщений C_{1-6} алкілом(ами)" для R^1 може бути заміщений будь-якою кількістю замісників, що вибирають із згаданого вище " C_{1-6} алкілу". Кількість " C_{1-6} алкілів" не обмежується доки можливе заміщення і є переважно 1-3 (більш переважно 1 або 2, особливо переважно 1). Коли присутні два або більше " C_{1-6} алкілів", вони можуть бути однаковими або різними.

Як "морфоліно, необов'язково заміщений C_{1-6} алкілом(ами)", переважним є морфоліно, необов'язково заміщений замісником(ами), що вибирають з метилу і етилу і переважним є морфоліно, метилморфоліно (наприклад, 3-метилморфоліно) і етилморфоліно (наприклад, 3-етилморфоліно).

Прикладами "ди(C_{1-6} алкіл)аміногрупи" для R^1 є аміногрупа дизаміщена замісниками, що вибирають із згаданого вище " C_{1-6} алкілу". Два " C_{1-6} алкіли" можуть бути однаковими або різними.

Як "ди(C_{1-6} алкіл)аміногрупа", переважною є аміногрупа дизаміщена однаковими або різними C_{1-3} алкілами (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл) і більш переважною є N-метил-N-(1-метилетил)аміногрупа.

Як " C_{1-6} алкоксигрупа" " C_{1-6} алкоксигрупи, необов'язково заміщеної C_{3-6} циклоалкілом(ами)" для R^1 , переважною є етокси, ізопропоксигрупа і т. і.

" C_{1-6} алкоксигрупа" може бути заміщеною будь-якою кількістю замісників, що вибирають із згаданого вище " C_{3-6} циклоалкілу". Кількість " C_{3-6} циклоалкілів" не обмежується доки можливе заміщення, переважно 1-3 (більш переважно 1 або 2, особливо переважно 1). Коли присутні два або більше " C_{3-6} циклоалкілів", вони можуть бути однаковими або різними.

Як " C_{1-6} алкоксигрупа, необов'язково заміщена C_{3-6} циклоалкілом(ами)" для R^1 , переважною є етокси і ізопропоксигрупа, яка може бути відповідно заміщена циклопропілом(ами) і переважною є 1-циклопропілетокси і ізопропокси.

Як " C_{3-6} циклоалкіл" для R^1 , переважною є циклопропіл і цикlopентил.

Прикладами " C_{3-6} циклоалкенілу" для R^1 є циклопропеніл (наприклад, 1-циклопропен-1-іл, 2-циклопропен-1-іл), циклобутеніл (наприклад, 1-циклобутен-1-іл, 2-циклобутен-1-іл), цикlopентеніл (наприклад, 1-циклопентен-1-іл, 2-циклопентен-1-іл, 3-циклопентен-1-іл), циклогексеніл (наприклад, 1-циклогексен-1-іл, 2-циклогексен-1-іл, 3-циклогексен-1-іл) і т. і. Переважним є цикlopентеніл і більш переважним є 1-циклопентен-1-іл.

R^1 є переважно морфоліно, необов'язково заміщений замісником(ами), що вибирають з метилу і етилу; аміногрупа дизаміщена замісниками, що вибирають з C_{1-3} алкілу (наприклад, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу); етокси або ізопропокси, кожна з яких є необов'язково заміщеною циклопропілом(ами); циклопропіл; цикlopентил; або цикlopентеніл.

R^1 більш переважно є морфоліно, метилморфоліно (переважно, 3-метилморфоліно), етилморфоліно (переважно, 3-етилморфоліно), N-метил-N-(1-метилетил)аміногрупа, 1-

циклопропілетокси, ізопропокси, циклопропіл, циклопентил або циклопентеніл (переважно, 1-циклопентен-1-іл).

В іншому втіленні, R^1 є переважно морфоліно, необов'язково заміщений C_{1-6} алкілом(ами), ди(C_{1-6} алкіл)аміно, C_{1-6} алкокси або C_{3-6} циклоалкілом.

5 R^1 є більш переважно морфоліно, необов'язково заміщений замісником(ами), що вибирають з метилу і етилу, N-метил-N-(1-метилетил)аміногрупи, ізопропокси або циклопропілу.

Як " C_{1-6} алкіл" для R^2 , переважним є метил.

R^2 є переважно водень або метил.

Як сполука (I), переважною є сполука, де

10 R^1 є морфоліно, необов'язково заміщений замісником(ами), що вибирають з метилу і етилу; аміногрупа дизаміщена замісниками, що вибирають з C_{1-3} алкілу (наприклад, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу); етокси або ізопропокси, кожна з яких є необов'язково заміщеною циклопропілом(ами); циклопропіл; циклопентил; циклопентеніл [переважно, морфоліно, метилморфоліно (переважно, 3-метилморфоліно), етилморфоліно (переважно, 3-етилморфоліно), N-метил-N-(1-метилетил)аміногрупа, 1-циклопропілетокси, ізопропокси, циклопропіл, циклопентил, циклопентеніл (переважно, 1-циклопентен-1-іл)]; і

R^2 є атом водню або метил, або її сіль.

В іншому втіленні, як сполука (I), переважною є сполука, де

20 R^1 є морфоліно, необов'язково заміщений C_{1-6} алкілом(ами), ди(C_{1-6} алкіл)аміно, C_{1-6} алкокси або C_{3-6} циклоалкілом [переважно, морфоліно, необов'язково заміщений замісником(ами), що вибирають з метилу і етилу, N-метил-N-(1-метилетил)аміногрупи, ізопропокси або циклопропілу]; і

R^2 є атом водню або метил, або її сіль.

Як сполука (I), переважними є сполуки наступних Прикладів 1-11 або їх солі, зокрема,

25 3-(1-метилетокси)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін або його сіль (Приклад 2),
3-(3-метилморфолін-4-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін (переважно, 3-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін) або його сіль (Приклад 5),
6-метил-3-(морфолін-4-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін (переважно, (6S)-6-метил-3-(морфолін-4-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін) або його сіль (Приклад 6),

30 6-метил-3-(3-метилморфолін-4-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін (переважно, (6S)-6-метил-3-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін) або його сіль (Приклад 7),

35 N-метил-N-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-амін або його сіль (Приклад 8),

3-(3-етилморфолін-4-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін (переважно, 3-[(3R)-3-етилморфолін-4-іл]-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін) або його сіль (Приклад 9), і

3-циклопропіл-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін або його сіль (Приклад 10).

40 Коли сполука (I_0) або (I) є сіллю, прикладами солі є сіль з неорганічною основою, амонієва сіль, сіль з органічною основою, сіль з неорганічною кислотою, сіль з органічною кислотою, сіль з основною або кислою амінокислотою і т. і.

Переважними прикладами солі з неорганічною основою є солі лужних металів, такі як натрієва сіль, калієва сіль і т. і.; солі лужноземельних металів, такі як кальцієва сіль, магнієва сіль, барієва сіль і т. і.; алюмінієва сіль і т. і.

45 Переважними прикладами солі з органічною основою є солі з триметиламіном, триетиламіном, піридином, піколіном, етаноламіном, діетаноламіном, триетаноламіном, дициклогексиламіном, N,N'-добензилетилендіаміном і т. і.

Переважними прикладами солі з неорганічною кислотою є солі з хлорводневою кислотою, бромводневою кислотою, азотною кислотою, сірчаною кислотою, фосфорною кислотою і т. і.

50 Переважними прикладами солі з органічною кислотою є солі з мурашиною кислотою, оцтовою кислотою, трифтороцтовою кислотою, фумаровою кислотою, щавлевою кислотою, винною кислотою, малеїноювою кислотою, лимонною кислотою, бурштиноювою кислотою, яблучною кислотою, метаносульфоноювою кислотою, бензолсульфоноювою кислотою, п-толуолсульфоноювою кислотою і т. і.

55 Переважними прикладами солі з основною амінокислотою є солі з аргініном, лізином, орнітином і т. і.

Переважними прикладами солі з кислою амінокислотою є солі з аспарагіноювою кислотою, глутаміноювою кислотою і т. і.

Серед цих солей, фармацевтично прийнятні солі є переважними.

60 Сполука (I_0) або (I) може бути будь-яким гідратом, негідратом, сольватом і несольватом.

Сполука мічена ізотопом (наприклад, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I і т. і.) і т. і. також охоплюється сполуками (I_0) і (I).

Крім того, дейтерована сполука (I_0) або (I), де ^1H замінений $^2\text{H}(\text{D})$, також охоплюється сполуками (I_0) або (I).

5 Способи одержання сполук (I_0) і (I) представленого винаходу розкриваються далі.

В кожному з наступних способів одержання, вихідні сполуки і проміжні сполуки можна використати у формі солей. Прикладами таких солей є солі подібні солям згаданих вище сполук (I_0) і (I) і т. і.

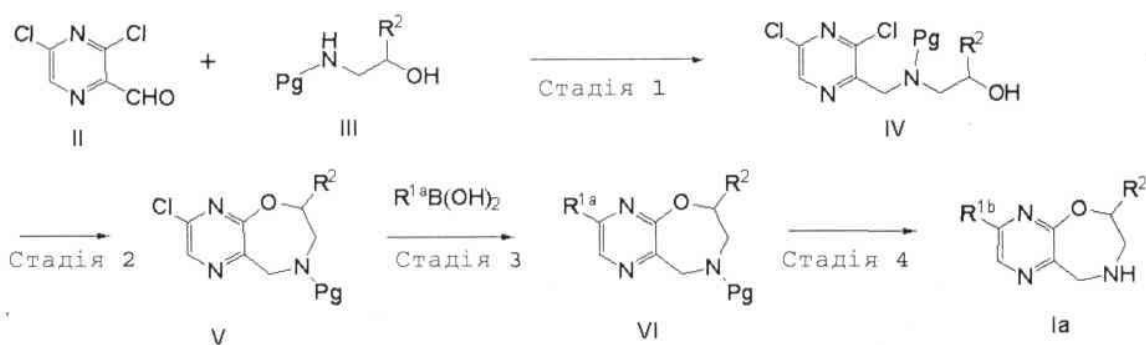
10 Крім того, проміжні сполуки одержувані в кожному з способів одержання також можна використати безпосередньо, як реакційну суміш або як неочищений продукт. Однак, її можна виділити або очистити перед використанням згідно з відомим способом, таким як фазовий перенос, концентрування, екстракція розчинником, фракціонування, перетворення рідини, кристалізація, перекристалізація, хроматографія і т. і.

15 Однак, коли сполука кожної формули є комерційно доступною, такий продукт можна використати як є.

Сполуку (I) представленого винаходу можна одержати, наприклад, згідно з наступним Способом А, Способом В, Способом С, Способом D або способом аналогічним йому.

20 В сполуках (I), сполуку представлену формулою (Ia), де R^1 є C_{3-6} циклоалкіл або C_{3-6} циклоалкеніл, або її сіль (тут далі іноді згадується як сполука (Ia) і таке ж саме застосовується для інших формул), можна одержати, наприклад, згідно із Способом А показаним нижче, або способом аналогічним йому.

[Спосіб А]



25

де Pg є захисна група; R^{1a} є C_{3-6} циклоалкіл або C_{3-6} циклоалкеніл; R^{1b} є C_{3-6} циклоалкіл або C_{3-6} циклоалкеніл; і R^2 є таким як визначено вище.

30 "Захисною групою" для Pg є аміно-захисна група зазвичай використовувана в пептидному синтезі і т. і., яка не спричиняє шкідливого впливу на протікання реакції на кожній стадії приведений вище (наприклад, бензильна група, п-метоксибензильна група) і т. і., і переважно є бензильна група.

Стадія 1

На цій стадії, сполуку (IV) одержують шляхом відновного амінування сполуки (II) і сполуки (III).

35 В той час як цю реакцію можна проводити згідно із способом відомим по суті [наприклад, спосіб описаний в 4мо вид., Jikken Kagaku Koza, vol. 14, page 370 і т. і.], його зазвичай проводять в присутності відновлювального агента в, коли необхідно, розчиннику, що не спричиняє шкідливого впливу на реакцію. Сполуку (II) можна одержати згідно із способом відомим по суті [спосіб описаний в Journal of Organometallic Chemistry, 1991, vol. 412, (No. 3), page 301] або способом аналогічним йому. Сполуку (III) можна одержати згідно із способом відомим по суті [спосіб описаний в Synthetic Communications, 1994, vol. 24, (No. 10), page 1415] або способом аналогічним йому.

45 В той час як кількість використовуваної сполуки (III) змінюється в залежності від виду розчинника і інших умов реакції, вона загалом становить приблизно 1 моль - приблизно 10 моль, переважно приблизно 1 моль - приблизно 5 моль, на 1 моль сполуки (II).

Прикладами відновлювального агента є алюмінієві реагенти (наприклад, алюмогідрид літію (LiAlH_4), діізобутилалюмогідрид (DIBAL-H), біс(2-метоксиетокси)алюмогідрид натрію (Red-Al), алан (AlH_3) і т. і.), реагенти бору (наприклад, боран (BH_3), 9-борабіцикло[3.3.1]нонан (9-BBN), боргідрид натрію (NaBH_4), ціаноборгідрид натрію (NaBH_3CN), триацетоксиборгідрид натрію

($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$) і т. і.) і т. і. Серед них, боргідрид натрію, ціаноборгідрид натрію і триацетоксиборгідрид натрію є переважними.

В той час як кількість використовуваного відновлювального агента змінюється в залежності від виду розчинника і інших умов реакції, вона загалом становить приблизно 1 моль - приблизно 10 моль, переважно приблизно 1 моль - приблизно 5 моль, на 1 моль сполуки (II).

Прикладами розчинника, що не спричиняє шкідливого впливу на реакцію, є спирти (наприклад, метанол, етанол, пропанол, 2-пропанол, бутанол, ізобутанол, трет-бутанол і т. і.), вуглеводні (наприклад, бензол, толуол, ксилен, гексан, гептан і т. і.), галогеновані вуглеводні (наприклад, дихлорметан, хлороформ і т. і.), етери (наприклад, діетиловий етер, діізопропіловий етер, трет-бутилметиловий етер, тетрагідрофуран, діоксан, диметоксиетан і т. і.), нітрили (наприклад, ацетонітрil і т. і.), карбонові кислоти (наприклад, оцтова кислота, трифтороцтова кислота і т. і.) і т. і. Ці розчинники можуть бути використані як суміші з прийнятним співвідношенням.

Температура реакції зазвичай становить від приблизно -80°C до приблизно 200°C , переважно від приблизно -80°C до приблизно 100°C .

Час реакції зазвичай становить приблизно 0,1 г - приблизно 100 г, переважно приблизно 0,5 г - приблизно 24 г.

Одержану таким чином сполуку (IV) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і. Альтернативно, сполуку (IV) можна використати, без виділення, для наступної реакції.

стадія 2

На цій стадії, сполуку (V) одержують шляхом внутрішньомолекулярного замикання циклу в сполуці (IV). В той час як цю реакцію можна проводити згідно із способом відомим по суті, її зазвичай проводять в присутності основи в, коли необхідно, розчиннику, що не спричиняє шкідливого впливу на реакцію.

Прикладами основ є гідриди металів (наприклад, гідрид калію, гідрид натрію і т. і.), неорганічні основи (наприклад, гідроксиди лужних металів, такі як гідроксид літію, гідроксид натрію, гідроксид калію і т. і.; гідрокарбонати лужних металів, такі як гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію і т. і.; карбонати лужних металів, такі як карбонат натрію, карбонат калію і т. і.; алкоксиди лужних металів, такі як метоксид натрію, етоксид натрію, трет-бутоксид натрію, трет-бутоксид калію і т. і. і т. і.), органічні основи (наприклад, триметиламін, триетиламін, діізопропілетиламін, N-метилморфолін, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, піридин, N,N-диметиланілін, піридазин, 4-диметиламінопіридин і т. і.), дисилазиди лужних металів (наприклад, гексаметилдисилазид літію, гексаметилдисилазид натрію, гексаметилдисилазид калію і т. і.) і т. і. Серед них, гідриди металів, такі як гідрид калію, гідрид натрію і т. і.; алкоксиди лужних металів, такі як трет-бутоксид натрію, трет-бутоксид калію і т. і.; і т. і. є переважними.

В той час як кількість використовуваної основи змінюється в залежності від виду розчинника і інших умов реакції, вона загалом становить приблизно 0,1 моль - приблизно 10 моль, переважно приблизно 0,1 моль - приблизно 5 моль, на 1 моль сполуки (IV).

Прикладами розчинника, що не спричиняє шкідливого впливу на реакцію, є вуглеводні (наприклад, бензол, толуол, ксилен, гексан, гептан і т. і.), етери (наприклад, діетиловий етер, діізопропіловий етер, трет-бутилметиловий етер, тетрагідрофуран, діоксан, диметоксиетан і т. і.), нітрили (наприклад, ацетонітрil і т. і.), аміді (наприклад, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід і т. і.), сульфоксиди (наприклад, диметилсульфоксид і т. і.) і т. і. Ці розчинники можуть бути використані як суміші з прийнятним співвідношенням.

Температура реакції зазвичай становить від приблизно -50°C до приблизно 200°C , переважно від приблизно -20°C до приблизно 100°C .

Час реакції змінюється в залежності від виду сполуки (IV), температури реакції і т. і., і зазвичай становить приблизно 0,1 г - приблизно 100 г, переважно приблизно 0,5 г - приблизно 24 г.

Одержану таким чином сполуку (V) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і.

стадія 3

На цій стадії, сполуку (VI) одержують шляхом конденсації сполуки (V) і сполуки представленої формулою: $\text{R}^{1a}\text{-B}(\text{OH})_2$, де R^{1a} є таким як визначено вище, або її солі (тут далі іноді згадується як $\text{R}^{1a}\text{-B}(\text{OH})_2$).

Цю реакцію можна проводити згідно із способом відомим по суті [наприклад, спосіб описаний в Chemical Reviews, 1995, vol. 95, page 2457 і т. і.] і можна проводити, наприклад, в присутності перехідного металу і основи, в розчиннику, що не спричиняє шкідливого впливу на реакцію.

5 Кількість використовуваного $R^{1a}\text{-B(OH)}_2$ зазвичай становить приблизно 1 моль - приблизно 10 моль, переважно приблизно 1 моль - приблизно 5 моль, на 1 моль сполуки (V).

Як перехідний метал можна використати паладієві каталізатори (наприклад, ацетат паладію, хлорид паладію, тетракіс(трифенілфосфін)паладій і т. і.), нікелеві каталізатори (наприклад, хлорид нікелю і т. і.) і т. і. Коли необхідно можна додати ліганд (наприклад, трифенілфосфін, три-трет-бутилфосфін, трициклопропілфосфін і т. і.) і оксид металу (наприклад, оксид міді, оксид срібла і т. і.) і т. і. можна використати як співкаталізатор.

В той час як кількість використовуваного перехідного металу змінюється в залежності від виду каталізатора, вона загалом становить приблизно 0,0001 моль - приблизно 1 моль, переважно приблизно 0,01 моль - приблизно 0,5 моль, на 1 моль сполуки (V). Кількість використовуваного ліганду зазвичай становить приблизно 0,0001 моль - приблизно 4 моль, переважно приблизно 0,01 моль - приблизно 2 моль, на 1 моль сполуки (V). Кількість використовуваного співкаталізатора зазвичай становить приблизно 0,0001 моль - приблизно 4 моль, переважно приблизно 0,01 моль - приблизно 2 моль, на 1 моль сполуки (V).

Прикладами основ є органічні аміни (наприклад, триметиламін, триетиламін, діізопропілетиламін, N-метилморфолін, 1,8-дізабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, піридин, N,N-диметиланілін і т. і.), солі лужних металів (наприклад, гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію, карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію, фосфат натрію, фосфат калію, гідроксид натрію, гідроксид калію і т. і.), гідриди лужних металів (наприклад, гідрид калію, гідрид натрію і т. і.), алкоксили лужних металів (наприклад, метоксид натрію, етоксид натрію, трет-бутоксид натрію, трет-бутоксид калію і т. і.), дисилазили лужних металів (наприклад, гексаметилдисилазид літію, гексаметилдисилазид натрію, гексаметилдисилазид калію і т. і.) і т. і. Серед них, солі лужних металів, такі як карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію, фосфат натрію, фосфат калію і т. і.; алкоксили лужних металів, такі як трет-бутоксид натрію, трет-бутоксид калію і т. і.; органічні аміни, такі як триетиламін, діізопропілетиламін і т. і.; і т. і. є переважними.

Кількість використовуваної основи зазвичай становить приблизно 0,1 моль - приблизно 10 моль, переважно приблизно 1 моль - приблизно 5 моль, на 1 моль сполуки (V).

Прикладами розчинника, що не спричиняє шкідливого впливу на реакцію, є вуглеводні (наприклад, бензол, толуол, ксилен і т. і.), галогеновані вуглеводні (наприклад, хлороформ, 1,2-дихлоретан і т. і.), нітрили (наприклад, ацетонітрил і т. і.), етери (наприклад, диметоксиетан, тетрагідрофуран і т. і.), спирти (наприклад, метанол, етанол і т. і.), апротонні полярні розчинники (наприклад, диметилформамід, диметилсульфоксид, гексаметилфосфорамід і т. і.), вода і т. і. Ці розчинники можуть бути використані як суміші з прийнятним співвідношенням.

Температура реакції зазвичай становить від приблизно $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ до приблизно $200\text{ }^{\circ}\text{C}$, переважно від приблизно $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ до приблизно $150\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Час реакції зазвичай становить приблизно 0,5 г - приблизно 48 г, переважно приблизно 0,5 г - приблизно 16 г.

Одержану таким чином сполуку (VI) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і. Альтернативно, сполуку (VI) можна використати, без виділення, для наступної реакції.

стадія 4

На цій стадії, одержують сполуку (Ia) видаляючи захисну групу з сполуки (VI).

50 Захисну групу можна видалити реакцією відомою по суті як захисну групу, що видаляють за способом або способом аналогічним йому.

Наприклад, коли Rg є бензильна група, захисну групу видаляють каталітичним гідруванням. Каталітичне гідрування зазвичай проводять в атмосфері водню в присутності каталізатора в розчиннику, що не спричиняє шкідливого впливу на реакцію. Коли R^{1a} є C_{3-6} циклоалкеніл, її відновлюють до C_{3-6} циклоалкілу каталітичним гідруванням.

55 Прикладами каталізатора є паладій (наприклад, паладій на вугіллі, гідроксид паладію-вугілля, оксид паладію і т. і.), нікель (наприклад, розвинутий нікелевий каталізатор і т. і.), платина (наприклад, оксид платини, платина на вугіллі і т. і.), родій (наприклад, родій на вугіллі і т. і.) і т. і.

Кількість використовуваного каталізатора зазвичай становить приблизно 0,001 - приблизно 1 моль, переважно приблизно 0,01 - приблизно 0,5 моль, на 1 моль сполуки (VI).

Прикладами розчинника, що не спричиняє шкідливого впливу на реакцію, є спирти (наприклад, метанол, етанол, пропанол, бутанол і т. і.), вуглеводні (наприклад, бензол, толуол, ксилен і т. і.), галогеновані вуглеводні (наприклад, дихлорметан, хлороформ і т. і.), етери (наприклад, діетиловий етер, діоксан, тетрагідрофуран і т. і.), естери (наприклад, етилацетат і т. і.), аміді (наприклад, N,N-диметилформамід і т. і.), карбонові кислоти (наприклад, оцтова кислота і т. і.), вода і т. і. Ці розчинники можуть бути використані як суміші з прийнятним співвідношенням.

Тиск водню при якому проводиться реакція зазвичай становить приблизно 1 атм - приблизно 50 атм, переважно приблизно 1 атм - приблизно 10 атм.

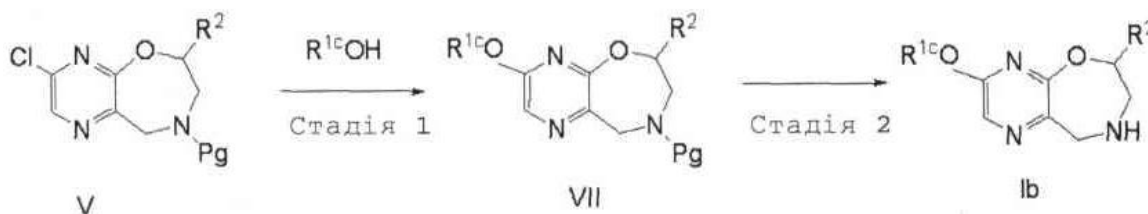
Температура реакції зазвичай становить від приблизно 0 °C до приблизно 150 °C, переважно приблизно 20 °C до приблизно 100 °C.

Час реакції зазвичай становить приблизно 5 хв. - приблизно 72 г, переважно приблизно 0,5 г - приблизно 40 г.

Одержану таким чином сполуку (Ia) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і.

В сполуках (I), сполуку (Ib), де R^1 є C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщена C_{3-6} циклоалкілом(ами), можна одержати, наприклад, згідно із Способом В показаним нижче, або способом аналогічним йому.

[Спосіб В]



де R^{1c} є C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений C_{3-6} циклоалкілом(ами).

стадія 1

На цій стадії, сполуку (V) одержану за згаданим вище Способом А, стадії 1 і 2, перетворюють на сполуку (VII) піддаючи заміщенню використовуючи сполуку представлену формулою: $R^{1c}OH$, де R^{1c} є таким як визначено вище (тут далі іноді згадується як $R^{1c}OH$).

Цю стадію можна проводити згідно із способом відомим по суті [наприклад, спосіб описаний в J. Am. Soc. Chem., 1997, vol. 119, page 3395 і т. і.] і можна проводити, наприклад, в присутності перехідного металу і основи, в розчиннику, що не спричиняє шкідливого впливу на реакцію.

Кількість використовуваного $R^{1c}OH$ зазвичай становить приблизно 1 моль - приблизно 10 моль, переважно приблизно 1 моль - приблизно 5 моль, на 1 моль сполуки (V).

Як перехідний метал використовують, наприклад, паладієві каталізатори (наприклад, ацетат паладію (II), тріс(добензиліденацетон)дипаладій (0), хлорид паладію (II), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) і т. і.) і т. і. Коли необхідно, можна додати ліганд (наприклад, 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил, 2,2'-біс(ди-п-толілфосфіно)-1,1'-бінафтил, 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-тріізопропіл-1,1'-біфеніл, трифенілфосфін, три-трет-бутилфосфін і т. і.).

В той час як кількість використовуваного перехідного металу змінюється в залежності від виду каталізатора, вона загалом становить приблизно 0,0001 - приблизно 1 моль, переважно приблизно 0,01 - приблизно 0,5 моль, на 1 моль сполуки (V). Кількість використовуваного ліганду зазвичай становить приблизно 0,0001 - приблизно 4 моль, переважно приблизно 0,01 - приблизно 0,2 моль, на 1 моль сполуки (V).

Прикладами основ є органічні аміни (наприклад, триметиламін, триетиламін, діізопропілетиламін, N-метилморфолін, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, піридин, N,N-диметиланілін і т. і.), солі лужних металів (наприклад, гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію, карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію, фосфат натрію, фосфат калію, гідроксид натрію, гідроксид калію і т. і.), гідриди металів (наприклад, гідрид калію, гідрид натрію і т. і.), алкоксиди лужних металів (наприклад, метоксид натрію, етоксид натрію, трет-бутоксид натрію, трет-бутоксид калію і т. і.), дисилазиди лужних металів (наприклад,

літійгексаметилдисилазид, гексаметилдисилазид натрію, гексаметилдисилазид калію і т. і.) і т. і. Серед них, гідриди металів, такі як гідрид калію, гідрид натрію і т. і.; алкоксиди лужних металів, такі як трет-бутоксид натрію, трет-бутоксид калію і т. і.; і т. і. є переважними.

Кількість використовуваної основи зазвичай становить приблизно 0,1 - приблизно 10 моль, переважно приблизно 1 - приблизно 5 моль, на 1 моль сполуки (V).

Прикладами розчинника, що не спричиняє шкідливого впливу на реакцію, є вуглеводні (наприклад, бензол, толуол, ксилен і т. і.), галогеновані вуглеводні (наприклад, хлороформ, 1,2-дихлоретан і т. і.), нітрили (наприклад, ацетонітрил і т. і.), етери (наприклад, диметоксиетан, тетрагідрофуран і т. і.), апротонні полярні розчинники (наприклад, N,N-диметилформамід, диметилсульфоксид, гексаметилфосфорамід і т. і.) і т. і. Ці розчинники можуть бути використані як суміші з прийнятним співвідношенням.

Температура реакції зазвичай становить від приблизно -10 °C до приблизно 200 °C, переважно від приблизно 0 °C до приблизно 150 °C.

Час реакції зазвичай становить приблизно 0,5 - приблизно 48 г, переважно приблизно 0,5 - приблизно 16 г.

Одержану таким чином сполуку (VII) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і. Альтернативно, сполуку (VII) можна використати, без виділення, для наступної реакції.

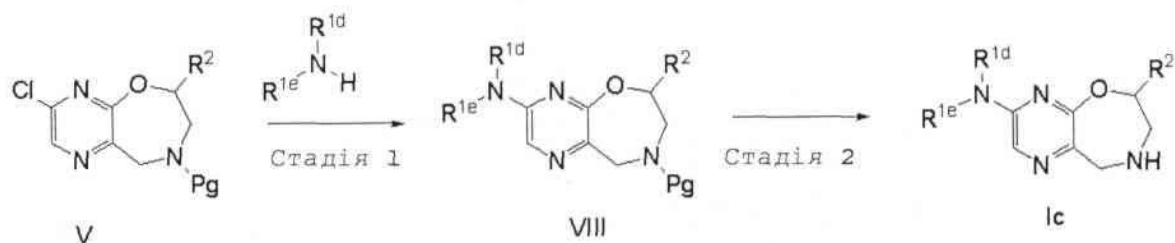
стадія 2

На цій стадії, одержують сполуку (Ib) видаляючи захисну групу з сполуки (VII). Цю стадію можна проводити таким же самим чином як згаданому вище Спосіб А, стадію 4.

Одержану таким чином сполуку (Ib) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і.

В сполуці (I), сполуку (Ic), де R¹ є морфоліно, необов'язково заміщений C₁₋₆ алкілом(ами), або сполуку (Ic), де R¹ є ди(C₁₋₆ алкіл)аміно, можна одержати, наприклад, згідно із Способом С показаним нижче, або способом аналогічним йому.

[Спосіб С]



де R^{1d} і R^{1e} є однаковими або різними і кожен є C₁₋₆ алкіл, або R^{1d} і R^{1e} можуть утворювати, разом з атомом азоту до якого вони приєднані, морфоліно, необов'язково заміщений C₁₋₆ алкілом(ами); і інші символи є такими як визначено вище.

стадія 1

На цій стадії, сполуку (VIII) одержують шляхом реакції сполуки (V) одержаної за згаданим вище Способом А, стадії 1 і 2, із сполукою представленою формулою: R^{1d}R^{1e}NH де кожен символ є таким як визначено вище, або її сіллю (тут далі іноді згадується як R^{1d}R^{1e}NH). Цю реакцію можна проводити згідно із способом відомим по суті [наприклад, спосіб описаний в J. Am. Chem. Soc., 2003, vol. 125, page 6653 або J. Org. Chem., 2000, vol. 65, page 1174 і т. і.], і можна проводити, наприклад, в присутності перехідного металу і основи, в розчиннику, що не спричиняє шкідливого впливу на реакцію.

Кількість використовуваної R^{1d}R^{1e}NH зазвичай становить приблизно 1 моль - приблизно 100 моль, переважно приблизно 1 моль - приблизно 3 моль, на 1 моль сполуки (V).

Прикладами перехідного металу є паладієві каталізатори (наприклад, ацетат паладію(II), тріс(добензиліденацетон)дипаладій(0), хлорид паладію(II), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) і т. і.), нікелеві каталізатори (наприклад, хлорид нікелю і т. і.) і т. і. Коли необхідно, можна додати ліганд (наприклад, 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-тріізопропіл-1,1'-біфеніл, трифенілфосфін,

(R)-(-)-1-[(S)-2-(дициклогексилфосфіно)фероценіл]етилди-трет-бутилфосфін, три-трет-бутилфосфін і т. і.).

В той час як кількість використовуваного перехідного металу змінюється в залежності від його виду, вона загалом становить приблизно 0,0001 моль - приблизно 1 моль, переважно приблизно 0,01 моль - приблизно 0,5 моль, на 1 моль сполуки (V). Кількість використовуваного ліганду зазвичай становить приблизно 0,0001 моль - приблизно 4 моль, переважно приблизно 0,01 моль - приблизно 0,2 моль, на 1 моль сполуки (V).

Прикладами основ є органічні аміни (наприклад, триметиламін, триетиламін, діізопропілетиламін, N-метилморфолін, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, піридин, N,N-диметиланілін і т. і.), солі лужних металів (наприклад, гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію, карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію, фосфат натрію, фосфат калію, гідроксид натрію, гідроксид калію і т. і.), гідриди лужних металів (наприклад, гідрид калію, гідрид натрію і т. і.), алкоксили лужних металів (наприклад, метоксид натрію, етоксид натрію, трет-бутоксид натрію, трет-бутоксид калію і т. і.), дисилазили лужних металів (наприклад, гексаметилдисилазид літію, гексаметилдисилазид натрію, гексаметилдисилазид калію і т. і.) і т. і. Серед них, солі лужних металів, такі як карбонат калію, карбонат цезію, фосфат натрію, фосфат калію і т. і.; алкоксили лужних металів, такі як трет-бутоксид натрію, трет-бутоксид калію і т. і.; органічні аміни, такі як триетиламін, діізопропілетиламін і т. і.; і т. і. є переважними.

Кількість використовуваної основи зазвичай становить приблизно 0,1 моль - приблизно 10 моль, переважно приблизно 1 моль - приблизно 5 моль, на 1 моль сполуки (V).

Прикладами розчинника, що не спричиняє шкідливого впливу на реакцію, є вуглеводні (наприклад, бензол, толуол, ксилен і т. і.), галогеновані вуглеводні (наприклад, хлороформ, 1,2-дихлоретан і т. і.), нітрили (наприклад, ацетонітрил і т. і.), етери (наприклад, диметоксиетан, тетрагідрофуран і т. і.), апротонні полярні розчинники (наприклад, N,N-диметилформамід, диметилсульфоксид, гексаметилфосфорамід і т. і.) і т. і. Ці розчинники можуть бути використані як суміші з прийнятним співвідношенням.

Температура реакції зазвичай становить від приблизно -10 °C до приблизно 200 °C, переважно приблизно 0 °C до приблизно 150 °C.

Час реакції зазвичай становить приблизно 0,5 г - приблизно 48 г, переважно приблизно 0,5 г - приблизно 16 г.

Одержану таким чином сполуку (VIII) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і. Альтернативно, сполуку (VIII) можна використати, без виділення, для наступної реакції.

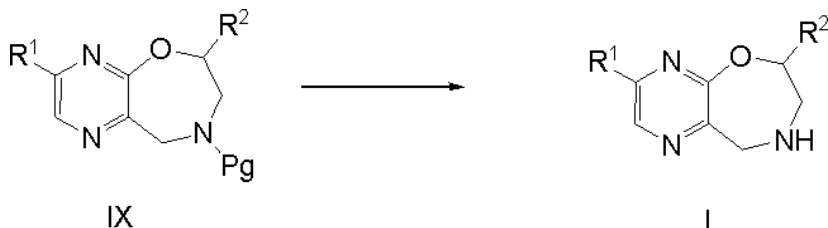
стадія 2

На цій стадії, одержують сполуку (Ic) видаляючи захисну групу з сполуки (VIII). Цю стадію можна проводити таким же самим чином як згаданому вище Спосіб A, стадія 4.

Одержану таким чином сполуку (Ic) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і.

Сполуку (I) можна одержати, наприклад, згідно із Способом D показаним нижче, або способом аналогічним йому.

[Спосіб D]



де кожен символ є таким як визначено вище.

В цьому Способі, одержують сполуку (I) видаляючи захисну групу з сполуки (IX).

Видалення захисної групи в Способі можна проводити згідно з реакцією відомою по суті, як спосіб видалення захисної групи, або способом аналогічним йому.

Коли Pg є бензильна група, прикладами способу видалення захисної групи є а) обробка галоїдом кислоти і т. і. Як галоїд кислоти можна використати 1-хлоретилхлорформіат, 2,2,2-трихлор-1,1-диметилетилхлорформіат, β-триметилсилілетилхлорформіат і т. і. Серед них,

переважно використовується 1-хлоретилхлорформіат. Коли R^1 є C_{3-6} циклоалкеніл, зняття захисту можна проводити без відновлення циклоалкенілу за цим способом.

Коли використовується 1-хлоретилхлорформіат, його використовувана кількість зазвичай становить приблизно 1 - приблизно 10 моль, переважно приблизно 1 - приблизно 2 моль, на 1 моль сполуки (IX). Реакцію зазвичай проводять в розчиннику, що не спричиняє шкідливого впливу на реакцію.

Прикладами розчинника, що не спричиняє шкідливого впливу на реакцію, є вуглеводні (наприклад, бензол, толуол, ксилен і т. і.), галогеновані вуглеводні (наприклад, дихлорметан, хлороформ і т. і.), етери (наприклад, діетиловий етер, діоксан, тетрагідрофуран і т. і.), естери (наприклад, етилацетат і т. і.), аміди (наприклад, N,N-диметилформамід і т. і.), нітрили (наприклад, ацетонітрил і т. і.) і т. і. Ці розчинники можуть бути використані як суміші з прийнятним співвідношенням.

Температура реакції зазвичай становить від приблизно -80°C до приблизно 150°C , переважно приблизно 0°C до приблизно 100°C .

Час реакції зазвичай становить приблизно 5 хв. - приблизно 72 г, переважно приблизно 0,5 г - приблизно 20 г.

Коли використовується 1-хлоретилхлорформіат, сполука (IX) реагує з 1-хлоретилхлорформіатом і одержану сполуку обробляють спиртами (наприклад, метанол, етанол і т. і.), водним розчином (наприклад, водний розчин гідроксиду натрію і т. і.) або водою, одержуючи таким чином сполуку (I).

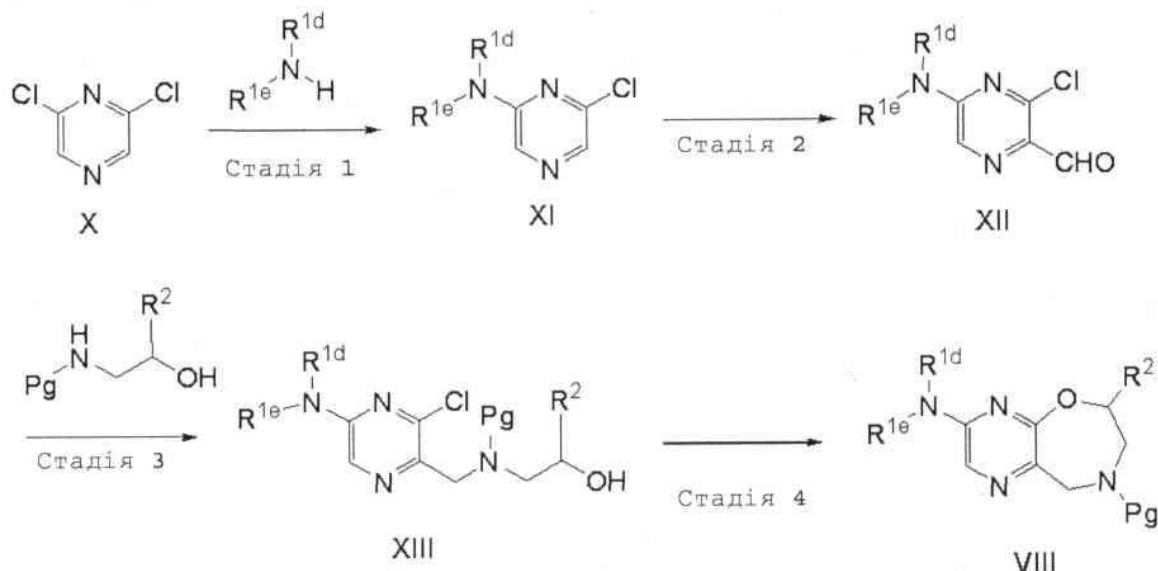
Температура реакції зазвичай становить від приблизно 0°C до приблизно 150°C , переважно від приблизно 5°C до приблизно 100°C .

Час реакції зазвичай становить приблизно 5 хв. - приблизно 24 г, переважно приблизно 0,5 г - приблизно 5 г.

Одержану таким чином сполуку (I) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і.

Сполуку (VIII) в Спосіб С також можна одержати використовуючи наступний Спосіб Е або спосіб аналогічним йому.

[Спосіб Е]



де кожен символ є таким як визначено вище.

стадія 1

На цій стадії, сполуку (XI) одержують шляхом реакції сполуки (X) з $R^{1d}R^{1e}NH$. Цю реакцію зазвичай проводять в присутності основи і, коли необхідно, в розчиннику, що не спричиняє шкідливого впливу на реакцію.

Кількість використовуваної $R^{1d}R^{1e}NH$ зазвичай становить приблизно 1 моль - приблизно 100 моль, переважно приблизно 1 моль - приблизно 3 моль, на 1 моль сполуки (X).

Прикладами основ є гідриди лужних металів (наприклад, гідрид калію, гідрид натрію і т. і.), неорганічні основи (наприклад, гідроксиди лужних металів, такі як гідроксид літію, гідроксид натрію, гідроксид калію і т. і.; гідрокарбонати лужних металів, такі як гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію і т. і.; карбонати лужних металів, такі як карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію і т. і.; алкоксиди лужних металів, такі як метоксид натрію, етоксид натрію і т. і. і т. і.), органічні основи (наприклад, триметиламін, триетиламін, діізопропілетиламін, N-метилморфолін, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, піридин, N,N-диметиланілін, піридазин, 4-диметиламінопіридин і т. і.) і т. і. Серед них, карбонати лужних металів, такі як карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію і т. і. є переважними.

В той час як кількість використовуваної основи змінюється в залежності від виду розчинника і інших умов реакції, вона загалом становить приблизно 0,1 моль - приблизно 10 моль, переважно приблизно 0,1 моль - приблизно 5 моль, на 1 моль сполуки (X).

Прикладами розчинника, що не спричиняє шкідливого впливу на реакцію, є вуглеводні (наприклад, бензол, толуол, ксилен, гексан, гептан і т. і.), етери (наприклад, діетиловий етер, діізопропіловий етер, трет-бутилметиловий етер, тетрагідрофуран, діоксан, диметоксиетан і т. і.), нітрили (наприклад, ацетонітрил і т. і.), аміди (наприклад, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід і т. і.), сульфоксиди (наприклад, диметилсульфоксид і т. і.) і т. і. Ці розчинники можуть бути використані як суміші з прийнятним співвідношенням.

Температура реакції зазвичай становить від приблизно -50 °C до приблизно 300 °C, переважно приблизно 0 °C до приблизно 200 °C.

Час реакції змінюється в залежності від виду сполуки (X), температури реакції і т. і., і зазвичай становить приблизно 0,1 г - приблизно 100 г, переважно приблизно 0,5 г - приблизно 36 г.

Одержану таким чином сполуку (XI) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і. Альтернативно, сполуку (XI) можна використати, без виділення, для наступної реакції.

стадія 2

На цій стадії, сполуку (XII) одержують шляхом формілювання сполуки (XI).

Цю реакцію можна проводити згідно із способом відомим по суті [наприклад, спосіб описаний в 4мо вид., Jikken Kagaku Koza, vol. 21, page 110 і т. і.], і його загалом проводять використовуючи комплекс Вільсмейєра, що можна одержати з формаміду (наприклад, N,N-диметилформаміду, N-метилформанілід і т. і.), і галогенувального реагенту (наприклад, фосфорилхлорид, фосген, оксалілхлорид, тіонілхлорид, комплекс трифенілфосфін:бром і т. і.) і т. і. і, коли необхідно, в розчиннику, що не спричиняє шкідливого впливу на реакцію.

В той час як кількість використовуваного формаміду змінюється в залежності від виду розчинника і інших умов реакції, вона загалом становить приблизно 1 моль - приблизно 100 моль, переважно приблизно 1 моль - приблизно 10 моль, на 1 моль сполуки (XI). Альтернативно, формамід можна використати як розчинник.

В той час як кількість використовуваного галогенувального реагента змінюється в залежності від виду розчинника і інших умов реакції, вона загалом становить приблизно 1 моль - приблизно 10 моль, переважно приблизно 1 моль - приблизно 5 моль, на 1 моль сполуки (XI).

Прикладами розчинника, що не спричиняє шкідливого впливу на реакцію, є вуглеводні (наприклад, бензол, толуол, ксилен, гексан, гептан і т. і.), етери (наприклад, діетиловий етер, діізопропіловий етер, трет-бутилметиловий етер, тетрагідрофуран, діоксан, диметоксиетан і т. і.), формаміди (наприклад, N,N-диметилформамід, N-метилформанілід і т. і.) і т. і.

Для одержання комплексу Вільсмейєра, використовувана температура реакції зазвичай становить від приблизно -50 °C до приблизно 50 °C, переважно від приблизно -20 °C до приблизно 10 °C.

Час реакції зазвичай становить приблизно 0,1 г - приблизно 10 г, переважно приблизно 0,2 г - приблизно 1 г.

В реакції комплексу Вільсмейєра і сполуки (XI), температура реакції зазвичай становить від приблизно -50 °C до приблизно 300 °C, переважно від приблизно 0 °C до приблизно 200 °C.

Час реакції змінюється в залежності від виду сполуки (XI), температури реакції і т. і., і зазвичай становить приблизно 0,1 г - приблизно 100 г, переважно приблизно 0,5 г - приблизно 36 г.

Одержану таким чином сполуку (XII) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос,

хроматографія і т. і. Альтернативно, сполуку (XII) можна використати, без виділення, для наступної реакції.

стадія 3

На цій стадії, сполуку (XIII) одержують із сполуки (XII). Цю реакцію можна проводити згідно із згаданим вище Способом А, стадія 1, або способом аналогічним йому.

Одержану таким чином сполуку (XIII) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і. Альтернативно, сполуку (XIII) можна використати, без виділення, для наступної реакції.

стадія 4

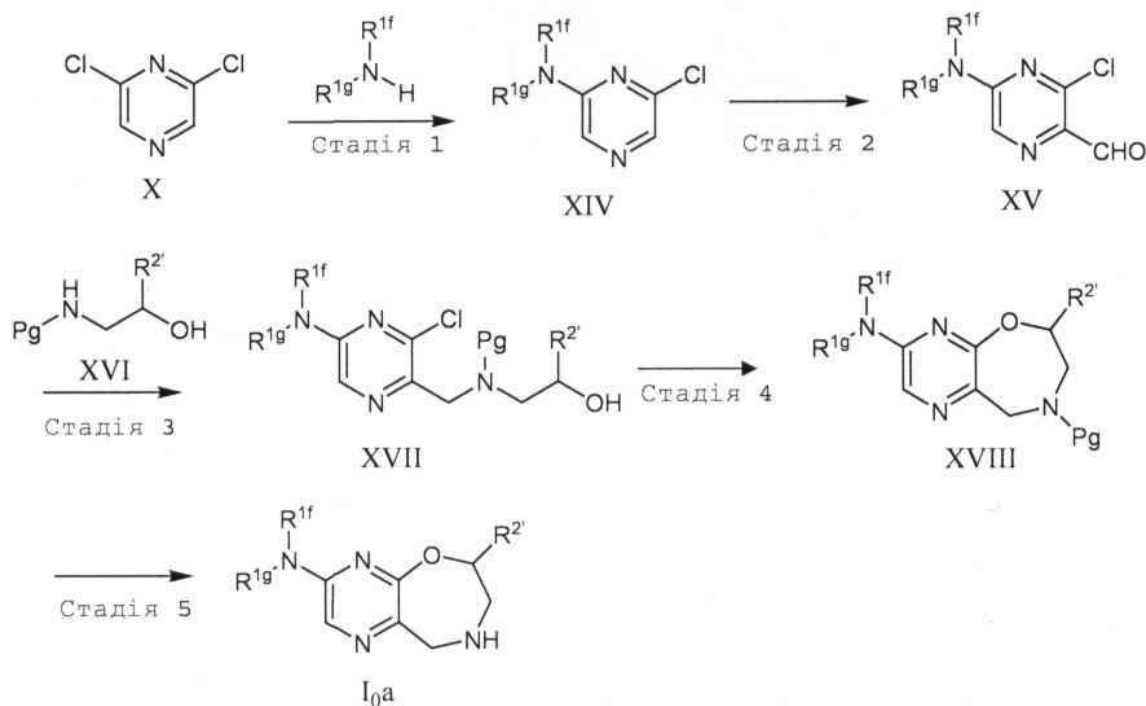
На цій стадії, сполуку (VIII) одержують із сполуки (XIII). Цю реакцію можна проводити згідно із згаданим вище Способом А, стадія 2, або способом аналогічним йому.

Одержану таким чином сполуку (VIII) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і. Альтернативно, сполуку (VIII) можна використати, без виділення, для наступної реакції.

Далі розкриті способи одержання сполуки (I₀) представленого винаходу.

Сполуку (I₀) представленого винаходу можна одержати, наприклад, згідно з наступним Способом F, Способом г, Способом H, Способом I, Способом J, Способом K, Способом L, Способом M або Способом N, або способом аналогічним йому. Сполуки (I_{0a}), (I_{0b}), (I_{0c}), (I_{0d}), (I_{0e}), (I_{0f}), (I_{0g}), (I_{0h}), (I_{0i}), (I_{0j}) і (I_{0k}) одержані за відповідними способами одержання охоплюються сполукою (I₀).

[Спосіб F]



де R^{1f} і R^{19} є однаковими або різними і кожен є (а) C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений замісником(ами), що вибирають з C_{3-6} циклоалкілу і фенілу, або (b) C_{3-6} циклоалкіл, або R^{1f} і R^{19} утворюють, разом з атомом азоту до якого вони приєднані, морфолініл, необов'язково заміщений C_{1-6} алкілом(ами), піперидил, необов'язково заміщений C_{1-6} алкілом(ами), або піролідініл, необов'язково заміщений C_{1-6} алкілом(ами) необов'язково заміщеним C_{1-6} алкоксигрупою(ами); і інші символи є такими як визначено вище.

стадія 1

На цій стадії, сполуку (XIV) одержують шляхом реакції сполуки (X) з сполукою представленої формулою: $R^{1f}R^{19}NH$ або її сіллю (тут далі іноді згадується як $R^{1f}R^{19}NH$). Цю реакцію зазвичай

проводять в присутності основи і, коли необхідно, в розчиннику, що не спричиняє шкідливого впливу на реакцію.

$R^{1f}R^{1g}NH$ може бути комерційно доступним продуктом, або можна одержати з відповідних вихідних сполук використовуючи методи відомі по суті.

5 Кількість використовуваного $R^{1f}R^{1g}NH$ зазвичай становить приблизно 0,5 моль - приблизно 100 моль, переважно приблизно 1 моль - приблизно 10 моль, на 1 моль сполуки (X).

Прикладами основ є гідриди лужних металів (наприклад, гідрид калію, гідрид натрію і т. і.), неорганічні основи (наприклад, гідроксиди лужних металів, такі як гідроксид літію, гідроксид натрію, гідроксид калію і т. і.; гідрокарбонати лужних металів, такі як гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію і т. і.; карбонати лужних металів, такі як карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію і т. і.; алкоксиди лужних металів, такі як метоксид натрію, етоксид натрію і т. і. і т. і.), органічні основи (наприклад, триметиламін, триетиламін, діізопропілетиламін, N-метилморфолін, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, піридин, N,N-диметиланілін, піридазин, 4-диметиламінопіридин і т. і.) і т. і. Серед них, карбонати лужних металів, такі як карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію і т. і. є переважними.

В той час як кількість використовуваної основи змінюється в залежності від виду розчинника і інших умов реакції, вона загалом становить приблизно 0,1 моль - приблизно 10 моль, переважно приблизно 0,1 моль - приблизно 5 моль, на 1 моль сполуки (X).

20 Прикладами розчинника, що не спричиняє шкідливого впливу на реакцію, є вуглеводні (наприклад, бензол, толуол, ксилен, гексан, гептан і т. і.), етери (наприклад, діетиловий етер, діізопропіловий етер, трет-бутилметиловий етер, тетрагідрофуран, діоксан, диметоксиетан і т. і.), нітрили (наприклад, ацетонітрил і т. і.), аміді (наприклад, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід і т. і.), сульфоксиди (наприклад, диметилсульфоксид і т. і.) і т. і. Ці розчинники можуть бути використані як суміші з прийнятним співвідношенням.

25 Температура реакції зазвичай становить від приблизно -50 °C до приблизно 300 °C, переважно приблизно 0 °C до приблизно 200 °C.

Час реакції змінюється в залежності від виду $R^{1f}R^{1g}NH$, температури реакції і т. і., і зазвичай становить приблизно 0,1 г - приблизно 100 г, переважно приблизно 0,5 г - приблизно 36 г.

30 Одержану таким чином сполуку (XIV) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і. Альтернативно, сполуку (XIV) можна використати, без виділення, для наступної реакції.

стадія 2

35 На цій стадії, сполуку (XV) одержують шляхом формілювання сполуки (XIV).

Цю реакцію можна проводити згідно із способом відомим по суті [наприклад, спосіб описаний в 4мо вид., Jikken Kagaku Koza, vol. 21, page 110 і т. і.], і її загалом проводять використовуючи комплекс Вільсмейєра, що можна одержати з формаміду (наприклад, N,N-диметилформамід, N-метилформанілід і т. і.), і галогенувального реагенту (наприклад, фосфорилхлорид, фосген, оксалілхлорид, тіонілхлорид, комплекс трифенілфосфін:бром і т. і.) і т. і. і, коли необхідно, в розчиннику, що не спричиняє шкідливого впливу на реакцію.

В той час як кількість використовуваного формаміду змінюється в залежності від виду розчинника і інших умов реакції, вона загалом становить приблизно 0,5 моль - приблизно 100 моль, переважно приблизно 1 моль - приблизно 10 моль, на 1 моль сполуки (XIV).

45 Альтернативно, формамід можна використати як розчинник.

В той час як кількість використовуваного галогенувального реагента змінюється в залежності від виду розчинника і інших умов реакції, вона загалом становить приблизно 0,5 моль - приблизно 10 моль, переважно приблизно 1 моль - приблизно 5 моль, на 1 моль сполуки (XIV).

50 Прикладами розчинника, що не спричиняє шкідливого впливу на реакцію, є вуглеводні (наприклад, бензол, толуол, ксилен, гексан, гептан і т. і.), етери (наприклад, діетиловий етер, діізопропіловий етер, трет-бутилметиловий етер, тетрагідрофуран, діоксан, диметоксиетан і т. і.), формаміді (наприклад, N,N-диметилформамід, N-метилформанілід і т. і.) і т. і.

55 Для одержання комплексу Вільсмейєра, використовувана температура реакції зазвичай становить від приблизно -50 °C до приблизно 50 °C, переважно від приблизно -20 °C до приблизно 10 °C.

Час реакції зазвичай становить приблизно 0,1 г - приблизно 10 г, переважно приблизно 0,2 г - приблизно 1 г.

60 В реакції комплексу Вільсмейєра і сполуки (XIV), температура реакції зазвичай становить від приблизно -50 °C до приблизно 300 °C, переважно від приблизно 0 °C до приблизно 200 °C.

Час реакції змінюється в залежності від виду сполуки (XIV), температури реакції і т. і., і зазвичай становить приблизно 0,1 г - приблизно 100 г, переважно приблизно 0,5 г - приблизно 36 г.

Одержану таким чином сполуку (XV) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і. Альтернативно, сполуку (XV) можна використати, без виділення, для наступної реакції.

стадія 3

На цій стадії, сполуку (XVII) одержують із сполуки (XV) і сполуки (XVI). Цю реакцію можна проводити згідно із згаданим вище Способом А, стадія 1, або способом аналогічним йому.

Одержану таким чином сполуку (XVII) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і. Альтернативно, сполуку (XVII) можна використати, без виділення, для наступної реакції.

стадія 4

На цій стадії, сполуку (XVIII) одержують із сполуки (XVII). Цю реакцію можна проводити згідно із згаданим вище Способом А, стадія 2, або способом аналогічним йому.

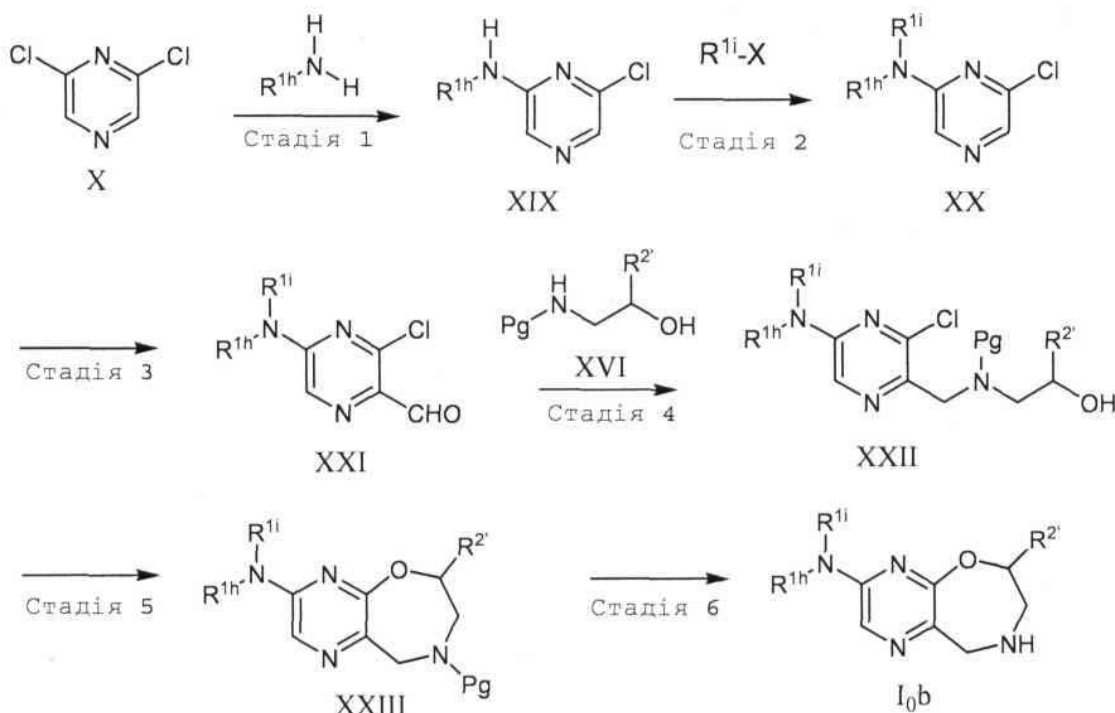
Одержану таким чином сполуку (XVIII) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і. Альтернативно, сполуку (XVIII) можна використати, без виділення, для наступної реакції.

стадія 5

На цій стадії, сполуку (I₀a) одержують видаляючи захисну групу з сполуки (XVIII). Цю стадію можна проводити таким же самим чином як зазначений вище Спосіб А, стадія 4.

Одержану таким чином сполуку (I₀a) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і.

[Спосіб G]



де R^{1h} є (a) C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений замісником(ами), що вибирають з C_{3-6} циклоалкілу і фенілу, або (b) C_{3-6} циклоалкіл; R^{1i} є C_{1-6} алкіл; X є атом галогену, такий як хлор, бром, йод і т. і.; і інші символи є такими як визначено вище.

стадія 1

5 На цій стадії, сполуку (XIX) одержують шляхом реакції сполуки (X) з сполукою, представленою формулою: $R^{1h}NH_2$ або її сіллю. Цю стадію можна проводити згідно із згаданим вище Способом F, стадія 1, або способом аналогічним йому.

Одержану таким чином сполуку (XIX) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і. Альтернативно, сполуку (XIX) можна використати, без виділення, для наступної реакції.

стадія 2

15 На цій стадії, сполуку (XX) одержують шляхом алкілювання сполуки (XIX). Реакцію алкілювання можна проводити згідно із звичайним способом в присутності основи і алкілгалогіду, представленого формулою: $R^{1i}-X$ (тут далі згадується як $R^{1i}-X$), в розчиннику, що не спричиняє шкідливого впливу на реакцію.

Прикладами основ є гідриди лужних металів (наприклад, гідрид калію, гідрид натрію і т. і.), неорганічні основи (наприклад, гідроксиди лужних металів, такі як гідроксид літію, гідроксид натрію, гідроксид калію і т. і.; гідрокарбонати лужних металів, такі як гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію і т. і.; карбонати лужних металів, такі як карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію і т. і.; алкоксиди лужних металів, такі як метоксид натрію, етоксид натрію і т. і. і т. і.), органічні основи (наприклад, триметиламін, триетиламін, діізопропілетиламін, N-метилморфолін, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, піридин, N,N-диметиланілін, піридазин, 4-диметиламінопіридин і т. і.), органічні реагенти (наприклад, н-бутиллітій, трет-бутиллітій, метиллітій і т. і.), дисилазиди лужних металів (наприклад, гексаметилдисилазид літію, гексаметилдисилазид натрію, гексаметилдисилазид калію і т. і.) і т. і.

$R^{1i}-X$ може бути комерційно доступним продуктом або можна одержати з відповідних вихідних сполук використовуючи методи відомі по суті.

30 Кількість використовуваної основи і $R^{1i}-X$ становить приблизно 0,5 - приблизно 20 моль, переважно приблизно 1 - приблизно 5 моль, на 1 моль сполуки (XIX).

Прикладами розчинника, що не спричиняє шкідливого впливу на реакцію, є етери, такі як тетрагідрофуран і т. і.; галогеновані вуглеводні, такі як хлороформ і т. і.; ароматичні вуглеводні, такі як толуол і т. і.; аміді, такі як N,N-диметилформамід і т. і.; сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид і т. і., гексан і т. і.; і т. і. Ці розчинники можуть бути використані як суміші з прийнятним співвідношенням.

Температура реакції зазвичай становить від приблизно $-78^\circ C$ до приблизно $250^\circ C$, переважно $-78 - 120^\circ C$. Час реакції зазвичай становить приблизно 0,5 - приблизно 24 г.

40 Одержану таким чином сполуку (XX) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і. Альтернативно, сполуку (XX) можна використати, без виділення, для наступної реакції.

стадія 3

45 На цій стадії, сполуку (XXI) одержують шляхом формілювання сполуки (XX). Цю стадію можна проводити згідно із згаданим вище Способом F, стадія 2, або способом аналогічним йому. Одержану таким чином сполуку (XXI) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і. Альтернативно, сполуку (XXI) можна використати, без виділення, для наступної реакції.

стадія 4

55 На цій стадії, сполуку (XXII) одержують шляхом відновного амінування сполуки (XXI) і сполуки (XVI). Цю стадію можна проводити згідно із згаданим вище Способом A, стадія 1, або способом аналогічним йому. Одержану таким чином сполуку (XXII) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і. Альтернативно, сполуку (XXII) можна використати, без виділення, для наступної реакції.

60 стадія 5

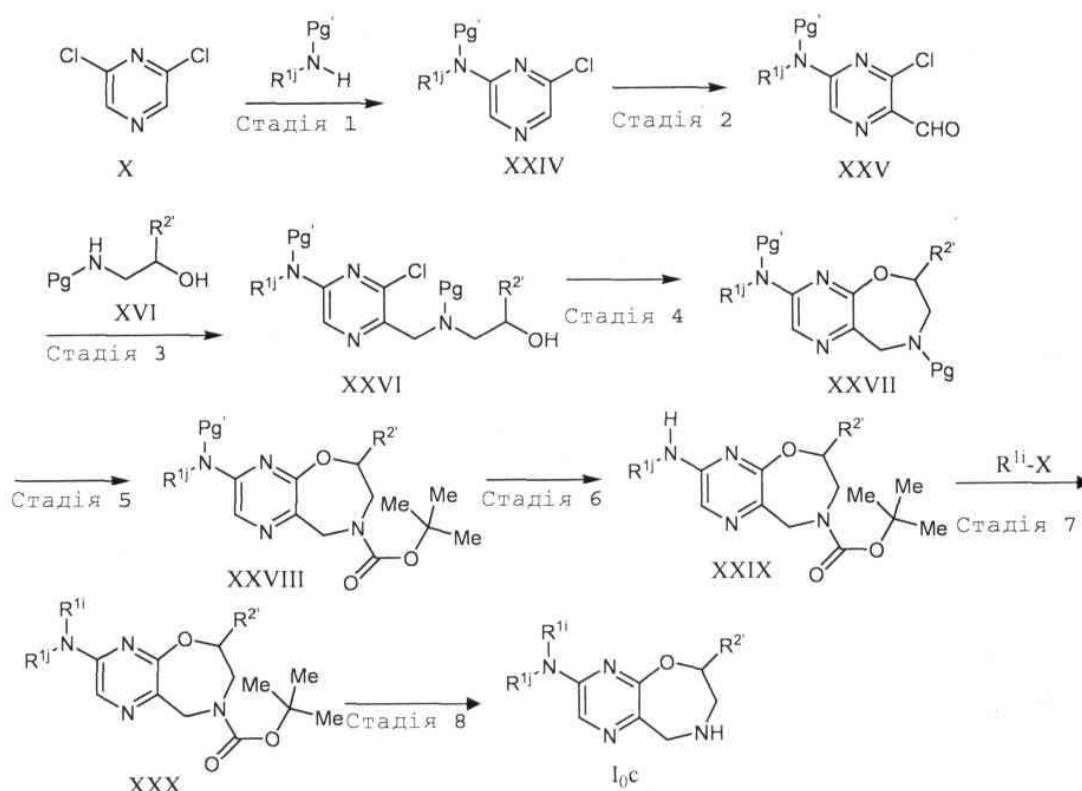
На цій стадії, сполуку (XXIII) одержують із сполуки (XXII). Цю стадію можна проводити згідно із згаданим вище Способом А, стадія 2, або способом аналогічним йому. Одержану таким чином сполуку (XXIII) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і. Альтернативно, сполуку (XXIII) можна використати, без виділення, для наступної реакції.

стадія 6

На цій стадії, сполуку (I₀b) одержують видаляючи захисну групу з сполуки (XXIII). Цю стадію можна проводити згідно із згаданим вище Способом А, стадія 4.

Одержану таким чином сполуку (I₀b) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і.

[Спосіб Н]



де R^{1j} є C₁₋₆ алкіл; Pg' є захисна група; і інші символи є такими як визначено вище.

Прикладами "захисної групи" для Pg' є аміно-захисна група зазвичай використовувана для пептидного синтезу і т. і., яка не спричиняє шкідливого впливу на протікання реакції на кожній стадії приведеній нижче (наприклад, бензильна група, п-метоксибензильна група) і т. і., де переважною є бензильна група.

стадія 1

На цій стадії, сполуку (XXIV) одержують шляхом реакції сполуки (X) з сполукою представленої формулою: R^{1j}PgNH або її сіллю. Цю стадію можна проводити таким же самим чином як у згаданому вище Способі F, стадія 1.

Одержану таким чином сполуку (XXIV) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і.

стадія 2

На цій стадії, сполуку (XXV) одержують шляхом формілювання сполуки (XXIV). Цю стадію можна проводити таким же самим чином як у згаданому вище Способі F, стадія 2.

Одержану таким чином сполуку (XXV) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому

тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і.

стадія 3

На цій стадії, сполуку (XXVI) одержують із сполуки (XXV) і сполуки (XVI). Цю реакцію можна проводити згідно із згаданим вище Способом А, стадія 1, або способом аналогічним йому.

Одержану таким чином сполуку (XXVI) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і.

стадія 4

На цій стадії, сполуку (XXVII) одержують із сполуки (XXVI). Цю реакцію можна проводити згідно із згаданим вище Способом А, стадія 2, або способом аналогічним йому.

Одержану таким чином сполуку (XXVII) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і.

стадія 5

На цій стадії, захисну групу (Pg) видаляють із сполуки (XXVII) і вводять трет-бутоксикарбонільну групу, таким чином одержуючи сполуку (XXVIII). На цій стадії, захисну групу (Pg) видаляють таким же самим чином як в згаданому вище Способі А, стадія 4, і трет-бутоксикарбонільну групу можна ввести згідно з відомим способом.

Реакцію трет-бутоксикарбонілювання проводять згідно із звичайним способом і використовуючи ди-трет-бутилдикарбонат в присутності основи, в розчиннику, що не спричиняє шкідливого впливу на реакцію.

Прикладами основ є триетиламін, трибутиламін, діізопропілетиламін, карбонат калію, карбонат натрію, гідрид натрію, гідрид калію, гідроксид натрію, гідроксид калію і т. і. Кількість використовуваної основи є приблизно 0,5 моль - приблизно 20 моль, переважно, приблизно 1 моль - приблизно 5 моль, на 1 моль сполуки (XXVII).

Прикладами розчинника, що не спричиняє шкідливого впливу на реакцію, є етери, такі як тетрагідрофуран і т. і.; галогеновані вуглеводні, такі як хлороформ і т. і.; ароматичні вуглеводні, такі як толуол і т. і.; аміди, такі як N,N-диметилформамід і т. і.; сульфоксиди, такі як диметилсульфоксиди і т. і.; і т. і. Ці розчинники можуть бути використані як суміші з прийнятним співвідношенням.

Температура реакції зазвичай становить від приблизно -50 °С до приблизно 250 °С, переважно 0 -120 °С. Час реакції зазвичай становить приблизно 0,5 - приблизно 24 г.

Одержану таким чином сполуку (XXVIII) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і.

стадія 6

На цій стадії, сполуку (XXIX) одержують видаляючи захисну групу (Pg') з сполуки (XXVIII). Цю стадію можна проводити таким же самим чином як у згаданому вище Способі А, стадія 4.

Одержану таким чином сполуку (XXIX) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і.

стадія 7

На цій стадії, сполуку (XXIX) піддають алкілуванню і перетворюють на сполуку (XXX). Цю стадію можна проводити таким же самим чином як у згаданому вище Способі G, стадія 2.

Одержану таким чином сполуку (XXX) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і.

стадія 8

На цій стадії, сполуку (I₀C) одержують шляхом видалення трет-бутоксикарбонільної групи з сполуки (XXX). В той час як цю реакцію можна проводити згідно із способом відомим по суті, її зазвичай проводять шляхом взаємодії з кислотою в розчиннику, що не спричиняє шкідливого впливу на реакцію.

Прикладами кислоти є хлорводнева кислота, бромводнева кислота, сірчана кислота, трифтороцтова кислота, трифторметаносульфонова кислота, хлорид водню і т. і. Кількість

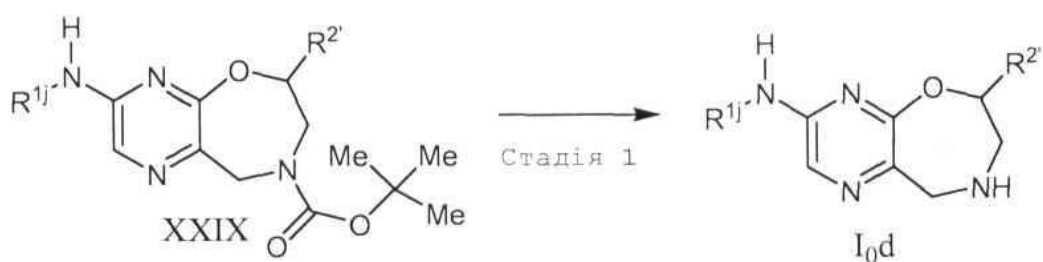
використовуваної кислоти становить приблизно 0,5 - приблизно 200 моль, переважно приблизно 1 - приблизно 100 моль, на 1 моль сполуки (XXX).

Прикладами розчинника, що не спричиняє шкідливого впливу на реакцію, є спирти (наприклад, метанол і т. і.), етери (наприклад, тетрагідрофуран і т. і.), галогеновані вуглеводні (наприклад, хлороформ і т. і.), ароматичні вуглеводні (наприклад, толуол і т. і.), амідри (наприклад, N,N-диметилформамід і т. і.), сульфокси (наприклад, диметилсульфоксид і т. і.), естери (наприклад, етилацетат і т. і.) і т. і. Ці розчинники можуть бути використані як суміші з прийнятним співвідношенням.

Температура реакції зазвичай становить від приблизно -50 °С до приблизно 250 °С, переважно від приблизно 0 °С до приблизно 120 °С. Час реакції зазвичай становить приблизно 0,5 - приблизно 24 г.

Одержану таким чином сполуку (I_0c) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і.

[Спосіб I]



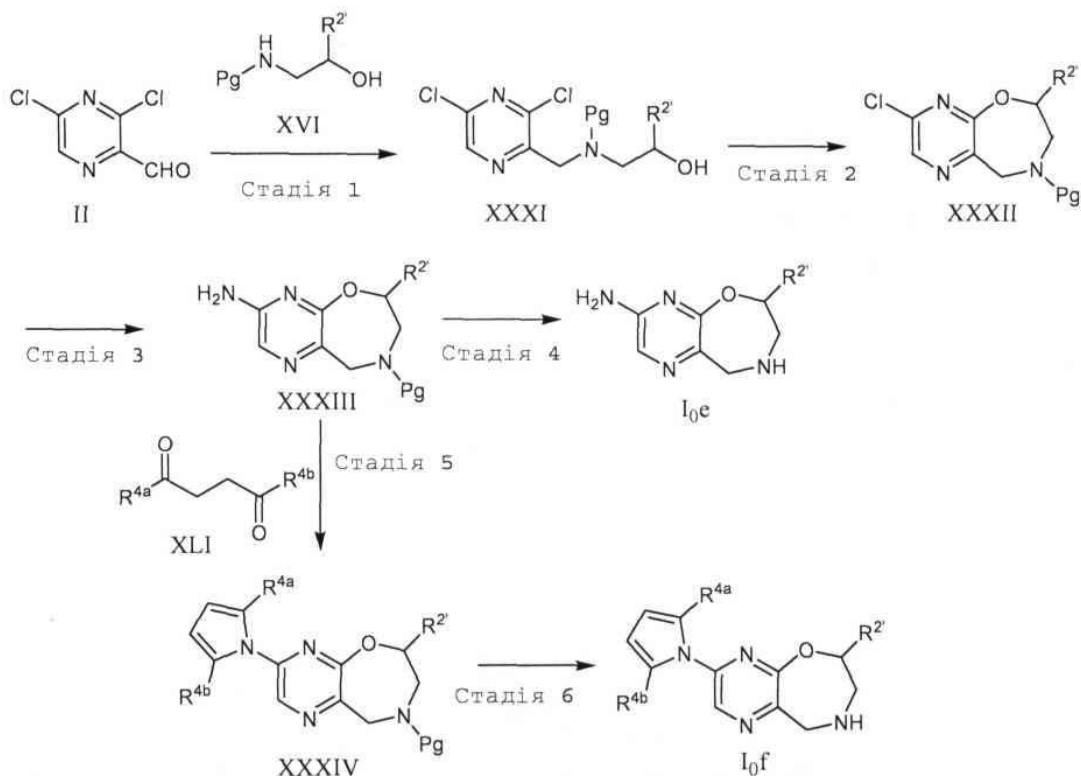
де кожен символ є таким як визначено вище.

стадія 1

На цій стадії, сполуку (I_0d) одержують видаляючи трет-бутоксикарбонільну групу з сполуки (XXIX). Цю стадію можна проводити таким же самим чином як згаданому вище Спосіб H, стадія 8.

Одержану таким чином сполуку (I_0d) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і.

[Спосіб J]



де R^{4a} і R^{4b} є кожен незалежно C₁₋₆ алкіл; і інші символи є такими як визначено вище.

стадія 1

На цій стадії, сполуку (XXXI) одержують із сполуки (II) і сполуки (XVI). Цю реакцію можна проводити згідно із згаданим вище Способом А, стадія 1, або способом аналогічним йому.

Одержану таким чином сполуку (XXXI) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і.

стадія 2

На цій стадії, сполуку (XXXII) одержують із сполуки (XXXI). Цю реакцію можна проводити згідно із згаданим вище Способом А, стадія 2, або способом аналогічним йому.

Одержану таким чином сполуку (XXXII) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і.

стадія 3

На цій стадії, сполуку (XXXIII) одержують шляхом реакції сполуки (XXXII) з еквівалентом амонію, з наступною реакцією з кислотою або фторреагентом.

Цю реакцію можна проводити згідно із способом відомим по суті [наприклад, спосіб описаний в Organic Letters, 2001, vol. 3, page 3417 і т. і.] і можна проводити, наприклад, реакцією сполуки (XXXII) з еквівалентом амонію в присутності перехідного металу і основи, в розчиннику, що не спричиняє шкідливого впливу на реакцію, з наступною реакцією з кислотою або фторреагентом.

Прикладами еквіваленту амонію є бензофенонімін, амінотрифенілсилан, дисилазиди лужних металів (наприклад, гексаметилдисилазид літію, гексаметилдисилазид натрію, гексаметилдисилазид калію і т. і.) і т. і.

Кількість використовуваного еквіваленту амонію зазвичай становить приблизно 0,5 - приблизно 20 моль, переважно, приблизно 1 - приблизно 5 моль, на 1 моль сполуки (XXXII).

Прикладами перехідного металу є паладієві каталізатори (наприклад, ацетат паладію(II), тріс(добензиліденацетон)дипаладій(0), хлорид паладію(II), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) і т. і.), нікелеві каталізатори (наприклад, хлорид нікелю і т. і.) і т. і. Коли необхідно, може бути доданий ліганд (наприклад, 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-тріізопропіл-1,1'-біфеніл, трифенілфосфін, 2-(дициклогексилфосфіно)біфеніл, три(трет-бутил)фосфін і т. і.).

В той час як кількість використовуваного перехідного металу змінюється в залежності від виду розчинника і інших умов реакції, вона загалом становить приблизно 0,0001 моль - приблизно 1 моль, переважно приблизно 0,01 моль - приблизно 0,5 моль, на 1 моль сполуки (XXXII). Кількість використовуваного ліганду зазвичай становить приблизно 0,0001 моль -

приблизно 4 моль, переважно приблизно 0,01 моль - приблизно 0,2 моль, на 1 моль сполуки (XXXII).

Прикладами основ є органічні аміни (наприклад, триметиламін, триетиламін, діізопропілетиламін, N-метилморфолін, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, піридин, N,N-диметиланілін і т. і.), солі лужних металів (наприклад, гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію, карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію, фосфат натрію, фосфат калію, гідроксид натрію, гідроксид калію і т. і.), гідриди лужних металів (наприклад, гідрид калію, гідрид натрію і т. і.), алкоксили лужних металів (наприклад, метоксид натрію, етоксид натрію, трет-бутоксид натрію, трет-бутоксид калію і т. і.), дисилазили лужних металів (наприклад, гексаметилдисилазид літію, гексаметилдисилазид натрію, гексаметилдисилазид калію і т. і.) і т. і. Серед них, солі лужних металів, такі як карбонат калію, карбонат цезію, фосфат натрію, фосфат калію і т. і.; алкоксили лужних металів, такі як трет-бутоксид натрію, трет-бутоксид калію і т. і.; органічні аміни, такі як триетиламін, діізопропілетиламін і т. і.; і т. і. є переважними.

Кількість використовуваної основи зазвичай становить приблизно 0,1 моль - приблизно 10 моль, переважно приблизно 1 моль - приблизно 5 моль, на 1 моль сполуки (XXXII).

Прикладами розчинника, що не спричиняє шкідливого впливу на реакцію, є вуглеводні (наприклад, бензол, толуол, ксилен і т. і.), галогеновані вуглеводні (наприклад, хлороформ, 1,2-дихлоретан і т. і.), нітрили (наприклад, ацетонітрил і т. і.), етери (наприклад, диметоксиетан, тетрагідрофуран і т. і.), апротонні полярні розчинники (наприклад, N,N-диметилформамід, диметилсульфоксид, гексаметилфосфорамід і т. і.) і т. і. Ці розчинники можуть бути використані як суміші з прийнятним співвідношенням.

Температура реакції зазвичай становить від приблизно -10 °C до приблизно 200 °C, переважно приблизно 0 °C до приблизно 150 °C.

Час реакції зазвичай становить приблизно 0,5 г - приблизно 48 г, переважно приблизно 0,5 г - приблизно 16 г.

Після реакції з еквівалентом амонію, реакційна суміш реагує з кислотою або фторреагентом, і утворюється сполука (XXXIII).

Прикладами кислоти є мінеральні кислоти, такі як хлорводнева кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота і т. і., органічні кислоти, такі як толуолсульфонова кислота, метаносульфонова кислота, оцтова кислота і т. і. Серед них, хлорводнева кислота є переважною.

Кількість використовуваної кислоти становить приблизно 0,1 моль - приблизно 100 моль, переважно приблизно 1 моль - приблизно 50 моль, на 1 моль сполуки (XXXII).

Коли дисилазид лужного металу (наприклад, гексаметилдисилазид літію, гексаметилдисилазид натрію, гексаметилдисилазид калію і т. і.) використовується як еквівалент амонію, можна використати фторреагент (наприклад, фторид тетрабутиламонію, комплекс піридин-фторид водню, тетрафторборат літію). Серед них, переважним є фторид тетрабутиламонію.

Кількість використовуваного фторреагента становить приблизно 0,5 моль - приблизно 100 моль, переважно приблизно 1 - приблизно 10 моль, на 1 моль сполуки (XXXII).

Температура реакції зазвичай становить від приблизно -10 °C до приблизно 200 °C, переважно приблизно 0 °C до приблизно 150 °C.

Час реакції зазвичай становить приблизно 0,5 г - приблизно 48 г, переважно приблизно 0,5 г - приблизно 16 г.

Одержану таким чином сполуку (XXXIII) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і. Альтернативно, сполуку (XXXIII) можна використати, без виділення, для наступної реакції.

стадія 4

На цій стадії, сполуку (I₉e) одержують видаляючи захисну групу з сполуки (XXXIII). Цю стадію можна проводити таким же самим чином як згаданому вище Спосіб А, стадія 4.

Одержану таким чином сполуку (I₉e) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і.

стадія 5

На цій стадії, сполуку (XXXIV) одержують шляхом реакції сполуки (XXXIII) з дикетоном (XLI). Коли необхідно, можна додати кислоту (наприклад, мінеральні кислоти, такі як хлорводнева кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота і т. і., органічні кислоти, такі як толуолсульфонова кислота, метаносульфонова кислота, оцтова кислота і т. і.) в кількості приблизно 0,1 моль -

приблизно 10 моль, переважно приблизно 0,5 моль - приблизно 10 моль, на 1 моль сполуки (XXXIII).

Кількість використовуваного дикетону (XLI) становить приблизно 0,5 моль - приблизно 20 моль, переважно приблизно 1 моль - приблизно 10 моль, на 1 моль сполуки (XXXIII).

Цю реакцію переважно проводять без розчинника або в розчиннику інертному для реакції. В той час як розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція переважними є, наприклад, спирти, такі як метанол, етанол, 1-пропанол, 2-пропанол, трет-бутиловий спирт і т. і.; галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлоретан і т. і.; етери, такі як діетиловий етер, діізопропіловий етер, діфенілетер, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-диметоксиетан і т. і.; ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол і т. і.; насичені вуглеводні, такі як циклогексан, гексан і т. і.; аміди, такі як N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, гексаметилфосфортриамід і т. і.; органічні кислоти, такі як мурашина кислота, оцтова кислота, пропанова кислота, трифтороцтова кислота, метаносульфонова кислота і т. і. і т. і.), або їх суміші і т. і.

В той час як час реакції змінюється в залежності від використовуваного реагента і розчинника, вона загалом становить приблизно 10 хв. - приблизно 100 г, переважно приблизно 30 хв. - приблизно 50 г.

Температура реакції зазвичай становить від приблизно -20 °C до приблизно 150 °C, переважно приблизно 0 °C до приблизно 100 °C.

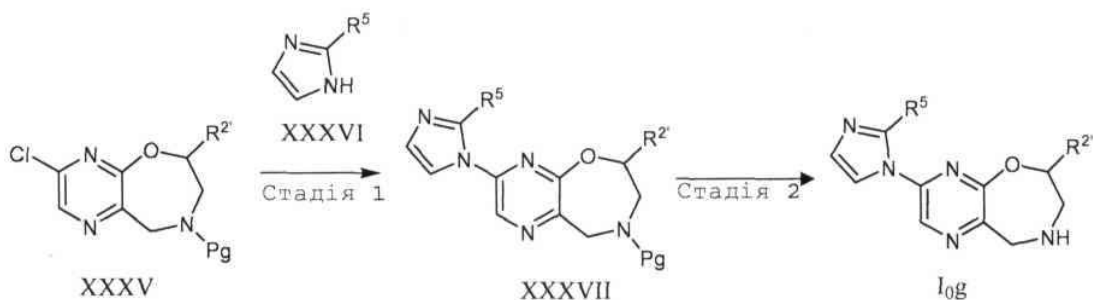
Одержану таким чином сполуку (XXXIV) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і.

стадія 6

На цій стадії, сполуку (I₀f) одержують видаляючи захисну групу з сполуки (XXXIV). Цю стадію можна проводити таким же самим чином як згаданому вище Спосіб А, стадія 4.

Одержану таким чином сполуку (I₀f) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і.

[Спосіб К]



де R⁵ є C₁₋₆ алкіл; і інші символи є такими як визначено вище.

стадія 1

На цій стадії, сполуку (XXXVII) одержують шляхом реакції сполуки (XXXV) з сполукою (XXXVI).

Цю реакцію можна проводити в присутності основи і, коли необхідно, в присутності солі міді, в розчиннику, що не спричиняє шкідливого впливу на реакцію.

В той час як кількість використовуваної сполуки (XXXVI) змінюється в залежності від виду розчинника і інших умов реакції, вона загалом становить приблизно 0,5 моль - приблизно 50 моль, переважно приблизно 1 моль - приблизно 10 моль, на 1 моль сполуки (XXXV).

Прикладами основ є гідриди металів (наприклад, гідрид калію, гідрид натрію і т. і.), неорганічні основи (наприклад, гідроксиди лужних металів, такі як гідроксид літію, гідроксид натрію, гідроксид калію і т. і.; гідрокарбонати лужних металів, такі як гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію і т. і.; карбонати лужних металів, такі як карбонат натрію, карбонат калію,

карбонат цезію і т. і.; алкоксили лужних металів, такі як метоксид натрію, етоксид натрію, трет-бутоксид натрію, трет-бутоксид калію і т. і. і т. і.), органічні основи (наприклад, триметиламін, триетиламін, діізопропілетиламін, N-метилморфолін, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, піридин, N,N-диметиланілін, піридазин, 4-диметиламінопіридин і т. і.), дисилазили лужних металів (наприклад, гексаметилдисилазид літію, гексаметилдисилазид натрію, гексаметилдисилазид калію і т. і.) і т. і. Серед них, карбонати лужних металів, такі як карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію і т. і.; і т. і. є переважними.

В той час як кількість використовуваної основи змінюється в залежності від виду розчинника і інших умов реакції, вона загалом становить приблизно 0,1 моль - приблизно 10 моль, переважно приблизно 0,1 моль - приблизно 5 моль, на 1 моль сполуки (XXXV).

Прикладами солі міді є галоїди міді (наприклад, хлорид міді, бромід міді, йодид міді і т. і.), оксид міді, сульфат міді, ацетат міді, трифторметансульфонат міді і т. і. Серед них, галоїди міді, такі як хлорид міді, бромід міді, йодид міді і т. і. є переважними.

В той час як кількість використовуваної солі міді змінюється в залежності від виду розчинника і інших умов реакції, вона загалом становить приблизно 0,01 моль - приблизно 50 моль, переважно приблизно 0,1 моль - приблизно 10 моль, на 1 моль сполуки (XXXV).

Прикладами розчинника, що не спричиняє шкідливого впливу на реакцію, є вуглеводні (наприклад, бензол, толуол, ксилен, гексан, гептан і т. і.), етери (наприклад, діетиловий етер, діізопропіловий етер, трет-бутилметиловий етер, тетрагідрофуран, діоксан, диметоксиетан і т. і.), нітрили (наприклад, ацетонітрил і т. і.), аміді (наприклад, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, N-метилпіролідон і т. і.), сульфоксили (наприклад, диметилсульфоксид і т. і.) і т. і. Ці розчинники можуть бути використані як суміші з прийнятним співвідношенням.

Температура реакції зазвичай становить від приблизно -50 °C до приблизно 300 °C, переважно приблизно -20 °C до приблизно 150 °C.

Час реакції змінюється в залежності від виду сполуки (XXXV), температури реакції і т. і., і зазвичай становить приблизно 0,1 г - приблизно 100 г, переважно приблизно 0,5 г - приблизно 24 г.

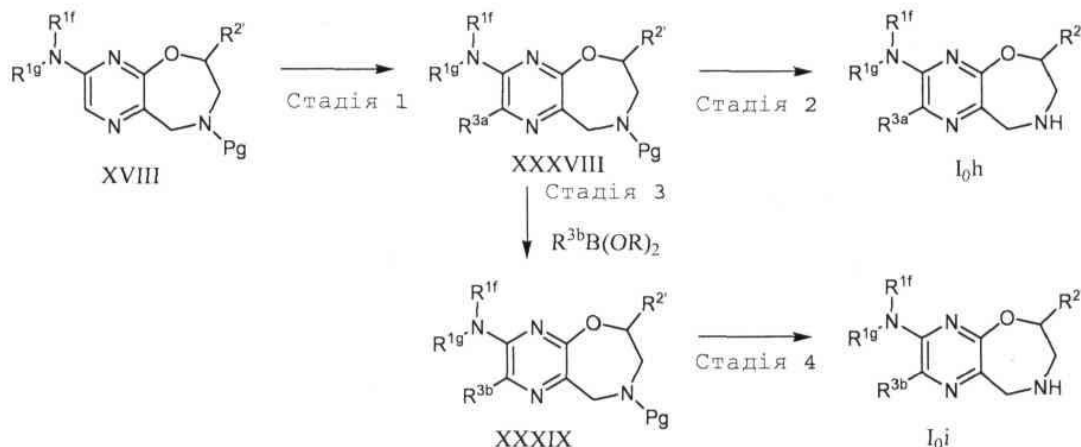
Одержану таким чином сполуку (XXXVII) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і.

стадія 2

На цій стадії, сполуку (I_0g) одержують видаляючи захисну групу з сполуки (XXXVII). Цю стадію можна проводити таким же самим чином як у згаданому вище Спосібі А, стадія 4.

Одержану таким чином сполуку (I_0g) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і.

[Спосіб L]



де R^{3a} є атом галогену; R^{3b} є C_{1-6} алкіл; і інші символи є такими як визначено вище.

стадія 1

На цій стадії, сполуку (XXXVIII) одержують галогенуванням сполуки (XVIII).

Цю реакцію можна проводити використовуючи галогеновий реагент (наприклад, хлор, бром, йод), N-галогеновані сукциніміди (наприклад, N-хлорсукцинімід, N-бромсукцинімід, N-йодсукцинімід) в розчиннику, що не спричиняє шкідливого впливу на реакцію.

5 Кількість використовуваного галогенового реагента або галогенованого сукциніміду зазвичай становить приблизно 0,5 моль - 10 моль, переважно приблизно 1 моль - приблизно 3 моль, на 1 моль сполуки (XVIII).

Прикладами розчинника, що не спричиняє шкідливого впливу на реакцію, є вуглеводні (наприклад, бензол, толуол, ксилен, гексан, гептан і т. і.), етери (наприклад, діетиловий етер, діізопропіловий етер, трет-бутилметиловий етер, тетрагідрофуран, діоксан, диметоксиетан і т. і.), нітрили (наприклад, ацетонітрил і т. і.), аміди (наприклад, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід і т. і.), сульфоксиди (наприклад, диметилсульфоксид і т. і.), органічні кислоти (наприклад, мурашина кислота, оцтова кислота, пропанова кислота) і т. і. Ці розчинники можуть бути використані як суміші з прийнятним співвідношенням.

15 Температура реакції зазвичай знаходиться в інтервалі від приблизно -50 °C до приблизно 300 °C, переважно від приблизно 0 °C до приблизно 200 °C. Час реакції змінюється в залежності від виду сполуки (XVIII), температури реакції і т. і., і зазвичай становить приблизно 0,1 г - приблизно 100 г, переважно приблизно 0,5 г - приблизно 36 г.

20 Одержану таким чином сполуку (XXXVIII) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і.

стадія 2

На цій стадії, сполуку (I_0h) одержують видаляючи захисну групу з сполуки (XXXVIII). Цю стадію можна проводити таким же самим чином як у згаданому вище Спосібі D.

25 Одержану таким чином сполуку (I_0h) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і.

стадія 3

30 На цій стадії, сполуку (XXXIX) одержують шляхом конденсації сполуки (XXXVIII) і сполуки представлені формулою: $R^{3b}-B(OR)_2$ (тут далі згадується як $R^{3b}-B(OR)_2$).

Цю реакцію можна проводити згідно із способом відомим по суті [наприклад, спосіб описаний в Chemical Reviews, 1995, vol. 95, page 2457 і т. і.] і можна проводити, наприклад, в присутності перехідного металу і основи, в розчиннику, що не спричиняє шкідливого впливу на реакцію.

35 Кількість використовуваної $R^{3b}-B(OR)_2$ зазвичай становить приблизно 0,5 моль - приблизно 10 моль, переважно приблизно 1 моль - приблизно 5 моль, на 1 моль сполуки (XXXVIII).

40 Як перехідний метал, можна використати паладієві каталізатори (наприклад, ацетат паладію(II), хлорид паладію(II), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) і т. і.), нікелеві каталізатори (наприклад, хлорид нікелю і т. і.) і т. і. Коли необхідно, можна додати ліганд (наприклад, трифенілфосфін, три(трет-бутил)фосфін, три(циклопропіл)фосфін і т. і.) і оксид металу (наприклад, оксид міді, оксид срібла і т. і.) і т. і. можна використати як співкаталізатор.

45 В той час як кількість використовуваного перехідного металу змінюється в залежності від виду каталізатора, вона загалом становить приблизно 0,0001 моль - приблизно 1 моль, переважно приблизно 0,01 моль - приблизно 0,5 моль, на 1 моль сполуки (XXXVIII). Кількість використовуваного ліганду зазвичай становить приблизно 0,0001 моль - приблизно 4 моль, переважно приблизно 0,01 моль - приблизно 2 моль, на 1 моль сполуки (XXXVIII). Кількість використовуваного співкаталізатора зазвичай становить приблизно 0,0001 моль - приблизно 4 моль, переважно приблизно 0,01 моль - приблизно 2 моль, на 1 моль сполуки (XXXVIII).

50 Прикладами основ є органічні аміни (наприклад, триметиламін, триетиламін, діізопропілетиламін, N-метилморфолін, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, піридин, N,N-диметиланілін і т. і.), солі лужних металів (наприклад, гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію, карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію, фосфат натрію, фосфат калію, гідроксид натрію, гідроксид калію і т. і.), гідриди лужних металів (наприклад, гідрид калію, гідрид натрію і т. і.), алкоксиди лужних металів (наприклад, метоксид натрію, етоксид натрію, трет-бутоксид натрію, трет-бутоксид калію і т. і.), дисилазиди лужних металів (наприклад, гексаметилдисилазид літію, гексаметилдисилазид натрію, гексаметилдисилазид калію і т. і.) і т. і. Серед них, солі лужних металів, такі як карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію, фосфат натрію, фосфат калію і т. і.; алкоксиди лужних металів, такі як трет-бутоксид натрію,

трет-бутоксид калію і т. і.; органічні аміни, такі як триетиламін, діізопропілетиламін і т. і.; і т. і. є переважними.

Кількість використовуваної основи зазвичай становить приблизно 0,1 моль - приблизно 10 моль, переважно приблизно 1 моль - приблизно 5 моль, на 1 моль сполуки (XXXVIII).

Прикладами розчинника, що не спричиняє шкідливого впливу на реакцію, є вуглеводні (наприклад, бензол, толуол, ксилен і т. і.), галогеновані вуглеводні (наприклад, хлороформ, 1,2-дихлоретан і т. і.), нітрили (наприклад, ацетонітрил і т. і.), етери (наприклад, диметоксиетан, тетрагідрофуран і т. і.), спирти (наприклад, метанол, етанол і т. і.), апротонні полярні розчинники (наприклад, диметилформамід, диметилсульфоксид, гексаметилфосфорамід і т. і.), вода і т. і. Ці розчинники можуть бути використані як суміші з прийнятним співвідношенням.

Температура реакції зазвичай становить від приблизно -10 °C до приблизно 200 °C, переважно приблизно 0 °C до приблизно 150 °C.

Час реакції зазвичай становить приблизно 0,5 г - приблизно 48 г, переважно приблизно 0,5 г - приблизно 16 г.

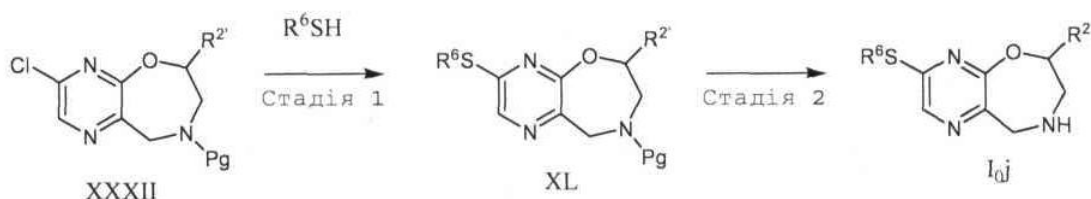
Одержану таким чином сполуку (XXXIX) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і.

стадія 4

На цій стадії, сполуку (I₀i) одержують видаляючи захисну групу з сполуки (XXXIX). Цю стадію можна проводити таким же самим чином як згаданому вище Спосіб Н, стадія 8.

Одержану таким чином сполуку (I₀i) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і.

[Спосіб М]



де R⁶ є C₁₋₆ алкіл; і інші символи є такими як визначено вище.
стадія 1

На цій стадії, сполуку (XL) одержують шляхом реакції сполуки (XXXII) із сполукою представленою R⁶-SH (тут далі згадується як R⁶-SH) завдяки реакції сульфанілювання. В той час як цю реакцію можна проводити згідно із способом відомим по суті, її зазвичай проводять в присутності основи і, коли необхідно, в розчиннику, що не спричиняє шкідливого впливу на реакцію.

Кількість використовуваної R⁶-SH зазвичай становить приблизно 0,5 моль - приблизно 100 моль, переважно приблизно 1 моль - приблизно 3 моль, на 1 моль сполуки (XXXII).

Прикладами основ є гідриди металів (наприклад, гідрид калію, гідрид натрію і т. і.), неорганічні основи (наприклад, гідроксиди лужних металів, такі як гідроксид літію, гідроксид натрію, гідроксид калію і т. і.; гідрокарбонати лужних металів, такі як гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію і т. і.; карбонати лужних металів, такі як карбонат натрію, карбонат калію і т. і.; алкокси, такі як метоксид натрію, етоксид натрію і т. і. і т. і.), органічні основи (наприклад, триметиламін, триетиламін, діізопропілетиламін, N-метилморфолін, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, піридин, N,N-диметиланілін, піридин, піридазин, 4-диметиламінопіридин і т. і.) і т. і. Серед них, переважними є гідриди металів, такі як гідрид натрію і т. і. В той час як кількість використовуваної основи змінюється в залежності від виду розчинника і інших умов реакції, вона загалом становить приблизно 0,1 моль - приблизно 10 моль, переважно приблизно 1 моль - приблизно 5 моль, на 1 моль сполуки (XXXII).

Прикладами розчинника, що не спричиняє шкідливого впливу на реакцію, є вуглеводні (наприклад, бензол, толуол, ксилен, гексан, гептан і т. і.), етери (наприклад, діетиловий етер, діізопропіловий етер, трет-бутилметиловий етер, тетрагідрофуран, діоксан, диметоксиетан і т. і.), нітрили (наприклад, ацетонітрил і т. і.), аміді (наприклад, N,N-диметилформамід, N,N-

диметилацетамід і т. і.), сульфоксиди (наприклад, диметилсульфоксид і т. і.) і т. і. Ці розчинники можуть бути використані як суміші з прийнятним співвідношенням.

Температура реакції зазвичай становить від приблизно -50°C до приблизно 300°C , переважно від приблизно 0°C до приблизно 200°C .

Час реакції змінюється в залежності від виду $\text{R}^6\text{-SH}$, температури реакції і т. і., і зазвичай становить приблизно 0,1 г - приблизно 100 г, переважно приблизно 0,5 г - приблизно 36 г.

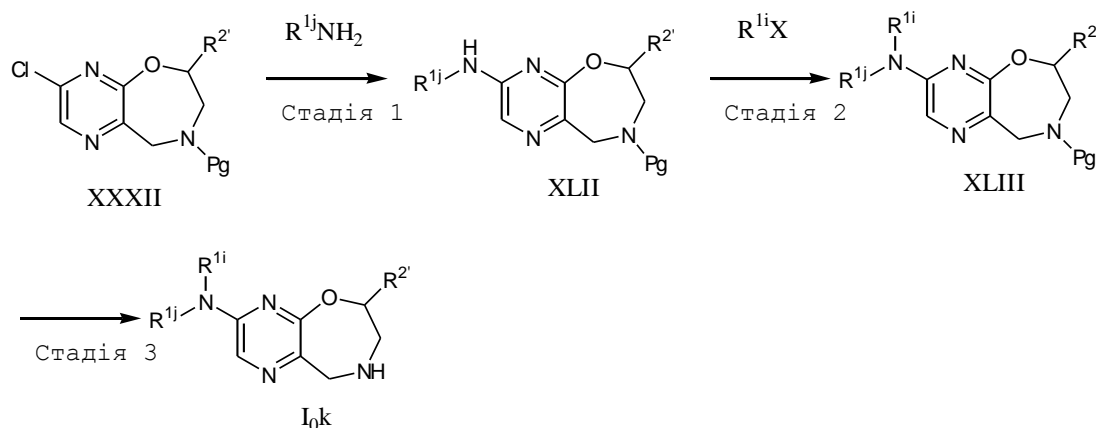
Одержану таким чином сполуку (XL) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, такі як концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і.

стадія 2

На цій стадії, сполуку (I_{0j}) одержують видаляючи захисну групу з сполуки (XL). Цю стадію можна проводити таким же самим чином як у згаданому вище Спосібі D.

Одержану таким чином сполуку (I_{0j}) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і.

[Спосіб N]



де кожен символ є таким як визначено вище.

стадія 1

На цій стадії, сполуку (XLII) одержують шляхом реакції сполуки (XXXII) з сполукою представленою формулою: R^{1j}NH_2 або її сіллю. Цю стадію можна проводити таким же самим чином як у згаданому вище Спосібі C, стадія 1, або способом аналогічним йому.

Одержану таким чином сполуку (XLII) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, такі як концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і.

стадія 2

На цій стадії, сполуку (XLIII) одержують шляхом реакції сполуки (XLII) з сполукою представленою формулою: $\text{R}^{1i}\text{-X}$. Цю стадію можна проводити таким же самим чином як згаданому вище Спосібі G, стадія 2, або способом аналогічним йому.

Одержану таким чином сполуку (XLIII) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і.

стадія 3

На цій стадії, сполуку (I_{0k}) одержують видаляючи захисну групу з сполуки (XLIII). Цю стадію можна проводити таким же самим чином як у згаданому вище Спосібі A, стадія 4.

Одержану таким чином сполуку (I_{0k}) можна виділити і очистити використовуючи відомі засоби розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перенос, хроматографія і т. і.

Сполуку (I_0) і сполуку (I) можна виділити і очистити відомими способами, наприклад, фазовий перенос, концентрування, екстракція розчинником, фракціонування, перетворення

рідини, кристалізація, перекристалізація, хроматографія і т. і. Коли сполуку (I_0) або сполуку (I) одержують як вільну сполуку, її можна перетворити на цільову сіль згідно із способом відомим по суті або способом аналогічним йому. На противагу, коли її одержують як сіль, її можна перетворити на вільну форму або іншу цільову сіль згідно із способом відомим по суті або

5 способом аналогічним йому.

Коли сполука (I_0) або (I) має ізомери, такі як оптичний ізомер, стереоізомер, регіоізомер і ротамер, такі ізомери і їх суміші також охоплюються сполукою (I_0) або (I). Крім того, ізомер може бути утворений конформацією, і такі ізомери і їх суміші також охоплюються сполукою (I_0) або сполукою (I). Ці ізомери можна одержати як окремі продукти використовуючи спосіб синтезу або

10 спосіб розділення відомий по суті (наприклад, концентрування, екстракція розчинником, колонкова хроматографія, перекристалізація, і т. і.). Наприклад, коли сполука (I_0) або (I) має оптичні ізомери, оптичний ізомер виділений з цієї сполуки охоплюється сполукою (I_0) або (I).

Оптичний ізомер можна одержати згідно з методикою відомою по суті. Конкретно, використовується оптично активний синтетичний інтермедіат або кінцевий рацемічний продукт

15 піддають оптичному розділенню згідно із звичайною методикою з одержанням оптичного ізомеру.

Спосіб оптичного розділення може бути способом відомим по суті, таким як фракційна перекристалізація, використання хіральної колонки, використання діастереомеру і т. і.

1) Фракційна кристалізація

Спосіб, в якому утворюється сіль рацемату з оптично активною сполукою (наприклад, (+)-мигдальною кислотою, (-)-мигдальною кислотою, (+)-винною кислотою, (-)-винною кислотою, (+)-1-фенетиламіном, (-)-1-фенетиламіном, (+)-цинхоніном, (-)-цинхонідином, бруцином і т. і.), яку відокремлюють фракційною перекристалізацією, і якщо бажано, спосіб включає стадію нейтралізації з одержанням вільного оптичного ізомеру.

25 2) Хіральна колонка

Спосіб, де рацемат або її сіль вносять в колонку для розділення оптичного ізомеру (хіральна колонка) з наступним розділенням. У випадку рідинної хроматографії, наприклад, суміш оптичних ізомерів вносять в хіральну колонку, таку як ENANTIO-OVM (виготовляється Tosoh Corporation), серія CHIRAL (виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd.) і т. і., і промивають

30 водою, різними буферами (наприклад, фосфатний буфер і т. і.) і органічними розчинниками (наприклад, етанол, метанол, ізопропанол, ацетонітрил, трифтороцтова кислота, діетиламін і т. і.) окремо або сумішшю для відокремлення оптичного ізомеру.

3) Діастереомер

Спосіб, в якому рацемічну суміш переводять у діастереомерну суміш за допомогою хімічної реакції з оптично-активним реагентом, і який дає окрему речовину після звичайного розділення (наприклад, фракційна кристалізація, хроматографія і т. і.) і т. і., і піддають хімічній обробці, такий як гідроліз і т. і., для відокремлення оптично активного реагенту, одержуючи таким чином оптичний ізомер. Наприклад, коли сполука (I) містить гідрокси, або первинну або вторинну аміногрупу в молекулі, сполуку і оптично активну органічну кислоту (наприклад, МТРА [α -метокси- α -(трифторметил)фенілоцтова кислота], (-)-ментоксиоцтова кислота і т. і.) і т. і. піддають реакції конденсації з одержанням діастереомерів естеру сполуки або аміду сполуки, відповідно. Коли сполука (I_0) або (I) має карбоксильну групу, цю сполуку і оптично активний амін або необов'язково активний спирт піддають реакції конденсації з одержанням діастереомерів аміду сполуки або естеру сполуки, відповідно. Відокремлений діастереомер

45 перетворюють на оптичний ізомер оригінальної сполуки використовуючи кислотний гідроліз або основний гідроліз.

Сполука (I_0) і сполука (I) може бути кристалічною і кристалічні форми охоплюються сполукою (I_0) і сполукою (I), де кристалічна форма є окремою або сумішшю кристалічних форм.

Кристали сполуки (I_0) або (I) можна одержати кристалізацією сполуки (I_0) або (I) згідно із

50 способами кристалізації відомими по суті.

Прикладами способу кристалізації є спосіб кристалізації з розчину, спосіб кристалізації з пари, спосіб кристалізації з розплавів і т. і.

"Спосіб кристалізації з розчину" є типовим способом зсуву ненасиченого стану до супернасиченого стану шляхом зміни факторів, що включають розчинність сполук (склад розчинника, рН, температура, іонна сила, окисновідновний потенціал і т. і.) або кількість розчинника. Їх специфічними прикладами є концентрування, повільне охолодження, реакція (дифузія, електроліз), гідротермальний ріст, розтоплення і т. і. Прикладами використовуваних розчинників є ароматичні вуглеводні (наприклад, бензол, толуол, ксилен, і т. і.), галогеновані вуглеводні (наприклад, дихлорметан, хлороформ, і т. і.), насичені вуглеводні (наприклад, гексан, гептан, циклогексан, і т. і.), етери (наприклад, діетиловий етер, діізопропіловий етер,

60

тетрагідрофуран, діоксан, і т. і.), нітрили (наприклад, ацетонітрил, і т. і.), кетони (наприклад, ацетон, і т. і.), сульфоксиди (наприклад, диметилсульфоксид, і т. і.), аміди кислот (наприклад, N,N-диметилформамід, і т. і.), естери (наприклад, етилацетат, і т. і.), спирти (наприклад, метанол, етанол, ізопропанол і т. і.), вода і т. і. Ці розчинники використовуються окремо або як комбінація двох або більше із прийнятним співвідношенням (наприклад, 1:1-1:100 (об'ємне співвідношення)). Коли необхідно, можуть використовуватись затравки.

"Способом кристалізації з пари" є, наприклад, випарювання (в закритій пробірці, в потоці газу), газозфазною реакцією, хімічним перенесенням і т. і.

"Способом кристалізації з розплаву" є, наприклад, звичайне заморожування (а витягування, температурний градієнт, спосіб Бріджмана), зонна плавка (зонне вирівнювання, плаваюча зона), спеціальний ріст (VLS спосіб, рідиннофазна епітаксія) і т. і.

Переважаючими прикладами кристалізації є спосіб, що включає розчинення сполуки (I_0) або сполуки (I) в придатному розчиннику (наприклад, спирти, такі як метанол, етанол і т. і., етери, такі як діетиловий етер, діізопропіловий етер, тетрагідрофуран, діоксан і т. і., і т. і.) при 20-120 °C, і охолодження одержаного розчину до температури (наприклад, 0-50 °C, переважно 0-20 °C), не вище ніж температура розчинення і т. і. в цьому випадку, азот і т. і. може продуватись для випаровування розчинника.

Одержані таким чином кристали сполуки (I_0) або (I) представленого винаходу можна виділити, наприклад, фільтруванням і т. і.

Спосіб аналізу одержаних кристалів зазвичай є способом порошкової рентгенограми. Також можуть бути використаний спосіб визначення орієнтації кристалу, механічний спосіб або оптичний спосіб.

Кристал сполуки (I_0) або (I) одержаний за згаданим вище способом одержання (тут далі згадується як "кристал представленого винаходу") має високу чистоту, високу якість і низьку гігроскопічність, і не денатурується навіть після довготривалого зберігання за звичайних умов, і є надзвичайно стабільним. Крім того, також має надзвичайні біологічні властивості (наприклад, фармакокінетичні властивості (абсорбція, розподілення, метаболізм, виведення), ефективність дії і т. і.) і є надзвичайно корисним як фармацевтична композиція.

В представленому описі, температура плавлення означає температуру плавлення вимірюючи, наприклад, пристрій для мікрровимірювання температури плавлення (YANACO, MP-500D), пристрій ДСК (диференційна скануюча калориметрія) (SEIKO, EXSTAR6000) або т.і...

Сполука (I_0) і сполука (I) можуть бути фармацевтично прийнятними співкристалами або співкристалічними солями. Тут, співкристали або співкристалічні солі означають кристалічні речовини, що містять два або більше видів певних твердих речовин при кімнатній температурі, кожна з яких має інші фізичні властивості (наприклад, структуру, температуру плавлення, тепло плавлення, гігроскопічність, розчинність, стабільність і т. і.). Співкристали і співкристалічні солі можна одержати співкристалізацією відомою по суті.

Сполуку (I_0) і сполуку (I) можна використати як пролікарські засоби. Пролікарський засіб сполуки (I_0) або (I) означає сполуку, яка перетворюється на сполуку (I) або (I_0) завдяки реакції з ферментом, шлунковою кислотою і т. і. за фізіологічних умов в живому тілі, тобто, сполуку, яка перетворюється на сполуку (I) або (I_0) завдяки окисленню, відновленню, гідролізу і т. і. ферментом; або сполуку, яка перетворюється на сполуку (I) або (I_0) завдяки гідролізу і т. і. шлунковою кислотою і т. і.

Пролікарською формою сполуки (I) або (I_0) може бути сполука, в якій аміногрупа сполуки (I) або (I_0) є ацильованою, алкілованою або фосфорильованою (наприклад, сполука, де аміногрупа сполуки (I) або (I_0) є заміщеною ейкозаноїлом, аланілом, пентиламінокарбонілом (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолан-4-іл)метоксикарбонілом, тетрагідрофуранілом, піролідилметилом, півалоїлоксиметилом, трет-бутилом, і т. і.); сполука, де гідроксигрупа сполуки (I) або (I_0) є ацильованою, алкілованою, фосфорильованою або боронованою (наприклад, сполука, де гідроксигрупа сполуки (I) або (I_0) є заміщеною ацетилом, пальмітоїлом, пропаноїлом, півалоїлом, сукцинілом, фумарилом, аланілом або диметиламінометилкарбонілом); і сполука, де карбоксильна група сполуки (I) або (I_0) є естерифікованою або амідованою (наприклад, сполука, де карбоксильна група сполуки (I) або (I_0) є заміщеною етиловим естером, феніловим естером, карбоксиметилловим естером, диметиламінометилловим естером, півалоїлоксиметилловим естером, етоксикарбонілоксиетилловим естером, фталідилловим естером, (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолан-4-іл)метилловим естером, циклогексикарбонілетилловим естером або метиламідом); і т.і... Ці сполуки можна одержати з сполуки (I) або (I_0) за способом відомими по суті.

Пролікарською формою сполуки (I) або (I_0) також може бути сполука, яка перетворюється у сполуку (I) або (I_0) за фізіологічних умов, таких як ті, що описані в IYAKUHIN по KAIHATSU

(Development of Pharmaceuticals), Vol, 7, Design of Molecules, p, 163-198, 1990, Оpubлікована HIROKAWA SHOTEN.

Сполука (I₀) або (I) або її пролікарська форма (тут далі іноді згадується як "сполука представленого винаходу" в представленому описі) має надзвичайну здатність активувати рецептор серотоніну 5-HT_{2C}.

Крім того, сполука представленого винаходу корисна як медикамент, оскільки має надзвичайну оральну біодоступність і є низькотоксичною і безпечною.

Відповідно, сполука представленого винаходу корисна як покращуючий, профілактичний або терапевтичний лікарський засіб для всіх захворювань пов'язаних з серотоніном 5-HT_{2C} у ссавців (наприклад, людей, мавп, корів, коней, свиней, мишей, щурів, хом'ячків, кролів, котів, собак, овець, кіз і т. і.), наприклад, захворювань описаних в (1) - (19) нижче:

(1) захворювання нижніх сечовивідних шляхів [наприклад, надактивний міхур, доброякісна гіперплазія простати, інтерстиціальний цистит, хронічний простатит, симптоми збирання сечі (наприклад, часті сечовипускання протягом дня, ноктурія, відкладний поклик до сечовипускання, нетримання сечі, стресове нетримання сечі, невідкладне нетримання сечі, змішане нетримання сечі, енурез, ноктуральний енурез, переливне нетримання сечі, інші нетримання сечі, збільшення, зменшення або недостатність чутливості міхура і т. і.), симптом спорожнення сечового міхура (наприклад, слабкий потік сечі, скачкоподібний потік сечі, розбризкування потоку, переривчастий потік сечі, затримка спорожнення, напружене сечовипускання, прикінцеве скапування і т. і.), симптоми після сечовипускання (наприклад, відчуження залишку сечі, скапування після сечовипускання і т. і.), симптоми під час статевих контактів (наприклад, біль під час контакту, вагінальна сухість, нетримання сечі і т. і.), симптоми внаслідок тазового випадіння органу (наприклад, відчуження чужорідного тіла, люмбаго і т. і.), біль статевих органів або біль у нижньому сечовивідному шляху (наприклад, біль міхура, уретральний біль, рудендалгія, вагінодинія, мошоночний біль, біль у проміжності, біль у тазу і т. і.), больовий синдром статевих органів або сечового тракту (наприклад, больовий синдром міхура, уретральний больовий синдром, синдром пудендалгії, вагінальний синдром, мошонковий больовий синдром, больовий синдром у проміжності, тазовий больовий синдром і т. і.), симптоми синдрому, що відповідає за дисфункцію нижніх сечовивідних шляхів (наприклад, синдром надактивного міхура, симптом з боку нижнього сечовивідного тракту, що відповідає за обструкцію міхура і т. і.), поліурія, уролітіаз (наприклад, уретральний камінь, камінь у сечовивідному каналі)];

(2) метаболічні захворювання [наприклад, діабет (наприклад, інсулінзалежний діабет, діабетичні ускладнення, діабетична ретинопатія, діабетична мікроангіопатія, діабетична нейропатія і т. і.), погіршення толерантності до глюкози, ожиріння (наприклад, злоякісний мастоцитоз, екзогенне ожиріння, гіперінсулінемічне ожиріння, гіперплазмичне ожиріння, гіпофізарний адипоз, гіпоплазмичне ожиріння, гіпотироїдне ожиріння, гіпоталомічне ожиріння, симптоматичне ожиріння, інфантильне ожиріння, ожиріння верхньої частини тіла, харчове ожиріння, гіпогонадальне ожиріння, системний мастоцитоз, просте ожиріння, центральне ожиріння), доброякісна гіперплазія простати, сексуальна дисфункція];

(3) захворювання центральної нервової системи [наприклад, нейродегенеративне захворювання (наприклад, хвороба Альцгеймера, хвороба Дауна, хвороба Паркінсона, хвороба Крейцфельда-Якоба, аміотрофічний латеральний склероз (ALS), хорея Хантінгтона, діабетична нейропатія, розсіяний склероз і т. і.), психічні захворювання (наприклад, шизофренія, депресія, манія, невроз тривоги, obsесивно-компульсивний невроз, панічний синдром, епілепсія, алкогольна залежність, залежність від лікарського засобу, тривога, психічна тривога, емоційна ненормальність, циклотимія, нервовий еретизм, аутизм, слабкість, схильність, низький сексуальний потяг і т. і.), розлади центральної нервової системи і периферійних нервів (наприклад, травма голови, ушкодження спинного мозку, едема мозку, розлади сприйняття, ненормальність сенсорних функцій, розлади автономних нервових функцій, ненормальність автономних нервових функцій, травматичне ушкодження і т. і.), розлади пам'яті (наприклад, сенільна деменція, амнезія, цереброваскулярна деменція і т. і.), цереброваскулярні розлади (наприклад, церебральний крововилив, церебральний інфаркт і т. і. і їх наслідки або ускладнення, асимптоматична цереброваскулярна травма, короточасний церебральний ішемічний напад, гіпертензивна енцефалопатія, розлад гематоенцефалічного бар'єру і т. і.), повторення і ускладнення цереброваскулярних розладів (наприклад, невральні симптоми, психічні симптоми, суб'єктивні симптоми, розлади добової активності і т. і.), гіпофункція центральної нервової системи після оклюзії судин головного мозку, розлад або ненормальність ауто регуляційної здатності мозкової циркуляції або ниркової циркуляції, розлад сну];

(4) сексуальні дисфункції [наприклад, еректильна дисфункція у чоловіків, диспермія, еректильна дисфункція у жінок];

5 (5) захворювання органів травлення [наприклад, синдром подразненої товстої кишки, запалення кишечника, виразковий коліт, хвороба Крона, захворювання викликані спіральними урказа-позитивними грам-негативними бактеріями (наприклад, *Helicobacter pylori*, і т. і.) (наприклад, гастрит, виразковий гастрит і т. і.), рак шлунку, синдром скидання, диспепсія, езофагіальна виразка, панкреатит, поліпи товстої кишки, холелітіаз, геморої, пептична виразка, ситуаційний ілеїт, обжерливість, запор, діарея, урчання в животі, і т. і.);

10 (6) запальні або алергічні захворювання [наприклад, алергічний риніт, кон'юнктивіт, гастроінтестинальна алергія, поліноз, анафілаксія, дерматит, герпес, псоріаз, бронхіт, мокроти, ретинопатія, постопераційне і посттравматичне запалення, повернення набряку, фарингіт, цистит, менінгіт, запальне захворювання ока];

15 (7) остеоартропатія [наприклад, ревматоїдний артрит (наприклад, ревматоїдний артрит), деформуючий артрит, ревматоїдний мієліт, остеопороз, ненормальний ріст клітин, перелом кістки, повторний перелом кістки, остеомалія, остеопенія, хвороба кісток Пагета, ригідний мієліт, деструкція суглобової тканини внаслідок гонатрозу або подібні захворювання];

20 (8) респіраторні захворювання [наприклад, холодний синдром, пневмонія, астма, легенева гіпертензія, легеневий тромб/легенева облітерація, легеневий саркоїдоз, легеневий туберкульоз, інтерстиціальна пневмонія, силікоз, респіраторний дистрессиндром повнолітніх, хронічне обструктивне легеневе захворювання, кашель];

25 (9) інфекційні захворювання [наприклад, ВІЛ інфекція, вірусні захворювання викликані витомагаловірусом, вірусом грипу, вірусом герпесу і т. і., рикетсійні інфекції, бактеріальні інфекції, захворювання, що передаються статевим шляхом, пневмонія, *Helicobacter pylori*, системні грибкові інфекційні захворювання, туберкульоз, інвазивні стафілококові інфекційні захворювання, гострий вірусний енцефаліт, гострий бактеріальний менінгіт, СНІД енцефаліт, септична лихоманка, сепсис, сепсиси гравіс, септичний шок, ендотоксемія, синдром токсичного шоку];

30 (10) рак [наприклад, первинний, метастатичний або рецидивний рак молочної залози, рак простати, панкреатичний рак, рак шлунку, рак легені, колоректальний рак (наприклад, рак товстої кишки, ректальний рак, анальний рак), рак стравоходу, дуоденальний рак, рак голови і шиї (наприклад, рак язика, рак глотки, рак гортані), пухлина мозку, шванома, неміллоклітинний рак легені, мілко клітинний рак легені, рак печінки, рак нирки, рак жовчного протоку, рак матки (наприклад, рак тіла матки, цервікальний рак), рак яєчників, рак сечового міхура, рак шкіри, гемангіома, злоякісна лімфома, злоякісна меланома, рак щитовидної залози, пухлина кістки, васкулярна фіброма, ретиносаркома, рак пенісу, солідний рак у дітей, саркома Капосі, саркома Капосі викликана СНІДом, пухлина щелепи, фіброзна гістіоцитома, лейоміосаркома, рабдоміосаркома, ліпосаркома, фіброїдні пухлини матки, остеобластома, остеосаркома, хондросаркома, ракова мезотеліома, пухлини, такі як лейкемія і т. і., хвороба Ходжкіна];

40 (11) захворювання кровоносної системи [наприклад, гострий коронарний артеріальний синдром (наприклад, гострий інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія і т. і.), оклюзія периферійної артерії, хвороба Райнауда, хвороба Бургера, рестеноз після коронарно-артеріальної інтервенції (наприклад, крізбшкірна транлюмінальна коронарна ангіопластика (РТСА), пряма коронарна атеректомія (DCA), стентування і т. і.), ре стеноз після аорто-коронарного шунтування, ре стеноз після інтервенції (наприклад, ангіопластика, атеректомія, стентування і т. і.) або шунтування інших периферійних артерій, ішемічне захворювання серця (наприклад, інфаркт міокарда, стенокардія, і т. і.), міокардит, синдром Шарко, лакунарний інфаркт, артеріосклероз (наприклад, атеросклероз, і т. і.), серцева недостатність (наприклад, гостра серцева недостатність, хронічна серцева недостатність включаючи застійну серцеву недостатність), аритмія, розвиток етеросклеротичної бляшки, тромбоз, гіпертензія, гіпертензивний дзвін у вухах, гіпертензія];

50 (12) біль [наприклад, головний біль, мігрень, невралгія, біль тазового органу (включаючи біль міхура)];

55 (13) аутоімунне захворювання [наприклад, колагеноз, системний ериматозний вовчак, склеродерма, поліартрит, міастенія гравіс, розсіяний склероз, синдром Сьогрена, хвороба Бехчета];

(14) захворювання печінки [наприклад, гепатит (включаючи хронічний гепатит), цироз, інтерстиціальна хвороба печінки];

(15) захворювання підшлункової залози [наприклад, панкреатит (включаючи хронічний панкреатит)];

(16) захворювання нирки [наприклад, нефрит, гломерулонефрит, гломерулосклероз, ниркова недостатність, тромботична мікроангіопатія, ускладнення діалізу, розлади органу, включаючи нефропатію після опромінення, діабетичну нефропатію];

5 (17) ендокринне захворювання [наприклад, хвороба Аддісона, синдром Кушинга, меланоцитома, первинний альдостеронізм];

(18) гінекологічне захворювання [наприклад, випадіння органу (наприклад, тазове випадіння органу, генітальне випадіння, випадіння міхура, ректальне випадіння, уретральне випадіння, уретральна гіперрухливість, ентероцеле, ректоцеле, цистоцеле, розрив проміжності, грижа стінок таза і т. і.), клімактеричний розлад, гестаційний токсикоз, ендометріоз, гістероміома, хвороба яєчників, хвороба молочних залоз, пре менструальний синдром і т. і.]; і

(19) інші захворювання [наприклад,

(а) відторгнення трансплантату (наприклад, посттрансплантаційне відторгнення, посттрансплантаційна поліцистемія, гіпертензія, розлад органу, васкулярна гіпертрофія або реакція трансплантат проти хазяїна),

15 (b) ненормальні показники крові і/або компонентів крові (наприклад, підвищення агрегації тромбоцитів, ненормальне деформування еритроцитів, підвищена адгезивність лейкоцитів, підвищена в'язкість крові, поліцистемія, васкулярний пеліоз, аутоімунна гемолітична анемія, генералізований тромбгеморагічний синдром (DIC), множинна мієлопатія),

(с) захворювання шкіри (наприклад, келоїд, гемангіома, псоріаз, свербіж),

20 (d) офтальмологічні захворювання (наприклад, глакома, окулярна гіпертензія),

(е) отоларингологічні захворювання (наприклад, синдром менуеля, дзвін у вухах, розлад смаку, запаморочення, порушення рівноваги, дисфагія),

25 (f) захворювання викликані факторами оточуючого середовища і/або професією (наприклад, радіаційні розлади, розлади викликані ультрафіолетовим випромінюванням/інфрачервоним випромінюванням/лазерним випромінюванням, висотна хвороба),

(g) атаксія, ригідність, тремор, погіршення рухливості, акінезія,

(h) синдром хронічної втоми,

(i) синдром неочікуваної смерті дитини,

(j) ікота, і

30 (k) захворювання викликані пальпацією, запамороченням, тепловим опіком або т.і...

Сполука представленого винаходу є особливо корисною як активатор рецептора серотоніну 5-HT_{2C}, лікарський засіб для поліпшення, профілактики або лікування симптомів з боку нижнього сечовивідного тракту, лікарський засіб для профілактики або лікування ожиріння і лікарський засіб для профілактики або лікування випадіння органу. Коли симптоми з боку нижнього сечовивідного тракту є цільовою хворобою, сполука представленого винаходу є особливо корисною як лікарський засіб для поліпшення, профілактики або лікування стресового нетримання сечі.

40 Медикамент, що містить сполуку представленого винаходу (тут далі згадується як "медикамент представленого винаходу"), можна одержати в будь-якій формі, такий як таблетка (включаючи таблетку з цукровим покриттям, таблетку з плівковим покриттям, сублінгвальна таблетка, таблетка, що розпадається у роті, букальна таблетка і т. і.), пігулка, порошок, гранулят, капсула (включаючи м'яку капсулу, мікрокапсулу), троше, сироп, рідину, емульсію, суспензію, рецептура контрольованого вивільнення (наприклад, рецептура негайного вивільнення, рецептура тривалого вивільнення, мікрокапсула тривалого вивільнення), аерозоль, плівки (наприклад, плівки, що дезінтегрують у роті, плівкові пластири для слизовою ротової порожнини), ін'єкція (наприклад, підшкірна ін'єкція, внутрішньовенна ін'єкція, внутрішньом'язова ін'єкція, інтраперитонеальна ін'єкція), крапельна інфузія, рецептура трансдермальної абсорбції, мазь, лосьйон, адгезивна рецептура, супозиторій (наприклад, ректальний супозиторій, вагінальний супозиторій), драже, назальна рецептура, пульмонарна рецептура (інгалянт), очні краплі і т. і.

50 Медикамент представленого винаходу можна одержати звичайним способом, таким як змішування, розтирання, гранулювання, таблетування, нанесення покриття, стерилізація, емульгування і т. і. відповідно до рецептурної форми. Стосовно одержання рецептури, наприклад, в кожному випадку можна розглянути Загальні правила одержання Японської фармакопеї і т. і. Крім того, рецептура представленого винаходу може бути сформована у рецептуру тривалого вивільнення, що містить активний інгредієнт і біодеградовану полімерну сполуку. Рецептуру тривалого вивільнення можна одержати згідно із способом описаним в JP-A-9-263545.

60 В медикаменті представленого винаходу, в той час як вміст сполуки представленого винаходу змінюється в залежності від форми рецептури, він зазвичай становить 0,01-100

мас. %, переважно 0,1-50 мас. %, більш переважно приблизно 0,5-20 мас. %, відносно всієї композиції.

Сполуку представленого винаходу можна використати окремо як медикамент представленого винаходу, або в суміші з придатними фармакологічно прийнятним носієм, наприклад, ексціпієнтами (наприклад, крохмаль, лактоза, цукроза, карбонат кальцію, фосфат кальцію і т. і.), зв'язувальними агентами (наприклад, крохмаль, гуміарабік, карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, кристалічна целюлоза, алгінова кислота, желатин, полівінілпіролідон і т. і.), змащувальними агентами (наприклад, стеаринова кислота, стеарат магнію, стеарат кальцію, тальк і т. і.), дезінтегрантами (наприклад, кальцій карбоксиметилцелюлоза, тальк і т. і.), розріджувачами (наприклад, вода для ін'єкцій, фізіологічний салін і т. і.) і якщо бажано, з добавками (наприклад, стабілізатором, консервантом, барвником, ароматизатором, солюбілізувальним агентом, емульгатором, буфером, ізотонічним агентом і т. і.) і т. і., використовуючи звичайний спосіб. Безпечним може бути оральне або парентеральне введення (наприклад, внутрішньовенне, внутрішньом'язове, підшкірне, у орган, інтраназальне, інтрадермальне, вливання, інтрацеребральне, інтраректальне, вагінальне, інтраперітонеальне і у пухлину, введення поряд з пухлиною і т. і., і безпосереднє введення в уражену ділянку). Медикамент представленого винаходу також може бути сформований як рецептура для місцевого введення і безпосереднього введення в уражену хворобою частину суглобу. В цьому випадку, переважно є ін'єкція.

Для формулювання у ін'єкцію, наприклад, сполука представленого винаходу формулюється у водну суспензію з диспергувальним агентом (наприклад, поверхнево-активні речовини, такі як Tween 80, HCO-60 і т. і., поліцукриди, такі як карбоксиметилцелюлоза, альгінат натрію, гіалуронова кислота і т. і., полісорбат і т. і.), консервантом (наприклад, метилпарабен, пропілпарабен і т. і.), ізотонічним агентом (наприклад, хлорид натрію, маніт, сорбіт, глюкоза і т. і.), буфером (наприклад, карбонат кальцію і т. і.), рН коригувачем (наприклад, фосфат натрію, фосфат калію і т. і.) і т. і. одержуючи зручну рецептуру для ін'єкції. Крім того, можна одержати масляні суспензії шляхом диспергування сполуки представленого винаходу разом з рослинною олією, такою як кунжутова олія, кукурудзяна олія і т. і. або їх суміші з фосфоліпідом, таким як лецитин і т. і., або тригліцеридом з середньою довжиною ланцюгу (наприклад, мігліол 812 і т. і.) одержуючи фактично використовувану ін'єкцію.

Сполуку представленого винаходу можна використати разом з іншим медикаментом.

Як лікарський засіб, що може бути змішаний або комбінований із сполукою представленого винаходу (тут далі згадується як супутній лікарський засіб), використовують наступні лікарські засоби і т. і.

(1) Інші лікарські засоби для лікування стресового нетримання сечі

Агоністи адреналінового $\alpha 1$ рецептора (наприклад, ефедрину гідрохлорид, мідодрину гідрохлорид), агоністи адреналінового $\beta 2$ рецептора (наприклад, кленбутерол), інгібітори зворотного захоплення норадреналіну, інгібітори зворотного захоплення норадреналіну і серотоніну (наприклад, дулоксетин), трициклічні антидепресанти (наприклад, іміпраміну гідрохлорид), антихолінергічні агенти або стимулятори гладких м'язів (наприклад, оксібутиніну гідрохлорид, пропіверину гідрохлорид, селімеверину гідрохлорид), жіночі гормони (наприклад, кон'югований естроген (премарин), естріол) і т. і.

(2) Агенти для лікування діабету

Рецептури інсуліну [наприклад, рецептури тваринного інсуліну екстраговані з підшлункової залози великої рогатої худоби і свиней; рецептури інсуліну людини генетично синтезованого використовуючи *Escherichia coli* або дріжджі; цинкінсулін; протамінцинкінсулін; фрагмент або похідне інсуліну (наприклад, INS-1), і т. і.), сенсibiliзатори інсуліну (наприклад, піоглітазону гідрохлорид, троглітазон, розиглітазон або його maleat, JTT-501, MCC-555, YM-440, GI-262570, KRP-297, FK-614, CS-011, і т. і.), інгібітори α -глюкозидази (наприклад, воглібоз, акарбоза, міглітол, еміглітат і т. і.), бігуаніди (наприклад, фенформін, метформін, буформін і т. і.), сульфонілсечовини (наприклад, толбутамід, глібенкламід, гліклазид, хлорпропамід, толазамід, ацетогексамід, гліклопірамід, глімепірид і т. і.) і інші агенти, що стимулюють декретування інсуліну (наприклад, репаглінід, сенаглінід, мітиглінід або його гідрат кальцієвої солі, GLP-1, натеглінід і т. і.), інгібітори дипептидилпептидази IV (наприклад, відагліптин, ситагліптин саксагліптин, алогліптин, NVP-DPP-728, PT-100, P32/98, і т. і.), $\beta 3$ агоністи (наприклад, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, AJ-9677, AZ40140, і т. і.), агоністи аміліну (наприклад, прамлінтид), інгібітори фосфотирозинфосфатази (наприклад, ванадієві кислота і т. і.), інгібітори глюконеогенезу (наприклад, інгібітори глікогенфосфорилази, інгібітори глюкоза-6-фосфатази, антагоністи глюкагону і т. і.), інгібітори SGLT (співтранспортер натрію-глюкози) (наприклад, T-1095 і т. і.) і їм подібні.

(3) Агенти для лікування діабетичних ускладнень

Інгібітори альдозоредуктази (наприклад, толрестат, епалрестат, зенарестат, зополрестат, фідарестат (SNK-860), міналрестат (ARI-509), СТ-112, і т. і.), нейротрофічні фактори (наприклад, NGF, NT-3 і т. і.), AGE інгібітори (наприклад, ALT-945, пімагедин, піратоксанти, N-фенацилтіазолію бромід (ALT766), EXO-226 і т. і.), поглиначі реактивного кисню (наприклад, ліпоєва кислота і т. і.), церебральні вазодилатори (наприклад, тіаприд і т. і.) і їм подібні.

(4) Антигіперліпідемічні агенти

Статини, які є інгібіторами синтезу холестерину (наприклад, правастатин, симвастатин, ловастатин, аторвастатин, флувастатин, церівастатин або їх солі (наприклад, натрієва сіль і т. і.) і т. і.), інгібітори скваленсинтази, фібрати, що знижують рівень тригліцеридів (наприклад, безафібрат, клофібрат, симфібрат, клінофібрат і т. і.) і т. і....

(5) Гіпотензивні агенти

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (наприклад, каптоприл, еналаприл, делаприл і т. і.), антагоністи рецептора ангіотензину II (наприклад, лозартан, кандесартану цилексетил і т. і.), блокатори кальцієвих каналів (наприклад, манідипін, ніфедипін, амлодипін, ефонідипін, нікардипін і т. і.), клонідин і їм подібні.

(6) Агенти для лікування ожиріння

Агенти для лікування ожиріння, що діють на центральну нервову систему (наприклад, дексфенфлурамін, фенфлурамін, фентерамін, сібутрамін, анфепрамон, дексамфетамін, мазиндол, фенілпропаноламін, клобензорекс і т. і.), інгібітори панкреатичної ліпази (наприклад, орлістат, і т. і.), $\beta 3$ агоністи (наприклад, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, AJ-9677, AZ40140, і т. і.), аноректичні пептиди (наприклад, лептин, CNTF (Ціліарний нейротрофічний фактор), і т. і.), агоністи холецистокініну (наприклад, лінтитрипт, FPL-15849, і т. і.) і т. і.

(7) Діуретики

Похідні ксантину (наприклад, теобромін натрію саліцилат, теобромін кальцію саліцилат і т. і.), препарати тіазиду (наприклад, етіазид, циклопентіазид, трихлорметіазид, гідрохлортіазид, гідрофлуметіазид, бензилгідрохлортіазид, пенфлутизид, політіазид, метиклотіазид і т. і.), препарати антиальдостерону (наприклад, спіронолактон, триамтерен і т. і.), інгібітори карбонат-дегідратази (наприклад, ацетазоламід і т. і.), хлорбензолсульфонамідні препарати (наприклад, хлорталідон, мефрусид, індапамід і т. і.), азосемід, ізосорбід, етакринова кислота, піретанід, буметанід, фуросемід і їм подібні.

(8) Хіміотерапевтичні агенти

Алкілувальні агенти (наприклад, циклофосфамід, іфосамід і т. і.), антиметаболіти (наприклад, метотрексат, 5-фторурацил і т. і.), протипухлинні антибіотики (наприклад, мітоміцин, адриаміцин і т. і.), протипухлинні агенти рослинного походження (наприклад, вінкрестин, віндесин, Таксол і т. і.), цисплатин, карбоплатин, етопозид та їм подібні. Поміж них, перевага надається Фуртулону або НеоФуртулону, які є похідними 5-фторурацилу, та їм подібним.

(9) Імунотерапевтичні агенти

Мікроорганізми або бактеріальні компоненти (наприклад, похідні мурамід-дипептидів, Піцибаніл і т. і.), полісахариди, що мають імунопотенціюючу активність (наприклад, лентінан, шизофілан, крістин і т. і.), цитокіни, одержані за допомогою методів генетичної інженерії (наприклад, інтерферон, інтерлейкін (IL) і т. і.), колонієстимулюючі фактори (наприклад, гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор, еритропоетин і т. і.) та подібні. Поміж ними, перевага надається інтерлейкінам, таким як IL-1, IL-2, IL-12 та їм подібним.

(10) Терапевтичні агенти, що розпізнають покращення кахесії в тваринних моделях або клінічному досвіді

Похідні прогестерону (наприклад, мегестролацетат) [Journal of Clinical Oncology, vol. 12, pp. 213-225, 1994], метоклопрамідні препарати, тетрагідроканабінолові препарати (згадані вище посилення використовуються разом), лікарські засоби, що покращують метаболізм жирів (наприклад, ейкозапентаєнова кислота і т. і.) [British Journal of Cancer, vol. 68, pp. 314-318, 1993], гормони росту, IGF-1, антитіла до кахесія-індукуючого факторів, таких як TNF- α , LIF, IL-6 і онкостатин M, і т. і.

(11) Протизапальні агенти

Стероїди (наприклад, дексаметазон, і т. і.), гіалуронат натрію, інгібітори циклооксигенази (наприклад, індометацин, кетопрофен, локсопрофен, мелоксикам, ампіроксикам, целекоксиб, рофекоксиб, і т. і.) і т. і.

(12) Інші

Інгібітори глікозилування (наприклад, ALT-711, і т. і.), лікарські засоби, що промотують регенерацію нервової тканини (наприклад, Y-128, VX853, просаптин і т. і.), лікарські засоби, що діють на центральну нервову систему (наприклад, антидепресанти, такі як десипрамін, амітриптилін, іміпрамін, флуоксетин, пароксетин, доксерін і т. і.), антиконвульсанти (наприклад, ламотригін, карбамазепін), антиаритмічні лікарські засоби (наприклад, мексилетин), ліганди рецептора ацетилхоліну (наприклад, АВТ-594), антагоністи рецептора ендотеліну (наприклад, АВТ-627), інгібітори поглинання моноаміну (наприклад, трамадол), інгібітори поглинання індоламіну (наприклад, флуоксетин, пароксетин), наркотичні анальгетики (наприклад, морфін), агоністи рецептора GABA (наприклад, габапентин), інгібітори поглинання GABA (наприклад, тіагабін), агоністи α_2 рецептора (наприклад, клонідин), локальні анальгетики (наприклад, капсаїцин), інгібітори протеїнази С (наприклад, LY-333531), седативні лікарські засоби (наприклад, бензодіазепіни), інгібітори фосфодіестерази (наприклад, силденафіл), агоністи рецептора допаміну (наприклад, апоморфін), антагоністи рецептора допаміну (наприклад, галоперідол), агоністи рецептора серотоніну (наприклад, тандоспірону цитрат, симатриптан), антагоністи рецептора серотоніну (наприклад, ципрогептадину гідрохлорид, ондансетрон), інгібітори поглинання серотоніну (наприклад, флувоксаміну малеат, флуоксетин, пароксетин), гіпнотики (наприклад, триаолоам, золпідем), антихолінергічні агенти, клокатори α_1 рецептора (наприклад, тамсулозин, силдосин, нафтопідил), м'язові релаксанти (наприклад, баклофен), відкривачі калієвих каналів (наприклад, нікоранділ), блокатори кальцієвих каналів (наприклад, ніфедипін), агенти для профілактики і/або лікування хвороби Альцгеймера (наприклад, донепезил, ривастигмін, галантамін), агенти для лікування хвороби Паркінсона (наприклад, L-допа), агенти для профілактики і/або лікування розсіяного склерозу (наприклад, інтерферон β -1a), інгібітори рецептора гістаміну H_1 (наприклад, прометазину гідрохлорид), інгібітори протонної помпи (наприклад, лансопразол, омепразол), антитромботичні агенти (наприклад, аспірин, силостазол), антагоністи рецептора NK-2 (наприклад, похідні піперидину (GR159897, GR149861, SR48968 (саредутант), SR144190, YM35375, YM38336, ZD7944, L-743986, MDL105212A, ZD6021, MDL105172A, SCH205528, SCH62373, R-113281 і т. і.), похідні пергідроізоіндолу (наприклад, RPR-106145 і т. і.), похідні хіноліну (наприклад, SB-414240 і т. і.), похідні піролопіримідину (наприклад, ZM-253270 і т. і.), похідні псевдопептиду (наприклад, MEN11420 (непадутант), SCH217048, L-659877, PD-147714(CAM-2291), MEN10376, S16474 і т. і.), інші (GR100679, DNK333, GR94800, UK-224671, MEN10376, MEN10627), або їх сіль і т. і.), агенти для лікування ВІЛ інфекції (наприклад, саквінавір, зидовудин, ламівудин, невірапін), агенти для лікування хронічного обструктивного легеневого захворювання (наприклад, сальметерол, тіотропію бромід, циломіласт) і т. і.

Антихолінергічними агентами є, наприклад, атропін, скополамін, гоматропін, тропікамід, циклопентолат, бутилскополаміну бромід, пропантеліну бромід, метилбенактизію бромід, мепензолату бромід, флавоксат, пірензепін, іпратропію бромід, тригексифенідил, оксибутинін, пропіверин, дарифенацин, толтеродин, теміверин, троспію хлорид або його сіль (наприклад, атропіну сульфат, скополаміну гідробромід, гоматропіну гідробромід, циклопентолату гідрохлорид, флавоксату гідрохлорид, пірензепіну гідрохлорид, тригексифенідилу гідрохлорид, оксибутиніну гідрохлорид, толтеродину тартрат, і т. і.) і т. і., переважно, оксибутинін, пропіверин, дирифенацин, толтеродин, теміферин, троспію хлорид або його сіль (наприклад, оксибутиніну гідрохлорид, толтеродину тартрат, і т. і.). Крім того, можуть бути використані інгібітори ацетилхолінестерази (наприклад, дистигмін і т. і.).

Як інгібітор зворотного захоплення норадреналіну, наприклад, бетанідин, тезофензин, тродусквемін, PSN-602 і т. і. Як інгібітор зворотного захоплення норадреналіну і серотоніну можна використати, наприклад, дулоксетин, венлафаксин і т. і.

В комбінації сполуки представленого винаходу і супутнього лікарського засобу, час введення сполуки представленого винаходу і супутнього лікарського засобу не обмежується, і сполука представленого винаходу або її фармацевтична композиція і супутній лікарський засіб або його фармацевтична композиція можуть вводитись суб'єкту одночасно, або можуть вводитись в різний час. Доза супутнього лікарського засобу може бути визначена згідно з клінічно використовуваною дозою і може бути прийнятно вибрана в залежності від суб'єкта введення, шляху введення, хвороби, комбінації і т. і.

Шлях супутнього введення спеціально не обмежується і достатньо, якщо сполука представленого винаходу і супутній лікарський засіб об'єднуються для введення. Прикладами такого шляху введення є наступні способи:

(1) Сполука представленого винаходу і супутній лікарський засіб одержуються одночасно утворюючи одну рецептуру, яка і вводиться.

(2) Сполука представленого винаходу і супутній лікарський засіб одержуються окремо, утворюючи дві рецептури, які вводяться одночасно тим же самим шляхом.

(3) Сполука представленого винаходу і супутній лікарський засіб одержуються окремо, утворюючи дві рецептури, які вводяться тим же самим шляхом в різний час.

5 (4) Сполука представленого винаходу і супутній лікарський засіб одержуються окремо, утворюючи дві рецептури, які вводяться одночасно різними шляхами.

(5) Сполука представленого винаходу і супутній лікарський засіб одержуються окремо, утворюючи дві рецептури, які вводяться різними шляхами в різний час (наприклад, сполука представленого винаходу; супутній лікарський засіб вводяться в цьому порядку, або в зворотному порядку).

10 В медикаменті, що містить сполуку представленого винаходу і супутній лікарський засіб в комбінації (тут далі згадується як "комбінований агент представленого винаходу"), змішані співвідношення сполуки представленого винаходу і супутнього лікарського засобу можуть бути прийнятні визначені згідно з суб'єктом введення, шляхом введення, хворобою і т. і.

15 Наприклад, в той час як вміст сполуки представленого винаходу в комбінованому лікарському засобі представленого винаходу змінюється в залежності від форми рецептури, вона загалом становить від приблизно 0,01 до приблизно 100 мас. %, переважно від приблизно 0,1 до приблизно 50 мас. %, більш переважно від приблизно 0,5 до приблизно 20 мас. %, відносно всієї рецептури.

20 В той час як вміст супутнього лікарського засобу в комбінованому агенті представленого винаходу змінюється в залежності від форми рецептури, вона загалом становить від приблизно 0,01 до приблизно 100 мас. %, переважно від приблизно 0,1 до приблизно 50 мас. %, більш переважно від приблизно 0,5 до приблизно 20 мас. %, відносно всієї рецептури.

25 В той час як вміст добавки, такої як носій і т. і. в комбінованому агенті представленого винаходу змінюється в залежності від форми рецептури, вона загалом становить від приблизно 1 до приблизно 99,99 мас. %, переважно від приблизно 10 до приблизно 90 мас. %, відносно всієї рецептури.

Подібні вмісти можна використовувати, коли сполука представленого винаходу і супутній лікарський засіб формулюються окремо.

30 В той час як доза змінюється в залежності від виду сполуки представленого винаходу або її фармацевтично прийнятної солі, шляху введення, симптомів, віку пацієнтів і т. і., наприклад, для перорального введення дорослому пацієнту із стресовим нетриманням сечі, ожирінням і/або тазовим випадінням органу, вона становить приблизно 0,005-50 мг, переважно приблизно 0,05-10 мг, більш переважно приблизно 0,2-4 мг/кг маси тіла/день, і яка може бути введена від 1 до приблизно 3 порцій.

35 Коли комбінований агент представленого винаходу є рецептурою тривалого вивільнення, доза змінюється в залежності від виду і вмісту сполуки представленого винаходу, дозованої форми, періоду вивільнення лікарського засобу, тварини якій вводиться (наприклад, ссавцям, таким як людина, щур, миша, кішка, собака, кріль, корова, свиня і т. і.) і об'єкту введення. Для парентерального введення, наприклад, від приблизно 0,1 до приблизно 100 мг сполуки представленого винаходу необхідно для вивільнення протягом одного тижня із введеної рецептури.

40 Доза супутнього лікарського засобу може знаходитись в такому інтервалі, що не викликає проблем пов'язаних із побічними ефектами. Добова доза супутнього лікарського засобу змінюється в залежності від складності симптомів, віку, статі, маси і чутливості суб'єкта, якому вводиться, часу і інтервалу введення, властивостей, рецептури і видів фармацевтичної рецептури, видів активних інгредієнтів, і т. і., і спеціально не обмежується. У випадку перорального введення, добова доза в лікарських засобах зазвичай становить приблизно від 0,001 до 2000 мг, переважно приблизно від 0,01 до 500 мг, і більш переважно приблизно від 0,1 до 100 мг, на 1 кг маси тіла ссавців, яким може бути введена один раз на день або від двох до чотирьох разів протягом дня.

45 Коли вводиться комбінований агент представленого винаходу, сполука представленого винаходу і супутній лікарський засіб можуть бути введені одночасно або введені постадійно. У випадку постадійного введення, часовий інтервал змінюється в залежності від активних інгредієнтів, що вводиться, рецептури і шляху введення. Наприклад, коли супутній лікарський засіб вводиться першим, сполука представленого винаходу може бути введена через від 1 хвилини до 3 днів, переважно від 10 хвилин до 1 дня, більш переважно від 15 хвилин до 1 години, після введення супутнього лікарського засобу. Коли сполука представленого винаходу вводиться першою, супутній лікарський засіб може бути введений через від 1 хвилини до 1 дня,

переважно від 10 хвилин до 6 годин, більш переважно від 15 хвилин до 1 години, після введення сполуки представленого винаходу.

Медикамент представленого винаходу є низько токсичним і може бути безпечно використаним. Особливо, наступні Приклади сполук мають надзвичайну абсорбцію при пероральному введенні і можуть переважно використовуватись для пероральних рецептур.

Приклади

Представлений винахід також описується детально в Допоміжних прикладах, Прикладах, Прикладах рецептур і Експериментальних прикладах, які не призначені для обмеження винаходу і можуть бути модифіковані без відходу від рамок винаходу.

В Допоміжних прикладах і Прикладах, колонкову хроматографію проводили використовуючи Purif-8 або Purif-α2, що виготовляється MORITEX і візуалізували використовуючи УФ детектор. Для колонкової хроматографії використовували силікагель Purif-Pack, що виготовляється MORITEX. Кімнатна температура означає температуру від приблизно 10 °C до 30 °C.

Скорочення в Прикладах і Допоміжних прикладах означають наступне.

PX: рідинна хроматографія

MS: маспектроскопія

ESI: електроспрей іонізації

m/z: пік молекулярного іону

ЯМР: ядерний магнітний резонанс

Гц: герц

J: константа розщеплення

m: мультиплет

к: квартет

т: триплет

д: дублет

дд: дублет дублетів

с: синглет

ш: широкий

дт: дублет триплетів

дк: дублет квартетів

тд: триплет дуплетів

шс: широкий синглет

Ac: ацетильна група

^tBu: трет-бутил

Woc: трет-бутилоксикарбонільна група

Et: етильна група

Ph: фенільна група

N: нормальна концентрація

CDCl₃: дейтерований хлороформ

DMF: N,N-диметилформамід

THF: тетрагідрофуран

DMSO: диметилсульфоксид

DMA: N,N-диметилацетамід

DME: диметоксиетан

TFA: трифтороцтова кислота

Woc₂O: ди-трет-бутилдикарбонат

XPhos: дициклогексил(2',4',6'-тріізопропілбіфеніл-2-іл)фосфін

Pd₂(dba)₃: тріс(добензиліденацетон)дипаладій(0)

10 %Pd/C: 10 % паладій/вугілля

20 %Pd(OH)₂/C: 20 % гідроксид паладію/вугілля

BINAP: 2,2'-біс(ди-фенілфосфіно)-1,1'-бінафтил

PX-MS в Прикладах і Допоміжних прикладах знімали за наступних умов.

Аналіз за PX-MS

пристрій вимірювання: система Waters PX-MS

BEPX: Agilent HP1100

MS: Micromass ZQ

BEPX умови

колонка: CAPCELL PAK C18UG120, S-3 Мм, 1,5×35 мм (Shiseido Co., Ltd.)

розчинник: РОЗЧИН А; 0,05 % трифтороцтова кислота-вода, РОЗЧИН В; 0,05 %

трифтороцтова кислота-ацетонітрил

цикл градієнту: 0,00 хв. (РОЗЧИН А/РОЗЧИН В=90/10), 2,00 хв. (РОЗЧИН А/РОЗЧИН В=5/95), 2,75 хв. (РОЗЧИН А/РОЗЧИН В=5/95), 2,76 хв. (РОЗЧИН А/РОЗЧИН В=90/10), 3,60 хв. (РОЗЧИН А/РОЗЧИН В=90/10)

об'єм ін'єкції: 2 мкл, швидкість потоку: 0,5 мл/хв., спосіб детектування: УФ220 нм

5 умови МС

спосіб іонізації: ESI

Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ в Прикладах і Допоміжних прикладах проводили за наступних умов.

пристрій: високоефективна система очищення Gilson Inc.

10 колонка: CombiPrep ODS-A S-5 мкм, 50×20 мм (YMC)

розчинник: РОЗЧИН А; 0,1 % трифтороцтова кислота-вода, РОЗЧИН В; 0,1 % трифтороцтова кислота-ацетонітрил

цикл градієнту: 0,00 хв. (РОЗЧИН А/РОЗЧИН В=95/5), 1,00 хв. (РОЗЧИН А/РОЗЧИН В=95/5), 5,20 хв. (РОЗЧИН А/РОЗЧИН В=5/95), 6,40 хв. (РОЗЧИН А/РОЗЧИН В=5/95), 6,50 хв. (РОЗЧИН А/РОЗЧИН В=95/5), 6,60 хв. (РОЗЧИН А/РОЗЧИН В=95/5)

15 швидкість потоку: 25 мл/хв., спосіб детектування: УФ220 нм

Очищення за допомогою високоефективної препаративної ВЕРХ в наступних Прикладах проводили за наступних умов.

пристрій: високоефективна система очищення Gilson

20 колонка: CombiPrep Hydrosphere C18, 50×20 мм (YMC)

розчинник: РОЗЧИН А; вода, що містить 0,1 % трифтороцтової кислоти, РОЗЧИН В; ацетонітрил, що містить 0,1 % трифтороцтової кислоти

цикл градієнту: 0,00 хв. (РОЗЧИН А/РОЗЧИН В=98/2), 1,00 хв. (РОЗЧИН А/РОЗЧИН В=98/2), 5,20 хв. (РОЗЧИН А/РОЗЧИН В=60/40), 5,40 хв. (РОЗЧИН А/РОЗЧИН В=5/95), 6,40 хв. (РОЗЧИН А/РОЗЧИН В=5/95), 6,50 хв. (РОЗЧИН А/РОЗЧИН В=98/2), 6,60 хв. (РОЗЧИН А/РОЗЧИН В=98/2)

25 швидкість потоку: 20 мл/хв., спосіб детектування: УФ 220 нм

Рентгенограми на порошку в Прикладах знімали за наступних умов.

пристрій вимірювання: Rigaku corporation, RINT Ultima⁺2100

джерело випромінювання: Cu-K_α випромінювання (λ=1,5418Å)

30 напруга в лампі: 40 кВ

струм у лампі: 50 мА

швидкість сканування: 6°/хв.

кут дифракції (2θ): 2-35°

Допоміжний приклад 1

35 2-{бензил[(3,5-дихлорпіразин-2-іл)метил]аміно}етанол

До розчину 3,5-дихлорпіразин-2-карбальдегіду (1,194 г), N-бензилетаноламіну (1,02 г) і оцтової кислоти (2,0 мл) в THF (50 мл) додавали триацетоксиборгідрид натрію (2,87 г), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційний розчин розводили етилацетатом і підлугувували насиченим водним гідрокарбонатом натрію. Органічний шар відокремлювали, промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (градієнт розчинника: 5→25 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,47 г, 70 %) як безбарвну олію.

45 ¹H-ЯМР(CDCl₃): δ2,77-2,89 (м, 2H), 3,42 (шс, 1H), 3,63 (т, J=4,90 Гц, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,95 (с, 2H), 7,17-7,36 (м, 5H), 8,46 (с, 1H)

ESI-МС: m/z 312(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 2

8-бензил-3-хлор-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін

50 До розчину 2-{бензил[(3,5-дихлорпіразин-2-іл)метил]аміно}етанола (3,425 г) в THF (100 мл) додавали трет-бутоксид калію (1,48 г) при охолодженні льодом і суміш перемішували 1 г при охолодженні льодом. Додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (градієнт розчинника: 5→25 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,59 г, 86 %) як блідо-жовту олію.

55 ¹H-ЯМР(CDCl₃): δ3,00-3,17 (м, 2H), 3,75 (с, 2H), 4,01 (с, 2H), 4,25-4,35 (м, 2H), 7,27-7,39 (м, 5H), 8,23 (с, 1H)

ESI-МС: m/z 276(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 3

60 (2S)-1-{бензил[(3,5-дихлорпіразин-2-іл)метил]аміно}пропан-2-ол

До розчину 3,5-дихлорпіразин-2-карбальдегіду (3,0 г), (2S)-1-(бензиламіно)пропан-2-ол (3,36 г) і оцтової кислоти (4,9 мл) в THF (50 мл) додавали триацетоксиборгідрид натрію (7,18 г), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційний розчин розводили етилацетатом і підлугувували насиченим водним гідрокарбонатом натрію. Органічний шар відокремлювали, промивали водою і насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (градієнт розчинника: 5→25 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,48 г, 63 %) як блідо-жовту олію.

ESI-MS: m/z 326(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 4

(6S)-8-бензил-3-хлор-6-метил-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін

До розчину (2S)-1-{бензил[(3,5-дихлорпіразин-2-іл)метил]аміно}пропан-2-олу (3,48 г) в THF (50 мл) додавали гідрид натрію (513 мг) при охолодженні льодом і суміш перемішували протягом 2 г при охолодженні льодом. Додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (градієнт розчинника: 5→20 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,60 г, 52 %) як блідо-жовту олію.

¹H-ЯМР(CDCI₃): δ1,40 (д, J=6,44 Гц, 3H), 2,86-3,03 (м, 2H), 3,74 (с, 2H), 3,84-3,95 (м, 1H), 4,04-4,13 (м, 1H), 4,28-4,52 (м, 1H), 7,03-7,46 (м, 5H), 8,21 (с, 1H)

ESI-MS: m/z 290(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 5

8-бензил-3-циклопропіл-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін

Суспензію 8-бензил-3-хлор-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну (493 мг), циклопропілборної кислоти (280 мг), ацетату паладію (20 мг), трициклопропілфосфіну (51 мг) і трет-бутоксиду калію (663 мг) в толуолі (8 мл) перемішували в атмосфері аргону з нагріванням при 100 °C протягом 2 г. До реакційної суміші додавали воду, водний шар екстрагували етилацетатом і органічний шар промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 5→25 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (79,9 мг, 16 %) як безбарвну олію.

ESI-MS: m/z 282(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 6

8-бензил-3-(циклопент-1-ен-1-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін

Розчин 8-бензил-3-хлор-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну (559 мг), циклопент-1-ен-1-ілборної кислоти (273 мг), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (118 мг) і водного розчину карбонату натрію (2M, 2 мл) в DME (10 мл) перемішували в атмосфері аргону з нагріванням при 100 °C протягом 2 г. До реакційної суміші додавали воду, водний шар екстрагували етилацетатом і органічний шар промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (градієнт розчинника: 5→50 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (424 мг, 68 %) як безбарвну олію.

¹H-ЯМР(CDCI₃): δ2,05 (квінтет, 2H), 2,50-2,69 (м, 2H), 2,70-2,88 (м, 2H), 3,00-3,15 (м, 2H), 3,74 (с, 2H), 4,02 (с, 2H), 4,20-4,39 (м, 2H), 6,61-6,78 (м, 1H), 7,12-7,47 (м, 5H), 8,28 (с, 1H)

ESI-MS: m/z 308(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 7

8-бензил-3-(1-метилетокси)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін

До розчину ізопропанолу (83 мкл) в толуолі (2 мл) додавали гідрид натрію (87 мг) при кімнатній температурі і суміш перемішували протягом 15 хв. До реакційної суміші додавали розчин 8-бензил-3-хлор-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну (297 мг) і BINAP (30 мг) в толуолі (2 мл). Після заміщення аргонном, додавали Pd₂(dba)₃ (20 мг) і суміш перемішували в атмосфері аргону при 100 °C протягом 1 г. До реакційного розчину додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим розсолем і сушили і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (градієнт розчинника: 5→50 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (137 мг, 42 %) як безбарвну олію.

¹H-ЯМР(CDCI₃): δ1,35 (д, J=6,06 Гц, 6H), 2,91-3,11 (м, 2H), 3,73 (с, 2H), 3,96 (с, 2H), 4,19-4,35 (м, 2H), 5,26 (септет, J=6,18 Гц, 1H), 7,12-7,45 (м, 5H), 7,82 (с, 1H)

ESI-MS: m/z 300(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 8

8-бензил-3-[(1R)-1-циклопропілетокси]-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін

До розчину (1R)-1-циклопропілетанолу (130 мг) в толуолі (3 мл) додавали гідрид натрію (120 мг) і суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі 15 хв. Додавали суміш 8-бензил-3-хлор-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну (415 мг), BINAP (41 мг), Pd₂(dba)₃ (28 мг) і толуолу (3 мл) і суміш перемішували в атмосфері аргону при 100 °C протягом 3 г. До реакційного розчину додавали воду і одержаний продукт екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим розсолон і сушили і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (градієнт розчинника: 5→50 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (329 мг, 67 %) як жовту олію.

¹H-ЯМР(CDCl₃): δ0,25-0,35 (м, 1H), 0,36-0,48 (м, 1H), 0,48-0,60 (м, 2H), 1,02-1,20 (м, 1H), 1,39 (д, J=6,06 Гц, 3H), 2,91-3,13 (м, 2H), 3,73 (с, 2H), 3,96 (с, 2H), 4,19-4,30 (м, 2H), 4,59 (дк, J=8,52, 6,25 Гц, 1H), 7,09-7,43 (м, 5H), 7,86 (с, 1H)

ESI-МС: m/z 326(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 9

8-бензил-3-(морфолін-4-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін

Суспензію 8-бензил-3-хлор-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну (322 мг), морфоліну (0,13 мл), Pd₂(dba)₃ (22 мг), XPhos (45 мг) і трет-бутоксиду натрію (282 мг) в толуолі (10 мл) перемішували в атмосфері аргону при 100 °C протягом 3 г. До реакційної суміші додавали воду, водний шар екстрагували етилацетатом і органічний шар промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 16→100 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (259 мг, 68 %) як безбарвну олію.

¹H-ЯМР(CDCl₃): δ2,97-3,08 (м, 2H), 3,47-3,58 (м, 4H), 3,72 (с, 2H), 3,77-3,87 (м, 4H), 3,93 (с, 2H), 4,17-4,32 (м, 2H), 7,17-7,41 (м, 5H), 7,74 (с, 1H)

ESI-МС: m/z 327(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 10

8-бензил-3-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін

Суспензію 8-бензил-3-хлор-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну (208 мг), (3R)-3-метилморфоліну (115 мг), Pd₂(dba)₃ (21 мг), XPhos (44 мг) і трет-бутоксиду натрію (145 мг) в толуолі (5 мл) перемішували в атмосфері аргону з нагріванням при 100 °C протягом 3 г. До реакційної суміші додавали воду, водний шар екстрагували етилацетатом і органічний шар промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (градієнт розчинника: 9→50 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (126 мг, 60 %) як блідо-жовту олію.

¹H-ЯМР(CDCl₃): δ1,28 (д, J=6,82 Гц, 3H), 2,97-3,05 (м, 2H), 3,25 (тд, J=12,49, 3,79 Гц, 1H), 3,60 (тд, J=11,74, 3,03 Гц, 1H), 3,73 (с, 2H), 3,74-3,86 (м, 3H), 3,92 (с, 2H), 4,00 (дд, J=11,36, 3,79 Гц, 1H), 4,20-4,34 (м, 3H), 7,27-7,37 (м, 5H), 7,69 (с, 1H) ESI-МС: m/z 341(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 11

(6S)-8-бензил-6-метил-3-(морфолін-4-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін

Суспензію (6S)-8-бензил-3-хлор-6-метил-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну (301 мг), морфоліну (0,11 мл), Pd₂(dba)₃ (19 мг), XPhos (40 мг) і трет-бутоксиду натрію (250 мг) в толуолі (5 мл) перемішували в атмосфері аргону з нагріванням при 100 °C протягом 2 г. До реакційної суміші додавали воду, водний шар екстрагували етилацетатом і органічний шар промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (градієнт розчинника: 9→50 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (70 мг, 20 %) як безбарвну олію.

¹H-ЯМР(CDCl₃): δ1,37 (д, J=6,06 Гц, 3H), 2,77-3,00 (м, 2H), 3,48-3,58 (м, 4H), 3,71 (с, 2H), 3,78-3,89 (м, 5H), 3,96-4,05 (м, 1H), 4,27-4,42 (м, 1H), 7,27-7,36 (м, 5H), 7,72 (с, 1H)

ESI-МС: m/z 341(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 12

(6S)-8-бензил-6-метил-3-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін

Суспензію (6S)-8-бензил-3-хлор-6-метил-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну (313 мг), (3R)-3-метилморфоліну (164 мг), Pd₂(dba)₃ (30 мг), XPhos (62 мг) і трет-бутоксиду натрію (208 мг) в толуолі (5 мл) перемішували в атмосфері аргону з нагріванням при 100 °C протягом 3 г. До реакційної суміші додавали воду, водний шар екстрагували етилацетатом і органічний шар

промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (градієнт розчинника: 9→50 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (233 мг, 61 %) як блідо-жовту олію.

¹H-ЯМР(CDCl₃): δ1,27 (д, J=6,78 Гц, 3H), 1,37 (д, J=6,78 Гц, 3H), 2,78-2,98 (м, 2H), 3,25 (тд, J=12,43, 3,77 Гц, 1H), 3,59 (тд, J=11,68, 3,01 Гц, 1H), 3,69-3,79 (м, 4H), 3,83 (д, J=14,69 Гц, 2H), 3,93-4,04 (м, 2H), 4,21-4,40 (м, 2H), 7,28-7,35 (м, 5H), 7,66 (с, 1H)

ESI-МС: m/z 355(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 13

8-бензил-N-метил-N-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-амін
Суспензію 8-бензил-3-хлор-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну (498 мг), N-метилпропан-2-аміну (0,29 мл), Pd₂(dba)₃ (50 мг), XPhos (104 мг) і трет-бутоксиду натрію (348 мг) в толуолі (5 мл) перемішували в атмосфері аргону з нагріванням при 100 °C протягом 3 г. До реакційної суміші додавали воду, водний шар екстрагували етилацетатом і органічний шар промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (градієнт розчинника: 9→50 % етилацетат/гексан) і потім препаративною ВЕРХ одержуючи вказану в заголовку сполуку (79 мг, 14 %) як блідо-жовту олію.

¹H-ЯМР(CDCl₃): δ1,18 (д, J=6,78 Гц, 6H), 2,87 (с, 3H), 2,95-3,12 (м, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,91 (с, 2H), 4,18-4,30 (м, 2H), 4,76 (квінтет, J=6,78 Гц, 1H), 7,15-7,42 (м, 5H), 7,63 (с, 1H)

ESI-МС: m/z 313(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 14

8-бензил-3-[(3R)-3-етилморфолін-4-іл]-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін

Суспензію 8-бензил-3-хлор-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну (308 мг), (3R)-3-етилморфоліну (193 мг), Pd₂(dba)₃ (31 мг), XPhos (64 мг) і трет-бутоксиду натрію (216 мг) в толуолі (6 мл) перемішували в атмосфері аргону з нагріванням при 100 °C протягом 2 г. До реакційної суміші додавали воду, водний шар екстрагували етилацетатом і органічний шар промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (градієнт розчинника: 5→33 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (132 мг, 33 %) як блідо-жовту олію.

¹H-ЯМР(CDCl₃): δ0,93 (т, J=7,54 Гц, 3H), 1,56-1,77 (м, 1H), 1,80-2,00 (м, 1H), 3,01 (дт, J=4,52, 2,26 Гц, 2H), 3,24 (тд, J=12,72, 3,96 Гц, 1H), 3,51-3,69 (м, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,87-4,02 (м, 6H), 4,23 (дд, J=4,90, 3,01 Гц, 2H), 7,21-7,36 (м, 5H), 7,67 (с, 1H)

ESI-МС: m/z 355(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 15

3-хлор-5-[метил(1-метилетил)аміно]піразин-2-карбальдегід
(стадія 1)

Суміш 2,6-дихлорпіразину (10 г), N-метилпропан-2-аміну (10,5 мл), карбонату калію (13,9 г) і DMA (40 мл) перемішували при 80 °C протягом 5 г. Додавали воду (80 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Водний шар знову екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Його використовували без очищення для наступної реакції.

(стадія 2)

Фосфорилхлорид (12,3 мл) додавали краплями до DMF (40 мл) при 0 °C. Суміш перемішували протягом 15 хв. і до нього краплями додавали розчин залишку одержаний на стадії 1 в DMF (10 мл). Суміш перемішували при 80 °C протягом 5 г, при 0 °C додавали воду (100 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі 1 г і екстрагували етилацетатом. Водний шар знову екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 10→30 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (11,9 г, 2 стадії 83 %) як блідо-жовтий порошок.

¹H-ЯМР(CDCl₃): δ1,27 (д, J=6,59 Гц, 6H), 3,06 (с, 3H), 4,96 (шс, 1H), 8,05 (с, 1H), 10,15 (с, 1H)

ESI-МС: m/z 214(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 16

2-[бензил({3-хлор-5-[метил(1-метилетил)аміно]піразин-2-іл}метил)аміно]етанол

Триацетоксиборгідрид натрію (12,8 г) додавали до розчину 3-хлор-5-[метил(1-метилетил)аміно]піразин-2-карбальдегіду (8,6 г), N-бензилетаноламіну (7,3 г) і оцтової кислоти (6,9 мл) в ацетонітрилі (86 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі 5 г. До реакційної суміші додавали етилацетат і 2M водний розчин карбонату калію (86 мл) і водний

шар екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (градієнт розчинника: 10→30 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (15,1 г, кількісно) як блідо-жовту олію.

¹H-ЯМР(CDCI₃): δ1,19 (д, J=6,59 Гц, 6H), 2,69-2,79 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 3,52-3,64 (м, 2H), 3,66-3,74 (м, 1H), 3,75 (с, 2H), 3,81 (с, 2H), 4,59-4,78 (м, 1H), 7,14-7,38 (м, 5H), 7,85 (с, 1H)

ESI-МС: m/z 349(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 17

8-бензил-N-метил-N-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-амін

До розчину трет-бутоксиду калію (5,8 г) в DMF (45 мл) краплями додавали розчин 2-[бензил({3-хлор-5-[метил(1-метилетил)аміно]піразин-2-іл}метил)аміно]етанолу (15,1 г) в DMF (30 мл) при 0 °C і суміш перемішували протягом 1,5 г. Додавали воду (150 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Водний шар знову екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (елюент: 10 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (11 г, 87 %) як блідо-жовту олію.

¹H-ЯМР(CDCI₃): δ1,17 (д, J=6,59 Гц, 6H), 2,87 (с, 3H), 2,99-3,02 (м, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,91 (с, 2H), 4,18-4,30 (м, 2H), 4,70-4,80 (м, 1H), 7,15-7,42 (м, 5H), 7,63 (с, 1H)

ESI-МС: m/z 313(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 18

3-хлор-5-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]піразин-2-карбальдегід
(стадія 1)

Суміш 2,6-дихлорпіразину (40 г), (3R)-3-метилморфоліну п-тозилату (91 г), карбонату калію (112 г) і ДМСО (300 мл) перемішували при 80 °C протягом ночі. Реакційну суміш розводили етилацетатом і органічний шар промивали водою і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Його використовували без очищення для наступної реакції.

(стадія 2)

Фосфорилхлорид (64 мл) додавали краплями до DMF (200 мл) при -10-0 °C. Суміш перемішували протягом 10 хв. і до нього краплями додавали розчин залишку одержаний на стадії 1 в DMF (100 мл). Суміш перемішували при 60 °C протягом ночі, при 0 °C додавали воду (300 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі 3 г. Суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищали перекристалізацією (етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (26,7 г, 2 стадії 41 %) як блідо-жовтий порошок.

¹H-ЯМР(CDCI₃): δ1,41 (д, J=6,40 Гц, 3H), 3,31-3,52 (м, 1H), 3,61 (тд, J=11,96, 2,83 Гц, 1H), 3,71-3,80 (м, 1H), 3,79-3,90 (м, 1H), 4,07 (дд, J=11,68, 3,77 Гц, 1H), 4,15 (д, J=12,06 Гц, 1H), 4,38-4,55 (м, 1H), 8,09 (с, 1H), 10,15 (с, 1H).

Допоміжний приклад 19

2-[бензил({3-хлор-5-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]піразин-2-іл}метил)аміно]етанол

Триацетоксиборгідрид натрію (1,37 г) додавали до розчину 3-хлор-5-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]піразин-2-карбальдегіду (1,04 г), N-бензилетаноламіну (0,78 г) і оцтової кислоти (0,74 мл) в ацетонітрилі (20 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш підлговували насиченим водним гідрокарбонатом натрію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (градієнт розчинника: 5→40 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,65 г, кількісно) як безбарвну олію.

¹H-ЯМР(CDCI₃): δ1,27 (д, J=7,2 Гц, 3H), 2,69-2,81 (м, 2H), 3,26 (тд, J=12,7, 3,8 Гц, 1H), 3,50-3,66 (м, 3H), 3,68-3,92 (м, 7H), 4,01 (дд, J=11,5, 4,0 Гц, 1H), 4,17-4,27 (м, 1H), 7,16-7,36 (м, 5H), 7,90 (с, 1H).

ESI-МС: m/z 377(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 20

8-бензил-3-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін

Трет-бутоксид калію (0,59 г) додавали до розчину 2-[бензил({3-хлор-5-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]піразин-2-іл}метил)аміно]етанолу (1,65 г) в DMF (50 мл) при 0 °C і суміш перемішували протягом 1 г. Додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (градієнт розчинника: 5→50 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,32 г, 89 %) як блідо-жовту тверду речовину.

^1H -ЯМР(CDCl_3): δ 1,28 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 2,98-3,06 (м, 2H), 3,25 (тд, $J=12,5$, 4,0 Гц, 1H), 3,60 (тд, $J=11,7$, 3,0 Гц, 1H), 3,68-3,86 (м, 5H), 3,92 (с, 2H), 4,00 (дд, $J=11,3$, 3,4 Гц, 1H), 4,18-4,34 (м, 3H), 7,16-7,42 (м, 5H), 7,69 (с, 1H).

ESI-МС: m/z 341($M+H$) $^+$.

5 Допоміжний приклад 21

2-хлор-6-(2-метилпіперидин-1-іл)піразин

Суміш 2,6-дихлорпіразину (1,49 г), 2-метилпіперидину (1,76 мл), карбонату калію (2,07 г) і DMA (10 мл) перемішували при 80 °С протягом 22 г. Додавали воду (10 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Водний шар знову екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 5→20 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,85 г, 87 %) як блідо-жовту олію.

^1H -ЯМР(CDCl_3): δ 1,20 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,45-1,58 (м, 1H), 1,61-1,87 (м, 5H), 2,98 (тд, $J=12,9$, 3,0 Гц, 1H), 4,06-4,25 (м, 1H), 4,51-4,67 (м, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,92 (с, 1H).

15 ESI-МС: m/z 213($M+H$) $^+$.

Допоміжний приклад 22

3-хлор-5-(2-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-карбальдегід

Фосфорилхлорид (1,62 мл) додавали краплями до DMF (5 мл) при 0 °С. Суміш перемішували протягом 15 хв. і до нього краплями додавали розчин 2-хлор-6-(2-метилпіперидин-1-іл)піразину (1,85 г) в DMF (1 мл). Суміш перемішували при 80 °С протягом 16 г, при 0 °С додавали воду (5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі 1,5 г. Суміш екстрагували етилацетатом. Водний шар знову екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищали перекристалізацією (етилацетат-гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,18 г, 57 %) як безбарвний порошок.

^1H -ЯМР(CDCl_3): δ 1,30 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,46-1,65 (м, 1H), 1,65-1,92 (м, 5H), 3,13 (тд, $J=13,3$, 3,2 Гц, 1H), 4,40 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 4,80 (шс, 1H), 8,10 (с, 1H), 10,13 (с, 1H).

ESI-МС: m/z 240($M+H$) $^+$.

Допоміжний приклад 23

30 2-(бензил{[3-хлор-5-(2-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл]метил}аміно)етанол

Триацетоксигорідрид натрію (1,56 г) додавали до розчину 3-хлор-5-(2-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-карбальдегіду (1,18 г), N-бензилетаноламіну (0,83 г) і оцтової кислоти (0,84 мл) в ацетонітрилі (8 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі 21 г. Реакційну суміш підлюговували насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Водний шар знову екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 10→50 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,63 г, 89 %) як блідо-жовту олію.

^1H -ЯМР(CDCl_3): δ 1,19 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,43-1,83 (м, 7H), 2,71-2,77 (м, 2H), 2,96 (тд, $J=13,0$, 3,0 Гц, 1H), 3,60 (т, $J=4,9$ Гц, 2H), 3,72 (шс, 1H), 3,75 (с, 2H), 3,80 (с, 2H), 4,49-4,59 (м, 1H), 7,17-7,35 (м, 5H), 7,91 (с, 1H).

ESI-МС: m/z 375($M+H$) $^+$.

Допоміжний приклад 24

8-бензил-3-(2-метилпіперидин-1-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3- f][1,4]оксазепін

45 До розчину трет-бутоксиду калію (0,65 г) в DMF (4 мл) краплями додавали розчин 2-(бензил{[3-хлор-5-(2-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл]метил}аміно)етанола (1,63 г) в DMF (4 мл) при 0 °С і суміш перемішували протягом 2 г. Додавали воду (10 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Водний шар знову екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 5→33 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,27 г, 78 %) як блідо-жовту олію.

^1H -ЯМР(CDCl_3): δ 1,17 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,43-1,84 (м, 6H), 2,88-3,03 (м, 3H), 3,72 (с, 2H), 3,90 (с, 2H), 4,04-4,14 (м, 1H), 4,18-4,24 (м, 2H), 4,53-4,65 (м, 1H), 7,21-7,36 (м, 5H), 7,71 (с, 1H).

ESI-МС: m/z 339($M+H$) $^+$.

55 Допоміжний приклад 25

3-хлор-5-(2-метилпіролідин-1-іл)піразин-2-карбальдегід
(стадія 1)

Суміш 2,6-дихлорпіразину (1,12 г), 2-метилпіролідину (1,14 мл), карбонату калію (1,55 г) і DMA (7,5 мл) перемішували при 80 °С протягом 18 г. Додавали воду (10 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Водний шар знову екстрагували етилацетатом. Об'єднаний

60

органічний шар промивали водою і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Його використовували без очищення для наступної реакції.

(стадія 2)

Фосфорилхлорид (1,39 мл) додавали краплями до DMF (6 мл) при 0 °C. Суміш перемішували протягом 15 хв., і до нього краплями додавали розчин залишку одержаний на стадії 1 в DMF (1 мл). Суміш перемішували при 50 °C протягом 20 г, при 0 °C додавали воду (5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі 1 г і екстрагували етилацетатом. Водний шар знову екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 10→33 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,49 г, 2 стадії 88 %) як блідо-жовтий порошок.

¹H-ЯМР(CDCI₃): δ1,30 (д, J=6,40 Гц, 3H), 1,83 (шс, 1H), 2,12 (шс, 4H), 3,54 (шс, 1H), 3,72 (шс, 1H), 7,91 (шс, 1H), 10,15 (с, 1H).

ESI-MS: m/z 226(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 26

2-(бензил[[3-хлор-5-(2-метилпіролідін-1-іл)піразин-2-іл]метил]аміно)етанол

Триацетоксиборгідрид натрію (2,09 г) додавали до розчину 3-хлор-5-(2-метилпіролідін-1-іл)піразин-2-карбальдегіду (1,49 г), N-бензилетаноламіну (1,19 г) і оцтової кислоти (1,13 мл) в ацетонітрилі (12 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі 16 г. Реакційну суміш підлугувували насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Водний шар знову екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 20→50 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,82 г, 76 %) як блідо-жовту олію.

¹H-ЯМР(CDCI₃): δ1,22 (д, J=6,44 Гц, 3H), 1,74 (дт, J=5,02, 2,60 Гц, 1H), 1,95-2,17 (м, 3H), 2,71-2,77 (м, 2H), 3,31-3,44 (м, 1H), 3,51-3,63 (м, 3H), 3,63-3,73 (м, 1H), 3,75 (с, 2H), 3,81 (с, 2H), 4,10-4,20 (м, 1H), 7,17-7,35 (м, 5H), 7,72 (с, 1H).

ESI-MS: m/z 361(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 27

8-бензил-3-(2-метилпіролідін-1-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін

До розчину трет-бутоксиду калію (0,68 г) в DMF (5 мл) краплями додавали розчин 2-(бензил[[3-хлор-5-(2-метилпіролідін-1-іл)піразин-2-іл]метил]аміно)етанола (1,82 г) в DMF (5 мл) при 0 °C і суміш перемішували протягом 1,5 г. Додавали воду (10 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Водний шар знову екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 10→33 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,38 г, 85 %) як блідо-жовту олію.

¹H-ЯМР(CDCI₃): δ1,22 (д, J=6,40 Гц, 3H), 1,73 (дт, J=4,71, 2,54 Гц, 1H), 1,91-2,17 (м, 3H), 2,97-3,02 (м, 2H), 3,32-3,44 (м, 1H), 3,53-3,62 (м, 1H), 3,72 (с, 2H), 3,91 (с, 2H), 4,13-4,24 (м, 3H), 7,21-7,36 (м, 5H), 7,51 (с, 1H).

ESI-MS: m/z 325(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 28

6-хлор-N-метил-N-(1-метилпропіл)піразин-2-амін

Суміш 2,6-дихлорпіразину (1,49 г), N-метилбутан-2-аміну (1,31 мл), карбонату калію (2,07 г) і DMA (10 мл) перемішували при 80 °C протягом 40 г. Додавали воду (10 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Водний шар знову екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 5→20 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,43 г, 72 %) як блідо-жовту олію.

¹H-ЯМР(CDCI₃): δ0,85 (т, J=7,38 Гц, 3H), 1,17 (д, J=6,82 Гц, 3H), 1,49-1,66 (м, 2H), 2,87 (с, 3H), 4,44-4,58 (м, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,86 (с, 1H).

ESI-MS: m/z 200(M)⁺.

Допоміжний приклад 29

3-хлор-5-[метил(1-метилпропіл)аміно]піразин-2-карбальдегід

Фосфорилхлорид (1,33 мл) додавали краплями до DMF (5 мл) при 0 °C. Суміш перемішували протягом 15 хв. і до нього краплями додавали розчин 6-хлор-N-метил-N-(1-метилпропіл)піразин-2-аміну (1,43 г) в DMF (1 мл). Суміш перемішували при 80 °C протягом 18 г, при 0 °C додавали воду (5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі 1,5 г. Суміш екстрагували етилацетатом. Водний шар знову екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і

концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 10→50 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,43 г, 88 %) як блідо-жовту олію.

¹H-ЯМР(CDCl₃): δ0,88 (т, J=7,35 Гц, 3H), 1,15-1,32 (м, 3H), 1,59-1,70 (м, 2H), 3,02 (с, 3H), 7,26 (с, 1H), 8,06 (шс, 1H), 10,14 (с, 1H).

ESI-МС: m/z 228(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 30

2-[бензил({3-хлор-5-[метил(1-метилпропіл)аміно]піразин-2-іл}метил)аміно]етанол

Триацетоксиборгидрид натрію (2,0 г) додавали до розчину 3-хлор-5-[метил(1-метилпропіл)аміно]піразин-2-карбальдегіду (1,43 г), N-бензилетаноламіну (1,14 г) і оцтової кислоти (1,08 мл) в ацетонітрилі (10 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі 5 г. Реакційну суміш підлговували насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Водний шар знову екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 20→80 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,07 г, 91 %) як блідо-жовту олію.

¹H-ЯМР(CDCl₃): δ0,85 (т, J=7,38 Гц, 3H), 1,16 (д, J=6,82 Гц, 3H), 1,48-1,65 (м, 3H), 2,72-2,77 (м, 2H), 2,85 (с, 3H), 3,60 (т, J=4,92 Гц, 2H), 3,76 (с, 2H), 3,81 (с, 2H), 4,45 (секст, J=6,97 Гц, 1H), 7,17-7,35 (м, 5H), 7,85 (с, 1H).

ESI-МС: m/z 363(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 31

8-бензил-N-метил-N-(1-метилпропіл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-амін

До розчину трет-бутоксиду калію (0,77 г) в DMF (5 мл) краплями додавали розчин 2-[бензил({3-хлор-5-[метил(1-метилпропіл)аміно]піразин-2-іл}метил)аміно]етанола (2,07 г) в DMF (5 мл) при 0 °C і суміш перемішували протягом 2,5 г. Додавали воду (10 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Водний шар знову екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 20→80 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,44 г, 77 %) як блідо-жовту олію.

¹H-ЯМР(CDCl₃): δ0,80-0,89 (м, 3H), 1,14 (д, J=6,44 Гц, 3H), 1,46-1,62 (м, 2H), 2,84 (с, 3H), 2,97-3,02 (м, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,91 (с, 2H), 4,19-4,24 (м, 2H), 4,45-4,59 (м, 1H), 7,21-7,36 (м, 5H), 7,64 (с, 1H).

ESI-МС: m/z 327(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 32

6-хлор-N-(циклопропілметил)піразин-2-амін

Суміш 2,6-дихлорпіразину (2,99 г), 1-циклопропілметанаміну (2,14 г), карбонату калію (4,14 г) і DMA (20 мл) перемішували при 80 °C протягом 23 г. Додавали воду (15 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Водний шар знову екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Його використовували без очищення для наступної реакції.

ESI-МС: m/z 184(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 33

6-хлор-N-(циклопропілметил)-N-метилпіразин-2-амін

До розчину 6-хлор-N-(циклопропілметил)піразин-2-аміну (0,60 г) в тетрагідрофурані (5 мл) краплями додавали н-бутиллітій (3,06 мл, 1,6 М гексановий розчин) при -78 °C. Суміш перемішували при -78 °C протягом 5 хв. і до нього краплями додавали йодметан (1,02 мл). Суміш перемішували при -78 °C протягом 30 хв. і ще перемішували при 0 °C протягом 1 г. Додавали насичений водний розчин тіосульфату натрію (10 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Водний шар знову екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 5→15 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,46 г, 70 %) як блідо-жовту олію.

¹H-ЯМР(CDCl₃): δ0,25-0,32 (м, 2H), 0,51-0,59 (м, 2H), 0,93-1,11 (м, 1H), 3,14 (с, 3H), 3,43 (д, J=6,78 Гц, 2H), 7,75 (с, 1H), 7,88 (с, 1H).

ESI-МС: m/z 198(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 34

3-хлор-5-[(циклопропілметил)(метил)аміно]піразин-2-карбальдегід

Фосфорилхлорид (0,43 мл) додавали краплями до DMF (1 мл) при 0 °С. Суміш перемішували протягом 15 хв. і до нього краплями додавали розчин 6-хлор-N-(циклопропілметил)-N-метилпіразин-2-аміну (0,46 г) в DMF (1 мл). Суміш перемішували при 50 °С протягом 16 г, при 0 °С додавали воду (5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі 1,5 г. Суміш екстрагували етилацетатом. Водний шар знову екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 5→20 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,37 г, 71 %) як блідо-жовту олію.

¹H-ЯМР(CDCI₃): δ0,34 (к, J=4,92 Гц, 2H), 0,55-0,68 (м, 2H), 1,01-1,16 (м, 1H), 1,57 (д, J=4,54 Гц, 1H), 3,29 (с, 3H), 3,55 (д, J=6,82 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 10,15 (с, 1H).

ESI-MS: m/z 226(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 35

2-[бензил({3-хлор-5-[(циклопропілметил)(метил)аміно]піразин-2-іл}метил)аміно]етанол

Триацетоксиборгідрид натрію (0,51 г) додавали до розчину 3-хлор-5-[(циклопропілметил)(метил)аміно]піразин-2-карбальдегіду (0,37 г), N-бензилетаноламіну (0,29 г) і оцтової кислоти (0,28 мл) в ацетонітрилі (5 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі 24 г. Реакційну суміш підлугували насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Водний шар знову екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 20→40 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,5 г, 86 %) як блідо-жовту олію.

¹H-ЯМР(CDCI₃): δ0,27 (к, J=4,92 Гц, 2H), 0,49-0,59 (м, 2H), 0,96-1,12 (м, 1H), 2,71-2,79 (м, 2H), 3,12 (с, 3H), 3,40 (д, J=6,82 Гц, 2H), 3,59 (т, J=4,92 Гц, 2H), 3,65-3,73 (м, 1H), 3,75 (с, 2H), 3,81 (с, 2H), 7,17-7,37 (м, 5H), 7,88 (с, 1H).

ESI-MS: m/z 361(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 36

8-бензил-N-(циклопропілметил)-N-метил-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-

амін

До розчину 2-[бензил({3-хлор-5-[(циклопропілметил)(метил)аміно]піразин-2-іл}метил)аміно]етанола (0,50 г) в DMF (3 мл) додавали трет-бутоксиду калію (0,19 г) при 0 °С і суміш перемішували протягом 2,5 г. Додавали воду (10 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Водний шар знову екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 10→40 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,36 г, 79 %) як блідо-жовту олію.

¹H-ЯМР(CDCI₃): δ0,26 (к, J=4,90 Гц, 2H), 0,44-0,60 (м, 2H), 0,95-1,13 (м, 1H), 2,96-3,03 (м, 2H), 3,11 (с, 3H), 3,40 (с, 1H), 3,42 (с, 1H), 3,72 (с, 2H), 3,91 (с, 2H), 4,19-4,24 (м, 2H), 7,27-7,35 (м, 5H), 7,67 (с, 1H).

ESI-MS: m/z 325(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 37

6-хлор-N-циклобутилпіразин-2-амін

Розчин 2,6-дихлорпіразину (4,47 г), циклобутанаміну (3,8 мл) і карбонату калію (6,20 г) в DMA (30 мл) перемішували при 80 °С протягом 14 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 5→15 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,42 г, 80 %).

¹H-ЯМР(CDCI₃): δ1,70-1,99 (м, 4H), 2,39-2,53 (м, 2H), 4,16-4,31 (м, 1H), 4,91 (шс, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,79 (с, 1H).

ESI-MS: m/z 184(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 38

6-хлор-N-циклобутил-N-метилпіразин-2-амін

До розчину 6-хлор-N-циклобутилпіразин-2-аміну (535 мг) в THF (30 мл) краплями в потоці аргону при -78 °С додавали н-бутиллітій (1,6 М гексановий розчин, 2,4 мл) і суміш перемішували протягом 30 хв. До реакційної суміші краплями додавали розчин метилйодиду (542 мкл) в THF (1 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі 1,5 г. До реакційної суміші краплями додавали насичений розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон і сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали при

пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 5→33 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (492 мг, 85 %).

^1H -ЯМР(CDCl_3): δ 1,67-1,82 (м, 2H), 2,10-2,35 (м, 4H), 3,04 (с, 3H), 4,58-4,73 (м, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,84 (с, 1H).

5 ESI-MS: m/z 198($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Допоміжний приклад 39

3-хлор-5-[циклобутил(метил)аміно]піразин-2-карбальдегід

10 Фосфорилхлорид (4,3 мл) додавали краплями до DMF (20 мл) при 0 °C і суміш перемішували протягом 20 хв. До реакційної суміші додавали розчин 6-хлор-N-циклобутил-N-метилпіразин-2-аміну (4,61 г) в DMF (5 мл) і суміш перемішували при 50 °C протягом 15 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш перемішували протягом 2 г і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою і насиченим розсолом і сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 10→50 % етилацетат/гексан) і перекристалізували з гексан-діізопропіловий етер одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,46 г, 66 %).

15 ^1H -ЯМР(CDCl_3): δ 1,73-1,90 (м, 2H), 2,16-2,42 (м, 4H), 3,19 (с, 3H), 4,79 (шс, 1H), 8,03 (с, 1H), 10,15 (с, 1H).

ESI-MS: m/z 226($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20 Допоміжний приклад 40

2-[бензил({3-хлор-5-[циклобутил(метил)аміно]піразин-2-іл}метил)аміно]етанол

25 Триацетоксиборгидрид натрію (0,71 г) додавали до розчину 3-хлор-5-[циклобутил(метил)аміно]піразин-2-карбальдегіду (0,50 г), N-бензилетаноламіну (0,40 г) і оцтової кислоти (0,38 мл) в ацетонітрилі (8 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г. Реакційну суміш підлюговували насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Водний шар знову екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 10→60 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,74 г, 92 %) як блідо-жовту олію.

30 ^1H -ЯМР(CDCl_3): δ 1,66-1,81 (м, 2H), 2,09-2,34 (м, 4H), 2,70-2,77 (м, 2H), 3,02 (с, 3H), 3,59 (т, $J=5,09$ Гц, 2H), 3,68 (шс, 1H), 3,74 (с, 2H), 3,81 (с, 2H), 4,55-4,71 (м, 1H), 7,17-7,35 (м, 5H), 7,83 (с, 1H).

ESI-MS: m/z 361($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

35 Допоміжний приклад 41

8-бензил-N-циклобутил-N-метил-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-амін

40 До розчину 2-[бензил({3-хлор-5-[циклобутил(метил)аміно]піразин-2-іл}метил)аміно]етанолу (0,74 г) в DMF (4 мл) додавали трет-бутоксид калію (0,28 г) при 0 °C і суміш перемішували протягом 2 г. Додавали воду (10 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Водний шар знову екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 10→40 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,48 г, 71 %) як блідо-жовту олію.

ESI-MS: m/z 325($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

45 Допоміжний приклад 42

N-бензил-6-хлор-N-(1-метилетил)піразин-2-амін

50 Суміш 2,6-дихлорпіразину (7,45 г), N-бензилпропан-2-аміну (12,5 мл), карбонату калію (10,4 г) і DMA (50 мл) перемішували при 80 °C протягом 15 г. Додавали воду (100 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Водний шар знову екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 2→10 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,55 г, 12 %) як блідо-жовту олію.

55 ^1H -ЯМР(CDCl_3): δ 1,23 (д, $J=6,78$ Гц, 6H), 4,58 (с, 2H), 4,96 (квін, $J=6,78$ Гц, 1H), 7,18-7,36 (м, 5H), 7,64 (с, 1H), 7,75 (с, 1H).

ESI-MS: m/z 262($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Допоміжний приклад 43

5-[бензил(1-метилетил)аміно]-3-хлорпіразин-2-карбальдегід

60 Фосфорилхлорид (5,6 мл) додавали краплями до DMF (12 мл) при 0 °C. Суміш перемішували протягом 15 хв. і до нього краплями додавали розчин N-бензил-6-хлор-N-(1-

метилетил)піразин-2-аміну (3,40 г) в DMF (3 мл). Суміш перемішували при 100 °С протягом 13 г, при 0 °С додавали воду (50 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі 1 г. Суміш екстрагували етилацетатом. Водний шар знову екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 5→20 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,42 г, 70 %) як блідо-жовту олію.

¹H-ЯМР(CDCI₃): δ1,29 (д, J=6,78 Гц, 6H), 4,73 (с, 2H), 4,94-5,26 (м, 1H), 7,16-7,38 (м, 5H), 7,85 (шс, 1H), 10,12 (с, 1H).

ESI-МС: m/z 290(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 44

2-[бензил({5-[бензил(1-метилетил)аміно]-3-хлорпіразин-2-іл}метил)аміно]етанол

Триацетоксиборгідрид натрію (2,65 г) додавали до розчину 5-[бензил(1-метилетил)аміно]-3-хлорпіразин-2-карбальдегіду (2,42 г), N-бензилетаноламіну (1,42 г) і оцтової кислоти (1,43 мл) в ацетонітрилі (14 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі 16 г. Реакційну суміш підлугували насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Водний шар знову екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 20→50 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,32 г, 94 %) як блідо-жовту олію.

¹H-ЯМР(CDCI₃): δ1,17-1,24 (м, 6H), 2,69-2,77 (м, 2H), 3,59 (т, J=5,27 Гц, 2H), 3,73 (с, 2H), 3,79 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,80-4,99 (м, 1H), 7,14-7,39 (м, 10H), 7,63 (с, 1H).

ESI-МС: m/z 425(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 45

N,8-добензил-N-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-амін

До розчину 2-[бензил({5-[бензил(1-метилетил)аміно]-3-хлорпіразин-2-іл}метил)аміно]етанола (3,32 г) в DMF (12 мл) додавали трет-бутоксид калію (1,05 г) при 0 °С і суміш перемішували протягом 2 г. Додавали воду (10 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Водний шар знову екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 10→30 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,55 г, 84 %) як блідо-жовту олію.

¹H-ЯМР(CDCI₃): δ1,20 (д, J=6,78 Гц, 6H), 2,96-3,01 (м, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,86 (с, 2H), 4,20-4,25 (м, 2H), 4,54 (с, 2H), 5,02 (дт, J=13,28, 6,73 Гц, 1H), 7,19-7,35 (м, 10H), 7,41 (с, 1H).

ESI-МС: m/z 389(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 46

N-бензил-N-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-амін

До розчину N,8-добензил-N-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-аміну (2,55 г) в метанолі (20 мл) додавали 20 % Pd(OH)₂/C (260 мг) і суміш перемішували в атмосфері водню при 50 °С протягом 2 г. Додавали ще 20 % Pd(OH)₂/C (500 мг) і суміш перемішували в атмосфері водню при 50 °С протягом 4 г. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,95 г, кількісно) як безбарвну олію.

ESI-МС: m/z 299(M+H)⁺

Допоміжний приклад 47

трет-бутил 3-[(1-метилетил)аміно]-6,7-дигідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-8(9H)-карбоксилат

Вос₂O (1,56 г) додавали до розчину N-бензил-N-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-аміну (1,15 г) і триетиламіну (1,10 мл) в етилацетаті (15 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі 16 г. Реакційну суміш нейтралізували 1 N хлорводневою кислотою і екстрагували тетрагідрофураном. Органічний шар промивали водою і насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищали перекристалізацією (етилацетат-гексан) одержуючи безбарвний порошок. До його розчину в метанолі (20 мл) додавали 20 % Pd(OH)₂/C (400 мг) і суміш перемішували в атмосфері водню при 50 °С протягом 3 г. Додавали ще 20 % Pd(OH)₂/C (400 мг) і суміш перемішували в атмосфері водню при 50 °С протягом 17 г. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,24 г, 79 %) як блідо-жовту олію.

¹H-ЯМР(CDCI₃): δ1,23 (д, J=6,40 Гц, 6H), 1,43 (с, 9H), 3,79-3,88 (м, 2H), 3,91-4,03 (м, 1H), 4,26-4,32 (м, 2H), 4,39 (д, J=7,91 Гц, 1H), 4,60 (шс, 2H), 7,49 (с, 1H).

ESI-МС: m/z 309(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 48

трет-бутил 3-[(D₃)метил-(1-метилетил)аміно]-6,7-дигідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-8(9H)-карбоксилат

До розчину трет-бутил 3-[(1-метилетил)аміно]-6,7-дигідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-8(9H)-карбоксилату (150 мг) в тетрагідрофурані (3 мл) краплями додавали н-бутиллітій (0,37 мл, 1,6 М гексановий розчин) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 15 хв. і до нього краплями додавали метилйодид-D₃ (90 мкл). Суміш перемішували при 0 °С протягом 2 г і ще при кімнатній температурі 3 г. Додавали насичений водний розчин тіосульфату натрію (5 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Водний шар знову екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 20→25 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (66 мг, 42 %) як блідо-жовту олію.

¹H-ЯМР(CDCl₃): δ 1,17 (д, J=6,78 Гц, 6H), 1,43 (с, 9H), 3,79-3,86 (м, 2H), 4,28-4,34 (м, 2H), 4,56-4,80 (м, 3H), 7,62 (с, 1H).

ESI-MS: m/z 326(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 49

трет-бутил 3-[етил(1-метилетил)аміно]-6,7-дигідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-8(9H)-карбоксилат

До розчину трет-бутил 3-[(1-метилетил)аміно]-6,7-дигідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-8(9H)-карбоксилату (137 мг) в тетрагідрофурані (3 мл) краплями додавали гексаметилдисилазид калію (1,06 мл, 0,5 М толуольний розчин) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 15 хв., і до нього краплями додавали йодетан (105 мкл). Суміш перемішували при 0 °С протягом 1,5 г, і ще при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали воду (5 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Водний шар знову екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 10→40 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (10 мг, 7 %) як блідо-жовту олію.

¹H-ЯМР(CDCl₃): δ 1,12-1,28 (м, 9H), 1,43 (с, 9H), 3,37 (к, J=7,16 Гц, 2H), 3,83 (д, J=4,52 Гц, 2H), 4,26-4,36 (м, 2H), 4,61 (шс, 2H), 4,74 (дт, J=13,56, 6,78 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H).

ESI-MS: m/z 337(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 50

3-хлор-5-[метил(пропіл)аміно]піразин-2-карбальдегід

Розчин 2,6-дихлорпіразину (4,47 г), N-метилпропан-1-аміну (4,6 мл) і карбонату калію (6,20 г) в DMA (30 мл) перемішували при 80 °С протягом 16 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем і сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи неочищений продукт. Фосфорилхлорид (5,5 мл) додавали краплями до DMF (30 мл) при 0 °С і суміш перемішували протягом 30 хв. До цієї реакційної суміші додавали розчин одержаного неочищеного продукту в DMF (10 мл) і суміш перемішували при 50 °С протягом 14 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш перемішували протягом 1 г і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою і насиченим розсолем і сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з діізопропілового етеру одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,76 г, 74 %).

¹H-ЯМР(CDCl₃): δ 0,98 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,63-1,79 (м, 2H), 3,23 (с, 3H), 3,51-3,69 (м, 2H), 8,04 (с, 1H), 10,14 (с, 1H).

ESI-MS: m/z 214(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 51

2-[бензил({3-хлор-5-[метил(пропіл)аміно]піразин-2-іл}метил)аміно]етанол

Триацетоксиборгідрид натрію (0,74 г) додавали до розчину 3-хлор-5-[метил(пропіл)аміно]піразин-2-карбальдегіду (0,50 г), N-бензилетаноламіну (0,42 г) і оцтової кислоти (0,40 мл) в ацетонітрилі (8 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі 6 г. Реакційну суміш підлюговували насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Водний шар знову екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 10→40 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,75 г, 91 %) як блідо-жовту олію.

¹H-ЯМР(CDCl₃): δ 0,94 (т, J=7,54 Гц, 3H), 1,63 (д, J=7,54 Гц, 2H), 2,71-2,77 (м, 2H), 3,07 (с, 3H), 3,40-3,49 (м, 2H), 3,56-3,64 (м, 2H), 3,75 (с, 2H), 3,81 (с, 2H), 7,15-7,36 (м, 5H), 7,83 (с, 1H).

ESI-MS: m/z 349(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 52

8-бензил-N-метил-N-пропіл-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-амін

До розчину 2-[бензил({3-хлор-5-[метил(пропіл)аміно]піразин-2-іл}метил)аміно]етанолу (0,75 г) в DMF (4 мл) додавали трет-бутоксид калію (0,29 г) при 0 °C і суміш перемішували протягом 6 г. Додавали воду (10 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Водний шар знову екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим розсолотом, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 10→50 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (50 мг, 8 %) як блідо-жовту олію.

¹H-ЯМР(CDCl₃): δ0,93 (т, J=7,38 Гц, 3H), 1,61-1,70 (м, 2H), 2,97-3,03 (м, 2H), 3,03-3,09 (м, 3H), 3,41-3,50 (м, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,90 (с, 2H), 4,19-4,25 (м, 2H), 7,20-7,38 (м, 5H), 7,62 (с, 1H).

ESI-MS: m/z 313(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 53

8-бензил-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-амін

До розчину 8-бензил-3-хлор-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну (213 мг) в THF (5 мл) додавали 2-(дициклогексилфосфіно)біфеніл (19 мг), Pd₂(dba)₃ (21 мг) і гексаметилдисилазид літію (1 М THF розчин, 1,16 мл) в потоці аргону при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 60 -70 °C протягом 1,5 г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали 1 N хлорводневу кислоту (10 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі 10 хв. Водний шар підлюговували насиченим водним гідрокарбонатом натрію і екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим розсолотом, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (градієнт розчинника: 20→100 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (97 мг, 49 %) як блідо-жовту тверду речовину.

¹H-ЯМР(CDCl₃): δ2,93-3,08 (м, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,92 (с, 2H), 4,15-4,29 (м, 2H), 4,43 (шс, 2H), 7,00-7,45 (м, 5H), 7,64 (с, 1H).

ESI-MS: m/z 257(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 54

8-бензил-3-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін

Суміш 8-бензил-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-аміну (100 мг), 2,5-гександіону (50 мкл), оцтової кислоти (164 мкл) і толуолу (3 мл) перемішували при 80 °C протягом 24 г. Суміш розводили етилацетатом при кімнатній температурі і органічний шар промивали водою і насиченим розсолотом, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 10→100 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (60 мг, 46 %) як блідо-жовту олію.

¹H-ЯМР(CDCl₃): δ2,17 (с, 6H), 3,05-3,13 (м, 2H), 3,80 (с, 2H), 4,08 (с, 2H), 4,29-4,36 (м, 2H), 5,91 (с, 2H), 7,28-7,38 (м, 5H), 8,19 (с, 1H).

ESI-MS: m/z 335(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 55

8-бензил-3-(2-метил-1H-імідазол-1-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін

Розчин 8-бензил-3-хлор-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну (100 мг), 2-метил-1H-імідазолу (42 мг), йодиду міді (14 мг) і карбонату цезію (236 мг) в DMF (2 мл) перемішували при 100 °C протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували, до фільтрату додавали воду (10 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Водний шар знову екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим розсолотом, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 50→100 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (18 мг, 15 %) як блідо-жовту олію.

¹H-ЯМР(CDCl₃): δ2,63 (с, 3H), 3,07-3,16 (м, 2H), 3,79 (с, 2H), 4,07 (с, 2H), 4,30-4,43 (м, 2H), 7,04 (с, 1H), 7,28-7,40 (м, 6H), 8,32 (с, 1H).

ESI-MS: m/z 322(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 56

8-бензил-2-хлор-N-метил-N-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-амін

Суміш 8-бензил-N-метил-N-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-аміну (500 мг), N-хлорсукциніміду (257 мг) і ацетонітрилу (10 мл) перемішували при кімнатній температурі 16 г і при 50 °C протягом 24 г. Додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим розсолотом, сушили над сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок очищали колонковою

хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 0→40 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (437 мг, 79 %) як жовту олію.

¹H-ЯМР(CDCl₃): δ1,20 (д, J=6,78 Гц, 6H), 2,85 (с, 3H), 2,93-3,05 (м, 2H), 3,73 (с, 2H), 3,90 (с, 2H), 4,18-4,27 (м, 2H), 4,38 (квін, J=6,59 Гц, 1H), 7,27-7,36 (м, 5H).

5 ECI-МС: m/z 347(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 57

8-бензил-2-бром-N-метил-N-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-амін

10 Суміш 8-бензил-N-метил-N-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-аміну (500 мг), N-бромсукциніміду (342 мг) і ацетонітрилу (10 мл) перемішували при кімнатній температурі 16 г і при 50 °С протягом 24 г. Додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим розсолем, сушили над сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 0→40 % етилацетат/гексан), одержуючи

15 вказану в заголовку сполуку (122 мг, 20 %) як безбарвну олію.

¹H-ЯМР(CDCl₃): δ1,13-1,24 (м, 6H), 2,83 (с, 3H), 2,93-3,06 (м, 2H), 3,74 (с, 2H), 3,91 (с, 2H), 4,19-4,28 (м, 2H), 4,28-4,44 (м, 1H), 7,26-7,38 (м, 5H).

ECI-МС: m/z 391(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 58

20 трет-бутил 3-[метил(1-метилетил)аміно]-6,7-дигідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-8(9H)-карбоксилат

25 Суміш 8-бензил-N-метил-N-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-аміну (2,0 г), 20 % Pd(OH)₂/C (200 мг) і метанолу (20 мл) перемішували в атмосфері водню при 50 °С протягом 2 г. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Додавали Вос₂O (2,1 г), 1N водний розчин гідроксиду натрію (10 мл) і THF (20 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі 16 г. Додавали етилацетат і органічний шар відокремлювали. Органічний шар промивали водою і насиченим розсолем, сушили над сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 3→40 % етилацетат/гексан), одержуючи

30 вказану в заголовку сполуку (2,2 г, кількісно) як безбарвну олію.

¹H-ЯМР(CDCl₃): δ1,17 (д, J=6,78 Гц, 6H), 1,43 (с, 9H), 2,87 (с, 3H), 3,79-3,92 (м, 2H), 4,26-4,38 (м, 2H), 4,57-4,81 (м, 3H), 7,62 (с, 1H).

ECI-МС: m/z 323(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 59

35 трет-бутил 2-бром-3-[метил(1-метилетил)аміно]-6,7-дигідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-8(9H)-карбоксилат

Суміш трет-бутил 3-[метил(1-метилетил)аміно]-6,7-дигідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-8(9H)-карбоксилату (1,0 г), N-бромсукциніміду (608 мг) і ацетонітрилу (20 мл) перемішували при кімнатній температурі 16 г. Додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим розсолем, сушили над сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 3→30 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (915 мг, 74 %) як безбарвну олію.

45 ¹H-ЯМР(CDCl₃): δ1,20 (д, J=6,78 Гц, 6H), 1,43 (с, 9H), 2,82 (с, 3H), 3,77-3,92 (м, 2H), 4,25-4,41 (м, 3H), 4,60 (шс, 2H).

ECI-МС: m/z 401(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 60

трет-бутил 2-метил-3-[метил(1-метилетил)аміно]-6,7-дигідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-8(9H)-карбоксилат

50 Суміш трет-бутил 2-бром-3-[метил(1-метилетил)аміно]-6,7-дигідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-8(9H)-карбоксилату (200 мг), метилборної кислоти (119 мг), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (58 мг), трифосфату калію (423 мг) і DME (3 мл) перемішували в атмосфері аргону при 90 °С протягом 16 г. Додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим розсолем, сушили над сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 3→40 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (109 мг, 65 %) як блідо-жовту олію.

¹H-ЯМР(CDCl₃): δ1,16 (д, J=6,82 Гц, 6H), 1,42 (с, 9H), 2,43 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 3,79-3,95 (м, 3H), 4,25-4,38 (м, 2H), 4,63 (шс, 2H).

60 ECI-МС: m/z 337(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 61

8-бензил-3-[(1-метилетил)сульфаніл]-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-*f*][1,4]оксазепін

Суспензію 8-бензил-3-хлор-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-*f*][1,4]оксазепіну (300 мг), ізопропілтіолу (0,121 мл) і карбонату калію (451 мг) в DMF (5 мл) перемішували з нагріванням при 100 °C протягом 16 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (градієнт розчинника: 3→40 % етилацетат/гексан) і потім препаративною ВЕРХ, одержуючи вказану в заголовку сполуку (111 мг, 32 %) як жовту олію.

¹H-ЯМР(CDCl₃): δ1,40 (д, J=6,8 Гц, 6H), 2,98-3,12 (м, 2H), 3,7 (с, 2H), 3,93-4,03 (м, 1H), 3,97 (с, 2H), 4,21-4,32 (м, 2H), 7,28-7,43 (м, 5H), 8,07 (с, 1H).

ESI-МС: m/z 316(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 62

(2R)-1-[бензил({3-хлор-5-[метил(1-метилетил)аміно]піразин-2-іл}метил)аміно]-3-метоксипропан-2-ол

До розчину 3-хлор-5-[метил(1-метилетил)аміно]піразин-2-карбальдегід (321 мг), (2R)-1-(бензиламіно)-3-метоксипропан-2-олу (351 мг) і оцтової кислоти (258 мкл) в ацетонітрилі (5 мл) додавали триацетоксиборгідрид натрію (477 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі 5,5 г. До реакційної суміші краплями додавали насичений розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон і сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 10→50 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (370 мг, 70 %).

¹H-ЯМР(CDCl₃): δ1,19 (д, J=6,4 Гц, 6H), 2,54-2,72 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 3,28-3,40 (м, 5H), 3,60-3,98 (м, 5H), 4,33 (шс, 1H), 4,61-4,76 (м, 1H), 7,15-7,36 (м, 5H), 7,84 (с, 1H).

ESI-МС: m/z 393(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 63

(6R)-8-бензил-6-(метоксиметил)-N-метил-N-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-*f*][1,4]оксазепін-3-амін

До розчину (2R)-1-[бензил({3-хлор-5-[метил(1-метилетил)аміно]піразин-2-іл}метил)аміно]-3-метоксипропан-2-олу (363 мг) в DMF (5 мл) додавали трет-бутоксид калію (124 мг) при 0 °C і суміш перемішували при кімнатній температурі 2,5 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 10→50 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (270 мг, 82 %).

ESI-МС: m/z 357(M+H)⁺.

¹H-ЯМР(CDCl₃): δ1,17 (дд, J=7,9, 6,8 Гц, 6H), 2,87 (3H, с), 2,88-3,10 (2H, м), 3,38 (3H, с), 3,46-3,55 (1H, м), 3,61-3,87 (4H, м), 3,91-4,01 (1H, м), 4,27-4,37 (1H, м, J=9,3, 5,4, 5,4, 2,1 Гц), 4,69-4,84 (1H, м), 7,21-7,36 (5H, м), 7,61 (1H, с).

Допоміжний приклад 64

(2R)-1-[бензил({3-хлор-5-[метил(1-метилпропіл)аміно]піразин-2-іл}метил)аміно]-3-метоксипропан-2-ол

До розчину 3-хлор-5-[метил(1-метилпропіл)аміно]піразин-2-карбальдегід (342 мг), (2R)-1-(бензиламіно)-3-метоксипропан-2-олу (351 мг) і оцтової кислоти (258 мкл) в ацетонітрилі (5 мл) додавали триацетоксиборгідрид натрію (477 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі 3 г. До реакційної суміші краплями додавали насичений розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 10→50 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (389 мг, 64 %).

¹H-ЯМР(CDCl₃): δ0,85 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,15 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,48-1,69 (м, 3H), 2,54-2,72 (м, 2H), 2,85 (с, 3H), 3,29-3,40 (м, 5H), 3,61-3,79 (м, 2H), 3,83-3,97 (м, 3H), 4,35-4,52 (м, 1H), 7,16-7,36 (м, 5H), 7,85 (с, 1H).

ESI-МС: m/z 407(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 65

(6R)-8-бензил-6-(метоксиметил)-N-метил-N-(1-метилпропіл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-*f*][1,4]оксазепін-3-амін

До розчину (2R)-1-[бензил({3-хлор-5-[метил(1-метилпропіл)аміно]піразин-2-іл}метил)аміно]-3-метоксипропан-2-олу (385 мг) в DMF (10 мл) додавали трет-бутоксид калію (126 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі 1,5 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою і насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 20→50 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (300 мг, 86 %).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0,78-0,91 (м, 3H), 1,08-1,19 (м, 3H), 1,47-1,59 (м, 2H), 2,84 (с, 3H), 2,87-2,98 (м, 1H), 3,00-3,09 (м, 1H), 3,38 (с, 3H), 3,46-3,55 (м, 1H), 3,61-3,87 (м, 4H), 3,90-4,00 (м, 1H), 4,26-4,38 (м, 1H), 4,44-4,59 (м, 1H), 7,20-7,36 (м, 5H), 7,62 (с, 1H).

ESI-MS: m/z 371(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 66

(2R)-1-[бензил({3-хлор-5-[метил(пропіл)аміно]піразин-2-іл}метил)аміно]-3-метоксипропан-2-ол

До розчину 3-хлор-5-[метил(пропіл)аміно]піразин-2-карбальдегіду (427 мг), (2R)-1-(бензиламіно)-3-метоксипропан-2-олу (469 мг) і оцтової кислоти (343 мкл) в ацетонітрилі (10 мл) додавали триацетоксиборгідрид натрію (636 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі 1,5 г. До реакційної суміші краплями додавали насичений розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 5→50 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (579 мг, 74 %).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0,93 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,53-1,71 (м, 3H), 2,54-2,72 (м, 2H), 3,06 (с, 3H), 3,28-3,38 (м, 5H), 3,39-3,48 (м, 2H), 3,60-3,79 (м, 2H), 3,82-3,96 (м, 3H), 7,17-7,35 (м, 5H), 7,83 (с, 1H).

ESI-MS: m/z 393(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 67

(6R)-8-бензил-6-(метоксиметил)-N-метил-N-пропіл-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-амін

До розчину (2R)-1-[бензил({3-хлор-5-[метил(пропіл)аміно]піразин-2-іл}метил)аміно]-3-метоксипропан-2-олу (574 мг) в DMF (15 мл) додавали трет-бутоксид калію (197 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі 1,5 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою і насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 10→33 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (468 мг, 90 %).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0,92 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,55-1,70 (м, 2H), 2,87-2,97 (м, 1H), 3,00-3,09 (м, 4H), 3,38 (с, 3H), 3,40-3,55 (м, 3H), 3,61-3,87 (м, 4H), 3,91-4,00 (м, 1H), 4,26-4,36 (м, 1H), 7,21-7,36 (м, 5H), 7,60 (с, 1H).

ESI-MS: m/z 357(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 68

2-хлор-6-[2-(метоксиметил)піролідін-1-іл]піразин

Розчин 2,6-дихлорпіразину (1,18 г), 2-(метоксиметил)піролідіну (1,0 г) і карбонату калію (1,64 г) в DMA (15 мл) перемішували при 80 °C протягом 16 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою і насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 5→15 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,45 г, 80 %).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,93-2,19 (м, 4H), 3,33-3,45 (м, 5H), 3,48-3,61 (м, 2H), 4,19-4,29 (м, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,81 (с, 1H).

ESI-MS: m/z 228(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 69

3-хлор-5-[2-(метоксиметил)піролідін-1-іл]піразин-2-карбальдегід

Фосфорилхлорид (1,2 мл) додавали краплями до DMF (10 мл) при 0 °C і суміш перемішували протягом 20 хв. До реакційної суміші додавали розчин 2-хлор-6-[2-(метоксиметил)піролідін-1-іл]піразину (1,45 г) в DMF (3 мл) і суміш перемішували при 50 °C протягом 16 г. До реакційної суміші додавали воду, суміш перемішували протягом 2 г і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою і насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 5→50 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,04 г, 64 %).

¹H-ЯМР(CDCI₃): δ1,94-2,33 (м, 4H), 3,35 (с, 3H), 3,38-3,82 (м, 4H), 4,23-4,60 (м, 1H), 8,02 (шс, 1H), 10,15 (с, 1H).

ESI-МС: m/z 256(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 70

5 (2R)-1-[бензил({3-хлор-5-[2-(метоксиметил)піролідін-1-іл]піразин-2-іл}метил)аміно]-3-метоксипропан-2-ол

До розчину 3-хлор-5-[2-(метоксиметил)піролідін-1-іл]піразин-2-карбальдегіду (511 мг), (2R)-1-(бензиламіно)-3-метоксипропан-2-олу (469 мг) і оцтової кислоти (343 мкл) в ацетонітрилі (10 мл) додавали триацетоксиборгідрид натрію (636 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі 14,5 г. До реакційної суміші краплями додавали насичений розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 10→50 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (583 мг, 67 %).

15 ¹H-ЯМР(CDCI₃): δ1,91-2,17 (м, 4H), 2,54-2,72 (м, 2H), 3,27-3,43 (м, 10H), 3,46-3,79 (м, 4H), 3,82-3,96 (м, 3H), 4,13-4,34 (м, 2H), 7,16-7,36 (м, 5H), 7,80 (с, 1H).

ESI-МС: m/z 435(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 71

20 (6R)-8-бензил-6-(метоксиметил)-3-[2-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін

До розчину (2R)-1-[бензил({3-хлор-5-[2-(метоксиметил)піролідін-1-іл]піразин-2-іл}метил)аміно]-3-метоксипропан-2-олу (578 мг) в DMF (10 мл) додавали трет-бутоксид калію (179 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 10→50 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (467 мг, 88 %).

30 ¹H-ЯМР(CDCI₃): δ1,93-2,14 (м, 4H), 2,88-3,10 (м, 2H), 3,28-3,43 (м, 8H), 3,47-4,01 (м, 8H), 4,16-4,35 (м, 2H), 7,21-7,35 (м, 5H), 7,58 (с, 1H).

ESI-МС: m/z 399(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 72

(2R)-1-[бензил({3-хлор-5-[циклобутил(метил)аміно]піразин-2-іл}метил)аміно]-3-метоксипропан-2-ол

35 До розчину 3-хлор-5-[циклобутил(метил)аміно]піразин-2-карбальдегіду (451 мг), (2R)-1-(бензиламіно)-3-метоксипропан-2-олу (469 мг) і оцтової кислоти (343 мкл) в ацетонітрилі (10 мл) додавали триацетоксиборгідрид натрію (636 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі 1 г. До реакційної суміші краплями додавали насичений розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 10→50 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (674 мг, 83 %).

40 ¹H-ЯМР(CDCI₃): δ1,65-1,81 (м, 2H), 2,09-2,33 (м, 4H), 2,53-2,72 (м, 2H), 3,02 (с, 3H), 3,27-3,39 (м, 5H), 3,59-3,79 (м, 2H), 3,81-3,96 (м, 3H), 4,30 (шс, 1H), 4,54-4,69 (м, 1H), 7,16-7,34 (м, 5H), 7,83 (с, 1H).

45 ESI-МС: m/z 405(M+H)⁺.

Допоміжний приклад 73

(6R)-8-бензил-N-циклобутил-6-(метоксиметил)-N-метил-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-амін

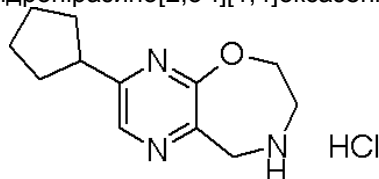
50 До розчину (2R)-1-[бензил({3-хлор-5-[циклобутил(метил)аміно]піразин-2-іл}метил)аміно]-3-метоксипропан-2-олу (670 мг) в DMF (10 мл) додавали трет-бутоксид калію (223 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника: 10→50 % етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (530 мг, 87 %).

55 ¹H-ЯМР(CDCI₃): δ1,61-1,79 (м, 2H), 2,08-2,32 (м, 4H), 2,88-3,10 (м, 5H), 3,39 (с, 3H), 3,50 (дд, J=10,2, 5,3 Гц, 1H), 3,60-3,88 (м, 4H), 3,91-4,02 (м, 1H), 4,27-4,37 (м, 1H), 4,65-4,80 (м, 1H), 7,21-7,35 (м, 5H), 7,60 (с, 1H).

ESI-МС: m/z 369(M+H)⁺.

60 Приклад 1

3-циклопентил-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну гідрохлорид



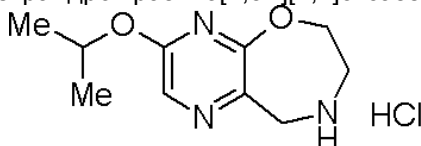
Суміш 8-бензил-3-(циклопент-1-ен-1-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну (290 мг), 10 % Pd/C (150 мг) і метанолу (3 мл) перемішували в атмосфері водню при 50 °С протягом 4 г. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (градієнт розчинника; 10→100 % етилацетат/гексан). До розчину одержаної олії в метанолі (2 мл) додавали 1 N хлорводневу кислоту (0,75 мл) і суміш концентрували при пониженому тиску. Одержані неочищені кристали очищали перекристалізацією (етанол-діізопропіловий етер), одержуючи вказану в заголовку сполуку (165 мг, 68 %) як безбарвні кристали.

¹H-ЯМР(ДМСО-d₆): δ 1,44-1,86 (м, 6H), 1,87-2,13 (м, 2H), 3,07-3,28 (м, 1H), 3,46-3,64 (м, 2H), 4,36-4,63 (м, 4H), 8,33 (с, 1H), 9,87 (шс, 2H)

ЕСІ-МС (вільна основа): m/z 220(M+H)⁺.

Приклад 2

3-(1-метилетокси)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну гідрохлорид



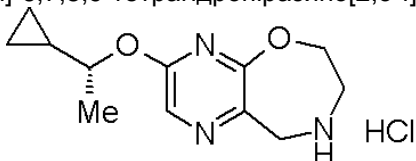
Суміш 8-бензил-3-(1-метилетокси)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну (137 мг), 20 % Pd(OH)₂/C (100 мг) і метанолу (2 мл) перемішували в атмосфері водню при 50 °С протягом 1 г. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. До розчину одержаної олії в метанолі (1 мл) додавали 1 N хлорводневу кислоту (0,42 мл) і суміш концентрували при пониженому тиску. Одержані неочищені кристали очищали перекристалізацією (етанол-діізопропіловий етер), одержуючи вказану в заголовку сполуку (83,7 мг, 74 %) як безбарвні кристали.

¹H-ЯМР(ДМСО-d₆): δ 1,31 (д, J=6,03 Гц, 6H), 3,55 (дт, J=4,57, 2,52 Гц, 2H), 4,43 (с, 2H), 4,49 (дт, J=4,52, 2,45 Гц, 2H), 5,13 (квінтет, J=6,17 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 9,64 (шс, 2H)

ЕСІ-МС(вільна основа): m/z 210(M+H)⁺.

Приклад 3

3-[(1R)-1-циклопропілетокси]-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну гідрохлорид



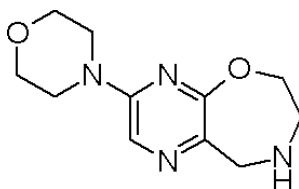
До розчину 8-бензил-3-[(1R)-1-циклопропілетокси]-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну (32,9 мг) в толуолі (3 мл) додавали 1-хлоретилхлорформіат (0,11 мл) і суміш перемішували при 90 °С протягом 3 г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували. До одержаного залишку додавали метанол (3 мл) і суміш перемішували при 60 °С протягом 1 г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Концентрат розводили етилацетатом і промивали насиченим водним гідрокарбонатом натрію, водою і насиченим розсолом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (градієнт розчинника; 10→100 % етилацетат/гексан). До розчину одержаної олії в метанолі (1 мл) додавали 1 N хлорводневу кислоту (0,45 мл) і суміш концентрували при пониженому тиску. Одержані неочищені кристали очищали перекристалізацією (етанол-діізопропіловий етер), одержуючи вказану в заголовку сполуку (8,6 мг, 3 %) як безбарвні кристали.

¹H-ЯМР(ДМСО-d₆): δ 0,35 (д, 2H), 0,42-0,60 (м, 2H), 1,01-1,25 (м, 1H), 1,33 (д, J=6,03 Гц, 3H), 3,45-3,64 (м, 2H), 4,29-4,67 (м, 5H), 8,01 (с, 1H), 9,55 (шс, 2H)

ЕСІ-МС(вільна основа): m/z 236(M+H)⁺.

Приклад 4

3-(морфолін-4-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін

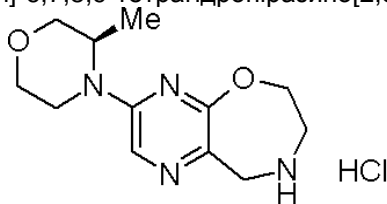


Суміш 8-бензил-3-(морфолін-4-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-*f*][1,4]оксазепіну (259 мг), 20 % Pd(OH)₂/C (300 мг) і метанолу (2 мл) перемішували в атмосфері водню при 50 °С протягом 2 г. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (градієнт розчинника; 0→10 % метанол/етилацетат) і перекристалізували (етилацетат-гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (54,1 мг, 29 %) як безбарвні кристали.

¹H-ЯМР(CDCl₃): δ3,11-3,35 (м, 2H), 3,45-3,65 (м, 4H), 3,73-3,88 (м, 4H), 4,08 (с, 2H), 4,17-4,34 (м, 2H), 7,71 (с, 1H)

Приклад 5

3-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-*f*][1,4]оксазепіну гідрохлорид



Суміш 8-бензил-3-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-*f*][1,4]оксазепіну (124 мг), 20 % Pd(OH)₂/C (60 мг) і метанолу (3 мл) перемішували в атмосфері водню при 50 °С протягом 2 г. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (градієнт розчинника; 10→100 % етилацетат/гексан). До розчину одержаної олії в метанолі (1 мл) додавали 1 N хлорводневу кислоту (0,28 мл) і суміш концентрували при пониженому тиску. Одержані неочищені кристали очищали перекристалізацією (етанол-діізопропіловий етер), одержуючи вказану в заголовку сполуку (62,6 мг, 60 %) як безбарвні кристали.

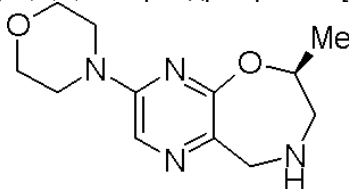
¹H-ЯМР(ДМСО-*d*₆): δ1,15 (д, 3H), 3,12 (тд, J=12,72, 3,96 Гц, 1H), 3,39-3,55 (м, 3H), 3,56-3,65 (м, 1H), 3,67-3,76 (м, 1H), 3,82-3,99 (м, 2H), 4,24-4,35 (м, 3H), 4,38 (дт, J=4,43, 2,50 Гц, 2H), 7,98 (с, 1H), 9,59 (шс, 2H)

Суміш 8-бензил-3-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-*f*][1,4]оксазепіну (733 мг), 20 % Pd(OH)₂/C (300 мг) і метанолу (5 мл) перемішували в атмосфері водню при 50 °С протягом 2 г. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (градієнт розчинника; 5→100 % етилацетат/гексан). До розчину одержаної олії в метанолі (3 мл) додавали 1 N хлорводневу кислоту (1,8 мл) і суміш концентрували при пониженому тиску. Одержані неочищені кристали очищали перекристалізацією (етанол-діізопропіловий етер), одержуючи вказану в заголовку сполуку як кристали (418 мг, 68 %).

Порошкова рентгенограма: 2θ(°)=5,14, 9,76, 10,36, 12,24, 15,62, 16,14, 16,96, 18,98, 20,66, 20,90, 22,68, 23,74, 24,86

Приклад 6

(6S)-6-метил-3-(морфолін-4-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-*f*][1,4]оксазепін

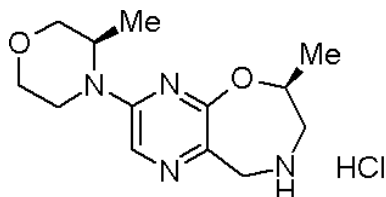


Суміш (6S)-8-бензил-6-метил-3-(морфолін-4-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-*f*][1,4]оксазепіну (70 мг), 20 % Pd(OH)₂/C (70 мг) і метанолу (2 мл) перемішували в атмосфері водню при 50 °С протягом 2 г. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (градієнт розчинника; 20→100 % етилацетат/гексан) і перекристалізували (етилацетат-гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (11,1 мг, 21 %) як безбарвні кристали.

¹H-ЯМР(CDCl₃): δ1,40 (д, 3H), 3,00 (дд, J=14,20, 9,66 Гц, 1H), 3,13-3,27 (м, 1H), 3,41-3,57 (м, 4H), 3,71-3,85 (м, 4H), 3,90-4,04 (м, 1H), 4,06-4,19 (м, 1H), 4,19-4,33 (м, 1H), 7,69 (с, 1H)
ESI-МС: m/z 251(M+H)⁺.

Приклад 7

- 5 (6S)-6-метил-3-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну гідрохлорид

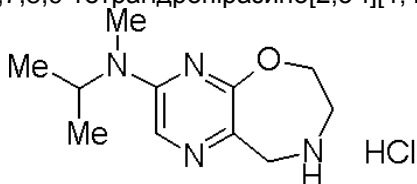


- 10 Суміш (6S)-8-бензил-6-метил-3-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну (233 мг), 20 % Pd(OH)₂/C (200 мг) і метанолу (4 мл) перемішували в атмосфері водню при 50 °С протягом 2 г. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (градієнт розчинника; 10→100 % етилацетат/гексан). До розчину одержаної олії в метанолі (2 мл) додавали 1 N хлорводневу кислоту (0,42 мл) і суміш концентрували при пониженому тиску. Одержані неочищені кристали очищали
- 15 перекристалізацією (етанол-діізопропіловий етер), одержуючи вказану в заголовку сполуку (94,7 мг, 48 %) як безбарвні кристали.

- ¹H-ЯМР(ДМСО-d₆): δ1,14 (д, J=6,78 Гц, 3H), 1,37 (д, J=6,40 Гц, 3H), 3,13 (тд, J=12,62, 3,77 Гц, 1H), 3,38-3,56 (м, 2H), 3,56-3,67 (м, 1H), 3,67-3,77 (м, 1H), 3,77-4,02 (м, 3H), 4,18 (д, J=15,07 Гц, 1H), 4,26-4,37 (м, 1H), 4,43 (д, J=14,69 Гц, 1H), 4,49-4,65 (м, 1H), 7,97 (с, 1H), 9,79 (шс, 2H)
- 20 ESI-МС(вільна основа): m/z 265(M+H)⁺.

Приклад 8

N-метил-N-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-аміну гідрохлорид



- 25 Суміш 8-бензил-N-метил-N-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-аміну (79 мг), 20 % Pd(OH)₂/C (80 мг) і метанолу (2 мл) перемішували в атмосфері водню при 50 °С протягом 1 г. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (градієнт розчинника; 10→100 % етилацетат/гексан). До розчину одержаної олії в метанолі (2 мл) додавали 1 N хлорводневу кислоту (0,19 мл) і суміш концентрували при пониженому тиску.
- 30 Одержані неочищені кристали очищали перекристалізацією (етанол-діізопропіловий етер), одержуючи вказану в заголовку сполуку (37,3 мг, 57 %) як безбарвні кристали.

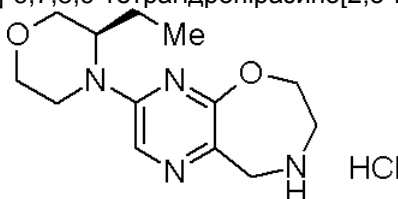
- ¹H-ЯМР(ДМСО-d₆): δ1,12 (д, 6H), 2,85 (с, 3H), 3,49 (дт, J=4,52, 2,26 Гц, 2H), 4,30 (с, 2H), 4,36 (дт, J=4,52, 2,26 Гц, 2H), 4,66 (квінтет, J=6,69 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 9,53 (шс, 2H)
- 35 ESI-МС(вільна основа): m/z 223(M+H)⁺.

- Вказану в заголовку сполуку (300 мг) розчиняли в метанолі (приблизно 6 мл) і суміш фільтрували. Розчинник упарювали при перемішуванні фільтрату при 5 °С в потоці азоту і кристалічний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку сполуку як кристали (280 мг).

- 40 Порошкова рентгенограма: 2θ(°)=8,10, 10,26, 12,90, 16,28, 16,70, 19,98, 23,02, 24,14, 24,60, 26,04

Приклад 9

3-[(3R)-3-етилморфолін-4-іл]-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну гідрохлорид



- 45 Суміш 8-бензил-3-[(3R)-3-етилморфолін-4-іл]-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну (130 мг), 20 % Pd(OH)₂/C (80 мг) і метанолу (2 мл) перемішували в атмосфері водню при 50 °С

протягом 1 г. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (градієнт розчинника; 10→100 % етилацетат/гексан). До розчину одержаної олії в метанолі (1 мл) додавали 1 N хлорводневу кислоту (0,27 мл) і суміш концентрували при пониженому тиску.

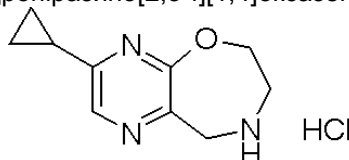
Одержані неочищені кристали очищали перекристалізацією (етанол-діізопропіловий етер), одержуючи вказану в заголовку сполуку (66,7 мг, 60 %) як безбарвні кристали.

¹H-ЯМР(ДМСО-d₆): δ0,84 (т, J=4,90 Гц, 3H), 1,46-1,86 (м, 2H), 3,12 (тд, J=12,72, 3,96 Гц, 1H), 3,37-3,56 (м, 4H), 3,75-4,02 (м, 3H), 4,05-4,18 (м, 1H), 4,31 (с, 2H), 4,38 (д, J=4,14 Гц, 2H), 7,99 (с, 1H), 9,53 (шс, 2H)

ЕСІ-МС(вільна основа): m/z 265(M+H)⁺.

Приклад 10

3-циклопропіл-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну гідрохлорид



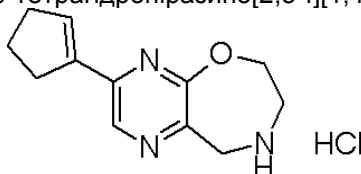
До розчину 8-бензил-3-циклопропіл-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну (79,9 мг) в толуолі (3 мл) додавали 1-хлоретилхлорформіат (0,033 мл) і суміш перемішували при 100 °С протягом 3 г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували. До одержаного залишку додавали метанол (3 мл) і суміш перемішували при 60 °С протягом 2 г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Концентрат розводили етилацетатом і промивали насиченим водним гідрокарбонатом натрію, водою і насиченим розсоллом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (градієнт розчинника; 10→100 % етилацетат/гексан). До розчину одержаної олії в метанолі (1 мл) додавали 0,1 N хлорводневу кислоту (0,6 мл) і суміш концентрували при пониженому тиску. Одержані неочищені кристали очищали перекристалізацією (етанол-діізопропіловий етер), одержуючи вказану в заголовку сполуку (10,2 мг, 16 %) як безбарвні кристали.

¹H-ЯМР(ДМСО-d₆): δ0,81-0,94 (м, 2H), 0,98-1,16 (м, 2H), 1,95-2,26 (м, 1H), 3,53 (дт, J=4,43, 2,50 Гц, 2H), 4,29-4,61 (м, 4H), 8,39 (с, 1H), 9,72 (шс, 2H)

ЕСІ-МС(вільна основа): m/z 192(M+H)⁺.

Приклад 11

3-(циклопент-1-ен-1-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну гідрохлорид



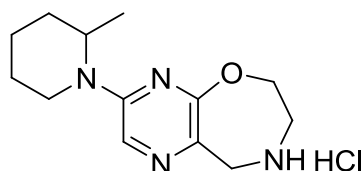
До розчину 8-бензил-3-(циклопент-1-ен-1-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну (99 мг) в толуолі (1 мл) додавали 1-хлоретилхлорформіат (0,038 мл) і суміш перемішували при 90 °С протягом 4 г. Додавали ще 1-хлоретилхлорформіат (0,038 мл) і суміш перемішували при 90 °С протягом 1 г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували. До одержаного залишку додавали метанол (1 мл) і суміш перемішували при 60 °С протягом 0,5 г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Концентрат розводили етилацетатом і промивали насиченим водним гідрокарбонатом натрію, водою і насиченим розсоллом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (градієнт розчинника; 10→100 % етилацетат/гексан). До розчину одержаної олії в метанолі (1 мл) додавали 1 N хлорводневу кислоту (0,18 мл) і суміш концентрували при пониженому тиску. Одержані неочищені кристали очищали перекристалізацією (етанол-діізопропіловий етер), одержуючи вказану в заголовку сполуку (41,1 мг, 50 %) як безбарвні кристали.

¹H-ЯМР(ДМСО-d₆): δ1,98 (квінтет, 2H), 2,53-2,61 (м, 2H), 2,63-2,79 (м, 2H), 3,56 (дт, J=4,71, 2,54 Гц, 2H), 4,36-4,61 (м, 4H), 6,83 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 9,70 (шс, 2H)

ЕСІ-МС(вільна основа): m/z 218(M+H)⁺.

Приклад 12

3-(2-метилпіперидин-1-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну гідрохлорид



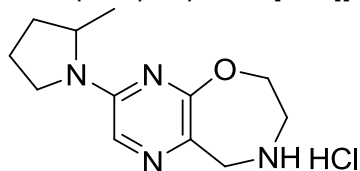
До розчину 8-бензил-3-(2-метилпіперидин-1-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-
f][1,4]оксазепіну (0,65 г) в метанолі (20 мл) додавали 20 % $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0,13 г) і суміш
перемішували в атмосфері водню при 50 °С протягом 2,5 г. Реакційну суміш фільтрували і
фільтрат концентрували. До розчину одержаного неочищеного продукту в етилацетаті (20 мл)
додавали 4 розчин N хлорид водню-етилацетат (628 мкл) і суміш перемішували протягом 30 хв.
Реакційну суміш фільтрували і одержані кристали очищали перекристалізацією (метанол-
етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,40 г, 73 %) як блідо-жовтий порошок.

^1H -ЯМР($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,11 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,39 (д, $J=4,1$ Гц, 1H), 1,50-1,80 (м, 5H), 2,85-3,00
(м, 1H), 3,43-3,55 (м, 2H), 4,12 (дд, $J=13,2, 2,6$ Гц, 1H), 4,28 (с, 2H), 4,37 (дт, $J=4,5, 2,3$ Гц, 2H),
4,60 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 9,66 (шс, 2H).

ESI-МС(вільна основа): m/z 249($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 13

3-(2-метилпіролідин-1-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну гідрохлорид



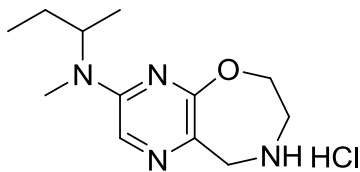
До розчину 8-бензил-3-(2-метилпіролідин-1-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-
f][1,4]оксазепіну (0,51 г) в метанолі (15 мл) додавали 20 % $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0,08 г) і суміш
перемішували в атмосфері водню при 50 °С протягом 1 г. Реакційну суміш фільтрували і
фільтрат концентрували. До розчину одержаного неочищеного продукту в етилацетаті (15 мл)
додавали 4 N розчин хлорид водню-етилацетат (430 мкл) і суміш перемішували протягом 30 хв.
Реакційну суміш фільтрували і одержані кристали очищали перекристалізацією (метанол-
етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,30 г, 71 %) як безбарвний порошок.

^1H -ЯМР($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,10-1,20 (м, 3H), 1,62-1,76 (м, 1H), 1,88-2,12 (м, 3H), 3,23-3,29 (м, 1H),
3,44-3,57 (м, 3H), 4,12 (квін, $J=5,77$ Гц, 1H), 4,25-4,31 (м, 2H), 4,31-4,45 (м, 2H), 7,67 (с, 1H), 9,68
(шс, 2H).

ESI-МС(вільна основа): m/z 235($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 14

N-метил-N-(1-метилпропіл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-аміну
гідрохлорид



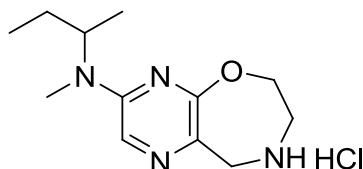
До розчину 8-бензил-N-метил-N-(1-метилпропіл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-
f][1,4]оксазепін-3-аміну (0,64 г) в метанолі (20 мл) додавали 20 % $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0,13 г) і суміш
перемішували в атмосфері водню при 50 °С протягом 2 г. Реакційну суміш фільтрували і
фільтрат концентрували. До розчину одержаного неочищеного продукту в етилацетаті (20 мл)
додавали 4 N розчин хлорид водню-етилацетат (540 мкл) і суміш перемішували протягом 30 хв.
Реакційну суміш фільтрували і одержані кристали очищали перекристалізацією (метанол-
етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,44 г, 82 %) як блідо-жовтий порошок.

^1H -ЯМР($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,76 (т, $J=7,38$ Гц, 3H), 1,09 (д, $J=6,82$ Гц, 3H), 1,53 (тк, $J=13,68, 6,78$ Гц,
2H), 2,82 (с, 3H), 3,49 (шс, 2H), 4,30 (шс, 2H), 4,33-4,41 (м, 2H), 4,41-4,54 (м, 1H), 7,87 (с, 1H),
9,58 (шс, 2H).

ESI-МС(вільна основа): m/z 237($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 15

N-метил-N-[(1R або S)-1-метилпропіл]-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-аміну
гідрохлорид



(стадія 1)

До розчину N-метил-N-(1-метилпропіл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-*f*][1,4]оксазепін-3-аміну гідрохлориду (0,38 г) в тетрагідрофуран-етилацетат (1:1, 20 мл) додавали 1 М водний розчин гідроксиду натрію (8,3 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі 1 г. Одержану реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Водний шар знову екстрагували етилацетатом. Одержаний неочищений продукт оптично розділяли використовуючи CHIRALPAKAD JG0001, 50 ммВД×500 ммД, що виготовляється Daicel Chemical Industries Limited (розчинник: 80 % етанол/гексан), одержуючи сполуку А (147 мг, >99,9 %ее) з часом утримання 12,1 хв. і сполуку В (146 мг, 99,8 %ее) з часом утримання 15 хв., кожну як безбарвну олію.

(стадія 2)

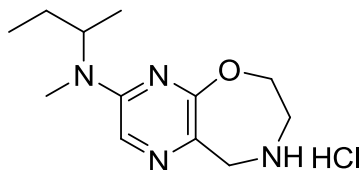
До розчину сполуки А (147 мг, >99,9 %ее) одержану в згаданій вище стадії 1 в етилацетаті (6 мл) додавали 4 N розчин хлорид водню-етилацетат (170 мкл) і суміш перемішували протягом 1 г. Реакційну суміш фільтрували і одержані кристали очищали перекристалізацією (метанол-етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,11 г, 65 %) як безбарвний порошок.

¹Н-ЯМР(ДМСО-*d*₆): δ0,76 (т, J=7,35 Гц, 3H), 1,09 (д, J=6,40 Гц, 3H), 1,53 (дк, J=13,70, 6,99 Гц, 2H), 2,82 (с, 3H), 3,47 (дт, J=4,62, 2,40 Гц, 2H), 4,28 (с, 2H), 4,37 (дт, J=4,33, 2,35 Гц, 2H), 4,41-4,54 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 9,73 (шс, 2H).

ЕСІ-МС(вільна основа): m/z 237(M+H)⁺.

Приклад 16

N-метил-N-[(1R або S)-1-метилпропіл]-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-*f*][1,4]оксазепін-3-аміну гідрохлорид



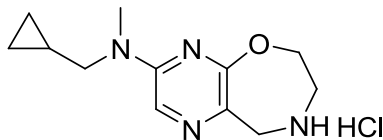
До розчину сполуки В (146 мг, 99,8 %ее), одержаної на стадії 1 Прикладу 15, в етилацетаті (6 мл) додавали 4 N розчин хлорид водню-етилацетат (170 мкл) і суміш перемішували протягом 1 г. Реакційну суміш фільтрували і одержані кристали очищали перекристалізацією (метанол-етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,10 г, 65 %) як безбарвний порошок.

¹Н-ЯМР(ДМСО-*d*₆): δ0,75 (т, J=7,35 Гц, 3H), 1,09 (д, J=6,78 Гц, 3H), 1,45-1,62 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 3,48 (дт, J=4,33, 2,35 Гц, 2H), 4,29 (с, 2H), 4,36 (дт, J=4,52, 2,26 Гц, 2H), 4,41-4,54 (м, 1H), 7,87 (с, 1H), 9,54 (шс, 2H).

ЕСІ-МС(вільна основа): m/z 237(M+H)⁺.

Приклад 17

N-(циклопропілметил)-N-метил-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-*f*][1,4]оксазепін-3-аміну гідрохлорид



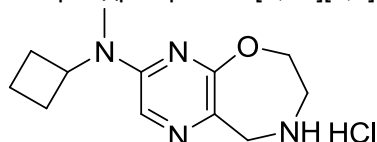
До розчину 8-бензил-N-(циклопропілметил)-N-метил-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-*f*][1,4]оксазепін-3-аміну (0,36 г) в метанолі (10 мл) додавали 20 % Pd(OH)₂/C (70 мг) і суміш перемішували в атмосфері водню при 50 °С протягом 2,5 г. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували. До розчину одержаного неочищеного продукту в етилацетаті (10 мл) додавали 4 N розчин хлорид водню-етилацетат (300 мкл) і суміш перемішували протягом 30 хв. Реакційну суміш фільтрували і одержані кристали очищали перекристалізацією (метанол-етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (197 мг, 67 %) як безбарвний порошок.

¹Н-ЯМР(ДМСО-*d*₆): δ0,23-0,32 (м, 2H), 0,40-0,50 (м, 2H), 0,94-1,08 (м, 1H), 3,08 (с, 3H), 3,41 (д, J=6,82 Гц, 2H), 3,48 (дт, J=4,73, 2,18 Гц, 2H), 4,29 (с, 2H), 4,37 (дт, 4,54, 2,27 Гц, 2H), 7,87 (с, 1H), 9,70 (шс, 2H).

ЕСІ-МС(вільна основа): m/z 235(M+H)⁺.

Приклад 18

N-циклобутил-N-метил-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-аміну гідрохлорид



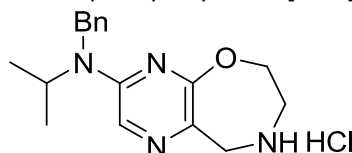
До розчину 8-бензил-N-циклобутил-N-метил-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-аміну (0,48 г) в метанолі (10 мл) додавали 20 % Pd(OH)₂/C (90 мг) і суміш перемішували в атмосфері водню при 50 °C протягом 3 г. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували. До розчину одержаного неочищеного продукту в етилацетаті (10 мл) додавали 4 N розчин хлорид водню-етилацетат (400 мкл) і суміш перемішували протягом 30 хв. Реакційну суміш фільтрували і одержані кристали очищали перекристалізацією (метанол-етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (257 мг, 65 %) як безбарвний порошок.

¹H-ЯМР(ДМСО-d₆): δ1,56-1,75 (м, 2H), 2,09-2,24 (м, 4H), 2,96-3,03 (м, 3H), 3,47 (дт, J=4,54, 2,27 Гц, 2H), 4,25-4,32 (м, 2H), 4,38 (дт, J=4,54, 2,27 Гц, 2H), 4,71 (т, J=8,52 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 9,87 (шс, 2H).

ESI-МС(вільна основа): m/z 235(M+H)⁺.

Приклад 19

N-бензил-N-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-аміну гідрохлорид



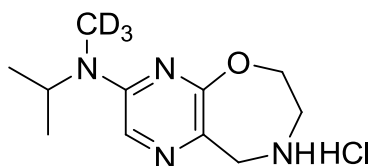
До розчину N,8-добензил-N-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-аміну (2,55 г) в метанолі (20 мл) додавали 20 % Pd(OH)₂/C (260 мг) і суміш перемішували в атмосфері водню при 50 °C протягом 2 г. Додавали ще 20 % Pd(OH)₂/C (500 мг) і суміш перемішували в атмосфері водню при 50 °C протягом 4 г. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи безбарвну олію (1,95 г). 53 мг цієї олії розчиняли в етилацетаті (1 мл), додавали 4 N розчин хлорид водню-етилацетат (49 мкл) і суміш перемішували протягом 30 хв. Реакційну суміш фільтрували і одержані кристали очищали перекристалізацією (етанол-діізопропіловий етер), одержуючи вказану в заголовку сполуку (47 мг, 79 %) як блідо-жовтий порошок.

¹H-ЯМР(ДМСО-d₆): δ1,15 (д, J=6,40 Гц, 6H), 3,47 (шс, 2H), 4,28 (шс, 2H), 4,35-4,41 (м, 2H), 4,66 (с, 2H), 4,82 (квін, J=6,59 Гц, 1H), 7,18-7,36 (м, 5H), 7,60 (с, 1H), 9,67 (шс, 2H).

ESI-МС(вільна основа): m/z 299(M+H)⁺

Приклад 20

N-(D₃)метил-N-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-аміну гідрохлорид



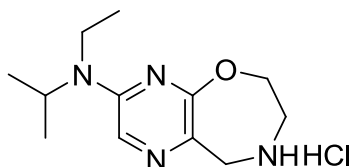
До розчину трет-бутил 3-[(D₃)метил-(1-метилетил)аміно]-6,7-дигідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-8(9H)-карбоксилату (66 мг) в етилацетаті (0,5 мл) додавали 4 N розчин хлорид водню-етилацетат (0,5 мл) і суміш перемішували протягом 1,5 г. Реакційну суміш підлюговували насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Водний шар знову екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували. До розчину одержаного неочищеного продукту в метанолі (1 мл) додавали 1,0 N хлорводневу кислоту (156 мкл) і суміш перемішували протягом 30 хв. Реакційну суміш концентрували і одержані кристали очищали перекристалізацією (метанол-етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (6 мг, 61 %) як блідо-жовтий порошок.

¹H-ЯМР(ДМСО-d₆): δ1,12 (д, J=6,78 Гц, 6H), 3,48 (дт, J=4,80, 2,31 Гц, 2H), 4,29 (с, 2H), 4,35 (дт, J=4,52, 2,26 Гц, 2H), 4,66 (квін, J=6,69 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 9,48 (шс, 2H).

ESI-МС(вільна основа): m/z 226(M+H)⁺.

Приклад 21

N-етил-N-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-аміну гідрохлорид



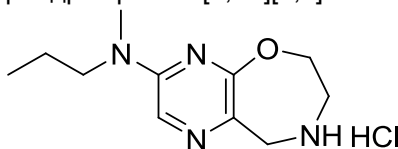
До розчину трет-бутил 3-[(етил(1-метилетил)аміно)-6,7-дигідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-8(9H)-карбоксилату (10 мг) в етилацетаті (0,1 мл) додавали 4 N розчин хлорид водню-етилацетат (0,5 мл) і суміш перемішували протягом 30 хв. Реакційну суміш підлговували насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Водний шар знову екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували. До розчину одержаного неочищеного продукту в метанолі (0,5 мл) додавали 1,0 N хлорводневу кислоту (33 мкл) і суміш перемішували протягом 5 хв. Реакційну суміш концентрували і одержані кристали очищали перекристалізацією (етанол-діізопропіловий етер), одержуючи вказану в заголовку сполуку (10 мг, 100 %) як блідо-жовтий порошок.

^1H -ЯМР(ДМСО- d_6): δ 1,06-1,22 (м, 9H), 3,40 (к, $J=7,03$ Гц, 2H), 3,45-3,54 (м, 2H), 4,30 (с, 2H), 4,33-4,40 (м, 2H), 4,61 (дт, $J=13,28, 6,73$ Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 9,47 (шс, 2H).

ESI-МС(вільна основа): m/z 237($M+H$) $^+$.

Приклад 22

N-метил-N-пропіл-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-аміну гідрохлорид



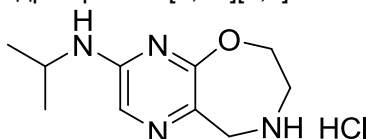
До розчину 8-бензил-N-метил-N-пропіл-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-аміну (50 мг) в метанолі (4 мл) додавали 20 % $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (10 мг) і суміш перемішували в атмосфері водню при 50 °C протягом 2 г. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували. До розчину одержаного неочищеного продукту в етилацетаті (2 мл) додавали 4 N розчин хлорид водню-етилацетат (44 мкл) і суміш перемішували протягом 30 хв. Реакційну суміш фільтрували і одержані кристали очищали перекристалізацією (метанол-етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (27 мг, 65 %) як безбарвний порошок.

^1H -ЯМР(ДМСО- d_6): δ 0,86 (т, $J=7,16$ Гц, 3H), 1,54 (дк, $J=14,18, 6,83$ Гц, 2H), 3,02 (с, 3H), 3,47 (д, $J=6,03$ Гц, 4H), 4,22-4,44 (м, 4H), 7,85 (с, 1H), 9,68 (шс, 2H).

ESI-МС(вільна основа): m/z 223($M+H$) $^+$.

Приклад 23

N-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-аміну гідрохлорид

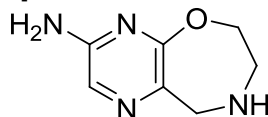


трет-Бутил 3-[(1-метилетил)аміно]-6,7-дигідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-8(9H)-карбоксилат (72 мг) і TFA (2 мл) перемішували при кімнатній температурі 30 хв. Розчинник упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали насичений розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували розчином етилацетат-THF (1:1). Екстракт промивали водою і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок розчиняли в метанолі і суміш очищали використовуючи іонообмінну смолу (Argonaut Inc., SPE колонка MP-TsOH) (елюат: 2 M аміак/метанол). До одержаного залишку додавали 1 N хлорводневу кислоту (0,184 мл) і суміш перекристалізували з етанол-діетиловий етер-діізопропіловий етер одержуючи вказану в заголовку сполуку (27 мг, 48 %).

^1H -ЯМР(ДМСО- d_6): δ 1,14 (д, $J=6,4$ Гц, 6H), 3,45 (шс, 2H), 3,79-3,98 (м, 1H), 4,25 (шс, 2H), 4,31-4,38 (м, 2H), 7,28 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 9,50 (шс, 2H).

Приклад 24

6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-амін

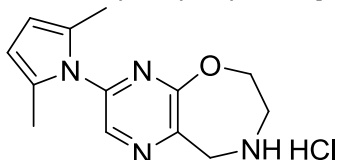


Суміш 8-бензил-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-аміну (87 мг), 20 % Pd(OH)₂/C (150 мг) і метанолу (2 мл) перемішували в атмосфері водню при 50 °C протягом 1 г. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали перекристалізацією (етанол-гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку

5 (19,7 мг, 35 %) як безбарвні кристали.
¹H-ЯМР(CDCl₃): δ3,08-3,43 (м, 2H), 4,07 (с, 2H), 4,22 (д, J=9,42 Гц, 2H), 4,44 (шс, 2H), 7,61 (с, 1H).

Приклад 25

3-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну гідрохлорид



10

До розчину 8-бензил-3-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну (60 мг) в метанолі (4 мл) додавали 20 % Pd(OH)₂/C (10 мг) і суміш перемішували в атмосфері водню при 50 °C протягом 2 г. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували. До розчину одержаного неочищеного продукту в етилацетаті (4 мл)

15

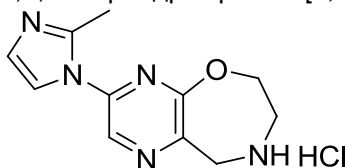
додавали 4 N розчин хлорид водню-етилацетат (50 мкл) і суміш перемішували протягом 30 хв. Реакційну суміш фільтрували одержуючи вказану в заголовку сполуку (28 мг, 56 %) як коричневий порошок.

¹H-ЯМР(DMSO-d₆): δ2,11 (с, 6H), 3,30-3,90 (м, 2H), 4,53-4,73 (м, 4H), 5,88 (с, 2H), 8,53 (с, 1H), 10,10 (шс, 2H).

20

Приклад 26

3-(2-метил-1H-імідазол-1-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну гідрохлорид



25

До розчину 8-бензил-3-(2-метил-1H-імідазол-1-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну (18 мг) в метанолі (2,5 мл) додавали 20 % Pd(OH)₂/C (10 мг) і суміш перемішували в атмосфері водню при 50 °C протягом 5 г. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували. До розчину одержаного неочищеного продукту в метанолі (0,3 мл) додавали 0,1 N хлорводневу кислоту (410 мкл) і суміш перемішували протягом 30 хв. Реакційну суміш концентрували і одержані кристали очищали перекристалізацією (метанол-етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (6 мг, 61 %) як біло-жовтий порошок.

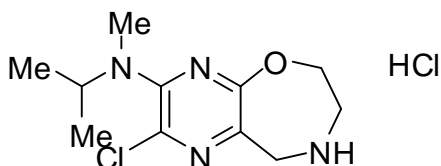
30

¹H-ЯМР(DMSO-d₆): δ2,59 (с, 3H), 3,58-3,65 (м, 2H), 4,59 (с, 2H), 4,62-4,70 (м, 2H), 7,17 (с, 1H), 7,81 (д, J=1,88 Гц, 1H), 8,77 (с, 1H), 10,27 (шс, 2H).

Приклад 27

2-хлор-N-метил-N-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-аміну гідрохлорид

35



До розчину 8-бензил-2-хлор-N-метил-N-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-аміну (200 мг) в толуолі (3 мл) додавали 1-хлоретилхлорформіат (0,075 мл) і суміш перемішували при 80 °C протягом 2 г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували. До одержаного залишку додавали метанол (3 мл) і суміш перемішували при 80 °C протягом 1 г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Одержаний залишок очищали перекристалізацією (метанол-діізопропіловий етер), одержуючи вказану в заголовку сполуку (102 мг, 60 %) як біло-жовті кристали.

40

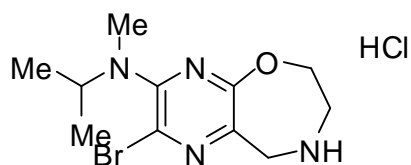
¹H-ЯМР(DMSO-d₆): δ1,16 (д, J=6,44 Гц, 6H), 2,82 (с, 3H), 3,48-3,61 (м, 2H), 4,30-4,40 (м, 3H), 4,43 (дт, J=4,54, 2,27 Гц, 2H), 9,63 (шс, 2H).

45

ЕСІ-МС(вільна основа): m/z 257(M+H)⁺.

Приклад 28

2-бром-N-метил-N-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-аміну
гідрохлорид



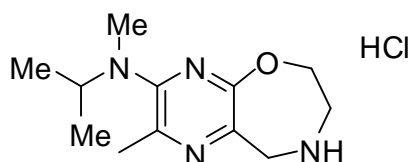
До розчину 8-бензил-2-бром-N-метил-N-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-аміну (122 мг) в толуолі (2 мл) додавали 1-хлоретилхлорформіат (0,040 мл) і суміш перемішували при 80 °C протягом 2 г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували. До одержаного залишку додавали метанол (2 мл) і суміш перемішували при 80 °C протягом 1 г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Одержаний залишок очищали перекристалізацією (метанол-діізопропіловий етер), одержуючи вказану в заголовку сполуку (59 мг, 56 %) як біло-жовті кристали.

¹H-ЯМР(ДМСО-d₆): δ1,16 (д, J=6,82 Гц, 6H), 2,80 (с, 3H), 3,53 (шс, 2H), 4,22-4,38 (м, 3H), 4,42-4,50 (м, 2H), 9,61 (шс, 2H).

ЕСІ-МС(вільна основа): m/z 301(M+H)⁺.

Приклад 29

N,2-диметил-N-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-аміну
гідрохлорид



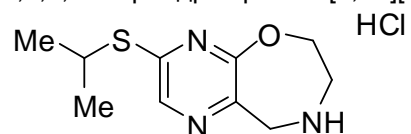
Суміш трет-бутил 2-метил-3-[метил(1-метилетил)аміно]-6,7-дигідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-8(9H)-карбоксилату (109 мг) і 2N хлорид водню-етилацетат (4 мл) перемішували при кімнатній температурі 4 г. Реакційну суміш підлугували 1N гідроксидом натрію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. До одержаного залишку додавали метанол (5 мл) і 1 N хлорводневу кислоту (0,325 мл) і суміш концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок очищали перекристалізацією (етанол-діізопропіловий етер), одержуючи вказану в заголовку сполуку (67 мг, 76 %) як безбарвний порошок.

¹H-ЯМР(ДМСО-d₆): δ1,13 (д, J=6,44 Гц, 6H), 2,41 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 3,49 (шс, 2H), 3,99 (дт, J=13,16, 6,48 Гц, 1H), 4,23-4,41 (м, 4H), 9,66 (шс, 2H).

ЕСІ-МС(вільна основа): m/z 237(M+H)⁺.

Приклад 30

3-[(1-метилетил)сульфаніл]-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну гідрохлорид



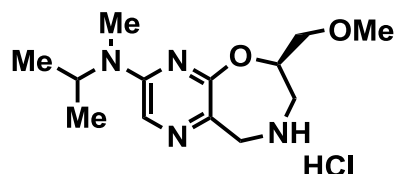
До розчину 8-бензил-3-[(1-метилетил)сульфаніл]-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну (111 мг) в толуолі (3 мл) додавали 1-хлоретилхлорформіат (0,042 мл) і суміш перемішували при 80 °C протягом 4 г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт розчинника; 3→40 % етилацетат/гексан). До одержаної олії додавали метанол (3 мл) і суміш перемішували при 80 °C протягом 2 г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Одержаний залишок очищали перекристалізацією (етанол-діізопропіловий етер), одержуючи вказану в заголовку сполуку (19,2 мг, 21 %) як біло-жовті кристали.

¹H-ЯМР(ДМСО-d₆): δ1,36 (д, J=6,8 Гц, 6H), 3,50-3,62 (м, 2H), 3,89 (квін, J=6,8 Гц, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,49-4,57 (м, 2H), 8,30 (с, 1H), 9,65 (шс, 2H).

ЕСІ-МС(вільна основа): m/z 226(M+H)⁺.

Приклад 31

(6R)-6-(метоксиметил)-N-метил-N-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-аміну гідрохлорид



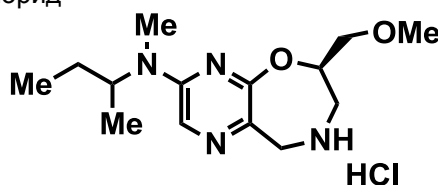
До розчину (6R)-8-бензил-6-(метоксиметил)-N-метил-N-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-аміну (261 мг) в метанолі (7 мл) додавали 20 % Pd(OH)₂/C (40 мг) і суміш перемішували в атмосфері водню при 50 °C протягом 7 г. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. До розчину одержаного неочищеного продукту в етилацетаті (10 мл) додавали 4 N розчин хлорид водню-етилацетат (200 мкл) і суміш перемішували протягом 30 хв. Реакційну суміш фільтрували і одержані кристали промивали етилацетатом одержуючи вказану в заголовку сполуку (136 мг, 61 %).

¹H-ЯМР(ДМСО-d₆): δ 1,12 (дд, J=10,0, 6,6 Гц, 6H), 2,85 (с, 3H), 3,24-3,43 (м, 4H), 3,45-3,70 (м, 3H), 4,17 (д, J=15,1 Гц, 1H), 4,38-4,75 (м, 3H), 7,84 (с, 1H), 9,66 (шс, 2H).

ESI-МС(вільна основа): m/z 267(M+H)⁺.

Приклад 32

(6R)-6-(метоксиметил)-N-метил-N-(1-метилпропіл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-аміну гідрохлорид



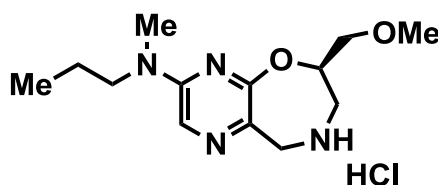
До розчину (6R)-8-бензил-6-(метоксиметил)-N-метил-N-(1-метилпропіл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-аміну (297 мг) в метанолі (10 мл) додавали 20 % Pd(OH)₂/C (40 мг) і суміш перемішували в атмосфері водню при 50 °C протягом 4 г. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. До розчину одержаного неочищеного продукту в етилацетаті (10 мл) додавали 4 N розчин хлорид водню-етилацетат (220 мкл) і суміш перемішували протягом 1 г. Реакційну суміш фільтрували і одержані кристали промивали етилацетатом одержуючи вказану в заголовку сполуку (141 мг, 55 %).

¹H-ЯМР(ДМСО-d₆): δ 0,69-0,81 (м, 3H), 1,04-1,14 (м, 3H), 1,45-1,63 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 3,34-3,42 (м, 4H), 3,46-3,69 (м, 3H), 4,17 (д, J=15,1 Гц, 1H), 4,38-4,63 (м, 3H), 7,80-7,95 (м, 1H), 9,64 (шс, 2H).

ESI-МС(вільна основа): m/z 282(M+H)⁺.

Приклад 33

(6R)-6-(метоксиметил)-N-метил-N-пропіл-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-аміну гідрохлорид

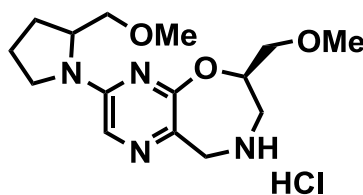


До розчину (6R)-8-бензил-6-(метоксиметил)-N-метил-N-пропіл-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-аміну (465 мг) в метанолі (10 мл) додавали 20 % Pd(OH)₂/C (50 мг) і суміш перемішували в атмосфері водню при 50 °C протягом 3 г. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. До розчину одержаного неочищеного продукту в етилацетаті (10 мл) додавали 4 N розчин хлорид водню-етилацетат (359 мкл) і суміш перемішували протягом 1 г. Реакційну суміш фільтрували і одержані кристали промивали етилацетатом одержуючи вказану в заголовку сполуку (223 мг, 56 %).

¹H-ЯМР(ДМСО-d₆): δ 0,86 (т, J=7,4 Гц, 3H), 1,47-1,63 (м, 2H), 3,02 (с, 3H), 3,23-3,69 (м, 9H), 4,16 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,43 (д, J=15,1 Гц, 1H), 4,52-4,62 (м, 1H), 7,84 (с, 1H), 9,78 (шс, 2H).

Приклад 34

(6R)-6-(метоксиметил)-3-[2-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну гідрохлорид



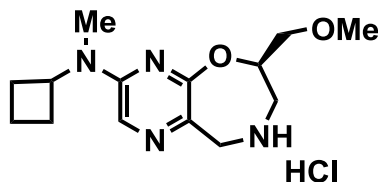
До розчину (6R)-8-бензил-6-(метоксиметил)-3-[2-(метоксиметил)піролідин-1-іл]-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіну (329 мг) в метанолі (10 мл) додавали 20 % Pd(OH)₂/C (40 мг) і суміш перемішували в атмосфері водню при 50 °C протягом 3 г. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. До розчину одержаного неочищеного продукту в етилацетаті (10 мл) додавали 4 N розчин хлорид водню-етилацетат (227 мкл) і суміш перемішували протягом 30 хв. Реакційну суміш фільтрували і одержані кристали промивали етилацетатом одержуючи вказану в заголовку сполуку (155 мг, 54 %).

¹H-ЯМР(ДМСО-d₆): δ1,85-2,08 (м, 4H), 3,21-3,45 (м, 10H), 3,45-3,69 (м, 4H), 4,12-4,25 (м, 2H), 4,43 (д, J=15,1 Гц, 1H), 4,51-4,61 (м, 1H), 7,74 (с, 1H), 9,81 (шс, 2H).

ESI-МС(вільна основа): m/z 309(M+H)⁺.

Приклад 35

(6R)-N-циклобутил-6-(метоксиметил)-N-метил-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-аміну гідрохлорид



До розчину (6R)-8-бензил-N-циклобутил-6-(метоксиметил)-N-метил-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-аміну (390 мг) в метанолі (10 мл) додавали 20 % Pd(OH)₂/C (50 мг) і суміш перемішували в атмосфері водню при 50 °C протягом 6 г. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. До розчину одержаного неочищеного продукту в етилацетаті (10 мл) додавали 4 N розчин хлорид водню-етилацетат (291 мкл) і суміш перемішували протягом 5,5 г. Реакційну суміш фільтрували і одержані кристали промивали етилацетатом, одержуючи вказану в заголовку сполуку (206 мг, 62 %).

¹H-ЯМР(ДМСО-d₆): δ1,58-1,73 (м, 2H), 2,07-2,27 (м, 4H), 2,99 (с, 3H), 3,28-3,42 (м, 8H), 3,46-3,68 (м, 3H), 4,17 (д, J=15,1 Гц, 1H), 4,44 (д, J=15,1 Гц, 1H), 4,53-4,63 (м, 1H), 4,65-4,80 (м, 1H), 7,83 (с, 1H), 9,82 (шс, 2H).

ESI-МС(вільна основа): m/z 279(M+H)⁺.

Приклад рецептури 1

(1) Сполука Прикладу 1	10 мг
(2) Лактоза	60 мг
(3) Кукурудзяний крохмаль	35 мг
(4) Гідроксипропілметил-целюлоза	3 мг
(5) Стеарат магнію	2 мг

Суміш 10 мг сполуки одержаної в Прикладі 1, 60 мг лактози і 35 мг кукурудзяного крохмалю гранулювали використовуючи 0,03 мл 10 мас. % водний розчин гідроксипропілметилцелюлози (3 мг гідроксипропілметилцелюлози) і потім сушили при 40 °C і просівали. Одержані гранули змішували з 2 мг стеарату магнію і пресували. На одержані таблетки без покриття наносили цукрове покриття використовуючи водну суспензію цукрози, діоксиду титану, тальку і гуміарабіку. Одержані таким чином таблетки з покриттям глазували бджолиним воском одержуючи нарешті таблетки з покриттям.

Приклад рецептури 2

(1) Сполука Прикладу 1	10 мг
(2) Лактоза	70 мг
(3) Кукурудзяний крохмаль	50 мг
(4) Розчинний крохмаль	7 мг
(5) Стеарат магнію	3 мг

Сполуку (10 мг) одержану в Прикладі 1 і 3 мг стеарату магнію гранулювали з 0,07 мл водного розчину розчинного крохмалю (7 мг розчинного крохмалю), сушили і змішували з 70 мг лактози і 50 мг кукурудзяного крохмалю. Суміш пресували одержуючи таблетки.

Приклад допоміжної рецептури 1

(1) Рофекоксиб	5,0 мг
(2) Хлорид натрію	20,0 мг
(3) Дистильована вода в кількості	до 2,0 мл

Рофекоксиб (5,0 мг) і 20,0 мг хлориду натрію розчиняли в дистильованій воді і додавали воду до загального об'єму 2,0 мл. Розчин фільтрували і наповнювали ним 2 мл ампулу за стерильних умов. Ампулу стерилізували і потім закривали одержуючи розчин для ін'єкції.

Приклад допоміжної рецептури 2

(1) Рофекоксиб	50 мг
(2) Лактоза	34 мг
(3) Кукурудзяний крохмаль	10,6 мг
(4) Кукурудзяний крохмаль (паста)	5 мг
(5) Стеарат магнію	0,4 мг
(6) Кальцій карбоксиметилцелюлоза	20 мг
Загалом	120 мг

5 Згадані вище (1) - (6) змішували згідно із звичайним способом і суміш таблетували використовуючи таблетувальну машину, одержуючи таблетку.

Приклад рецептури 3

Рецептуру одержану в Прикладі рецептури 1 або 2 і рецептуру одержану в Прикладі допоміжної рецептури 1 або 2 об'єднували.

10 Експериментальний приклад 1

Оцінювали агоністичну активність стосовно рецептора серотоніну 5-HT_{2C} сполуки представленого винаходу, базуючись на змінах концентрації внутрішньоклітинного кальцію згідно із способом. Після транскрипції, 5-HT_{2C} піддають РНК редагуванню другої внутрішньоклітинної петлі, що призводить до зміни трьох амінокислот і 14 ізоформ рецептора. 5-HT_{2C} стабільно експресується CHO клітинами, що експресують VSV тип стабільної ізоформи, одержували від Euroscreen S.A., і вирощували в UltraCHO (BioWhittaker) середовищі, що містить 1 % діалізовану сироватку корови і 400 мкг/мл G418. Клітини наносили на 384-лунковий чорний планшет з прозорим дном (PE Biosystems) 5000 клітин/лунку і культивували протягом 24 г в CO₂ інкубаторі і оцінювали зміни концентрації внутрішньоклітинного кальцію опосередковані 5-HT_{2C} рецептором, використовуючи Calcium Kit-Fluo 3 (Dojindo Laboratories). Одержували буферний кальцієвий набір, що містить 2,5 мм пробенециду, 0,04 % Плуронік F-127 і 2,5 мкг Fluo-3 AM (кальцієвий індикаторний флуоресцентний барвник), і використовували як Fluo-3 завантажувальний розчин (міститься в Dojindo Laboratories Calcium Kit). Завантажувальний розчин інкубували при 37 °C, середовище з лунок планшету з культурою клітин видалляли і до кожної лунки додавали 40 мкл завантажувального розчину. Клітини реагували при 37 °C протягом 1 г до поглинання Fluo-3 AM клітинами і промивали.

Сполуку представленого винаходу розводили буферним кальцієвим набором і вводили по 40 мкл до кожної лунки 384-лункового планшету (REMP) одержуючи планшет тестової сполуки. Планшет з культурою клітин і планшет з тестованою сполукою поміщали у Флуометричний зчитувач планшетів (FLIPR, Molecular Devices) і вимірювали зміни концентрації внутрішньоклітинного кальцію. Збільшення інтенсивності флуоресценції Fluo-3 відповідало збільшенню концентрації внутрішньоклітинного кальцію опосередкованої рецептором. Вимірювали зміни інтенсивності внутрішньоклітинної флуоресценції кожну другу секунду використовуючи CCD камеру FLIPR і після вимірювань протягом 5 секунд до додавання сполуки, до кожної лунки планшету культури клітин додавали 20 мкл розведеного розчину сполуки представленого винаходу використовуючи автоматичний диспенсер в FLIPR.

Оцінювали агоністичну активність базуючись на різниці рівня флуоресценції одержаної при відніманні інтенсивності флуоресценції до додавання сполуки від максимуму інтенсивності флуоресценції після її додавання. Результати показані в Таблиці 1. Активність тестованої сполуки показана через співвідношення (%) відносно до максимальної відповіді 5-HT.

Таблиця 1

№ Прикладу тестованої сполуки	співвідношення (%) відносно до максимальної відповіді 5-НТ (1 мкМ)
2	93
5	95
6	102
7	108
8	95
9	103
10	89

Експериментальний приклад 2

Можна оцінити оральну абсорбованість сполуки представленого винаходу шляхом визначення біодоступності після орального введення як показано нижче.

Сполука представленого винаходу внутрішньовенно і орально вводять у ІГС щурів. Одержують зразки плазми щурів після відбору зразків крові. Вимірюють концентрацію в плазмі використовуючи рідинну хроматографію-маспектрометрію (PX/MC/MC) і розраховують біодоступність при оральному введенні із співвідношення площ під кривими.

Експериментальний приклад 3

Оцінювали фототоксичність сполуки представленого винаходу вимірюючи життєздатність клітин при світловому опромінюванні і без світлового опромінювання згідно до способу або способу описаного в OECD Guideline для тестування хімічних речовин: 432 тест фототоксичності in vitro 3T3 NRU (13 квітня 2004) або способом аналогічним йому.

A31 клітини лінії BALB/3T3 ембріональних клітин миші висівали в DMEM (середвище Ігла модифіковане Дульбекко), що містить 10 % сироватки теляти в 384 лунковому планшеті при $2,5 \times 10^3$ клітин/лунку і вирощували в інкубаторі при 37 °C, 5 % CO₂ протягом 1 дня. Культуральне середовище видаляли, додавали сполуку представленого винаходу розчинену в EBSS (збалансований сольовий розчин Ерла), що містить 10 мм буфера HEPES (4-(2-гідроксиетил)-1-піперазинетансульфонова кислота) і суміш вирощували в інкубаторі при 37 °C, 5 % CO₂ протягом 1 г і піддавали опроміненню світлом використовуючи сонячний стимулятор (SXL-2500V2, Seric). Як контроль, використовували не опромінену групу. Сполуку видаляли, додавали DMEM, що містить 10 % сироватки теляти, і суміш вирощували в інкубаторі при 37 °C, 5 % CO₂ протягом 1 дня. Визначали вміст АТФ клітин використовуючи ATPLite™-М (PerkinElmer) і порівнювали життєздатність клітин в неопроміненій групі і опроміненій групі.

Експериментальний приклад 4

Оцінювали фототоксичність сполуки представленого винаходу шляхом визначення присутності або відсутності реакції на шкірі при опроміненні світлом використовуючи наступний спосіб або способи показані в приведених посиланнях (наприклад, (1) Forbes, P.D., Urbach, F. and Davies, R.E. (1977). Phototoxicity Testing of Fragrance Raw Materials. *Fd. Cosmet. Toxicol.*, Vol. 15, pp. 55-60, (2) Sambuco, C.P. and Forbes, P.D. (1984). Quantity Assessment of Phototoxicity in the Skin of Hairless Mice. *Fd. Chem. Toxic.*, Vol. 22, no. 3, pp. 233-236 і т. і.) згідно з Керівництвом для промисловості: дослідження фотобезпечності; травень 2003 виданий Департаментом здоров'я США і Адміністрацією служби з догляду на продуктами харчування і лікарськими засобами (CDER), Rockville (MD).

Сполуку представленого винаходу суспендують в метил целюлозному розчині і перорально вводять самицям безволосих мишей (Hos:HR-1, віком приблизно 8 тижнів, маса тіла 10-30 г) в дозах до 2000 мг/кг. Після введення, мишей анестезіюють інтраперітонеальним введенням водного розчину хлораль гідрату (60 мг/мл, приблизно 0,15 мл/мишу). Мишей фіксують на спині і все тіло покривають алюмінієвою фольгою з приблизно 1,3 см (діаметр) отвором. Ультрафіолетове випромінювання, що відповідає 0,5 MED (мінімальна доза еритеми), генерували системою сонячного випромінювання (SXL-5009V1, Seric), починаючи в час, що відповідає T_{max} сполуки представленого винаходу над серединою спини через отвір (з діаметром приблизно 1,3 см) протягом 0,5 г. Спостерігали присутність або відсутність реакції на шкірі на опроміненій ділянці миші протягом 3 днів після опромінення і оцінювали фототоксичність сполуки представленого винаходу. Для оцінки, групу з реакцією на шкірі, якій перорально вводили 0,5 м/о% метилцелюлозний розчин, використовували як негативний контроль і групу, якій перорально вводили ломефлоксацину гідрохлорид 100 мг/кг, використовували як позитивний контроль.

Експериментальний приклад 5

Можна виміряти дію сполуки представленого винаходу на стресове нетримання сечі шляхом порівняння тиск витоку сечі до і після введення сполуки як показано нижче.

SD самиць щурів (маса тіла 180-350 г) анестезіюють уретаном (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) і спинний мозок розрізають на рівні T8-9 для обмеження рефлексу сечовипускання. Під час операції, якщо необхідно, включають анестезію галотаном (Takeda Pharmaceutical Company Limited). Щурів фіксують лежачі на спині і в міхур вводять два катетери (PE-100; Clay Adams). Один з катетерів наповнюють саліном забарвленим барвником Evans Blue (Merck) і під'єднують до 50 мл шприца (TERUMO CORPORATION) фіксованого на інфузійному насосі (KD Scientific) через триходовий кран. Інший катетер під'єднують до датчика тиску (DX-100; NIHON KONDEN CORPORATION) і сигнали з датчика передають на комп'ютер через підсилювач (блок підсилення тиску крові AP-641G; NIHON KONDEN CORPORATION) і аналізатор даних (BIOPAC; MP100) і записують на жорсткий диск. Дані аналізують на комп'ютері використовуючи програмне забезпечення (BIOPAC; AcqKnowledge). Салін вводять в міхур використовуючи інфузійний насос із швидкістю 360 мл/г, вливання зупиняють в момент, коли рідина починає витікати з сечоводу, і розчин з міхура зливають відкриваючи триходовий кран. Максимальний внутрішньоміхуровий тиск під час вливання приймають за тиск витоку сечі, який багаторазово вимірюють до стабілізування значення і середнє значення принаймні трьох вимірювань використовують як дані. Сполуку представленого винаходу розчиняють в DMA/PEG400 (1:1) і внутрішньовенно вводять в дозі 0,5 мл/кг. Порівнюють тиск витоку сечі до і після введення.

Експериментальний приклад 5а

Вимірювали дію сполуки представленого винаходу на стресове нетримання сечі шляхом порівняння тиск витоку сечі до і після введення сполуки як показано нижче.

SD самиць щурів (маса тіла 200-270 г) анестезіювали уретаном (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) і спинний мозок розрізали на рівні T8-9 для обмеження рефлексу сечовипускання. Під час операції, якщо необхідно, включали анестезію ізофлураном. Щурів фіксували лежачі на спині і в міхур вводили два катетери (PE-100; Clay Adams). Один з катетерів наповнювали саліном забарвленим барвником Evans Blue (Merck) і під'єднували до 50 мл шприца (TERUMO CORPORATION) фіксованого на інфузійному насосі (KD Scientific) через триходовий кран. Інший катетер під'єднували до датчика тиску (DX-100; NIHON KONDEN CORPORATION) і сигнали з датчика передавали на комп'ютер через підсилювач (блок підсилення тиску крові AP-641G; NIHON KONDEN CORPORATION) і аналізатор даних (BIOPAC; MP100) і записували на жорсткий диск. Дані аналізували на комп'ютері використовуючи програмне забезпечення (BIOPAC; AcqKnowledge).

DMA/PEG400 (1:1) розчин внутрішньовенно вводили щурам в дозі 0,5 мл/кг. Через 10 хв., салін вводили в міхур використовуючи інфузійний насос із швидкістю 360 мл/г, вливання зупиняли в момент, коли рідина починала витікати з сечоводу, і розчин з міхура зливали відкриваючи триходовий кран. Максимальний внутрішньоміхуровий тиск під час вливання приймали за тиск витоку сечі, який багаторазово вимірювали до стабілізування значення і середнє значення принаймні трьох вимірювань використовували як дані. Сполуки Прикладів 5 і 8 розчиняли в DMA/PEG400 (1:1) і внутрішньовенно вводили ять в дозі 0,5 мл/кг і порівнювали тиск витоку сечі до і після введення. Тест Вільямса використовували для статистичного розрахунку. Результати показані в Таблицях 2 і 3.

Таблиця 2

група	доза	n	Зміна тиску витоку сечі (смH ₂ O)		
	(мг/кг, в.в.)				
розчинник	0	20	-0,2	±	0,5
сполука Прикладу 5	0,03	5	5,2	±	1,7*
	0,1	5	9,1	±	1,3*
	0,3	5	13,6	±	2,4*
	1	5	19,6	±	1,9*

*P<0,025, відмінність з групою розчинника визначали порівнянням (однобічний тест, тест Вільямса).

Таблиця 3

група	доза	n	Зміна тиску витоку сечі (смH ₂ O)		
	(мг/кг, в.в.)				
розчинник	0	20	-0,2	±	0,5
сполука Прикладу 8	0,1	5	5,4	±	1,6*
	0,3	5	10,8	±	3,3*
	1	5	17,3	±	3,4*
	3	5	23,6	±	3,3*

*P<0,025, відмінність з групою розчинника визначали порівнянням (однобічний тест, тест Вільямса).

Експериментальний приклад 6

Можна виміряти ефективність сполуки представленого винаходу проти ожиріння використовуючи розрахований індекс вживання їжі, як показано далі.

Отримують 5 тижневих самиць щурів F344 (CLEA Japan, Inc.) і вирощують в групі, що одержує тверду жирну їжу із вмістом жирів 45 ккал% (D12451, Research Diets). Коли спостерігається достатнє ожиріння (40-60 тижнів), їх поміщають індивідуально і завантажують в годівницю порошкову жирну їжу із вмістом жирів 45 ккал% (D12451M, Research Diets). Щурів розбивають на групи за масою і вживанням їжі (18:00-8:00) за один день до лікування. Сполуку представленого винаходу розчиняють в 0,5 % метилцелюлозному розчині і вводять через зонд в дозі 2 мл/кг в 18:00. Контрольній групі вводять 0,5 % метилцелюлозний розчин. Після введення лікарського засобу, у клітку поміщають попередньо зважену годівничку. Годівничку зважують через 3, 14 і 24 г після введення і розраховують вживання їжі (тест Вільямса або t-тест).

Експериментальний приклад 6a

Вимірювали ефективність сполуки представленого винаходу проти ожиріння використовуючи розрахований індекс вживання їжі, як показано далі.

Отримували 5 тижневих самиць щурів F344 (CLEA Japan, Inc.) і вирощували в групі, що одержувала тверду жирну їжу із вмістом жирів 45 ккал% (D12451, Research Diets). Коли спостерігалось достатнє ожиріння (40-60 тижнів), їх поміщали індивідуально і завантажували в годівницю порошкову жирну їжу із вмістом жирів 45 ккал% (D12451M, Research Diets). Щурів розбивали на групи за масою і вживанням їжі (18:00-8:00) за один день до лікування. Сполуку Прикладу 5 розчиняли в 0,5 % метилцелюлозному розчині в концентрації 0,5 мг/мл і вводили через зонд в дозі 2 мл/кг в 18:00. Контрольній групі вводили 0,5 % метилцелюлозний розчин. Після введення лікарського засобу, у клітку поміщають попередньо зважену годівничку. Годівничку зважували через 24 г після введення і розраховували вживання їжі. Сполука Прикладу 5 пригнічувала вживання їжі на 21,8 % порівняно з контрольною групою.

Експериментальний приклад 6b

Вимірювали ефективність сполуки представленого винаходу проти ожиріння використовуючи щурів, що вживають високо жирну їжу, на основі впливу на масу тіла і вживання їжі.

Використовували 38-60-тижневих самиць F344 щурів (DIO-F344 rat) вирощували на 42 ккал% високо жирному кормі (D12451, Research Diets) з 7 тижнів. Щурів розбивали на групи за масою за один день до операції. Сполуку Прикладу 8 розчиняли в саліні, наповнювали осмотичний насос (осмотичний насос Alzet типу 2ML2) і підшкірно імплантували при анестезії ізофлураном. Вимірювали масу тіла по закінченню операції і знову вимірювали через 14 днів після операції. Крім того, вимірювали кількість їжі, що залишилось, і розраховували вживання їжі на 14 день. Для статистичного розрахунку, використовували тест Вільямса. Результати показані в Таблиці 4.

Таблиця 4

група	Доза (мг/кг/день)	n	Втрата маси тіла (%)			Вживання їжі/ 14 днів (г)		
розчинник	0	10	3,5	±	0,6	155	±	5
сполука Приклад 8у	3	10	4,8	±	0,5	150	±	7
	10	10	4,9	±	0,3	140	±	6
	30	10	7,5	±	0,3*	110	±	2*

*P<0,025, відмінність з групою розчинника визначали порівнянням (однобічний тест, тест Вільямса).

Експериментальний приклад 7

Можна виміряти дію сполуки представленого винаходу на випадіння органу досліджуючи збільшення закриття уретри м'язами стінок таза (клубово-куприковий м'яз, лоно-куприковий м'яз і т. і.) викликаючи збільшення тиску всередині міхура, при введенні сполуки.

SD самиць щурів (маса тіла 200-310 г) анестезіювали уретаном (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) і спинний мозок розрізали на рівні T8-9 для обмеження рефлексу сечовипускання. Під час операції, коли необхідно, додавали галотанову (Takeda Pharmaceutical Company Limited) анестезію. Після лапаротомії, шийку міхура лігували зашиваючи ниткою і потім підчеревний нерв і пудендальний нерв двосторонньо розрізали. В міхур вводили катетер (PE-90, Clay Adams) і з іншого кінця катетера міхура під'єднували датчик тиску і резервуар з саліном (60 мл шприц) через триходовий кран. Катетер з мікротонким датчиком (SPR-524, Millar Instruments Inc.) вставляли в міхур з отвору сечовивідного каналу і коригували використовуючи шкалу на поверхні катетеру, так що частина датчика розташована в уретрі на глибині 10,0-15,0 мм від отвору сечовивідного каналу.

Зміни місцевого тиску в межах уретри (тут далі згадується як уретральний тиск), які виміряні мікротонким датчиком, передавали в комп'ютер через підсилювач (блок підсилення тиску крові AP-641G; NIHON KONDEN) і пристрій аналізу даних (MP-100; Biopack; працює при 500 Гц) і записували на жорсткий диск. Внутрішньоміхуровий тиск швидко збільшувався до 50 смH₂O протягом 30 сек через підвищення положення саліну в резервуарі на 50 см і спостерігались зміни уретального тиску. З рази вимірювали реакцію уретри викликану збільшенням внутрішньоміхурового тиску і середнє останніх 2 вимірювань використовували як значення до введення лікарського засобу. Елементом оцінки було рефлекторне закриття уретри і зняті значення піддавали згладжуванню по 500 точкам для розрахунку середнього уретального тиску за 1 сек, після чого віднімали значення безпосередньо до збільшення внутрішньоміхурового тиску і приймали за закриття уретри. Після вимірювання значення до введення лікарського засобу, сполуку представленого винаходу розчиняли в N,N-диметилформамід/поліетиленгліколь 400 (1:1) і внутрішньовенно вводили в кількості 0,5 мл/кг і знову оцінювали закриття уретри через 10 хв.

Експериментальний приклад 7а

Вимірювали дію сполуки представленого винаходу на випадіння органу досліджуючи збільшення закриття уретри м'язами стінок таза (клубово-куприковий м'яз, лоно-куприковий м'яз і т. і.) викликаючи збільшення тиску всередині міхура, при введенні сполуки.

Вимірювали підвищення дії сполуки на закриття уретри викликане збільшенням внутрішньоміхуровим тиском використовуючи самиць щурів з розсіченим спинним мозком з білатерально розсіченим підчеревним нервом і пудендальним нервом.

SD самиць щурів (маса тіла 246-298 г) анестезіювали уретаном і спинний мозок розрізали на рівні T8-9 для обмеження рефлексу сечовипускання. Під час операції, коли необхідно, додавали ізофлуранову анестезію. Після лапаротомії, шийку міхура лігували зашиваючи ниткою і потім підчеревний нерв і пудендальний нерв двосторонньо розрізали. В міхур вводили катетер і з іншого кінця катетера міхура під'єднували датчик тиску і резервуара з саліном (60 мл шприц) через триходовий кран. Катетер з мікротонким датчиком (SPR-524, Millar Instruments Inc.) вставляли в міхур з отвору сечовивідного каналу і коригували використовуючи шкалу на поверхні катетеру, так що частина датчика розташована в уретрі на глибині 10,0-15,0 мм від отвору сечовивідного каналу. Зміни місцевого тиску в межах уретри (тут далі згадується як уретральний тиск), які виміряні мікротонким датчиком, передавали в комп'ютер через підсилювач і пристрій прийому даних і записували на жорсткий диск.

Внутрішньоміхуровий тиск швидко збільшувався до 50 смН₂O протягом 30 сек через підвищення положення саліну в резервуарі на 50 см і спостерігались зміни уретрального тиску. Неодноразово вимірювали реакцію уретри викликану збільшенням внутрішньоміхурового тиску до стабілізування значення і середнє останніх 2 вимірювань використовували як значення до введення лікарського засобу. Елементом оцінки було рефлекторне закриття уретри і розраховували середній уретральний тиск при збільшенні внутрішньоміхурового тиску, після чого віднімали значення безпосередньо до збільшення внутрішньоміхурового тиску і приймали за закриття уретри.

Після вимірювання значення до введення лікарського засобу, сполуки Прикладів 5 і 8 розчиняли в саліні і внутрішньовенно вводили в кількості 1,0 мл/кг і знову оцінювали закриття уретри через 10 хв. Зміни закриття уретри після введення сполук представленого винаходу і введення саліну порівняно із значеннями до введення лікарського засобу показані в Таблиці 5.

Таблиця 5

Група	Доза (мг/кг, в.в.)	n	закриття уретри		
			(відносно відношення до значення до введення)		
Салін	0	4	94,5	±	9,4
сполука Прикладу 5	1	3	227	±	32**
сполука Прикладу 8	1	4	192	±	13**

** P<0,01, (двосторонній тест, тест Дуннетта).

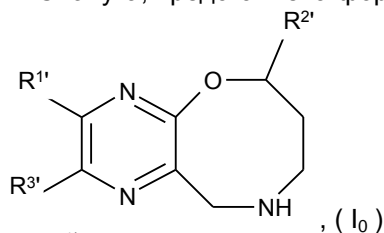
15 Промислова придатність

Оскільки представлена сполука має надзвичайну здатність активувати рецептор серотоніну 5-HT_{2C}, вона корисна як лікарський засіб для профілактики або лікування будь-якого серотонін 5-HT_{2C}-залежного захворювання, наприклад, симптому з боку нижнього сечовивідного тракту, ожиріння і/або випадіння органу і т. і.

Ця заявка базується на патентній заявці № 2009-142673, що подана в Японії, вміст якої включений сюди у всій повноті.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

25 1. Сполука, представлена формулою (I₀)



де R^{1'} є

(1) морфолініл, необов'язково заміщений С₁₋₆алкілом(ами),

(2) піперидил, необов'язково заміщений С₁₋₆алкілом(ами),

(3) піролідиніл, необов'язково заміщений С₁₋₆алкілом(ами) необов'язково заміщеним С₁₋₆алкоксигрупою(ами),

(4) піроліл, необов'язково заміщений С₁₋₆алкілом(ами),

(5) імідазоліл, необов'язково заміщений С₁₋₆алкілом(ами),

(6) аміногрупа, необов'язково заміщена 1 або 2 замісниками, що вибирають з

(а) С₁₋₆алкілу, необов'язково заміщеного замісником(ами), що вибирають з С₃₋₆циклоалкілу і фенілу, і

(b) С₃₋₆циклоалкілу,

(7) С₁₋₆алкілсульфаніл,

(8) С₁₋₆алкоксигрупа, необов'язково заміщена С₃₋₆циклоалкілом(ами),

(9) С₃₋₆циклоалкіл, або

(10) С₃₋₆циклоалкеніл;

R^{2'} є атом водню або С₁₋₆алкіл, необов'язково заміщений С₁₋₆алкоксигрупою(ами); і

R^{3'} є атом водню, атом галогену або С₁₋₆алкіл, або її сіль.

2. Сполука або її сіль за пунктом 1, де R¹ є

(1) морфолініл, необов'язково заміщений C₁₋₆алкілом(ами),

(2) піперидил, заміщений C₁₋₆алкілом(ами),

5 (3) піролідиніл, заміщений C₁₋₆алкілом(ами) необов'язково заміщений C₁₋₆алкоксигрупою(ами),

(4) піроліл, заміщений C₁₋₆алкілом(ами),

(5) імідазоліл, заміщений C₁₋₆алкілом(ами),

(6) аміногрупа, необов'язково заміщена 1 або 2 замісниками, що вибирають з

(a) C₁₋₆алкілу, необов'язково заміщеного замісником(ами), що вибирають з C₃₋₆циклоалкілу і фенілу, і

10 (b) C₃₋₆циклоалкілу,

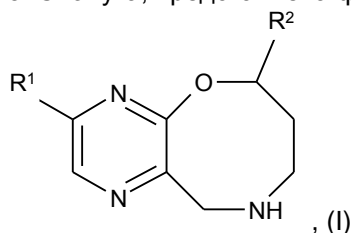
(7) C₁₋₆алкілсульфаніл,

(8) C₁₋₆алкоксигрупа, необов'язково заміщена C₃₋₆циклоалкілом(ами),

(9) C₃₋₆циклоалкіл, або

(10) C₃₋₆циклоалкеніл.

15 3. Сполука, представлена формулою (I)



де

R¹ є морфоліно, необов'язково заміщений C₁₋₆алкілом(ами), ді(C₁₋₆алкіл)аміно, C₁₋₆алкокси, необов'язково заміщений C₃₋₆циклоалкілом(ами), C₃₋₆циклоалкіл або C₃₋₆циклоалкеніл; і

20 R² є атом водню або C₁₋₆алкіл,

або її сіль.

4. Сполука або її сіль за пунктом 3, де R¹ є морфоліно, необов'язково заміщений

C₁₋₆алкілом(ами), ді(C₁₋₆алкіл)аміно, C₁₋₆алкокси або C₃₋₆циклоалкіл.

5. Сполука або її сіль за пунктом 3, де R¹ є морфоліно, необов'язково заміщений

25 замісником(ами), що вибирають з метилу і етилу, N-метил-N-(1-метилетил)аміногрупа, ізопропоксигрупа або циклопропільна група; і

R² є атом водню або метил.

6. Сполука або її сіль за пунктом 1, представлена 3-(1-метилетокси)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіном або його сіллю.

30 7. Сполука або її сіль за пунктом 1, представлена 3-(3-метилморфолін-4-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіном або його сіллю.

8. Сполука або її сіль за пунктом 1, представлена 6-метил-3-(морфолін-4-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіном або його сіллю.

35 9. Сполука або її сіль за пунктом 1, представлена 6-метил-3-(3-метилморфолін-4-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіном або його сіллю.

10. Сполука або її сіль за пунктом 1, представлена N-метил-N-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепін-3-аміном або його сіллю.

11. Сполука або її сіль за пунктом 1, представлена 3-(3-етилморфолін-4-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіном або його сіллю.

40 12. Сполука або її сіль за пунктом 1, представлена 3-циклопропіл-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіном або його сіллю.

13. Сполука або її сіль за пунктом 1, представлена 3-(2-метилпіперидин-1-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіном або його сіллю.

45 14. Сполука або її сіль за пунктом 1, представлена 3-(2-метилпіролідин-1-іл)-6,7,8,9-тетрагідропіразино[2,3-f][1,4]оксазепіном або його сіллю.

15. Медикамент, що містить сполуку або її сіль за будь-яким з пунктів 1-14.

16. Медикамент за пунктом 15, який є активатором рецептора серотоніну 5-HT_{2C}.

17. Медикамент за пунктом 15, який є лікарським засобом для профілактики або лікування симптому з боку нижніх сечовивідних шляхів, ожиріння і/або випадіння органа.

50 18. Спосіб профілактики або лікування симптому з боку нижніх сечовивідних шляхів, ожиріння і/або випадіння органа у ссавця, що включає введення ссавцю ефективної кількості сполуки або її солі за будь-яким з пунктів 1-14.

19. Застосування сполуки або її солі за будь-яким з пунктів 1-14 для одержання лікарського засобу для профілактики або лікування симптому з боку нижніх сечовивідних шляхів, ожиріння і/або випадіння органа.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601