



УКРАЇНА

(19) UA (11) 87434 (13) C2
(51) МПК
A61K 31/015 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЦИКЛОАЛКІЛЬНІ СПОЛУКИ ЯК ІНГІБІТОРИ ФУНКЦІЇ КАЛІЄВИХ КАНАЛІВ

1

(21) 20040807176

(22) 31.01.2003

(24) 27.07.2009

(86) PCT/US03/03170, 31.01.2003

(31) 60/353,884

(32) 01.02.2002

(33) US

(46) 27.07.2009, Бюл.№ 14, 2009 р.

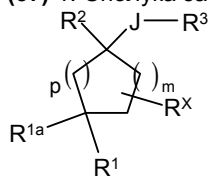
(72) ЛЛОЙД ДЖОН, US, ДЖЕОН ЙУН Т., US, ФІН-
ЛЕЙ ХЕАЗЕР, US, ЯН ЛІН, US, ГРОСС МАЙКЛ Ф.,
US, БОУДОІН СЕРЖ, US(73) БРІСТОЛ-МАЙЕРС СКВІББ КОМПАНІ, US,
АЙСЕДЖЕН, ІНК, US

(56) WO 00/25770 A; 11.05.2000

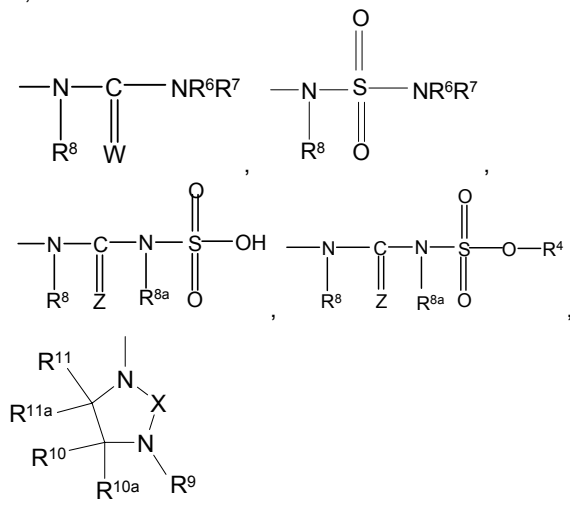
WO 01/87866 A; 22.11.2001

WO 01/97787 A; 27.12.2001

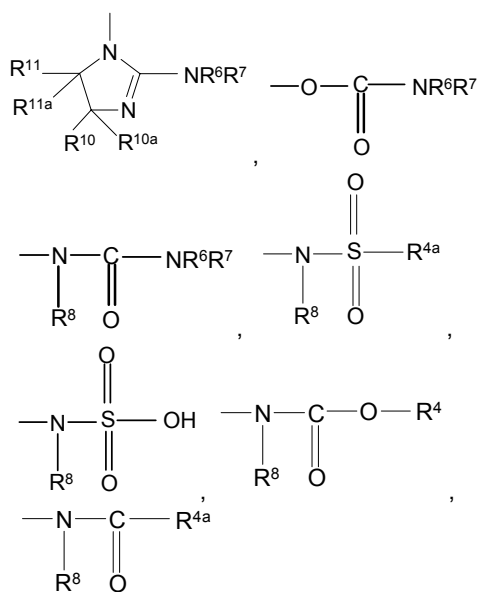
(57) 1. Сполука за формулою I



її енантіомери, діастереомери або солі, де
m являє собою 1;
p являє собою 1;
R¹ являє собою
H,



2



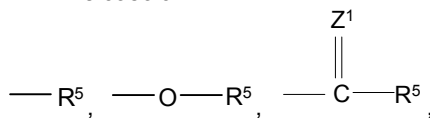
-N(R⁸)R¹⁴, -N(R⁸)C(O)R¹⁴, -SO₂R^{8c}, -CO₂H, -C(O)R^{8c},
-NR⁶R⁷, необов'язково заміщений арил, необов'язково
заміщений гетероарил, необов'язково заміщений
гетероцикло, гало, перфторалкіл, ціано,
нітро, гідрокси, необов'язково заміщений алкокси,
необов'язково заміщений арилокси, необов'язково
заміщений гетероарилокси, необов'язково заміще-
ний алкіл, необов'язково заміщений алкеніл або
необов'язково заміщений алкініл;

R^{1a} являє собою H;

R² являє собою арил, який, у разі потреби, є неза-
лежно заміщеним однією чи більше групами T¹, T²
або T³;

J являє собою зв'язок, C₁₋₄ алкілен, у разі потреби,
незалежно заміщений однією чи більше групами
T^{1a}, T^{2a} або T^{3a};

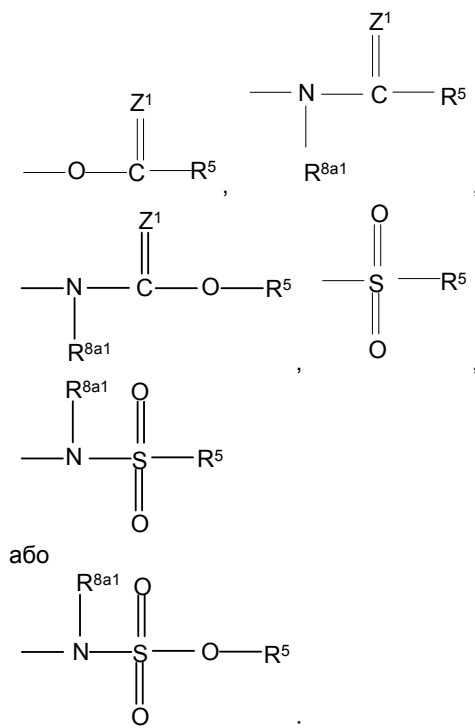
R³ являє собою



(13) C2

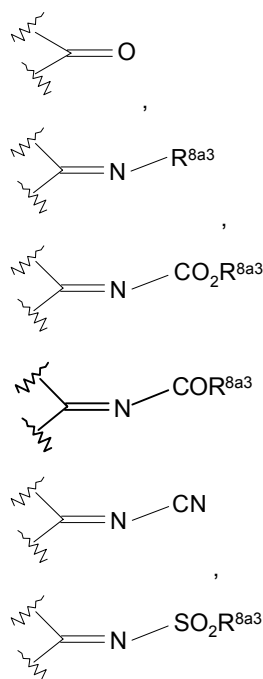
(11) 87434


(19) UA



R^4 являє собою алкіл, галоалкіл, алкеніл, циклоалкіл, гетероцикло, арил або гетероарил, будь-який із котрих, у разі потреби, є незалежно заміщеним однією чи більше такими групами T^{1b} , T^{2b} або T^{3b} ; R^{4a} являє собою R^4 або OR^4 ; R^5 являє собою $-NR^{6a}R^{7a}$ або гетероарил, (гетероарил)алкіл, арил, (арил)алкіл, алкіл, циклоалкіл, (циклоалкіл)алкіл, гетероцикло або (гетероцикло)алкіл, із яких будь-який, у разі потреби, є незалежно заміщеним однією чи більше такими групами: T^{1c} , T^{2c} або T^{3c} . R^6 , R^7 , R^8 , R^{8a} , R^{8a1} , R^{8a2} , R^{8a3} , R^{8a4} , R^{8a5} і R^9 являють собою незалежно H, алкіл, гідрокси, алкокси, арилокси, гетероциклоокси, гетероарилокси, (гідроксі)алкіл, (алкокси)алкіл, (арилокси)алкіл, (гетероциклооксі)алкіл, (гетероарилокси)алкіл, (ціано)алкіл, (алкеніл)алкіл, (алкініл)алкіл, циклоалкіл, (циклоалкіл)алкіл, арил, (арил)алкіл, гетероарил, (гетероарил)алкіл, гетероцикло, (гетероцикло)алкіл, $-C(O)R^{12}$, $-CO_2R^{12}$ або $-C(O)-NR^{12}R^{13}$, із яких будь-який, у разі потреби, є незалежно заміщеним однією чи більше такими групами: T^{1d} , T^{2d} або T^{3d} , або R^6 і R^7 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, необов'язково утворюють насичений або ненасичений 4-8-членний цикл, в разі потреби, незалежно заміщений однією чи більше такими групами: T^{1d} , T^{2d} або T^{3d} , або один із R^6 , R^7 необов'язково сполучається з одним із R^8 , R^{8a} або R^9 з утворенням насиченого або ненасиченого 5-8-членного кільця, в разі потреби, незалежно заміщеного однією чи більше такими групами: T^{1d} , T^{2d} або T^{3d} , R^{6a} являє собою H; R^{7a} являє собою гетероарил, який, у разі потреби, є незалежно заміщеним однією чи більше групами: T^{1d} , T^{2d} або T^{3d} , R^{8b} являє собою незалежно H, алкіл, арил, ціано, нітро, ацил або $-SO_2$ (алкіл);

R^{8c} являє собою незалежно алкіл, циклоалкіл, алкеніл, алкініл, арил, арилалкіл, циклогетероалкіл, гетероарил, аміно або алкокси;
 R^{8d} являє собою R^4 , COR^4 , CO_2R^4 , SO_2R^4 , $CONR^6R^7$ або $SO_2-NR^6R^7$;
 R^{10} , R^{10a} , R^{11} і R^{11a} являють собою незалежно H, алкіл, арил, (арил)алкіл, алкокси, (алкокси)алкіл, гало, гідрокси, (гідрокси)алкіл, аміно, амід, гетероарил, (гетероарил)алкіл, гетероцикло, (гетероцикло)алкіл, сульфонамідо, циклоалкіл, (циклоалкіл)алкіл або ціано, із яких будь-який, у разі потреби, є незалежно заміщеним на доступних атомах однією чи більше такими групами: T^{1e} , T^{2e} або T^{3e} ;
або R^{10} і R^{10a} , або R^{11} і R^{11a} необов'язково утворюють оксогрупу;
або R^{10a} необов'язково сполучається з R^{11a} з утворенням зв'язку;
або R^{10} необов'язково сполучається з R^9 з утворенням насиченого або ненасиченого циклу;
 R^{12} і R^{13} являють собою незалежно H, алкіл, гідрокси, алкокси, арилокси, гетероциклоокси, гетероарил окси, (гідрокси)алкіл, (алкокси)алкіл, (арилокси)алкіл, (гетероциклоокси)алкіл, (гетероарилокси)алкіл, циклоалкіл, (циклоалкіл)алкіл, арил, (арил)алкіл, гетероарил, (гетероарил)алкіл, гетероцикло або (гетероцикло)алкіл, із яких будь-який, у разі потреби, є незалежно заміщеним однією чи більше такими групами: T^{1f} , T^{2f} або T^{3f} ;
або R^{12} і R^{13} разом з атомом азоту, з котрим вони зв'язані, необов'язково утворюють насичений або ненасичений цикл, котрий, у разі потреби, є незалежно заміщеним однією чи більше такими групами: T^{1f} , T^{2f} або T^{3f} ;
W являє собою $=NR^{8a2}$, $=N-CO_2R^{8a2}$, $=N-COR^{8a2}$, $=N-CN$ або $=N-SO_2R^{8a2}$;
X являє собою

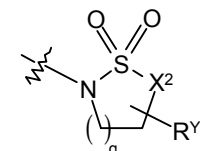
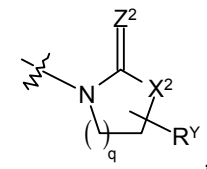




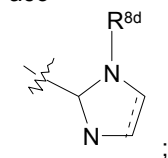
 або
 Z, Z^1 і Z^2 являють собою незалежно $=O, =S, =NR^{8a4}$

 або $=N-CN$;

 R^{14} являє собою незалежно



або



де q приймає значення 1, 2 або 3;

 R^Y являє собою необов'язковий оксозамісник, зв'язаний з будь-яким доступним атомом вуглецю в циклі;

X^1 являє собою O, S, NR^{8a5} або CH_2 ; і

 X^2 являє собою NR^{8a5} або CH_2 ;

 R^X являє собою один або більше необов'язкових замісників, зв'язаних з будь-яким доступним атомом вуглецю в циклі, незалежно вибраних з: T^{19}, T^{2g} або T^{3g} ;

 T^{1-1g}, T^{2-2g} і T^{3-3g} кожний являє собою незалежно

(1) водень або T^6 , де T^6 являє собою

 (i) алкіл, (гідроксі)алкіл, (алкокси)алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, (циклоалкіл)алкіл, циклоалкеніл, (циклоалкеніл)алкіл, арил, (арил)алкіл, гетероцикло, (гетероцикло)алкіл, гетероарил або (гетероарил)алкіл;

(ii) групу (i), котра сама є заміщеною однією чи більше однаковими або різними групами (i); або

 (iii) групу (i) або (ii), котра незалежно є заміщеною однією чи більше такими групами: (2)-(13) із визначення T^{1-1g}, T^{2-2g} і T^{3-3g} ;

(2) $-OH$ або $-OT^6$,

(3) $-SH$ або $-ST^6$,

(4) $-C(O)_tH$, $-C(O)_tT^6$ або $-O-C(O)T^6$, де t приймає значення 1 або 2;

(5) $-SO_3H$, $-S(O)_tT^6$ або $S(O)_tN(T^9)T^6$,

(6) гало,

(7) ціано,

(8) нітро,

(9) $-T^4-N(T^7)T^8$,

(10) $-T^4-N(T^9)-T^5-N(T^7)T^8$,

(11) $-T^4-N(T^{10})-T^5-T^6$,

(12) $-T^4-N(T^{10})-T^5-H$,

(13) оксо,

T^4 і T^5 кожний являє собою незалежно

(1) одинарний зв'язок,

(2) $-T^{11}-S(O)_t-T^{12}-$,

(3) $-T^{11}-C(O)-T^{12}-$,

(4) $-T^{11}-C(S)-T^{12}-$,

(5) $-T^{11}-O-T^{12}-$,

(6) $-T^{11}-S-T^{12}-$,

(7) $-T^{11}-O-C(O)-T^{12}-$,

(8) $-T^{11}-C(O)-O-T^{12}-$,

(9) $-T^{11}-C(=NT^{9a})-T^{12}-$, або

(10) $-T^{11}-C(O)-C(O)-T^{12}-$;

T^7, T^8, T^9, T^{9a} і T^{10}

(1) кожний являє собою незалежно водень або групу за визначенням для T^6 , або

(2) T^7 і T^8 необов'язково разом являють собою алкілен або алкенілен, які разом з атомами, з котрими вони зв'язані, утворюють 3-8-членний насичений або ненасичений цикл, причому цей цикл є незаміщеним або заміщеним однією чи більше групами, переліченими у визначенні T^{1-1g}, T^{2-2g} і T^{3-3g} , або

(3) T^7 або T^8 , разом з T^9 , необов'язково являють собою алкілен або алкенілен, які разом з атомами азоту, з котрими вони зв'язані, утворюють 3-8-членний насичений або ненасичений цикл, причому цей цикл є незаміщеним або заміщеним однією чи більше групами, переліченими у визначенні T^{1-1g}, T^{2-2g} і T^{3-3g} , або

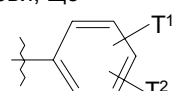
(4) T^7 і T^8 або T^9 і T^{10} , разом з атомом азоту, з котрим вони зв'язані, необов'язково утворюють групу $-N=CT^{13}T^{14}$, де T^{13} і T^{14} кожний являє собою незалежно H або групу за визначенням для T^6 ; T^{11} і T^{12} кожний являє собою незалежно

(1) одинарний зв'язок,

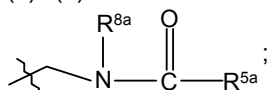
(2) алкілен,

(3) алкенілен, або

(4) алкінілен; за умови, що

(i) R^2 є іншим, ніж , коли одночасно виконуються умови (a) і (b):

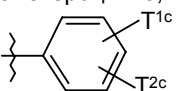
но виконуються умови (a) і (b):

(a) $-J-R^3$ являє собою ; і

(b) R^1 являє собою H , галоген, гідрокси, ціано, нітро, арил, алкокси, арилокси, гетероарилокси, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкініл, $-OC(=O)CCl_3$, $-SO_2$ (алкіл), $-SO_2$ (арил), $-SO_2$ (арилалкіл), $-CO_2H$, $-C(=O)$ (алкіл), $-CO_2$ (алкіл), $-C(=O)NR^{6*}R^{7*}$, $-NR^{6*}R^{7*}$, $-OC(=O)NR^{6*}R^{7*}$, $-N_3$, $-N(R^8)C(O)NR^{6*}R^{7*}$, $-OC(=O)OR^4$, $-OC(=O)R^4$ або $-N(H)S(O_2)R^4$;

де

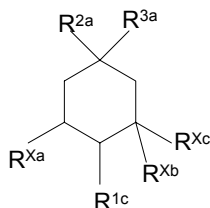
R^{6*} і R^{7*} кожний являє собою незалежно H , арил, $-C(O)$ арил, $-CO_2$ арил, алкіл, $-C(O)$ алкіл, $-CO_2$ алкіл, $-S(O)_u$ алкіл, $-C(O)S(O)_u$ алкіл, $-S(O)_u$ арил, $-C(O)S(O)_u$ арил або гетероцикло;

R^{5a} являє собою ;

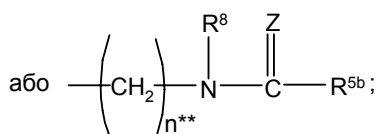
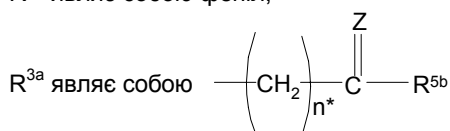
R^{8a} являє собою H або алкіл; і

у приймає значення 0, 1, 2 або 3;

(ii) зазначена сполука є іншою, ніж сполука, виражена формулою



де
 R^{1c} являє собою $-OC(O)NHR^{7c}$ або $-O(CO)R^{4b}$;
 R^{2a} являє собою феніл;



R^{4b} являє собою алкіл;
R^{5b} являє собою -NHR^{7d} або бензил, заміщений однією-трьома групами, незалежно вибраними з гало, алкілу або алкокси;
R^{7c} являє собою алкіл, феніл або бензил;
R^{7d} являє собою феніл, заміщений однією-трьома групами, незалежно вибраними з гало, алкілу або алкокси;

R^{Xa} являє собою гідрокси, $-OC(O)NHR^{7c}$ або $-OC(O)R^{4b}$,
 R^{Xb} і R^{Xc} являють собою незалежно H або алкіл:

n* приймає значення 1-4;

n** приймає значення 0-3:

(iii) R^2 є іншим, ніж феніл, коли одночасно виконуються обидві умови (e) і (f):

(e) R^1 являє собою алкіл, алкокси або феніл; і

(f) -J-R³ являє собою N-арилзаміщену піперазинільну групу;

(iv) R^1 є іншим, ніж гідрокси, алкокси, арилокси, алкіл або арил, коли одночасно виконуються обидві умови (g) і (h);

(g) R² являє собою арил; і

(h) $-J-R^3$ являє собою $-NR^{6e}R^{7e}$ або $-(CHR^{20})-R^{5c}$,

де

R^{5c} являє собою необов'язково заміщений феніл;

R^{6e} являє собою водень, гідрокси або алкокси;

R^{7e} являє собою необов'язково заміщений феніл; і

R^{20} являє собою водень, гідрокси або алкокси;

(v) R² є іншим, ніж необов'язково заміщений феніл, коли одночасно виконуються обидві умови (j) і (k);

(j) R^{1a} являє собою H, а R^1 являє собою H, гідрокси, $-(CH_2)_n-NR^{6f}R^{7f}$, $-(CH_2)_n-CO_2R^{8e}$, циклоалкіл, гетероцикло або гетероарил,

де

n* приймає значення 0-2:

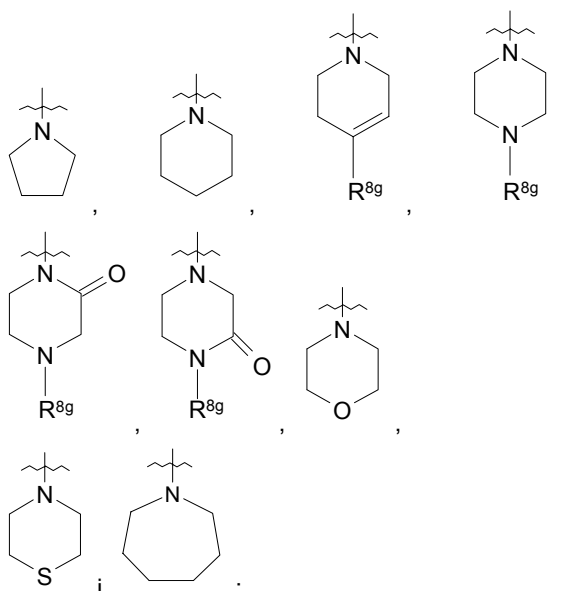
m^* приймає значення 1 або 2;

R^{6f} і R^{7f} являють собою незалежно Н, алкіл, алкеніл, (гідроксі)алкіл, циклоалкіл, (циклоалкіл)алкіл,

арил, (арил)алкіл, гетероцикло, (гетероцикло)алкіл, гетероарил, (гетероарил)алкіл, CHO, -C(O)-алкіл, -C(O)циклоалкіл, -

C(O)(циклоалкіл)алкіл, -C(O)-арил, -
C(O)(арил)алкіл, -C(O)-гетероцикло, -
C(O)(гетероцикло)алкіл, -C(O)-алкіл-NR^{8e}R^{8f}, -C(O)-

NR^{8e}R^{8f}, -CO₂-алкіл, -алкіл-CO₂-алкіл, -CO₂-циклоалкіл, -CO₂-(циклоалкіл)алкіл, -CO₂-арил, -CO₂-(арил)алкіл, -CO₂-гетероцикло, -CO₂-(гетероцикло)алкіл, -CO₂-NR^{8e}R^{8f}, -CO₂-алкіл-NR^{8e}R^{8f}, -NR^{8e}COR^{8f}, -алкіл-NR^{8e}COR^{8f}, -NR^{8e}CO₂R^{8f}, -алкіл-NR^{8e}CO₂R^{8f}, -C(O)N(R^{8e})(арил), -алкіл-C(O)N(R^{8e})(арил), -C(O)N(R^{8e})(гетероцикло), -алкіл-C(O)N(R^{8e})(гетероцикло); або R^{8f} і R^{7f}, разом з атомом азоту, з котрим вони зв'язані, утворюють необов'язково захищене гетероциклічне кільце, вибране з:



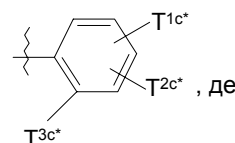
R^{8e} і R^{8f} являють собою незалежно Н, алкіл, циклоалкіл, (фтор)алкіл або $-CH_2CO_2$ -алкіл;

R^{9g} являє собою Н, алкіл, циклоалкіл, (циклоалкіл)алкіл, арил, (арил)алкіл, гетероцикло, (гетероцикло)алкіл, гетероарил, (гетероарил)алкіл, CHO, -C(O)-алкіл, -C(O)циклоалкіл, -

С(О)(алкіл)алкіл, -С(О)-алкіл, -С(О)(циклоалкіл)алкіл, -С(О)-арил, -С(О)(арил)алкіл, -С(О)-гетероцикло, -С(О)(гетероцикло)алкіл, -СО₂-алкіл, -СО₂-циклоалкіл, -СО₂-(циклоалкіл)алкіл, -СО₂-арил, -СО₂-(арил)алкіл, -СО₂-гетероцикло, -СО₂-(гетероцикло)алкіл, -СО₂-NR^{6f}R^{7f} або -СО₂-(алкіл)-NR^{6f}R^{7f}.

(к) -J-R³ являє собою групу -C(O)-NR^{8a1}-(CR¹⁵R¹⁶)-R^{5*}, -(CR¹⁵R¹⁶)-NR^{8a1}-C(O)-R^{5*}, -(CR¹⁵R¹⁶)-NR^{8a1}-(CR¹⁷R¹⁸)-R^{5*}, -C(O)O-(CR¹⁵R¹⁶)-R^{5*}, -(CR¹⁵R¹⁶)-OC(O)-R^{5*}, -(CR¹⁵R¹⁶)-O-(CR¹⁷R¹⁸)-R^{5*}, -C(R¹⁵)=C(R¹⁶)-R^{5*}, -(CR¹⁵R¹⁶)-C(R¹⁷)=C(R¹⁸)-R^{5*}, -(CR¹⁵R¹⁶)-C(R¹⁷R¹⁸)-(CR¹⁹R²⁰)-R^{5*}, -C(O)-(CR¹⁵R¹⁶)-(CR¹⁷R¹⁸)-R^{5*}, -(CR¹⁵R¹⁶)-C(O)-(CR¹⁷R¹⁸)-R^{5*}, -(CR¹⁵R¹⁶)-(CR¹⁷R¹⁸)-C(O)-R^{5*}, -N(R^{8a1})-C(O)-(CR¹⁵R¹⁶)-R^{5*}, -N(R^{8a1})-(CR¹⁵R¹⁶)-(CR¹⁷R¹⁸)-R^{5*}, -N(R^{8a1})-C(O)-C(O)-R^{5*}, -OC(O)-(CR¹⁵R¹⁶)-R^{5*} або -O-(CR¹⁵R¹⁶)-(CR¹⁷R¹⁸)-R^{5*},

де



R^{5*} являє собою

T^{1c*} являє собою гідрокси, алкіл, фторалкіл, алкеніл, циклоалкіл, (циклоалкіл)алкіл, алкокси, фото-

ралкокси, (алкокси)алкіл, (алкокси)алкокси, (фтора-
лкокси)алкіл, алкенілокси, циклоалкілокси, (цикло-
алкіл)алкокси, фенокси, ціано, гало, $-NT^7T^8$, де T^7 і
 T^8 є такими, як визначено вище, $-SH$, $-ST^6$, де T^6
приймає значення згідно з визначенням вище, $-S(O)_tT^6$, де t приймає значення згідно з визначенням
вище, $-C(O)_tH$, $-C(O)_tT^6$ або $-C(O)-NT^7T^8$;
 T^{2c*} являє собою H, галоген, алкіл або алкокси;
або, коли T^{1c*} є суміжним з T^{2c*} , вони необов'язково
об'єднуються з утворенням 5- або 6-членного ге-
тероцикло (гетероциклічного) або гетероарильного
кільця, у разі потреби, заміщеного алкілом, фто-
ралкілом, $=O$ або $=S$;

T^{3c*} являє собою H, галоген, алкіл, фторалкіл, ал-
кокси, фторалкокси, циклоалкіл, (циклоалкіл)алкіл,
ціано, гетероарил, $-NT^7T^8$, $-SH$, $-ST^6$, $-S(O)_tT^6$, $-$
 $C(O)_tH$, $-C(O)_tT^6$ або $-C(O)-NT^7T^8$, або алкіл, замі-
щений ціаногрупою, CO_2H , CO_2T^6 або $-C(O)-NT^7T^8$;
і

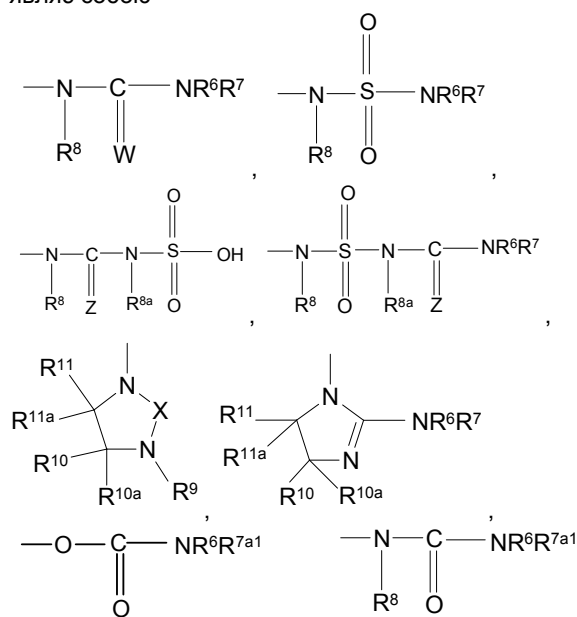
R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} і R^{20} являють собою незале-
жно H, гідрокси, алкіл, алкеніл, (гідрокси)алкіл, (ал-
кокси)алкіл, $-(CH_2)_n-NR^{6f}R^{7f}$, $-CHO$, $-C(O)$ алкіл або $-$
 CO_2 алкіл;

або R^{15} і R^{16} разом утворюють $-CH_2CH_2-$;

або R^{17} і R^{18} разом утворюють $-CH_2CH_2-$;

або R^{19} і R^{20} разом утворюють $-CH_2CH_2-$.

2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R^1
являє собою



або $-NR^6R^7$,

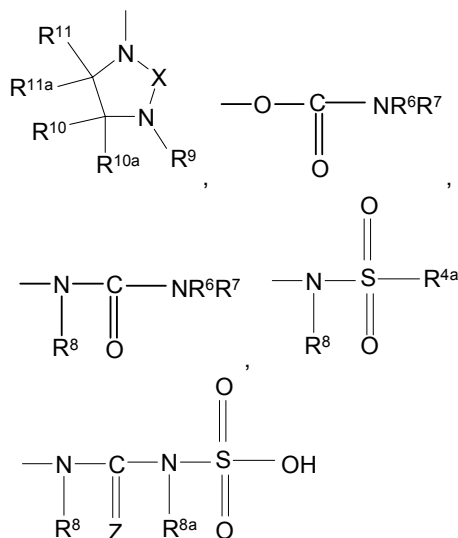
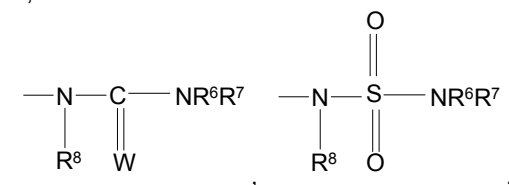
де R^7 являє собою гетероарил.

3. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що

J є зв'язок або алкілен;

R^1 являє собою

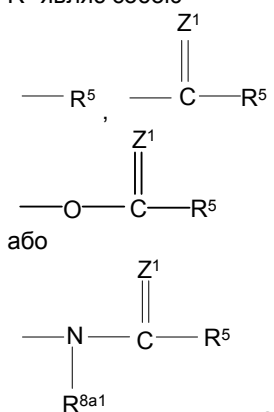
H,



або гідрокси;

R^2 являє собою фенол, який необов'язково є замі-
щеним однією чи більше такими групами: T^1 , T^2
або T^3 ;

R^3 являє собою



; та

R^5 являє собою необов'язково заміщений алкіл,
необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язко-
во заміщений арил, необов'язково заміщений ге-
тероарил або $-NR^{6a}R^{7a}$.

4. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що

R^1 являє собою:

(а) $-N(R^5)-SO_2-NR^6R^7$ або $-N(R^5)-C(W)-NR^6R^7$,

де

R^6 і R^7 являють собою незалежно

(i) H, або

(ii) алкіл, циклоалкіл, алкеніл, алкініл, арил, гете-
роарил, гетероцикло, алкокси, (арил)алкіл, (цикло-
алкіл)алкіл, (гетероарил)алкіл, (гетероцикло)алкіл
або (алкокси)алкіл, будь-який із котрих, у разі по-
треби, є незалежно заміщеним однією чи більше
такими групами: OH, SH, OT^6 , ST^6 , $C(O)_tT^6$, NT^7T^8 ,
ціано, гало, оксо, алкіл, галоалкіл, арил, гетеро-
арил, гетероцикло, (OH)алкіл, (SH)алкіл,
 (OT^6) алкіл, (ST^6) алкіл, $(C(O)_tT^6)$ алкіл, (NT^7T^8) алкіл,
(ціано)алкіл, (арил)алкіл, (гетероарил)алкіл або
(гетероцикло)алкіл,

або R^6 і R^7 об'єднуються між собою з утворенням
гетероциклічного кільця, необов'язково заміщеного
однією чи більше такими групами: OH, SH, OT^6 ,
 ST^6 , $C(O)_tT^6$, NT^7T^8 , ціано, гало, оксо, алкіл, галоа-

лкіл, арил, гетероарил, гетероцикло, (ОН)алкіл, (3Н)алкіл, (OT⁶)алкіл, (ST⁶)алкіл, (C(O)_tT⁶)алкіл, (NT⁷T⁸)алкіл, (ціано)алкіл, (арил)алкіл, (гетероарил)алкіл або (гетероцикло)алкіл; і

R⁵ являє собою

(i) H, або

(ii) алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикло, (циклоалкіл)алкіл, (арил)алкіл, (гетероарил)алкіл або (гетероцикло)алкіл, будь-який із котрих, у разі потреби, є незалежно заміщеним однією чи більше такими групами: ОН, SH, OT⁶, ST⁶, C(O)_tT⁶, NT⁷T⁸, ціано, гало, оксо, алкіл, галоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикло, (ОН)алкіл, (SH)алкіл, (OT⁶)алкіл, (ST⁶)алкіл, (C(O)_tT⁶)алкіл, (NT⁷T⁸)алкіл, (ціано)алкіл, (арил)алкіл, (гетероарил)алкіл або (гетероцикло)алкіл,

(b) -N(R⁸)-C(Z)-N(R^{8a})-SO₂-ОН,

де

R⁴ являє собою

(i) H, або

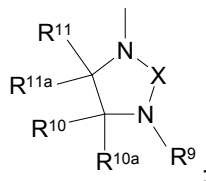
(ii) алкіл, циклоалкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероарил, гетероцикло, алкокси, (арил)алкіл, (циклоалкіл)алкіл, (гетероарил)алкіл або (гетероцикло)алкіл, або (алкокси)алкіл, будь-який із котрих, у разі потреби, є незалежно заміщеним однією чи більше такими групами: ОН, SH, OT⁶, ST⁶, C(O)_tT⁶, NT⁷T⁸, ціано, гало, оксо, алкіл, галоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикло, (ОН)алкіл, (SH)алкіл, (OT⁶)алкіл, (ST⁶)алкіл, (C(O)_tT⁶)алкіл, (NT⁷T⁸)алкіл, (ціано)алкіл, (арил)алкіл, (гетероарил)алкіл або (гетероцикло)алкіл; і

R⁸ і R^{8a} являють собою незалежно

(i) H, або

(ii) алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикло, (циклоалкіл)алкіл, (арил)алкіл, (гетероарил)алкіл або (гетероцикло)алкіл, будь-який із котрих, у разі потреби, є незалежно заміщеним однією чи більше такими групами: ОН, SH, OT⁶, ST⁶, C(O)_tT⁶, NT⁷T⁸, ціано, гало, оксо, алкіл, галоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикло, (ОН)алкіл, (SH)алкіл, (OT⁶)алкіл, (ST⁶)алкіл, (C(O)_tT⁶)алкіл, (NT⁷T⁸)алкіл, (ціано)алкіл, (арил)алкіл, (гетероарил)алкіл або (гетероцикло)алкіл; або

(c) групу



R^{1a} являє собою H;

R² являє собою феніл, який, у разі потреби, є незалежно заміщеним однією чи більше такими групами: ОН, SH, OT⁶, ST⁶, C(O)_tT⁶, NT⁷T⁸, ціано, гало, оксо, алкіл, галоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикло, (ОН)алкіл, (SH)алкіл, (OT⁶)алкіл, (ST⁶)алкіл, (C(O)_tT⁶)алкіл, (NT⁷T⁸)алкіл, (ціано)алкіл, (арил)алкіл, (гетероарил)алкіл або (гетероцикло)алкіл;

J являє собою зв'язок, метилен або етилен;

R³ являє собою

(a) -R⁵, де R⁵ являє собою гетероарил, гетероцикло або -NR^{6a}R^{7a}, будь-який із котрих, у разі потреби, є незалежно заміщеним однією чи більше такими групами: ОН, SH, OT⁶, ST⁶, C(O)_tT⁶, NT⁷T⁸,

ціано, гало, оксо, алкіл, галоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикло, (ОН)алкіл, (SH)алкіл, (OT⁶)алкіл, (ST⁶)алкіл, (C(O)_tT⁶)алкіл, (NT⁷T⁸)алкіл, (ціано)алкіл, (арил)алкіл, (гетероарил)алкіл або (гетероцикло)алкіл;

(b) -C(Z¹)-R⁵ або -O-C(Z¹)-R⁵,

де

R⁵ являє собою арил, (арил)алкіл, гетероарил, (гетероарил)алкіл або -NR^{6a}R^{7a}; і

R^{6a} і R^{7a} являють собою незалежно

(i) H, або

(ii) алкіл, циклоалкіл, арил, (арил)алкіл, гетероарил, (гетероарил)алкіл, гетероцикло або (гетероцикло)алкіл, будь-який із котрих, у разі потреби, є незалежно заміщеним однією чи більше такими групами: ОН, SH, OT⁶, ST⁶, C(O)_tT⁶, NT⁷T⁸, ціано, гало, оксо, алкіл, галоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикло, (ОН)алкіл, (SH)алкіл, (OT⁶)алкіл, (ST⁶)алкіл, (C(O)_tT⁶)алкіл, (NT⁷T⁸)алкіл, (ціано)алкіл, (арил)алкіл, (гетероарил)алкіл або (гетероцикло)алкіл; або

(c) -N(R^{8a1})-C(Z¹)-R⁵ або -N(R^{8a1})-SO₂-R⁵,

де

R⁵ являє собою арил, (арил)алкіл, гетероарил, (гетероарил)алкіл, гетероцикло, (гетероцикло)алкіл, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, (алкокси)алкіл або (циклоалкокси)алкіл, будь-який із котрих, у разі потреби, є незалежно заміщеним однією чи більше такими групами: ОН, SH, OT⁶, ST⁶, C(O)_tT⁶, NT⁷T⁸, ціано, гало, оксо, алкіл, галоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикло, (ОН)алкіл, (SH)алкіл, (OT⁶)алкіл, (ST⁶)алкіл, (C(O)_tT⁶)алкіл, (NT⁷T⁸)алкіл, (ціано)алкіл, (арил)алкіл, (гетероарил)алкіл або (гетероцикло)алкіл; і

R^{8a1} являє собою

(i) H, або

(ii) алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикло, (циклоалкіл)алкіл, (арил)алкіл, (гетероарил)алкіл або (гетероцикло)алкіл, будь-який із котрих, у разі потреби, є незалежно заміщеним однією чи більше такими групами: ОН, SH, OT⁶, ST⁶, C(O)_tT⁶, NT⁷T⁸, ціано, гало, оксо, алкіл, галоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикло, (ОН)алкіл, (SH)алкіл, (OT⁶)алкіл, (ST⁶)алкіл, (C(O)_tT⁶)алкіл, (NT⁷T⁸)алкіл, (ціано)алкіл, (арил)алкіл, (гетероарил)алкіл або (гетероцикло)алкіл,

R⁵ являє собою необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений арил або -NR^{6a}R^{7a};

R⁶ і R⁷ являють собою незалежно H, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений гетероцикло, необов'язково заміщений (арил)алкіл, необов'язково заміщений (гетероарил)алкіл, необов'язково заміщений (гетероцикло)алкіл, необов'язково заміщений алкіл або COR¹².

або R⁶ і R⁷ разом з атомом азоту, з котрим вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщений або незаміщений 5-8-членний цикл;

R^{6a} являє собою H; і

R^{7a} являє собою гетероарил, який, у разі потреби, є незалежно заміщеним однією чи більше групами T^{1d}, T^{2d} або T^{3d}.

5. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що

R^1 являє собою

(a) водень або гідрокси;

(b) $-O-C(O)-NR^6R^7$, $-N(R^8)-SO_2-NR^6R^7$ або $-N(R^8)-C(W)-NR^6R^7$,

де

R^6 і R^7 являють собою незалежно

(i) H, або

(ii) алкіл, циклоалкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероарил, гетероцикло, алкокси, (арил)алкіл, (циклоалкіл)алкіл, (гетероарил)алкіл, (гетероцикло)алкіл або (алкокси)алкіл, будь-який із котрих, у разі потреби, є незалежно заміщеним однією чи більше такими групами: OH, SH, OT^6 , ST^6 , $C(O)_tT^6$, $NR^{12}R^{13}$, ціано, гало, оксо, алкіл, галоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикло, (OH)алкіл, (SH)алкіл, (OT^6) алкіл, (ST^6) алкіл, $(C(O)_tT^6)$ алкіл, (NT^7T^8) алкіл, (ціано)алкіл, (арил)алкіл, (гетероарил)алкіл або (гетероцикло)алкіл,

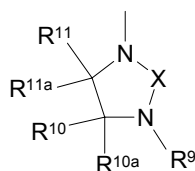
або R^6 і R^7 об'єднуються між собою з утворенням гетероциклічного кільця, необов'язково заміщеного однією чи більше такими групами: OH, SH, OT^6 , ST^6 , $C(O)_tT^6$, NT^7T^8 , ціано, гало, оксо, алкіл, галоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикло, (OH)алкіл, (SH)алкіл, (OT^6) алкіл, (ST^6) алкіл, $(C(O)_tT^6)$ алкіл, (NT^7T^8) алкіл, (ціано)алкіл, (арил)алкіл, (гетероарил)алкіл або (гетероцикло)алкіл; і

R^8 являє собою

(i) H, або

(ii) алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикло, (циклоалкіл)алкіл, (арил)алкіл, (гетероарил)алкіл або (гетероцикло)алкіл, будь-який із котрих, у разі потреби, є незалежно заміщеним однією чи більше такими групами: OH, SH, OT^6 , ST^6 , $C(O)_tT^6$, NT^7T^8 , ціано, гало, оксо, алкіл, галоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикло, (OH)алкіл, (SH)алкіл, (OT^6) алкіл, (ST^6) алкіл, $(C(O)_tT^6)$ алкіл, (NT^7T^8) алкіл, (ціано)алкіл, (арил)алкіл, (гетероарил)алкіл або (гетероцикло)алкіл; або

(c) групу



R^{1a} являє собою H;

R^2 являє собою феніл, який, у разі потреби, є незалежно заміщеним однією чи більше такими групами: OH, SH, OT^6 , ST^6 , $C(O)_tT^6$, NT^7T^8 , ціано, гало, оксо, алкіл, галоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикло, (OH)алкіл, (SH)алкіл, (OT^6) алкіл, (ST^6) алкіл, $(C(O)_tT^6)$ алкіл, (NT^7T^8) алкіл, (ціано)алкіл, (арил)алкіл, (гетероарил)алкіл або (гетероцикло)алкіл;

J являє собою зв'язок, метилен або етилен;

R^3 являє собою

(a) $-R^5$, де R^5 являє собою гетероарил або гетероцикло, будь-який із котрих, у разі потреби, є незалежно заміщеним однією чи більше такими групами: OH, SH, OT^6 , ST^6 , $C(O)_tT^6$, NT^7T^8 , ціано, гало, оксо, алкіл, галоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикло, (OH)алкіл, (SH)алкіл, (OT^6) алкіл, (ST^6) алкіл, $(C(O)_tT^6)$ алкіл, (NT^7T^8) алкіл, (ціано)алкіл, (арил)алкіл, (гетероарил)алкіл або (гетероцикло)алкіл;

(b) $-C(Z^1)-R^5$ або $-O-C(Z^1)-R^5$, де

Z^1 являє собою $=NR^{8a4}$ або $=N-CN$;

R^5 являє собою арил, (арил)алкіл, гетероарил, (гетероарил)алкіл або $-NR^{6a}R^{7a}$; і

R^{6a} і R^{7a} являють собою незалежно

(i) H, або

(ii) алкіл, циклоалкіл, арил, (арил)алкіл, гетероарил, (гетероарил)алкіл, гетероцикло або (гетероцикло)алкіл, будь-який із котрих, у разі потреби, є незалежно заміщеним однією чи більше такими групами: OH, SH, OT^6 , ST^6 , $C(O)_tT^6$, NT^7T^8 , ціано, гало, оксо, алкіл, галоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикло, (OH)алкіл, (SH)алкіл, (OT^6) алкіл, (ST^6) алкіл, $(C(O)_tT^6)$ алкіл, (NT^7T^8) алкіл, (ціано)алкіл, (арил)алкіл, (гетероарил)алкіл або (гетероцикло)алкіл; або

(c) $-N(R^{8a1})-C(Z^1)-R^5$ або $-N(R^{8a1})-SO_2-R^5$,

де

Z^1 являє собою $=NR^{8a4}$ або $=N-CN$;

R^5 являє собою арил, (арил)алкіл, гетероарил, (гетероарил)алкіл, гетероцикло, (гетероцикло)алкіл, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, (алкокси)алкіл або (циклоалкокси)алкіл, будь-який із котрих, у разі потреби, є незалежно заміщеним однією чи більше такими групами: OH, SH, OT^6 , ST^6 , $C(O)_tT^6$, NT^7T^8 , ціано, гало, оксо, алкіл, галоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикло, (OH)алкіл, (SH)алкіл, (OT^6) алкіл, (ST^6) алкіл, $(C(O)_tT^6)$ алкіл, (NT^7T^8) алкіл, (ціано)алкіл, (арил)алкіл, (гетероарил)алкіл або (гетероцикло)алкіл; і

R^{8a1} являє собою

(i) H, або

(ii) алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикло, (циклоалкіл)алкіл, (арил)алкіл, (гетероарил)алкіл або (гетероцикло)алкіл, будь-який із котрих, у разі потреби, є незалежно заміщеним однією чи більше такими групами: OH, SH, OT^6 , ST^6 , $C(O)_tT^6$, NT^7T^8 , ціано, гало, оксо, алкіл, галоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикло, (OH)алкіл, (SH)алкіл, (OT^6) алкіл, (ST^6) алкіл, $(C(O)_tT^6)$ алкіл, (NT^7T^8) алкіл, (ціано)алкіл, (арил)алкіл, (гетероарил)алкіл або (гетероцикло)алкіл,

R^5 являє собою необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений арил або $-NR^{6a}R^{7a}$;

R^6 і R^7 являють собою незалежно H, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений гетероцикло, необов'язково заміщений (арил)алкіл, необов'язково заміщений (гетероарил)алкіл, необов'язково заміщений (гетероцикло)алкіл, необов'язково заміщений алкіл або COR^{12} .

або R^6 і R^7 разом з атомом азоту, з котрим вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщений або незаміщений 5-8-членний цикл;

R^{6a} являє собою H; і

R^{7a} являє собою гетероарил, який, у разі потреби, є незалежно заміщеним однією чи більше групами T^{1d} , T^{2d} або T^{3d} .

6. Фармацевтична композиція, що містить принаймні одну сполуку за п. 1 разом з придатним розріджувачем або носієм.

7. Фармацевтична композиція за п. 6, що містить, крім того, принаймні один додатковий терапевтич-

ний засіб, вибраний з антиаритмічних засобів, блокаторів кальцевих каналів, антитромбоцитних засобів, антигіпертензивних засобів, антитромбоцитних/антитромболітичних засобів, антикоагулянтів, інгібіторів HMG-CoA редуктази, антидіабетичних засобів, міметиків тиреоїдних гормонів, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів або серцевих глікозидів.

8. Фармацевтична композиція за п. 7, яка **відрізняється** тим, що

(а) додатковий антиаритмічний засіб вибирають з соталолу, дофетиліду, дилтіазему і верапамілу;

(б) антитромбоцитний засіб вибирають з клопідогрелю, іфетробану й аспірину;

(с) антигіпертензивний засіб вибирають з бета-адренергічних блокаторів, інгібіторів ACE, антагоністів A II, антагоністів ET, подвійних антагоністів ET/A II та інгібіторів вазопептидази;

(д) антитромбоцитний/антитромболітичний засіб вибирають з tPA, рекомбінантного tPA, TNK, nPA, інгібіторів фактора VIIa, інгібіторів фактора Ха і інгібіторів тромбіну;

(е) антикоагулянт вибирають з варфарину і гепаринів;

(ф) інгібітор HMG-CoA редуктази вибирають з правастатину, ловастатину, аторвастатину, симвастатину, NK-104 і ZD-4522;

(г) антидіабетичний засіб вибирають з бігуанідів і комбінацій типу бігуанід/глібурид;

(х) антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів вибирають з спіронолактону і еплерінону; і

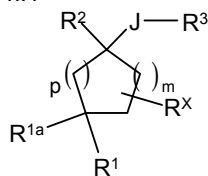
(і) серцевий глікозид вибирають з дигіталісу і убаїну.

9. Фармацевтична композиція за п. 8, яка **відрізняється** тим, що

(а) інгібітори ACE вибирають з каптоприлу, зофеноприлу, фозиноприлу, еналаприлу, цераноприлу, цилазоприлу, делаприлу, пентоприлу, квінаприлу, раміприлу і лізиноприлу; і

(б) інгібітори вазопептидази вибирають з омапатрилату і гемопатрилату.

10. Застосування щонайменше однієї сполуки за п.1



для виготовлення засобів для лікування I_{Kur} -асоційованих розладів.

11. Застосування за п. 10, яке **відрізняється** тим, що I_{Kur} -асоційованим станом є аритмія, шлунково-кишковий розлад або запальне або імунологічне захворювання.

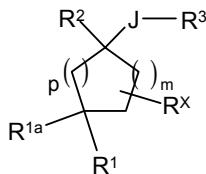
12. Застосування за п. 11, яке **відрізняється** тим, що аритмією є суправентрикулярна аритмія.

13. Застосування за п. 12, яке **відрізняється** тим, що суправентрикулярною аритмією є миготлива аритмія або тріпотіння передсердь.

14. Застосування за п. 11, яке **відрізняється** тим, що шлунково-кишковим розладом є шлунково-стравохідний рефлекс або розлад перистальтики.

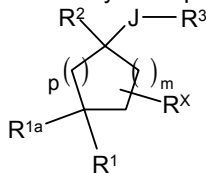
15. Застосування за п. 11, яке **відрізняється** тим, що запальним захворюванням є хронічна обструкція легень.

16. Застосування щонайменше однієї сполуки за п.1



для виготовлення засобу для лікування діабету, когнітивних розладів або епілепсії.

17. Сполука за формулою I



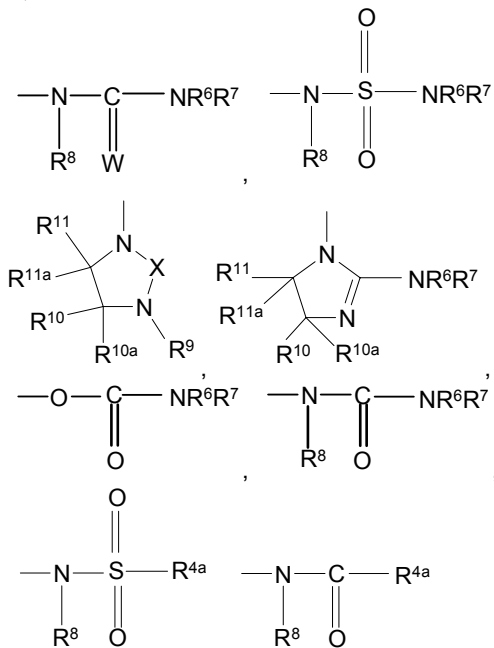
її енантіомери, діастереомери, сольвати або солі, де

m приймає значення 1;

p приймає значення 1;

R^1 являє собою

H,



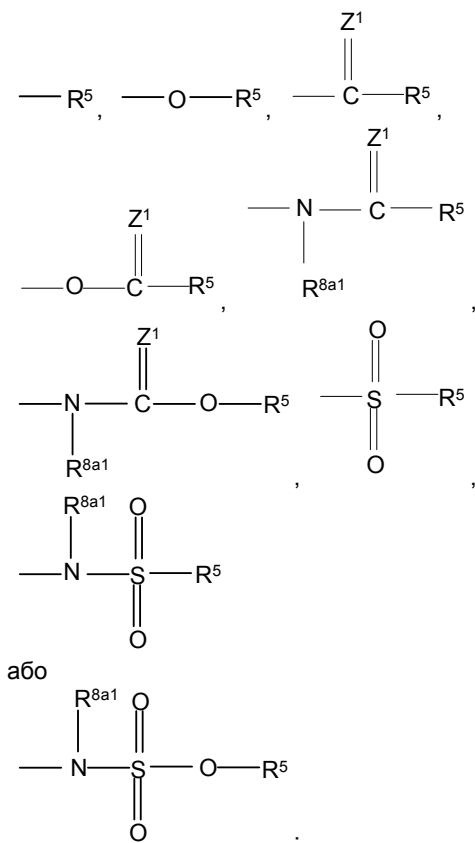
$-N(R^8)R^{14}$, $-N(R^8)C(O)R^{14}$, $-SO_2R^{8c}$, $-CO_2H$, $-C(O)R^{8c}$, $-NR^6R^7$, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений гетероцикло, гало, перфторалкіл, ціано, нітро, гідрокси, необов'язково заміщений алкокси, необов'язково заміщений арилокси, необов'язково заміщений гетероарилокси, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл або необов'язково заміщений алкініл;

R^{1a} являє собою H,

R^2 являє собою арил, який, у разі потреби, є незалежно заміщеним однією чи більше такими групами: T^1 , T^2 або T^3 ;

J являє собою зв'язок або C_{1-4} алкілен, в разі потреби, незалежно заміщений однією чи більше такими групами: T^{1a} , T^{2a} або T^{3a} ;

R^3 являє собою



R^4 являє собою алкіл, галоалкіл, алкеніл, циклоалкіл, гетероцикло, арил або гетероарил, із котрих будь-який, в разі потреби, є незалежно заміщеним однією чи більше такими групами: T^{1b} , T^{2b} або T^{3b} ;

R^{4a} являє собою R^4 або OR^4 ;

R^5 являє собою $-NR^{6a}R^{7a}$ або гетероарил, (гетероарил)алкіл, арил, (арил)алкіл, алкіл, циклоалкіл, (циклоалкіл)алкіл, гетероцикло, (гетероцикло)алкіл або алкіл, із яких будь-який, у разі потреби, є незалежно заміщеним однією чи більше такими групами: T^{1c} , T^{2c} або T^{3c} ;

R^6 , R^7 , R^8 , R^{8a} , R^{8a1} , R^{8a2} , R^{8a3} , R^{8a4} , R^{8a5} і R^9 являють собою незалежно H, алкіл, гідрокси, алкокси, арилокси, гетероциклоокси, гетероарилокси, (гідроксі)алкіл, (алкокси)алкіл, (арилокси)алкіл, (гетероциклооксі)алкіл, (гетероарилокси)алкіл, (ціано)алкіл, (алкеніл)алкіл, (алкініл)алкіл, циклоалкіл, (циклоалкіл)алкіл, арил, (арил)алкіл, гетероарил, (гетероарил)алкіл, гетероцикло, (гетероцикло)алкіл, $-C(O)R^{12}$, $-CO_2R^{12}$ або $-C(O)-NR^{12}R^{13}$, із яких будь-який, у разі потреби, є незалежно заміщеним однією чи більше такими групами: T^{1d} , T^{2d} або T^{3d} ;

або R^6 і R^7 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, необов'язково утворюють насичений або ненасичений 4-8-членний цикл, в разі потреби, незалежно заміщений однією чи більше такими групами: T^{1d} , T^{2d} або T^{3d} ;

або один із R^6 або R^7 необов'язково сполучається з одним із R^8 , R^{8a} або R^9 з утворенням насиченого або ненасиченого 5-8-членного кільця, в разі потреби, незалежно заміщеного однією чи більше такими групами: T^{1d} , T^{2d} або T^{3d} ;

R^{6a} являє собою H; і

R^{7a} являє собою гетероарил, який, у разі потреби, є незалежно заміщеним однією чи більше групами: T^{1d} , T^{2d} або T^{3d} ;

R^{8b} являє собою незалежно H, алкіл, арил, ціано, нітро, ацил або $-SO_2$ (алкіл);

R^{8c} являє собою незалежно H, алкіл, циклоалкіл, алкеніл, алкініл, арил, арилалкіл, циклогетероалкіл, гетероарил, аміно або алкокси;

R^{8d} являє собою R^4 , COR^4 , CO_2R^4 , SO_2R^4 , $CONR^6R^7$ або $SO_2-NR^6R^7$;

R^{10} , R^{10a} , R^{11} і R^{11a} являють собою незалежно H, алкіл, арил, (арил)алкіл, алкокси, (алкокси)алкіл, гало, гідрокси, (гідроксі)алкіл, аміно, амід, гетероарил, (гетероарил)алкіл, гетероцикло, (гетероцикло)алкіл, сульфонамід, циклоалкіл, (циклоалкіл)алкіл, ціано або оксо, із яких будь-який, у разі потреби, є незалежно заміщеним на доступних атомах однією чи більше такими групами: T^{1e} , T^{2e} або T^{3e} ;

або R^{10a} необов'язково сполучається з R^{11a} з утворенням зв'язку;

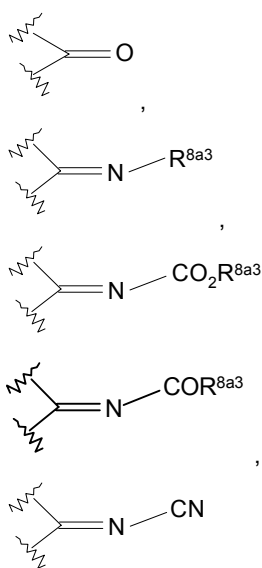
або R^{10} необов'язково сполучається з R^9 з утворенням насиченого або ненасиченого циклу;

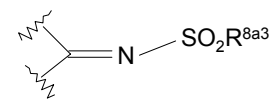
R^{12} і R^{13} являють собою незалежно H, алкіл, гідрокси, алкокси, арилокси, гетероциклоокси, гетероарилокси, (гідроксі)алкіл, (алкокси)алкіл, (арилокси)алкіл, (гетероциклооксі)алкіл, (гетероарилокси)алкіл, циклоалкіл, (циклоалкіл)алкіл, арил, (арил)алкіл, гетероарил, (гетероарил)алкіл, гетероцикло або (гетероцикло)алкіл, із яких будь-який, у разі потреби, є незалежно заміщеним однією чи більше такими групами: T^{1f} , T^{2f} або T^{3f} ;

або R^{12} і R^{13} разом з атомом азоту, з котрим вони зв'язані, необов'язково утворюють насичений або ненасичений цикл, котрий, у разі потреби, є незалежно заміщеним однією чи більше такими групами: T^{1f} , T^{2f} або T^{3f} ;

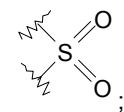
W являє собою $=NR^{8a2}$, $=N-CO_2R^{8a2}$, $=N-COR^{8a2}$, $=N-CN$ або $=N-SO_2R^{8a2}$;

X являє собою



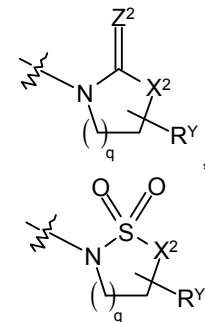


або

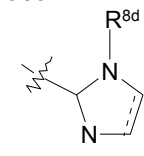


Z, Z^1 і Z^2 являють собою незалежно $=O, =S, =NR^{8a4}$
або $=N-CN$;

R^{14} являє собою незалежно



або



де q приймає значення 1, 2 або 3;

R^Y являє собою необов'язковий оксозамісник, зв'язаний з будь-яким доступним атомом вуглецю в циклі;

X^1 являє собою O, S, NR^{8a5} або CH_2 ; і

X^2 являє собою NR^{8a5} або CH_2 ;

R^X являє собою один або більше необов'язкових замісників, зв'язаних з будь-яким доступним атомом вуглецю в циклі, незалежно вибраних з: T^{1g}, T^{2g} або $T^{3g}, T^{1-1g}, T^{2-2g}$ і T^{3-3g} кожний являє собою незалежно

(1) водень або T^6 , де T^6 являє собою

(i) алкіл, (гідроксі)алкіл, (алкокси)алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, (циклоалкіл)алкіл, циклоалкеніл, (циклоалкеніл)алкіл, арил, (арил)алкіл, гетероцикло, (гетероцикло)алкіл, гетероарил або (гетероарил)алкіл;

(ii) групу (i), котра сама є заміщеною однією чи більше однаковими або різними групами (i); або

(iii) групу (i) або (ii), котра незалежно є заміщеною однією чи більше такими групами: (2)-(13) за визначенням для T^{1-1g}, T^{2-2g} і T^{3-3g} ,

(2) $-OH$ або $-OT^6$,

(3) $-SH$ або $-ST^6$,

(4) $-C(O)_tH$, $-C(O)_tT^6$ або $-O-C(O)T^6$, де t приймає значення 1 або 2;

(5) $-SO_3H$, $-S(O)_tT^6$ або $S(O)_tN(T^9)T^6$,

(6) галоген,

(7) ціано,

(8) нітро,

(9) $-T^4-N(T^7)T^8$,

(10) $-T^4-N(T^9)-T^5-N(T^7)T^8$,

(11) $-T^4-N(T^{10})-T^5-T^6$,

(12) $-T^4-N(T^{10})-T^5-H$,

(13) оксо,

T^4 і T^5 кожний являє собою незалежно

(1) одинарний зв'язок,

(2) $-T^{11}-S(O)_t-T^{12}-$,

(3) $-T^{11}-C(O)-T^{12}-$,

(4) $-T^{11}-C(S)-T^{12}-$,

(5) $-T^{11}-O-T^{12}-$,

(6) $-T^{11}-S-T^{12}-$,

(7) $-T^{11}-O-C(O)-T^{12}-$,

(8) $-T^{11}-C(O)-O-T^{12}-$,

(9) $-T^{11}-C(=NT^{9a})-T^{12}-$, або

(10) $-T^{11}-C(O)-C(O)-T^{12}-$;

T^7, T^8, T^9, T^{9a} і T^{10}

(1) кожний являє собою незалежно водень або групу за визначенням для T^6 , або

(2) T^7 і T^8 необов'язково разом являють собою алкілен або алкенілен, утворюючи, разом з атомами, з котрими вони зв'язані, 3-8-членний насичений або ненасичений цикл, причому цей цикл є незаміщеним або заміщеним однією чи більше такими групами, переліченими у визначенні T^{1-1g}, T^{2-2g} і T^{3-3g} , або

(3) T^7 або T^8 , разом з T^9 необов'язково являють собою алкілен або алкенілен, утворюючи разом з атомами азоту, з котрими вони зв'язані, 3-8-членний насичений або ненасичений цикл, причому цей цикл є незаміщеним або заміщеним однією чи більше такими групами, переліченими у визначенні T^{1-1g}, T^{2-2g} і T^{3-3g} , або

(4) T^7 і T^8 або T^9 і T^{10} , разом з атомом азоту, з котрим вони зв'язані, необов'язково утворюють групу $-N=CT^{13}T^{14}$, де T^{13} і T^{14} кожний являє собою незалежно H або групу за визначенням для T^6 ;

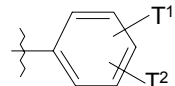
T^{11} і T^{12} кожний являє собою незалежно

(1) одинарний зв'язок,

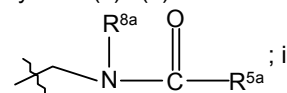
(2) алкілен,

(3) алкенілен, або

(4) алкінілен; за умови, що

(i) R^2 є іншим, ніж , коли одночасно виконуються обидві умови (a) і (b):

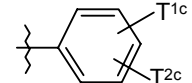
(a) $-J-R^3$ являє собою



(b) R^1 являє собою H , галоген, гідрокси, ціано, нітро, арил, алкокси, арилокси, гетероарилокси, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, $-OC(=O)CCl_3$, $-SO_2$ (алкіл), $-SO_2$ (арил), $-SO_2$ (арилалкіл), $-CO_2H$, $-C(=O)$ (алкіл), $-CO_2$ (алкіл), $-C(=O)NR^{6*}R^{7*}$, $-NR^{6*}R^{7*}$, $-OC(=O)NR^{6*}R^{7*}$, $-N_3$, $-N(R^8)C(O)NR^{6*}R^{7*}$, $-OC(=O)OR^4$, $-OC(=O)R^4$ або $-N(H)S(O)_2R^4$;

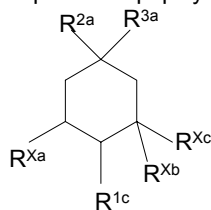
де

R^{6*} і R^{7*} кожний являє собою незалежно H , арил, $-C(O)$ арил, $-CO_2$ арил, алкіл, $-C(O)$ алкіл, $-CO_2$ алкіл, $-S(O)_u$ алкіл, $-C(O)S(O)_u$ алкіл, $-S(O)_u$ арил, $-C(O)S(O)_u$ арил або гетероцикло;

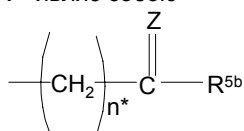
R^{5a} являє собою ;

R^{8a} являє собою H або алкіл; і у приймає значення 0, 1, 2 або 3;

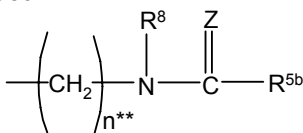
(ii) зазначена сполука є відмінною від сполуки, вираженої формулою



де
 R^{1c} являє собою $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}^{7c}$ або $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{4b}$;
 R^{2a} являє собою фенол;
 R^{3a} являє собою

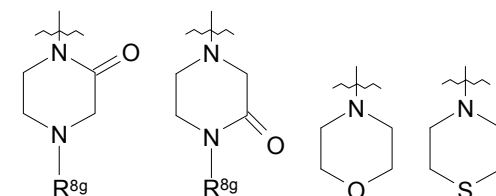
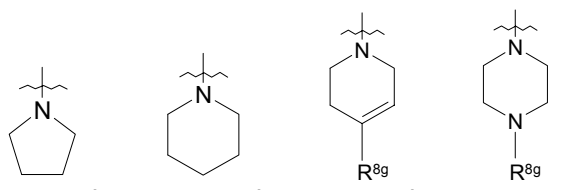


або

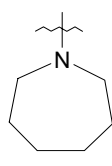


R^{4b} являє собою алкіл;
 R^{5b} являє собою $-\text{NHR}^{7d}$ або бензил, заміщений однією-трьма групами, незалежно вибраними з гало, алкілу або алкокси;
 R^{7c} являє собою алкіл, фенол або бензил;
 R^{7d} являє собою фенол, заміщений однією-трьма групами, незалежно вибраними з гало, алкілу або алкокси;
 R^{Xa} являє собою гідрокси, $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}^{7c}$ або $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{4b}$;
 R^{Xb} і R^{Xc} являють собою незалежно Н або алкіл;
 n^* приймає значення 1-4;
 n^{**} приймає значення 0-3;
 (iii) R^2 є іншим, ніж фенол, коли одночасно виконуються обидві умови (е) і (ф):
 (е) R^1 являє собою алкіл, алкокси або фенол; і
 (ф) $-\text{J}-\text{R}^3$ являє собою N-арилзаміщену піперазинільну групу;
 (iv) R^1 є іншим, ніж гідрокси, алкокси, арилокси, алкіл або арил, коли одночасно виконуються обидві умови (г) і (h);
 (г) R^2 являє собою арил; і
 (h) $-\text{J}-\text{R}^3$ являє собою $-\text{NR}^{6e}\text{R}^{7e}$ або $-(\text{CHR}^{20})-\text{R}^{5c}$,
 де
 R^{5c} являє собою необов'язково заміщений фенол;
 R^{6e} являє собою водень, гідрокси або алкокси;
 R^{7e} являє собою необов'язково заміщений фенол; і
 R^{20} являє собою водень, гідрокси або алкокси;
 (v) R^2 є іншим, ніж необов'язково заміщений фенол, коли одночасно виконуються обидві умови (j) і (k);
 (j) R^{1a} являє собою Н, а R^1 являє собою Н, гідрокси, $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^{6f}\text{R}^{7f}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{R}^{8e}$, циклоалкіл, гетероцикло або гетероарил;
 де
 n^* приймає значення 0-2;
 n^{**} приймає значення 1 або 2;
 R^{6f} і R^{7f} являють собою незалежно Н, алкіл, алкеніл, (гідроксі)алкіл, циклоалкіл, (циклоалкіл)алкіл, арил, (арил)алкіл, гетероцикло, (гетероцикло)алкіл, гетероарил, (гетероарил)алкіл, CHO , -

$\text{C}(\text{O})$ -алкіл, $-\text{C}(\text{O})$ циклоалкіл, -
 $\text{C}(\text{O})$ (циклоалкіл)алкіл, $-\text{C}(\text{O})$ -арил, -
 $\text{C}(\text{O})$ (арил)алкіл, $-\text{C}(\text{O})$ -гетероцикло, -
 $\text{C}(\text{O})$ (гетероцикло)алкіл, $-\text{C}(\text{O})$ -алкіл- $\text{NR}^{8e}\text{R}^{8f}$, $-\text{C}(\text{O})$ -
 $\text{NR}^{8e}\text{R}^{8f}$, $-\text{CO}_2$ -алкіл, $-\text{алкіл}-\text{CO}_2$ -алкіл, $-\text{CO}_2$ -
 циклоалкіл, $-\text{CO}_2$ -(циклоалкіл)алкіл, $-\text{CO}_2$ -арил, -
 CO_2 -(арил)алкіл, $-\text{CO}_2$ -гетероцикло, $-\text{CO}_2$ -
 (гетероцикло)алкіл, $-\text{CO}_2$ - $\text{NR}^{8e}\text{R}^{8f}$, $-\text{CO}_2$ -алкіл-
 $\text{NR}^{8e}\text{R}^{8f}$, $-\text{NR}^{8e}\text{COR}^{8f}$, $-\text{алкіл}-\text{NR}^{8e}\text{COR}^{8f}$, -
 $\text{NR}^{8e}\text{CO}_2\text{R}^{8f}$, $-\text{алкіл}-\text{NR}^{8e}\text{CO}_2\text{R}^{8f}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{8e})$ (арил),
 $-\text{алкіл}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{8e})$ (арил), $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{8e})$ (гетероцикло),
 $-\text{алкіл}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{8e})$ (гетероцикло);
 або R^{6f} і R^{7f} , разом з атомом азоту, з котрим вони зв'язані, утворюють необов'язково захищене гетероциклічне кільце, вибране з:

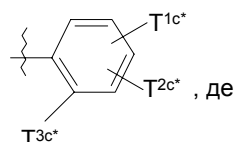


або



R^{8e} і R^{8f} являють собою незалежно Н, алкіл, циклоалкіл, (фтор)алкіл або $-\text{CH}_2\text{CO}_2$ -алкіл;
 R^{8g} являє собою Н, алкіл, циклоалкіл, (циклоалкіл)алкіл, арил, (арил)алкіл, гетероцикло, (гетероцикло)алкіл, гетероарил, (гетероарил)алкіл, CHO , $-\text{C}(\text{O})$ -алкіл, $-\text{C}(\text{O})$ циклоалкіл, $-\text{C}(\text{O})$ -арил, $-\text{C}(\text{O})$ (арил)алкіл, $-\text{C}(\text{O})$ -гетероцикло, $-\text{C}(\text{O})$ (гетероцикло)алкіл, $-\text{CO}_2$ -алкіл, $-\text{CO}_2$ -циклоалкіл, $-\text{CO}_2$ -(циклоалкіл)алкіл, $-\text{CO}_2$ -арил, $-\text{CO}_2$ -(арил)алкіл, $-\text{CO}_2$ -гетероцикло, $-\text{CO}_2$ -(гетероцикло)алкіл, $-\text{CO}_2$ - $\text{NR}^{6f}\text{R}^{7f}$ або $-\text{CO}_2$ -(алкіл)- $\text{NR}^{6f}\text{R}^{7f}$.
 (k) $-\text{J}-\text{R}^3$ являє собою групу $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{8a1}-(\text{CR}^{15}\text{R}^{16})-\text{R}^{5*}$, $-(\text{CR}^{15}\text{R}^{16})-\text{NR}^{8a1}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{5*}$, $-(\text{CR}^{15}\text{R}^{16})-\text{NR}^{8a1}-(\text{CR}^{17}\text{R}^{18})-\text{R}^{5*}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{CR}^{15}\text{R}^{16})-\text{R}^{5*}$, $-(\text{CR}^{15}\text{R}^{16})-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{5*}$, $-(\text{CR}^{15}\text{R}^{16})-\text{O}-(\text{CR}^{17}\text{R}^{18})-\text{R}^{5*}$, $-\text{C}(\text{R}^{15})=\text{C}(\text{R}^{16})-\text{R}^{5*}$, $-(\text{CR}^{15}\text{R}^{16})-\text{C}(\text{R}^{17})=\text{C}(\text{R}^{18})-\text{R}^{5*}$, $-(\text{CR}^{15}\text{R}^{16})-\text{C}(\text{R}^{17}\text{R}^{18})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})-\text{R}^{5*}$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{15}\text{R}^{16})-(\text{CR}^{17}\text{R}^{18})-\text{R}^{5*}$, $-(\text{CR}^{15}\text{R}^{16})-\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{17}\text{R}^{18})-\text{R}^{5*}$, $-(\text{CR}^{15}\text{R}^{16})-(\text{CR}^{17}\text{R}^{18})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{5*}$, $-\text{NR}^{8a1}-\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{15}\text{R}^{16})-\text{R}^{5*}$, $-\text{NR}^{8a1}-(\text{CR}^{15}\text{R}^{16})-(\text{CR}^{17}\text{R}^{18})-\text{R}^{5*}$, $-\text{N}(\text{R}^{8a1})-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{5*}$, $-\text{OC}(\text{O})-(\text{CR}^{15}\text{R}^{16})-\text{R}^{5*}$ або $-\text{O}-(\text{CR}^{15}\text{R}^{16})-(\text{CR}^{17}\text{R}^{18})-\text{R}^{5*}$,
 де

R^{5*} являє собою



T^{1c*} являє собою гідрокси, алкіл, фторалкіл, алкеніл, циклоалкіл, (циклоалкіл)алкіл, алкокси, фторалкокси, (алкокси)алкіл, (алкокси)алкокси, (фторалкокси)алкіл, алкенілокси, циклоалкілокси, (циклоалкіл)алкокси, фенокси, ціано, гало, $-NT^{7T^8}$, де T^7 і T^8 є такими, як визначено вище, $-SH$, $-ST^6$, де T^6 приймає значення згідно з визначенням вище, $-S(O)_tT^6$, де t приймає значення згідно з визначенням вище, $-C(O)_tH$, $-C(O)_tT^6$ або $-C(O)-NT^{7T^8}$; T^{2c*} являє собою H, галоген, алкіл або алкокси; або, коли T^{1c*} є суміжним з T^{2c*} , вони необов'язково сполучаються з утворенням 5- або 6-членного ге-

тероциклічного або гетероарильного кільця, у разі потреби, заміщеного алкілом, фторалкілом, $=O$ або $=S$;

T^{3c*} являє собою H, галоген, алкіл, фторалкіл, алкокси, фторалкокси, циклоалкіл, (циклоалкіл)алкіл, ціано, гетероарил, $-NT^{7T^8}$, $-SH$, $-ST^6$, $-S(O)_tT^6$, $-C(O)_tH$, $-C(O)_tT^6$ або $-C(O)-NT^{7T^8}$, або алкіл, заміщений ціаногрупою, CO_2H , CO_2T^6 або $-C(O)-NT^{7T^8}$, і

R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} і R^{20} являють собою незалежно H, гідрокси, алкіл, алкеніл, (гідрокси)алкіл, (алкокси)алкіл, $-(CH_2)_n-NR^{6T^7}$, $-CHO$, $-C(O)$ алкіл або $-CO_2$ алкіл;

або R^{15} і R^{16} разом утворюють $-CH_2CH_2-$;

або R^{17} і R^{18} разом утворюють $-CH_2CH_2-$;

або R^{19} і R^{20} разом утворюють $-CH_2CH_2-$.

Даний винахід стосується циклоалкільних сполук, що можуть застосовуватися як інгібітори функції калієвих каналів (і, зокрема, як інгібітори підсмейства K_v1 потенціал-керованих K^+ -каналів, а саме як інгібітори каналів $K_v1.5$, котрі були зв'язані з надшвидко активуючим K^+ -струмом I_{Kur} затриманого випрямляча), і фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки. Винаходом передбачені також процеси застосування таких сполук у лікуванні аритмії, розладів, асоційованих зі струмом I_{Kur} , а також інших розладів, опосередкованих функцією іонних каналів.

Про важливість калієвих каналів уперше дізналися, приблизно, п'ятдесят років тому, коли Ходжкін і Хакслі відкрили, що іони калію роблять внесок у струм, який збуджує аксон гігантського кальмара. Проте, дослідження в цій сфері були утруднені відсутністю селективних, високоафінних лігандів для калієвих каналів. З виникненням методів рекомбінантних ДНК і методів фіксації потенціалу окремої клітини й повного клітинного потенціалу повільні темпи робіт у цій сфері помітно пришвидшилися. Так, були клоновані калієві канали, що продемонстрували функціональні, фармакологічні і тканерозподільні характеристики. Такі клоновані калієві канали можуть використовуватися як мішені у випробуваннях з визначення сполук, придатних для застосування в лікуванні різноманітних хворих станів. Як виявилось, калієві канали являють собою сімейство із найрізноманітніших відомих на сьогоднішній день іонних каналів. Вони керують численними клітинними подіями, як-от м'язовим скороченням, нейроендокринною секрецією, частотою і тривалістю потенціалів дії, електролітичним гомеостазом і мембранним потенціалом покою.

Калієві канали експресуються в еукаріотичних і прокаріотичних клітинах і є елементами контролю електричних і неелектричних клітинних функцій. Калієві канали були класифіковані за їхніми біофізичними і фармакологічними властивостями. Назви підкласам цих каналів були дані відповідно до їхніх амінокислотних послідовностей і функціональних властивостей. Серед них у числі найбільш відомих можна назвати потенціал-залежні, напри-

клад, потенціал-регульовані калієві канали (як-от K_v1 , K_v2 , K_v3 , K_v4). Поділ на підтипи в цих класах відбувався згідно з передбачуваною функцією, фармакологією і розповсюдженням каналів у клітинах і тканинах [Chandy and Gutman, "Voltage-gated potassium channel genes" in Handbook of Receptors and Channels-Ligand and Voltage-gated Ion Channels, ed. R.A. North, 1995; Doupnik et al., Curr. Opin. Neurobiol. 5:268, 1995]. Наприклад, клас K_v1 калієвих каналів поділявся в залежності від молекулярної послідовності каналу на $K_v1.1$, $K_v1.2$, $K_v1.3$, $K_v1.4$, $K_v1.5$, $K_v1.6$ і $K_v1.7$. Функціональні потенціалзалежні K^+ -канали можуть існувати як багатомірні структури, утворені шляхом об'єднання чи то ідентичних, чи то несхожих субодиниць. Це явище вважається відповідальним за широке різноманіття K^+ -каналів. Але склади нативних K^+ -каналів із субодиниць і фізіологічна роль, яку відіграють конкретні канали, у більшості випадків ще залишаються неясними.

Було показано, що мембранна деполяризація шляхом інгібування $K_v1.3$ є ефективним методом запобігання проліферації Т-клітин і тому має застосування в лікуванні багатьох аутоімунних станів. Теоретично припускається, що інгібування K^+ -каналів плазматичної мембрани Т-лімфоцитів людини відіграє певну роль у виявленні імуносупресивних реакцій шляхом регуляції внутрішньоклітинного Ca^{++} -гомеостазу, котрий, як було встановлено, є важливим фактором активації Т-клітин.

Потенціалкерований калієвий канал $K_v1.3$ був знайдений у нейронах, гемоцитах, остеокластах і Т-лімфоцитах. В лабораторіях Chandy і Cahalan була висловлена гіпотеза того, що блокування каналу $K_v1.3$ буде викликати імуносупресивну відповідь [Chandy et al., J. Exp. Med. 160, 369, 1984; Decoursey et al., Nature, 307, 465, 1984]. Але, блокатори K^+ -каналів, що застосовувалися в цих дослідженнях, були неселективними. До досліджень з пептидним маргатороксином (margatoxin), пептидом, знайденим в отруті скорпіона, не існувало специфічного інгібітору каналу $K_v1.3$, потрібного для перевірки цієї гіпотези. Хоча в одній з лабораторій [Price et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86,

10171, 1989] було показано, що харибдотоксин повинен блокувати $K_v1.3$ в людських Т-клітинах, проте після цього виявилось, що харибдотоксин інгібує чотири різні K^+ -канали (а саме канал $K_v1.3$ і три різні K^+ -канали низької провідності, що активуються іонами Ca^{++}) в Т-лімфоцитах людини, що обмежує застосовність цього токсину як зонда в дослідженнях фізіологічної ролі $K_v1.3$ [Leonard et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89, 10094, 1992]. З іншого боку маргратоксин блокує тільки $K_v1.3$ в Т-клітинах і володіє імуносупресивною активністю як в моделях *in vitro*, так і в моделях *in vivo* [Lin et al., J. Exp. Med, 177, 637, 1993]. Але терапевтичне застосування цієї сполуки є обмеженим через її сильну токсичність. Нещодавно було повідомлено про клас сполук, котрі могли б стати цікавою альтернативою вищеописаним лікарським засобам, див., наприклад, Патенти США 5670504; 5631282; 5696156; 5679705 і 5696156. Поряд з певними проблемами описаних раніше лікарських засобів, пов'язаними зі співвідношенням активності/токсичності, ці сполуки мають схильність до великих молекулярних мас й отримуються, звичайно, за допомогою процесів синтезу із природних продуктів, виділення яких є ділом достатньо обтяжливим і трудомістким.

Було показано, що імунорегуляторні відхилення існують при найрізноманітніших аутоімунних і хронічних запальних хворобах, включаючи системний червоний вовчак, хронічний ревматоїдний артрит, цукровий діабет I і II типів, запалення кишечнику, біліарний цироз печінки, увеїт, розсіяний склероз та інші порушення, такі як хвороба Крона, виразковий коліт, бульозний пемфігоїд, саркоїдоз, псоріаз, іхтіоз, офтальмопатія Грейвса й астма.

Хоча патогенез, що лежить в основі кожного з цих станів, може бути цілком різним, загальним для них є поява аутоантитіл й аутореактивних лімфоцитів. Така аутореактивність може викликатися частково втратою гомеостатичної регуляції, при котрій функціонує звичайна імунна система. Подібним чином, після трансплантації кісткового мозку або органа лімфоцити хазяїна розпізнають антигени чужорідної тканини і починають виробляти антитіла, що призводить до відторгнення трансплантату.

Одним із кінцевих результатів аутоімунного процесу або процесу відторгнення є руйнування тканин, викликане запальними клітинами і медіаторами, що ними виділяються. Дія таких протизапальних засобів, як NSAID, полягає переважно у блокуванні дії або секреції цих медіаторів і жодним чином не спрямована на змінювання самого імунологічного підґрунтя захворювання. З іншого боку, такі цитотоксичні агенти, як циклофосфамід, діють таким неспецифічним чином, що припиняються як нормальні, так і аутоімунні реакції. Дійсно, картина, що спостерігалася у пацієнтів, котрі отримували такі неспецифічні імуносупресивні засоби, могла бути результатом з однаковою імовірністю як інфекції, так і аутоімунного захворювання.

Циклоспорин А (CsA), схвалений Управлінням з контролю продуктів і ліків США (US FDA) у 1983 році, на сьогоднішній день є основним лікарським засобом для запобігання відторгненню трансплан-

тованих органів. В 1993 році препарат FK-506 (Prograf) був схвалений US FDA як засіб для запобігання відторгненню трансплантатів печінки. Препарати CsA і FK-506 діють шляхом інгібування імунної системи людини і, таким чином, відвертання мобілізації її широкого арсеналу природних захисних агентів, спрямованої на відторгнення чужорідних білків трансплантату. У 1994 році Управління US FDA схвалило застосування CsA для лікування важких випадків псоріазу, а європейські органи державного регулювання схвалили його застосування для лікування дифузного нейродерміту. Проте хоча CsA і FK-506 являють собою ефективні засоби боротьби з відторгненням трансплантатів, відомо, що вони викликають ряд небажаних побічних ефектів, включаючи нефротоксичність, нейротоксичність і шлунково-кишковий дискомфорт. Таким чином, незадоволеною залишається потреба у створенні селективного імуносупресора, позбавленого цих побічних ефектів. Інгібітори функції калієвих каналів можуть стати рішенням цієї проблеми.

Миготлива аритмія (AF: atrial fibrillation) і тріпотіння передсердь є найбільш поширеними видами серцевої аритмії в клінічній практиці і, очевидно, ще більше поширюються з віком. Останнім часом AF уражає щорічно більше 1 мільйона американців, що складає більше 5% госпіталізованих із серцево-судинними захворюваннями і супроводжується більш ніж 80000 приступами щорічно у Сполучених Штатах. Хоча AF рідко призводить до летальних наслідків, вона значною мірою є хвороботворним чинником і може призводити до таких ускладнень, як поява застійної серцевої недостатності або тромбоемболії. Вироблювані на сьогоднішній день антиаритмічні лікарські засоби I і III класів знижують відсоток рецидивів AF, але мають обмежене застосування через їхні численні потенційно шкідливі побічні ефекти, включаючи шлуночкову проаритмію. Внаслідок того, що сучасне лікування не є адекватним і дає побічні ефекти, очевидно є потреба в нових терапевтичних підходах.

Антиаритмічні засоби III класу являють собою лікарські речовини, що викликають селективну пролонгацію тривалості потенціалу дії без помітного ослаблення серцевої діяльності. Наявні ліки цього класу кількісно обмежені. Було показано, наприклад, що такі сполуки, як соталол і аміодарон, володіють цікавими властивостями лікарських речовин III класу [Singh B.N., Vaughan Williams E.M. "A Third Class of Anti-Arrhythmic Action: Effects On Atrial And Ventricular Intracellular Potentials And Other Pharmacological Actions On Cardiac Muscle, of MJ 1999 and AH 3747" Br. J. Pharmacol 1970; 39:675-689. Singh B.M., Vaughan Williams E.M., "The Effect of Amiodarone, A New Anti-Anginal Drug, On Cardiac Muscle", Br J. Pharmacol 1970, 39:657-667], але ці речовини не є селективними агентами III класу. Соталол здатний також давати ефекти II класу, які можуть викликати пригнічення серцевої діяльності і є протипоказаними деяким чутливим пацієнтам. Аміодарон також не є селективним антиаритмічним агентом III класу, оскільки він дає численні електрофізіологічні ефекти і є дуже обмеженим у застосуванні через свої побічні дії

[Nademanee, K. "The Amiodarone Odessey". J. Am. Coll. Cardiol. 1992; 20:1063-1065]. Припускається, що лікарські речовини цього класу повинні ефективно запобігати мерехтінню шлуночків. Селективні агенти III класу, за їх визначенням, не розглядаються як такі, що є здатними викликати міокардіальну депресію або аритмію внаслідок інгібування провідності потенціалу дії, як це спостерігається в антиаритмічних агентів I класу.

Агенти III класу підвищують стійкість міокарда за рахунок збільшення тривалості потенціалу серцевої діяльності. Теоретично пролонгації потенціалу серцевої діяльності можна досягти, підвищуючи струми, спрямовані усередину (тобто струми іонів Na^+ або Ca^{++} , далі I_{Na} і I_{Ca} , відповідно), або знижуючи реполяризуючі калієві (K^+) струми, спрямовані назовні. K^+ -струм (I_{K}) затриманого випрямляча є головним спрямованим назовні струмом, залученим у загальний процес реполяризації на ділянці плато потенціалу дії, тоді як перехідний K^+ -струм назовні (I_{to}) і K^+ -струм випрямляча усередину (I_{Ki}) відповідають за швидкі фази початку і кінця процесу реполяризації відповідно. Електрофізіологічні дослідження клітин показали, що I_{K} складається з двох фармакологічно і кінетично різних підтипів K^+ -струму, а саме I_{Kr} (швидко активуючого і дезактивуючого струму) і I_{Ks} (повільно активуючого і дезактивуючого струму) [Sanguinetti and Jurkiewicz, Two Components Of Cardiac Delayed Rectifier K^+ Current: Differential Sensitivity To Block By Class III Antiarrhythmic Agents, J Gen Physiol 1990, 96:195-215]. Антиаритмічні агенти III класу, котрі сьогодні перебувають у стадії вивчення, включаючи d-соталол, дофетилід (UK-68798), альмокалант (H234/09), E-4031 і метансульфонамід-N-[1'-6-ціано-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафталеніл)-3,4-дигідро-4-гідроксипіро[2H-1-бензопіран-2,4'-піперидин]-6-іл]моноклорид, переважно, якщо не виключно, блокують I_{Kr} . Хоча аміодарон є блокатром I_{Ks} [Balser J.R., Bennett, P.B., Hondeghem, L.M. and Roden, D.M. "Suppression Of Time-Dependent Outward Current In Guinea Pig Ventricular Myocytes: Actions Of Quinidine And Amiodarone. Circ Res. 1991, 69:519-529], він також блокує I_{Na} і I_{Ca} , діє на функцію щитовидної залози, поводить себе як неспецифічний адренергічний блокатор і діє як інгібітор фермента фосфоліпази [Nademanee, K. "The Amiodarone Odessey". J. Am. Coll. Cardiol. 1992; 20:1063-1065]. Отже, цей процес лікування аритмії є сумнівним. Більшість відомих засобів III класу, що сьогодні розробляються, переважно блокують I_{Kr} .

Було показано, що зворотне збудження (циркуляція збудження) є добре помітним механізмом, що лежить в основі суправентрикулярної аритмії у людини. Зворотне збудження потребує критичного балансу між малою швидкістю провідності і достатньо короткими періодами стійкості для того, щоб дозволити на ініціювання і підтримання одночасного співіснування численних контурів циркуляції збудження і, таким чином, підтримання AF. Підвищення стійкості міокарда шляхом збільшення тривалості потенціалу дії (APD: action potential duration) відвертає і/або припиняє зворотну аритмію. Більшість селективних антиаритмічних засобів III класу, що сьогодні розробляються, такі як d-

соталол і дофетилід, переважно, якщо не виключно, блокують I_{Kr} , швидко активуючий компонент I_{K} , виявлений як у передсерді, так і в шлуночку серця людини.

Оскільки ці блокатори I_{Kr} підвищують APD і стійкість як у передсерді, так і в шлуночку, не впливаючи на саму провідність, теоретично вони є потенційно корисними засобами лікування аритмії, подібної AF. Але недоліком цих засобів є те, що при їх застосуванні спостерігається підвищений ризик проаритмії при повільному серцевому ритмі. Наприклад, при застосуванні цих сполук спостерігалось тріпотіння-мерехтіння (шлуночків серця) [Roden, D.M. "Current Status of Class III Antiarrhythmic Drug Therapy", Am J. Cardiol, 1993; 72:44B-49B]. Цей надмірно збільшений ефект при повільному серцевому ритмі отримав назву "зворотної частотної залежності" і є відмінним від частотно-незалежного і частотно-залежного ефектів [Hondeghem, L.M. "Development of Class III Antiarrhythmic Agents". J. Cardiovasc. Cardiol. 20 (Suppl.2): S17-S22].

Повільно активуючий компонент затриманого випрямляча (I_{Ks}) здатний подолати деякі обмеження I_{Kr} блокаторів, пов'язані зі шлуночковою екстрасистолією. Проте, внаслідок повільної кінетики активації роль I_{Ks} в реполяризації передсердя може бути обмеженою через відносно короткий період APD у шлуночку. У відповідності з цим, хоча блокатори I_{Ks} можуть давати певну перевагу у випадку шлуночкової екстрасистолії, їхня здатність впливати на SVT визнається мінімальною.

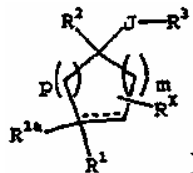
Вважається, що надшвидко активуючий K^+ -струм затриманого випрямляча (I_{Kur}) являє собою нативний аналог клонованого калієвого каналу, відомого під позначенням $\text{Kv}1.5$, і хоча в людини він є наявним у передсерді, в шлуночку він є відсутнім. Крім того, вважається, що через велику швидкість активації й обмежену, повільну інактивацію струм I_{Kur} робить значний внесок у реполяризацію в людському передсерді. Таким чином, певний специфічний блокатор струму I_{Kur} , тобто сполука, що блокує $\text{Kv}1.5$, зміг би подолати недолік інших сполук пролонгацією стійкості за рахунок затримання реполяризації в людському передсерді, не викликаючи затримки реполяризації в шлуночку, котра належить до числа основних факторів породження аритмії після деполяризації і набутого тривалого QT-синдрому, що спостерігається при лікуванні сучасними лікарськими препаратами III класу.

Надшвидко активуючий K^+ -струм I_{Kur} затриманого випрямляча, відомий також як підтримуваний струм I_{Sus} або I_{so} назовні, був ідентифікований в інтактних міоцитах шлуночка людини і виказував властивості і кінетику, ідентичні властивостям і кінетиці, котрі спостерігаються в клоні людського K^+ -канала ($\text{hKv}1.5$, HK2), коли він є виділений із людського серця і стабільно експресований в людських клітинних лініях (HEK-293) [Wang et al., 1993, Circ Res 73:1061-1076; Fedida et al., 1993, Circ Res 73:210-216; Snyders et al., 1993, J Gen Physiol 101:513-543], а первісно клонований із мозку щура [Swanson et al., 10, Neuron 4:929-939]. Хоча в даний час у продаж випускаються різноманітні засоби проти аритмії, все ж, такі засоби, котрі б воло-

діли достатньою ефективністю й, разом з тим, мали б високу межу безпеки, ще не відомі. Наприклад, антиаритмічні засоби I класу за класифікаційною схемою В. Уільямса (Vaughan Williams) ["Classification Of Antiarrhythmic Drugs: In: Cardiac Arrhythmias, edited by: E. Sandoe, E. Flensted-Jensen, K. Olesen; Sweden, Astra, Sodertalje, pp. 449-472, 1981], які викликають селективне інгібування максимальної швидкості підйому потенціалу дії (I_{max}), є неадекватними запобіганню фібриляції шлуночків. Крім того, вони є проблемними з погляду безпеки, а саме викликають пригнічення скорочувальної здатності міокарда і мають тенденцію викликати аритмію внаслідок інгібування імпульсної провідності. Блокатори бета-адреноцепторів і кальцієві антагоністи, котрі належать до II класу і IV класу, відповідно, мають той недолік, що їхня дія обмежується певним типом аритмії і вони мають протипоказання, зумовлені їхньою властивістю пригнічувати серцеву діяльність у деяких хворих на серцево-судинні розлади. Проте, їхня безпека є вищою, ніж у протиаритмічних засобів I класу.

У світлі вищевикладеного даним винаходом пропонуються циклоалкільні сполуки, що визнача-

ються наведеною нижче формулою I, включаючи їх енантіомери, діастереомери і солі, що можуть застосовуватися як інгібітори функції калієвих каналів (зокрема, як інгібітори підсмейства K_v1 потенціалзалежних K^+ -каналів, а точніше, інгібіторів $K_v1,5$, котрі були зв'язані з надшвидко активуючим K^+ -струмом I_{Kur} затриманого випрямляча) для лікування таких розладів, як аритмія і I_{Kur} -асоційовані порушення:

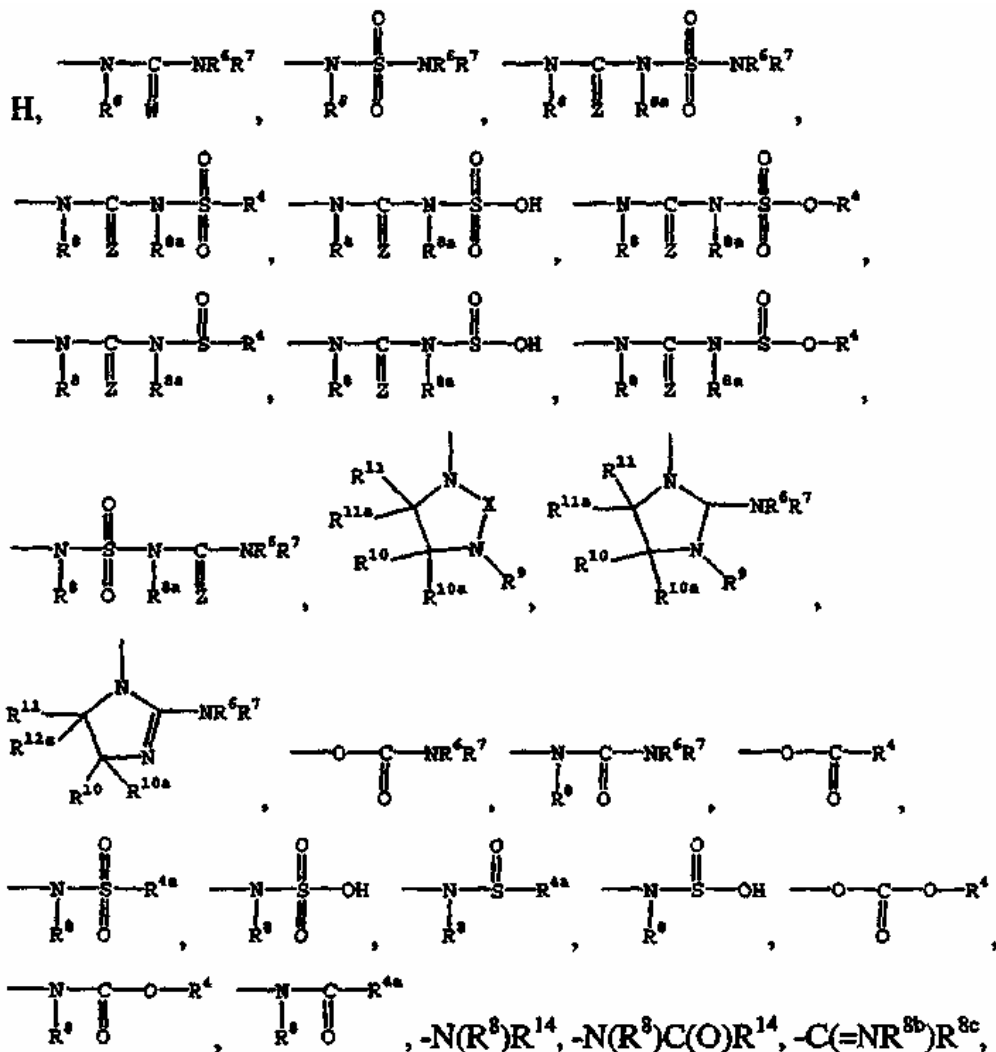


де

штрихова лінія відображає необов'язковий подвійний зв'язок, за умови, що в разі наявності подвійного зв'язку компонент R^{1a} є відсутнім;

m і p , незалежно, приймають значення 0, 1, 2 або 3;

R^1 являє собою



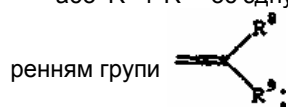
$-\text{SO}_2\text{R}^{8c}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CCl}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{8c}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{8c}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^{8c}$, $-\text{NR}^{6}\text{R}^7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{6}\text{R}^7$, $-\text{N}_3$, неонов'язково заміщений арил, неонов'язково заміщений гетероарил, неонов'язково заміщений гетероцикло, гало, перфторалкіл, ціано, нітро, гідрокси, неонов'язково заміщений алкокси, неонов'язково заміщений арилокси, неонов'язково заміщений гетероарилокси, неонов'язково заміщений алкіл, неонов'язково заміщений алкеніл або неонов'язково заміщений алкініл;

R^{1a} являє собою H або R^x ;

або R^1 і R^{1a} разом утворюють оксо;

або R^1 і R^{1a} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють неонов'язково заміщену спіросконденсовану гетероциклічну групу;

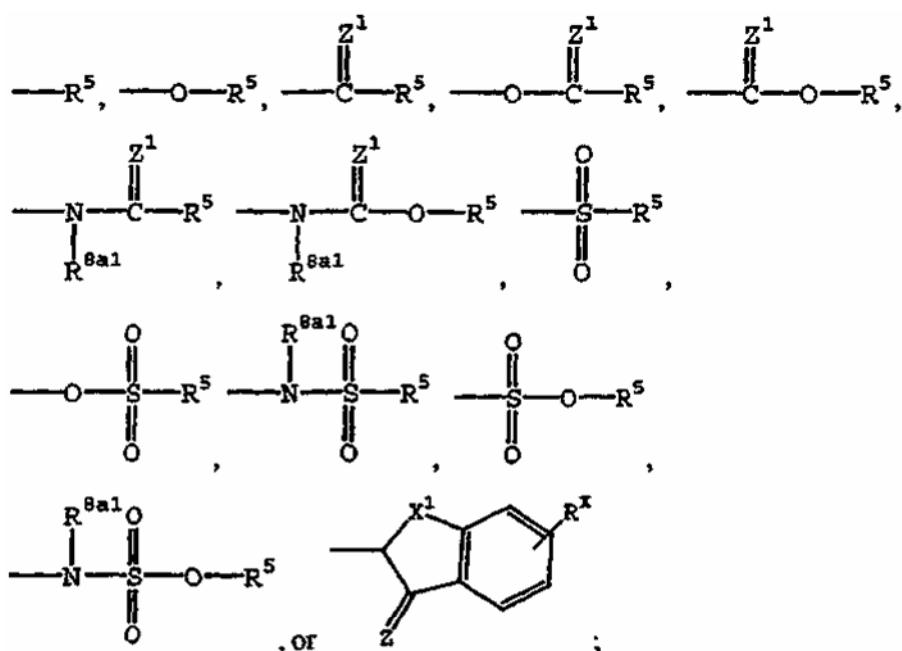
або R^1 і R^{1a} об'єднуються між собою з утво-



R^2 являє собою гетероарил, (гетероарил)алкіл, арил, (арил)алкіл, гетероцикло, (гетероцикло)алкіл, алкіл, алкеніл або циклоалкіл, причому будь-який серед них у разі потреби може бути незалежно заміщений однією чи більше такими групами T^1 , T^2 або T^3 ;

J являє собою зв'язок, C_{1-4} алкілен, в разі потреби, незалежно заміщений однією чи більше такими групами T^{1a} , T^{2a} або T^{3a} , або C_{1-4} алкенілен, в разі потреби, незалежно заміщений однією чи більше такими групами T^{1a} , T^{2a} або T^{3a} ;

R^3 являє собою



R^4 являє собою алкіл, галоалкіл, алкеніл, циклоалкіл, гетероцикло, арил або гетероарил, серед яких будь-який у разі потреби може бути незалежно заміщений однією чи більше такими групами T^{1b} , T^{2b} або T^{3b} ;

R^{4a} являє собою R^4 або OR^4 ;

R^5 являє собою $-\text{NR}^{6a}\text{R}^{7a}$ або гетероарил, (гетероарил)алкіл, арил, (арил)алкіл, алкіл, циклоалкіл, (циклоалкіл)алкіл, гетероцикло, (гетероцикло)алкіл, алкіл, алкеніл або алкініл, серед яких будь-який у разі потреби може бути незалежно заміщений однією чи більше такими групами T^{1c} , T^{2c} або T^{3c} ;

R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^{8a1} , R^{8a2} , R^{8a3} , R^{8a4} , R^{8a5} і R^9 являють собою незалежно H , алкіл, гідрокси, алкокси, арилокси, гетероциклоокси, гетероарилокси, (гідроксі)алкіл, (алкокси)алкіл, (арилокси)алкіл, (гетероциклооксі)алкіл, (гетероарилокси)алкіл, (ціано)алкіл, (алкеніл)алкіл, (алкініл)алкіл, циклоалкіл, (циклоалкіл)алкіл, арил, (арил)алкіл, гетероарил, (гетероарил)алкіл, гетероцикло, (гетероцикло)алкіл, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ або $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, серед яких будь-який у

разі потреби може бути незалежно заміщений однією чи більше такими групами T^{1d} , T^{2d} або T^{3d} ;

або R^6 і R^7 , або R^{6a} і R^{7a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати насичений або ненасичений 4-8-членний цикл (чи циклоалкіл, чи гетероцикло), в разі потреби, незалежно заміщений однією чи більше такими групами T^{1d} , T^{2d} або T^{3d} ;

або один з R^6 чи R^7 може сполучатися з одним з R^8 , R^{8a} або R^9 з утворенням насиченого або ненасиченого 5-8-членного циклу (чи циклоалкілу, чи гетероцикло), в разі потреби, незалежно заміщеного однією чи більше такими групами T^{1d} , T^{2d} або T^{3d} ;

або один з R^{6a} чи R^{7a} може сполучатися з R^{8a1} з утворенням насиченого або ненасиченого 5-8-членного циклу (чи циклоалкілу, чи гетероцикло), в разі потреби, незалежно заміщеного однією чи більше такими групами T^{1d} , T^{2d} або T^{3d} ;

R^{8b} являє собою незалежно H , алкіл, арил, ціано, нітро, ацил або $-\text{SO}_2$ (алкіл);

R^{8c} являє собою незалежно H , алкіл, циклоалкіл, алкеніл, алкініл, арил, арилалкіл, циклогетероалкіл, гетероарил, аміно або алкокси;

R^{8d} являє собою R^4 , COR^4 , CO_2R^4 , SO_2R^4 , $CONR^6R^7$ або $SO_2-NR^6R^7$;

R^{10} , R^{10a} , R^{11} і R^{11a} являють собою незалежно H, алкіл, арил, (арил)алкіл, алкокси, (алкокси)алкіл, гало, гідрокси, (гідрокси)алкіл, аміно, амідно, гетероарил, (гетероарил)алкіл, гетероцикло, (гетероцикло)алкіл, сульфонамідно, циклоалкіл, (циклоалкіл)алкіл або ціано, серед яких будь-який у разі потреби може бути незалежно заміщений на доступних атомах (у відповідності з валентністю) однією чи більше такими групами T^{1e} , T^{2e} або T^{3e} ;

або R^{10} і R^{10a} , або R^{11} і R^{11a} можуть разом утворювати оксогрупу;

або R^{10a} може об'єднуватися з R^{11a} з утворенням зв'язку;

або R^{10} може об'єднуватися з R^9 з утворенням насиченого або ненасиченого циклу;

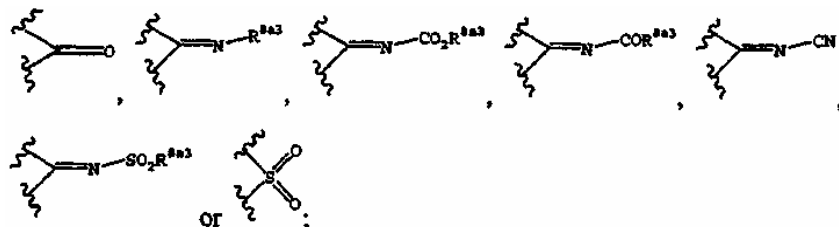
R^{12} і R^{13} являють собою незалежно H, алкіл, гідрокси, алкокси, арилокси, гетероциклоокси, ге-

тероарилокси, (гідрокси)алкіл, (алкокси)алкіл, (арилокси)алкіл, (гетероциклоокси)алкіл, (гетероарилокси)алкіл, циклоалкіл, (циклоалкіл)алкіл, арил, (арил)алкіл, гетероарил, (гетероарил)алкіл, гетероцикло або (гетероцикло)алкіл, серед яких будь-який у разі потреби може бути незалежно заміщений однією чи більше такими групами T^{1f} , T^{2f} або T^{3f} ;

або R^{12} і R^{13} разом з атомом азоту, з котрим вони зв'язані, можуть утворювати насичений або ненасичений цикл (чи циклоалкіл, чи гетероцикло), котрий у разі потреби може бути незалежно заміщений однією чи більше такими групами T^{1f} , T^{2f} або T^{3f} ;

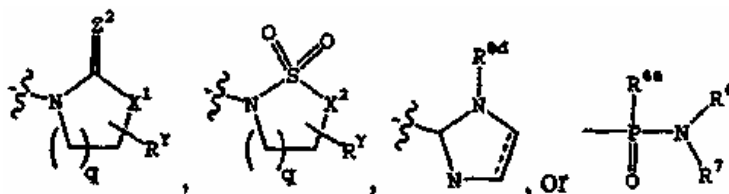
W являє собою $=NR^{8a2}$, $=N-CO_2R^{8a2}$, $=N-COR^{8a2}$, $=N-CN$ або $=N-SO_2R^{8a2}$;

X являє собою



Z , Z^1 і Z^2 являють собою незалежно $=O$, $=S$, $=NR^{8a4}$ або $=N-CN$;

R^{14} являє собою незалежно



де q приймає значення 1, 2 або 3;

R^Y являє собою необов'язковий оксозамісник, зв'язаний з будь-яким доступним атомом вуглецю в циклі;

X^1 являє собою O, S, NR^{8a5} або CH_2 ; і

X^2 являє собою NR^{8a5} або CH_2 ;

R^X являє собою один або більше необов'язкових замісників, зв'язаних з будь-яким доступним атомом вуглецю в циклі, незалежно вибраних серед T^{1g} , T^{2g} або T^{3g} .

T^{1-1g} , T^{2-2g} і T^{3-3g} кожний являє собою незалежно

(1) водень або T^6 , де T^6 являє собою

(i) алкіл, (гідрокси)алкіл, (алкокси)алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, (циклоалкіл)алкіл, циклоалкеніл, (циклоалкеніл)алкіл, арил, (арил)алкіл, гетероцикло, (гетероцикло)алкіл, гетероарил, або (гетероарил)алкіл;

(ii) група (i), котра сама є заміщеною однією чи більше однаковими або різними групами (i); або

(iii) група (i) або (ii), котра незалежно є заміщеною однією чи більше (краще 1-3) такими групами з (2) по (13) визначення для T^{1-1g} , T^{2-2g} і T^{3-3g} ;

(2) $-OH$ або $-OT^6$;

(3) $-SH$ або $-ST^6$;

(4) $-C(O)_tH$, $-C(O)_tT^6$ або $-O-C(O)_tT^6$, де t приймає значення 1 або 2;

(5) $-SO_3H$, $-S(O)_tT^6$ або $S(O)_tN(T^9)T^6$;

(6) гало,

(7) ціано,

(8) нітро,

(9) $-T^4-NT^7T^8$;

(10) $-T^4-N(T^9)-T^5-NT^7T^8$;

(11) $-T^4-N(T^{10})-T^5-T^6$;

(12) $-T^4-N(T^{10})-T^5-H$;

(13) оксо,

T^4 і T^5 кожний являє собою незалежно

(1) одинарний зв'язок,

(2) $-T^{11}-S(O)_t-T^{12}-$;

(3) $-T^{11}-C(O)-T^{12}-$;

(4) $-T^{11}-C(S)-T^{12}-$;

(5) $-T^{11}-O-T^{12}-$;

(6) $-T^{11}-S-T^{12}-$;

(7) $-T^{11}-O-C(O)-T^{12}-$;

(8) $-T^{11}-C(O)-O-T^{12}-$;

(9) $-T^{11}-C(=NT^{9a})-T^{12}-$, або

(10) $-T^{11}-C(O)-C(O)-T^{12}-$;

T^7 , T^8 , T^9 , T^{9a} і T^{10}

(1) кожний являє собою незалежно водень або групу за визначенням для T^6 , або

(2) T^7 і T^8 можуть разом являти собою алкілен або алкенілен, заповнюючи 3-8-членний насичений або ненасичений цикл разом з атомами, з котрими вони зв'язані, причому цей цикл є незаміщений або заміщений однією чи більше групами, переліченими у визначенні для T^{1-1g} , T^{2-2g} , T^{3-3g} , або

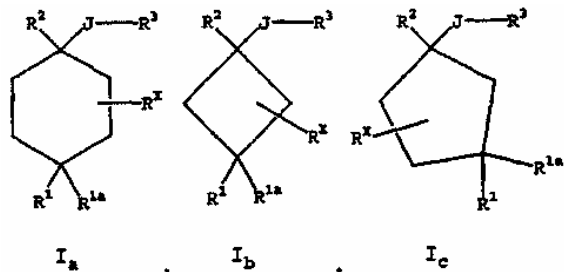
(3) T^7 або T^8 разом з T^9 можуть являти собою алкілен або алкенілен, що доповнює 3-8-членний насичений або ненасичений цикл разом з атомами азоту, з котрими вони зв'язані, причому цей цикл є незаміщений або заміщений однією чи більше групами, переліченими у визначенні для T^{1-1g} , T^{2-2g} , T^{3-3g} , або

(4) T^7 і T^8 або T^9 і T^{10} , разом з атомом азоту, з котрим вони зв'язані, можуть утворювати групу $-N=CT^{13}T^{14}$, де T^{13} і T^{14} кожний являє собою незалежний Н або групу за визначенням для T^6 ; і T^{11} і T^{12} кожний являє собою незалежно

- (1) одинарний зв'язок,
- (2) алкілен,
- (3) алкенілен, або
- (4) алкінілен.

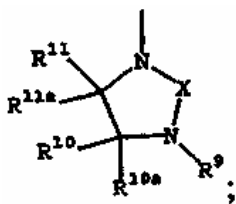
Даним винаходом пропонуються нові процеси профілактики і лікування аритмії і асоційованих з I_{kur} розладів шляхом застосування однієї чи більше сполук за формулою I, їх енантіомерів, діастереомерів або фармацевтично прийнятних солей. Зокрема, даним винаходом пропонується новий процес вибіркової профілактики і лікування суправентрикулярної екстрасистолії.

Кращими сполуками, описуваними формулою I, є сполуки згідно з формулами Ia, Ib і Ic.



До числа кращих сполук, що охоплюються формулою I, належать сполуки та їх солі, в котрих значення одного або більше символів, а в кращому випадку всі значення R^1 , R^{1a} , R^2 , J і R^3 вибирають серед таких варіантів:

R^1 являє собою водень, гідрокси, $-NR^6R^7$, $-O-C(O)-NR^6R^7$, $-O-C(O)-R^4$, $-N(R^8)-SO_2-NR^6R^7$, $-N(R^8)-C(Z)-N(R^{8a})-SO_2-R^4$, $-N(R^8)-C(Z)-N(R^{8a})-SO_2-OH$, $-SO_2R^{8c}$, $-N(R^8)-C(W)-NR^6R^7$ або групу



R^{1a} являє собою Н, або R^{1a} і R^1 об'єднуються між собою з утворенням оксо або необов'язково

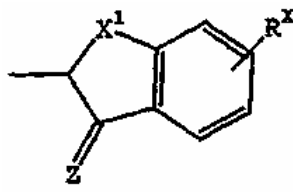
заміщеної спіросконденсованої гетероциклічної групи;

R^2 являє собою необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений арил (у кращому випадку феніл або нафтил), необов'язково заміщений (арил)алкіл (у кращому випадку бензил) або необов'язково заміщений гетероарил (у кращому випадку тієніл, бензотієніл, піридиніл або ізоксазоліл);

J являє собою зв'язок, необов'язково заміщений C_{1-4} алкілен (у кращому випадку метилен) або необов'язково заміщений C_{1-4} алкенілен (у кращому випадку етенілен);

R^3 являє собою $-R^5$, $-OR^5$, $-C(Z^1)-R^5$, $-C(Z^1)-O-R^5$, $-O-C(Z^1)-R^5$, $-N(R^{8a1})-C(Z^1)-R^5$, $-N(R^{8a1})-C(Z^1)-O-R^5$ або $-N(R^{8a1})-SO_2-R^5$;

R^5 являє собою необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений (арил)алкіл, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений (гетероарил)алкіл, необов'язково заміщений гетероцикло, необов'язково заміщений (гетероцикло)алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений (циклоалкіл)алкіл, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, $-NR^{6a}R^{7a}$ або групу



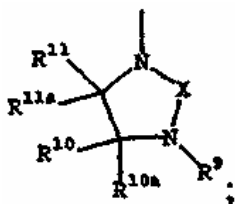
R^6 , R^{6a} , R^7 і R^{7a} являють собою незалежно Н, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений гетероцикло, необов'язково заміщений (арил)алкіл, необов'язково заміщений (гетероарил)алкіл, необов'язково заміщений (гетероцикло)алкіл, необов'язково заміщений алкіл або COR^{12} ;

або R^6 і R^7 , або R^{6a} і R^{7a} разом з атомом азоту, з котрим вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщений насичений або ненасичений 5-8-членний цикл; і

R^4 , R^8 , R^{8a1} , R^{8c} , R^9 , R^{10} , R^{10a} , R^{11} , R^{11a} , R^X , X , X^1 , Z^1 і W є такими, як визначено вище.

До числа більш кращих сполук, що охоплюються формулою I, належать сполуки та їх солі, в котрих значення одного або більше символів, а в кращому випадку всі значення R^1 , R^{1a} , R^2 , J і R^3 вибирають серед таких варіантів:

R^1 являє собою водень, гідрокси, $-O-C(O)-NR^6R^7$, $-O-C(O)-R^4$, $-N(R^8)-SO_2-NR^6R^7$, $-SO_2R^{8c}$, $-N(R^8)-C(W)-NR^6R^7$, $-N(R^8)-C(Z)-N(R^{8a})-SO_2-R^4$, $-N(R^8)-C(Z)-N(R^{8a})-SO_2-OH$ або групу



R^{1a} являє собою H;

R^2 являє собою феніл, нафтил, тієніл, бензотієніл, алкіл або алкеніл, серед котрих будь-який може бути необов'язково заміщений згідно з визначеним вище;

J являє собою зв'язок, метилен або етилен;

R^3 являє собою $-R^5$, $-C(Z^1)-R^5$, $-O-C(Z^1)-R^5$ або $-N(R^{8a1})-C(Z^1)-R^5$;

R^5 являє собою необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений арил або $-NR^{6a}R^{7a}$;

R^6 , R^{6a} , R^7 і R^{7a} являють собою незалежно H, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений гетероцикло, необов'язково заміщений (арил)алкіл, необов'язково заміщений (гетероарил)алкіл, необов'язково заміщений (гетероцикло)алкіл, необов'язково заміщений алкіл або COR^{12} ;

або R^6 і R^7 , або R^{6a} і R^{7a} разом з атомом азоту, з котрим вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщений насичений або ненасичений 5-8-членний цикл; i

R^8 , R^8 , R^{8a1} , R^{8c} , R^9 , R^{10} , R^{10a} , R^{11} , R^{11a} , X, Z^1 і W є такими, як визначено вище.

До числа найкращих сполук, що охоплюються формулою I, належать сполуки та їх солі, в котрих значення одного або більше символів, а в кращому випадку всі значення R^1 , R^{1a} , R^2 , J і R^3 вибирають серед таких варіантів:

R^1 являє собою

(a) водень або гідрокси;

(b) $-O-C(O)-NR^6R^7$, $-N(R^8)-SO_2-NR^6R^7$ або $-N(R^8)-C(W)-NR^6R^7$, де

R^6 і R^7 являють собою незалежно (i) H, або

(ii) алкіл, циклоалкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероарил, гетероцикло, алкокси, (арил)алкіл, (циклоалкіл)алкіл, (гетероарил)алкіл, (гетероцикло)алкіл, (алкокси)алкіл або $NR^{12}R^{13}$, серед котрих будь-який, в разі потреби, незалежно може бути заміщений одним або більше замісниками, вибраними із сукупності, членами якої є: OH, SH, OT^6 , ST^6 , $C(O)_tT^6$, NT^7T^8 , ціано, гало, оксо, алкіл, галоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикло, (OH)алкіл, (SH)алкіл, (OT^6) алкіл, (ST^6) алкіл, $(C(O)_tT^6)$ алкіл, (NT^7T^8) алкіл, (ціано)алкіл, (арил)алкіл, (гетероарил)алкіл або (гетероцикло)алкіл,

або R^6 і R^7 разом утворюють гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене одним або більше замісниками, вибраними із сукупності, членами якої є: OH, SH, OT^6 , ST^6 , $C(O)_tT^6$, NT^7T^8 , ціано, гало, оксо, алкіл, галоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикло, (OH)алкіл, (3H)алкіл, (OT^6) алкіл, (ST^6) алкіл, $(C(O)_tT^6)$ алкіл, (NT^7T^8) алкіл, (ціано)алкіл, (арил)алкіл, (гетероарил)алкіл або (гетероцикло)алкіл; i R^8 являє собою

(i) H; або

(ii) алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикло, (циклоалкіл)алкіл, (арил)алкіл, (гетероарил)алкіл або (гетероцикло)алкіл, серед котрих будь-який, в разі потреби, незалежно може бути заміщений одним або більше замісниками, вибраними із сукупності, членами якої є: OH, SH, OT^6 , ST^6 , $C(O)_tT^6$, NT^7T^8 , ціано, гало, оксо, алкіл, галоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикло, (OH)алкіл, (SH)алкіл, (OT^6) алкіл, (ST^6) алкіл, $(C(O)_tT^6)$ алкіл, (NT^7T^8) алкіл, (ціано)алкіл, (арил)алкіл, (гетероарил)алкіл або (гетероцикло)алкіл,

(c) $-O-C(O)-R^4$, $-N(R^8)-C(Z)-N(R^{8a})-SO_2-R^4$ або $-N(R^8)-C(Z)-N(R^{8a})-SO_2-OH$

де

R^4 являє собою

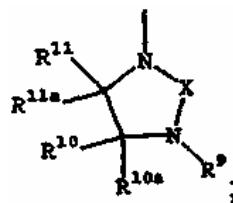
(i) H, або

(ii) алкіл, циклоалкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероарил, гетероцикло, алкокси, (арил)алкіл, (циклоалкіл)алкіл, (гетероарил)алкіл, (гетероцикло)алкіл, (алкокси)алкіл або $NR^{12}R^{13}$, серед котрих будь-який, в разі потреби, незалежно може бути заміщений одним або більше замісниками, вибраними із сукупності, членами якої є: OH, SH, OT^6 , ST^6 , $C(O)_tT^6$, NT^7T^8 , ціано, гало, оксо, алкіл, галоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикло, (OH)алкіл, (SH)алкіл, (OT^6) алкіл, (ST^6) алкіл, $(C(O)_tT^6)$ алкіл, (NT^7T^8) алкіл, (ціано)алкіл, (арил)алкіл, (гетероарил)алкіл або (гетероцикло)алкіл; i

R^8 і R^{8a} являють собою незалежно (i) H; або

(ii) алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикло, (циклоалкіл)алкіл, (арил)алкіл, (гетероарил)алкіл або (гетероцикло)алкіл, серед котрих будь-який, в разі потреби, незалежно може бути заміщений одним або більше замісниками, вибраними із сукупності, членами якої є: OH, SH, OT^6 , ST^6 , $C(O)_tT^6$, NT^7T^8 , ціано, гало, оксо, алкіл, галоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикло, (OH)алкіл, (SH)алкіл, (OT^6) алкіл, (ST^6) алкіл, $(C(O)_tT^6)$ алкіл, (NT^7T^8) алкіл, (ціано)алкіл, (арил)алкіл, (гетероарил)алкіл або (гетероцикло)алкіл; або

(d) або групу



R^{1a} являє собою H;

R^2 являє собою феніл, (феніл)алкіл, нафтил, тієніл, бензотієніл, алкіл або алкеніл, серед котрих будь-який необов'язково, може бути заміщений одним або більше замісниками, вибраними із сукупності, членами якої є: OH, SH, OT^6 , ST^6 , $C(O)_tT^6$, NT^7T^8 , ціано, гало, оксо, алкіл, галоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикло, (OH)алкіл, (SH)алкіл, (OT^6) алкіл, (ST^6) алкіл, $(C(O)_tT^6)$ алкіл, (NT^7T^8) алкіл, (ціано)алкіл, (арил)алкіл, (гетероарил)алкіл або (гетероцикло)алкіл;

J являє собою зв'язок, метилен або етилен;

R^3 являє собою

(a) $-R^5$, або де R^5 являє собою гетероарил, гетероцикло або $-NR^{6a}R^{7a}$, серед котрих будь-який, в разі потреби, незалежно може бути заміщений

одним або більше замісниками, вибраними із сукупності, членами якої є: OH, SH, OT⁶, ST⁶, C(O)_iT⁶, NT⁷T⁸, ціано, гало, оксо, алкіл, галоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикло, (OH)алкіл, (SH)алкіл, (OT⁶)алкіл, (ST⁶)алкіл, (C(O)_iT⁶)алкіл, (NT⁷T⁸)алкіл, (ціано)алкіл, (арил)алкіл, (гетероарил)алкіл або (гетероцикло)алкіл;

(b) -C(Z¹)-R⁵ або -O-C(Z¹)-R⁵, де

R⁵ являє собою арил, (арил)алкіл, гетероарил, (гетероарил)алкіл або -NR^{6a}R^{7a}; i

R^{6a} і R^{7a} являють собою незалежно (i) H; або

(ii) алкіл, циклоалкіл, арил, (арил)алкіл, гетероарил, (гетероарил)алкіл, гетероцикло або (гетероцикло)алкіл, серед котрих будь-який, в разі потреби, незалежно може бути заміщений одним або більше замісниками, вибраними із сукупності, членами якої є: OH, SH, OT⁶, ST⁶, C(O)_iT⁶, NT⁷T⁸, ціано, гало, оксо, алкіл, галоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикло, (OH)алкіл, (SH)алкіл, (OT⁶)алкіл, (ST⁶)алкіл, (C(O)_iT⁶)алкіл, (NT⁷T⁸)алкіл, (ціано)алкіл, (арил)алкіл, (гетероарил)алкіл або (гетероцикло)алкіл;

або

(c) -N(R^{8a1})-C(Z¹)-R⁵ або -N(R^{8a1})-SO₂-R⁵, де

R⁵ являє собою арил, (арил)алкіл, гетероарил, (гетероарил)алкіл, гетероцикло, (гетероцикло)алкіл, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, (алкокси)алкіл або (циклоалкокси)алкіл, серед котрих будь-який, в разі потреби, незалежно може бути заміщений одним або більше замісниками, вибраними із сукупності, членами якої є: OH, SH, OT⁶, ST⁶, C(O)_iT⁶, NT⁷T⁸, ціано, гало, оксо, алкіл, галоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикло, (OH)алкіл, (SH)алкіл, (OT⁶)алкіл, (ST⁶)алкіл, (C(O)_iT⁶)алкіл, (NT⁷T⁸)алкіл, (ціано)алкіл, (арил)алкіл, (гетероарил)алкіл або (гетероцикло)алкіл; i R^{8a1} являє собою

(i) H; або

(ii) алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикло, (циклоалкіл)алкіл, (арил)алкіл, (гетероарил)алкіл або (гетероцикло)алкіл, серед котрих будь-який, в разі потреби, незалежно у разі потреби може бути незалежно заміщений одним або більше замісниками, вибраними із сукупності, членами якої є: OH, SH, OT⁶, ST⁶, C(O)_iT⁶, NT⁷T⁸, ціано, гало, оксо, алкіл, галоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикло, (OH)алкіл, (SH)алкіл, (OT⁶)алкіл, (ST⁶)алкіл, (C(O)_iT⁶)алкіл, (NT⁷T⁸)алкіл, (ціано)алкіл, (арил)алкіл, (гетероарил)алкіл або (гетероцикло)алкіл;

R⁵ являє собою, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений арил або -NR^{6a}R^{7a};

R⁶, R^{6a}, R⁷ і R^{7a} являють собою незалежно H, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений гетероцикло, необов'язково заміщений (арил)алкіл, необов'язково заміщений (гетероарил)алкіл, необов'язково заміщений (гетероцикло)алкіл, необов'язково заміщений алкіл або COR¹²;

або R⁶ і R⁷, або R^{6a} і R^{7a} разом з атомом азоту, з котрим вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщений насичений або ненасичений 5-8-членний цикл; i

R⁴, R⁸, R^{8a1}, R^{8c}, R⁹, R¹⁰, R^{10a}, R¹¹, R^{11a}, X, Z¹ і W є такими, як визначено вище.

Нижче дані визначення термінів, використовуваних у даному описі. Початкове визначення, дане тут для групи або терміна, якщо не зазначено іншого, застосовується до даної групи або даного терміна на протязі всього опису самостійно або як частина іншої групи.

Термінами "алк" або "алкіл" позначаються лінійні і розгалужені вуглеводневі групи, що містять 1-12 атомів вуглецю, у кращому варіанті 1-8 атомів вуглецю, тобто такі як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, пентил, гексил, гептил, октил і т.д. При цьому найкращими є, як правило, нижчі алкільні групи, тобто алкільні групи, що складаються із 1-6 атомів вуглецю. Терміном "заміщений алкіл" позначаються алкільні групи, заміщені однією чи більше групами, переліченими у визначенні T¹⁻¹⁹, T²⁻²⁹ і T³⁻³⁹, і в кращому варіанті вибраними серед ціано, гало, оксо, гідрокси, -OT⁶, -C(O)_iT⁶, -OC(O)_iT⁶, -T⁴-NT⁷T⁸, -T⁴-N(T⁹)-T⁵-T⁶, -S(O)_iT⁶ і -S(O)_iN(T⁹)T⁶.

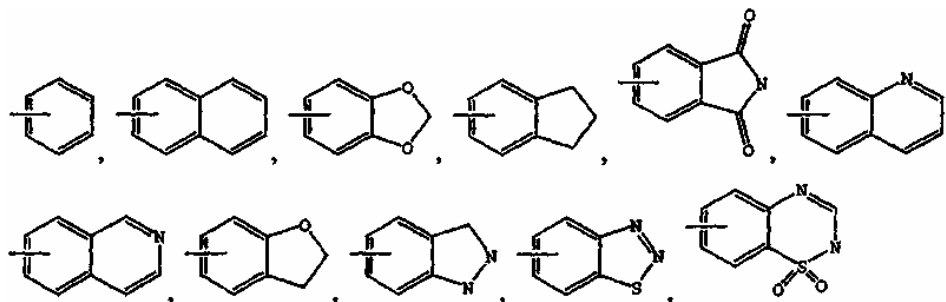
Терміном "алкеніл" позначаються лінійні та розгалужені вуглеводневі групи, що містять 2-12 атомів вуглецю, в кращому випадку 2-4 атоми вуглецю і, принаймні, один подвійний вуглець-вуглецевий зв'язок (цис- чи транс-), тобто такі як етеніл. Терміном "заміщений алкеніл" позначаються алкенільні групи, заміщені однією чи більше групами, переліченими у визначенні T¹⁻¹⁹, T²⁻²⁹ і T³⁻³⁹, і в кращому варіанті вибраними серед ціано, гало, оксо, гідрокси, -OT⁶, -C(O)_iT⁶, -OC(O)_iT⁶, -T⁴-NT⁷T⁸, -T⁴-N(T⁹)-T⁵-T⁶, -S(O)_iT⁶ і -S(O)_iN(T⁹)T⁶.

Терміном "алкініл" позначаються лінійні та розгалужені вуглеводневі групи, що містять 2-12 атомів вуглецю, краще 2-4 атоми вуглецю, і, принаймні, один потрійний вуглець-вуглецевий зв'язок, тобто такі, як етиніл. Терміном "заміщений алкініл" позначаються алкінільні групи, заміщені однією чи більше групами, переліченими у визначенні T¹⁻¹⁹, T²⁻²⁹ і T³⁻³⁹, і в кращому варіанті вибраними серед ціано, гало, оксо, гідрокси, -OT⁶, -C(O)_iT⁶, -OC(O)_iT⁶, -T⁴-NT⁷T⁸, -T⁴-N(T⁹)-T⁵-T⁶, -S(O)_iT⁶ або -S(O)_iN(T⁹)T⁶.

Терміном "алкілен" позначається прямоланцюговий місток із 1-4 атомів вуглецю, з'єднаний простими зв'язками (наприклад, -(CH₂)_x, де x приймає значення від 1 до 5), який може бути заміщений однією чи більше групами, переліченими у визначенні T¹⁻¹⁹, T²⁻²⁹ і T³⁻³⁹, і в кращому випадку вибраними серед ціано, гало, оксо, гідрокси, -OT⁶, -C(O)_iT⁶, -OC(O)_iT⁶, -T⁴-NT⁷T⁸, -T⁴-N(T⁹)-T⁵-T⁶, -S(O)_iT⁶ і -S(O)_iN(T⁹)T⁶.

Терміном "алкенілен" позначається прямоланцюговий місток із 2-5 атомів вуглецю, що має один або два подвійні зв'язки, з'єднаний простими зв'язками (наприклад, -(CH₂)_x, де x приймає значення від 1 до 5) і може бути заміщений однією чи більше групами, переліченими у визначенні T¹⁻¹⁹, T²⁻²⁹ і T³⁻³⁹, і в кращому випадку вибраними серед ціано, гало, оксо, гідрокси, -OT⁶, -C(O)_iT⁶, -OC(O)_iT⁶, -T⁴-NT⁷T⁸, -T⁴-N(T⁹)-T⁵-T⁶, -S(O)_iT⁶ або -S(O)_iN(T⁹)T⁶. Алкеніленовими групами є, наприклад, -CH=CH-, -CH₂-CH=CH-, -CH₂-CH=CH-CH₂-, -C(CH₃)₂CH=CH- і -CH(C₂H₅)-CH=CH-.

Терміном "алкнілен" позначається прямоланцюговий місток із 2-5 атомів вуглецю, котрий містить один потрібний зв'язок, з'єднаний простими зв'язками і може бути заміщений однією чи більше групами, переліченими у визначенні T^{1-1g} , T^{2-2g} і T^{3-3g} , і в кращому випадку вибраними серед ціано, гало, оксо, гідрокси, $-OT^6$, $-C(O)_iT^6$, $-OC(O)T^6$, $-T^4-NT^7T^8$, $-T^4-N(T^9)-T^5-T^6$, $-S(O)_iT^6$ або $-S(O)_iN(T^9)T^6$. Алкніленовими групами є, наприклад:



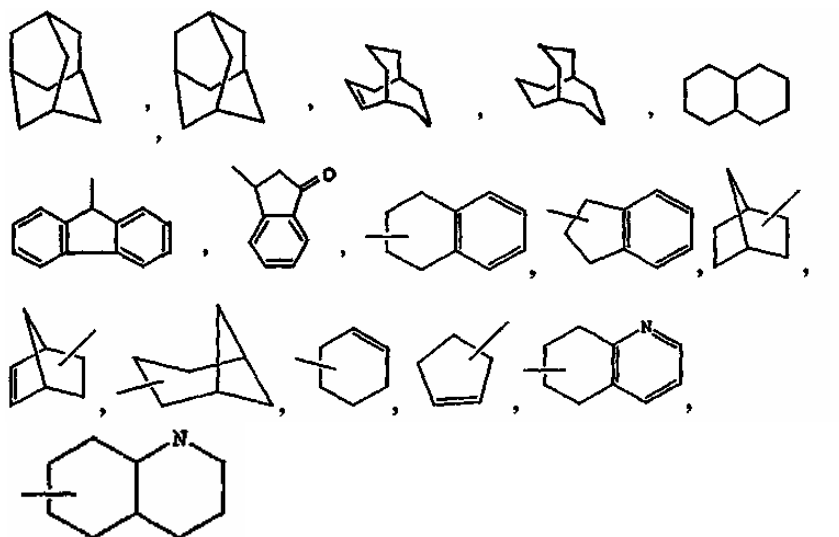
тощо.

Терміном "заміщений арил" позначаються арильні групи, заміщені однією чи більше групами, переліченими у визначенні T^{1-1g} , T^{2-2g} і T^{3-3g} , і в кращому випадку вибраними серед ціано, гало, оксо, гідрокси, $-OT^6$, $-C(O)_iT^6$, $-OC(O)T^6$, $-T^4-NT^7T^8$, $-T^4-N(T^9)-T^5-T^6$, $-S(O)_iT^6$ або $-S(O)_iN(T^9)T^6$.

Терміном "циклоалкіл" позначаються насичені або частково ненасичені (що містять 1 або 2 подвійні зв'язки) циклічні вуглеводневі групи, що міс-

$-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-CH(CH_3)-C\equiv C-$ і $-C\equiv C-CH(C_2H_5)CH_2-$.

Термінами "ар" або "арил" позначаються ароматичні гомоциклічні (тобто вуглеводневі) моно-, бі- або трициклічні групи, у кращому випадку 6-14-членні, такі як феніл, нафтил і біфеніл, а також такі кільця, сконденсовані з циклоалкілним, циклоалкенільним, гетероциклічним або гетероарильним кільцем. Як приклади їх можна назвати:



і т.п. Терміном "заміщений алкіл" позначаються циклоалкільні групи, заміщені однією чи більше групами, переліченими у визначенні T^{1-1g} , T^{2-2g} і T^{3-3g} , і в кращому випадку вибраними серед ціано, гало, оксо, гідрокси, $-OT^6$, $-C(O)_iT^6$, $-OC(O)T^6$, $-T^4-NT^7T^8$, $-T^4-N(T^9)-T^5-T^6$, $-S(O)_iT^6$ або $-S(O)_iN(T^9)T^6$.

Термінами "галоген" і "гало" позначаються фтор, хлор, бром і йод.

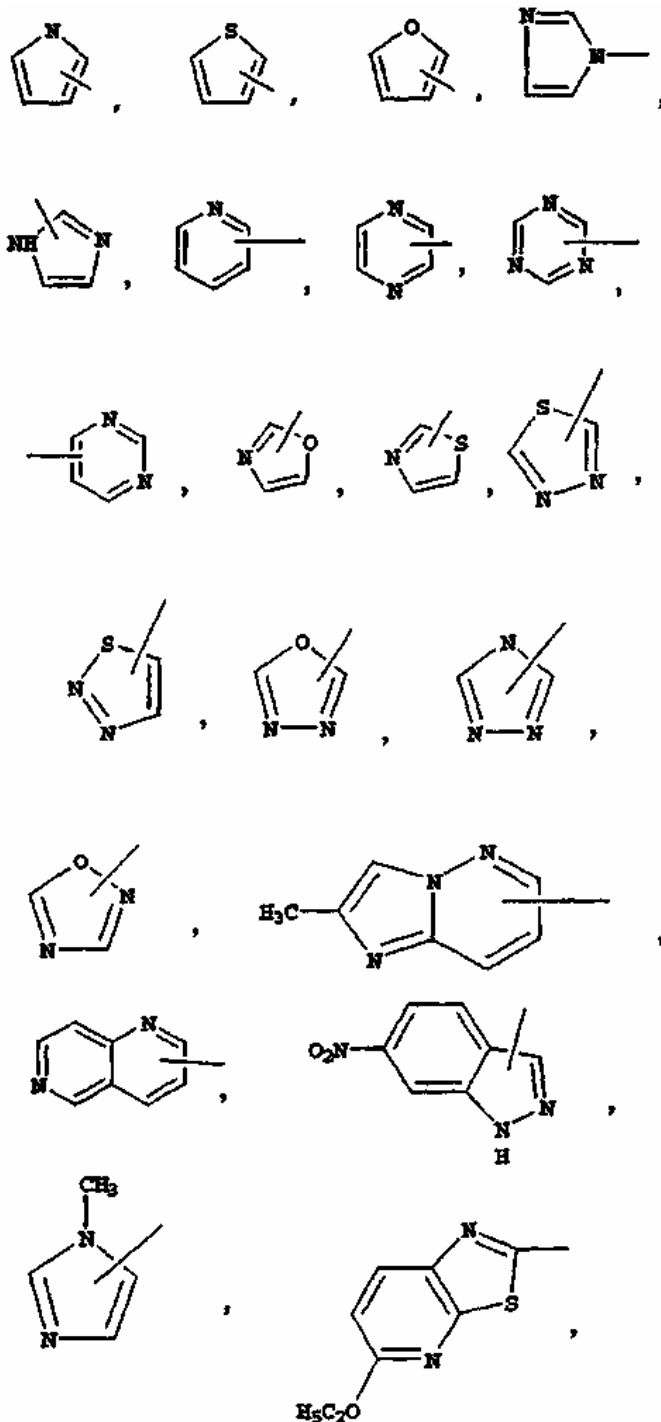
Термінами "гетероцикл", "гетероциклічний", "гетероциклічна група" або "гетероцикло" позначаються повністю насичені, частково ненасичені і ненасичені циклічні групи (наприклад, 3-13-членні

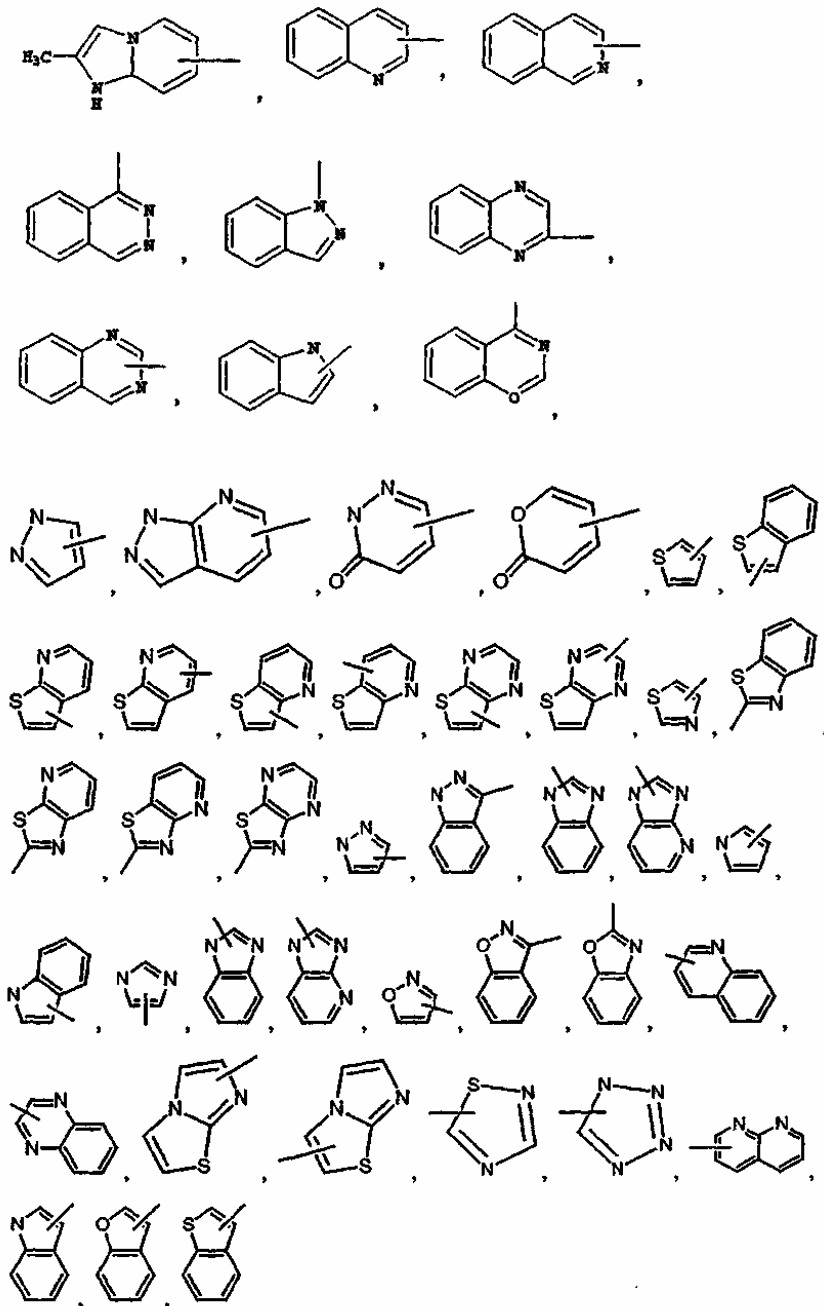
1-3 кільця, включаючи моноциклоалкільні, біциклоалкільні і трициклоалкільні, що містять в цілому 3-20 атомів вуглецю, що утворюють кільця, краще 3-7 атомів вуглецю, що утворюють кільце, і які можуть бути сконденсовані з 1 або з 2 ароматичними або гетероциклічними кільцями, до числа яких належать циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклодецил, циклододецил, циклогексеніл,

моноциклічні, 7-17-членні біциклічні або 10-20-членні трициклічні системи, що в кращому випадку містять 3-10 атомів у кільці), котрі містять, принаймні, один гетероатом, принаймні, в одному вуглецевому кільці. Кожне кільце гетероциклічної групи, що містить гетероатом, може містити 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибрані серед атомів азоту, атомів кисню і/або атомів сірки, де атоми азоту і сірки, необов'язково, можуть бути окиснені, а гетероатоми азоту, необов'язково, можуть бути заміщеними або кватернізованими. Гетероциклічна група може бути приєднана до будь-якого гетероатому або

атомів. Гетероарильне кільце зв'язане через доступний атом вуглецю або азоту. Такі кільця, сконденсовані з циклоалкільним, арильним, циклогетероалкільним або іншим гетероарильним кільцем, також охоплюються визначенням гетероарилу. Один, два або три доступні атоми вуг-

лецю або азоту в гетероарильному кільці можуть бути, необов'язково, заміщені замісниками, переліченими у визначенні T₁, T₂ і T₃. Крім того, доступний атом азоту або сірки в гетероарильному кільці може бути окислений. До числа гетероарильних кілець належать, наприклад,





тощо.

Групи та їх замісники для одержання стабільних фрагментів і сполук можуть бути вибрані із тексту даного опису.

Сполуки за формулою I утворюють солі, котрі також входять в об'єм даного винаходу. Зрозуміло, що в разі відсутності інших вказівок, посилання на сполуку за формулою I в даному описі передбачає також посилання на її сіль. Терміном "сіль (солі)" в даному описі позначаються кислоти і/або основні солі, утворені з неорганічними і/або органічними кислотами й основами. Крім того, в тих випадках, коли сполука за формулою I містить як основний, так і кислотний фрагмент, можуть утворюватися цвітеріони ("внутрішні солі"), які також охоплюються терміном "сіль (солі)" згідно з даним описом. Кращими є фармацевтично при-

йнятні (тобто нетоксичні, фізіологічно прийнятні) солі, хоча застосовуватися можуть також інші солі, наприклад, на стадіях виділення або очистки в процесі приготування. Солі сполук за формулою I можна одержувати, наприклад, за допомогою реакції сполуки I з певною кількістю, наприклад, еквівалентною кількістю кислоти або основи, в такому середовищі, в котрому сіль випадає в осад, або у водному середовищі з наступною ліофілізацією.

Сполуки за формулою I, котрі містять основну частину, можуть утворювати солі з різноманітними органічними і неорганічними кислотами. Типовими солями приєднання кислот є, наприклад, ацетати (утворені з оцтовою кислотою або тригалогеною оцтовою кислотою, наприклад, з

трифтороцтовою кислотою), адипінати, альгінати, аскорбати, аспартати, бензоати, бензолсульфонати, бісульфати, борати, бутирати, цитрати, камфорати, камфорсульфонати, циклопентанпропіонати, диглюконати, додецилсульфати, етансульфонати, фумарати, глюкогептаноати, гліцерофосфати, гемісульфати, гептаноати, гексаноати, гідрохлориди (утворені із соляною кислотою), гідроброміди (утворені с бромістим воднем), гідройодиди, 2-гідроксіетансульфонати, лактати, малеати (утворені с малеїною кислотою), метансульфонати (утворені с метансульфо кислотою), 2-нафталінсульфонати, нікотинати, нітрати, оксалати, пектинати, персульфати, 3-фенілпропіонати, фосфати, пікрати, півалати, пропіонати, саліцилати, сукцинати, сульфати (утворені із сірчаною кислотою), сульфонати (на зразок згадуваних у даному описі), тартратати, тіоціанати, толуолсульфонати, як-от тозилати, ундеканати і т.п.

Сполуки за формулою I, котрі містять кислу частину, можуть утворювати солі з різноманітними органічними і неорганічними основами. Як приклади основних солей можна назвати солі амонію, солі лужних металів, у тому числі солі натрію, солі літію і солі калію, солі лужноземельних металів, як-от солі кальцію і солі магнію, солі органічних основ (наприклад, органічних амінів), таких як бензатини, дициклогексиламіни, гідрабаміни (що утворюються з N,N-біс(дегідроабіетил)етиленадіамін), N-метил-D-глюкаміни, N-метил-D-глюкаміди, трет-бутиламіни, і солі з амінокислотами, такими як аргінін, лізін і т.п.

Основні азотвмісні групи можуть бути кватернізовані за допомогою таких агентів, як алкіл галогеніди (наприклад, метил-, етил-, пропіл- і бутілхлориди, броміди і йодиди), діалкілсульфати (наприклад, диметил-, діетил-, дибутил- і діамілсульфати), довголанцюгові галогеніди (наприклад, децил-, лаурил-, міристил- і стеарилхлори-

ди, броміди і йодиди), аралкілгалогеніди (наприклад, бензил- і фенетилброміди), та інші.

Винаходом передбачені також проліки і сольвати запропонованих сполук. Використовуваний тут термін "проліки" означає сполуку, яка після введення її пацієнту зазнає хімічне перетворення у метаболічних або хімічних процесах з утворенням сполуки за формулою I або її солі і/або сольвату. Сольватами сполук за формулою I у кращому варіанті є гідрати.

Якщо сполуки за формулою I та їх солі можуть існувати в таутомерній формі, то всі такі таутомерні форми розглядаються як частина даного винаходу.

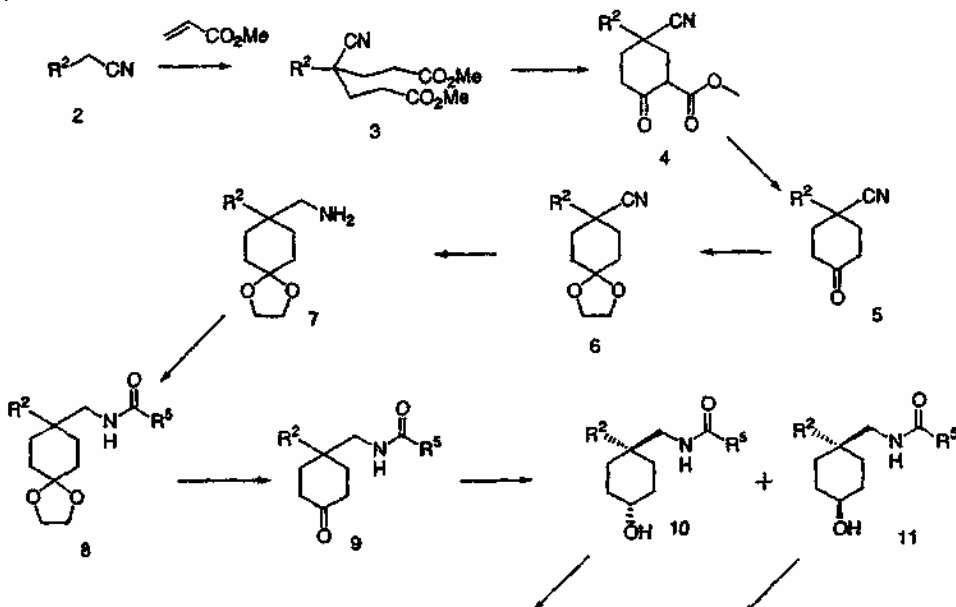
Об'ємом даного винаходу охоплюються всі стереоізомери запропонованих сполук, що можуть існувати завдяки асиметричним атомам вуглецю на різноманітних R- і Z-замісниках, включаючи енантіомерні форми (котрі можуть існувати навіть за відсутності асиметричних атомів вуглецю) і діастереомерні форми. Індивідуальні стереоізомери сполук за даним винаходом можуть, наприклад, практично не містити інших ізомерів або можуть бути змішані, наприклад, як рацемати з усіма іншими, або вибірково з іншими стереоізомерами. Хіральні центри згідно з даним винаходом можуть мати S і R конфігурацію у відповідності з визначенням у рекомендаціях IUPAC 1974 Recommendations.

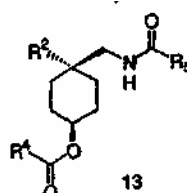
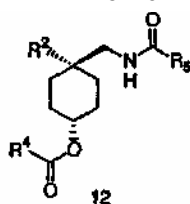
Терміни "включаючи", "такий як", "наприклад" і т.п. стосуються типових варіантів здійснення винаходу і не несуть з собою жодних обмежень його об'єму.

Схеми

Сполуки за формулою I можна одержувати за декілька послідовних стадій, у цілому окреслених нижче. Зокрема, сполуки за формулою I, в котрих R¹ являє собою -OCO-NR⁶R⁷, R² являє собою арил, заміщений арил або гетероарил, а -J-R³ є -CH₂-NH-CO-R⁵, можна одержувати згідно зі Схемою 1.

Схема 1



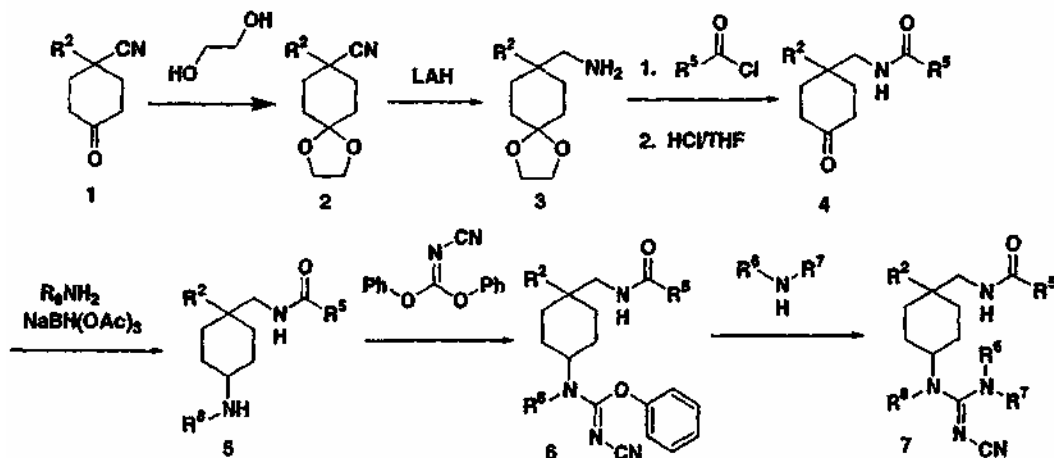


У результаті біс-приєднання до ацетонітрилу 2 за реакцією Майкла і наступної за цим конденсації Дікмана утворюється проміжний циклогексильний β -кетоестер 4. Після декарбоксилювання за методом Кларшо з утворенням кетону, наступного захисту кетону і відновлення нітрилу 6 отримують первинний амін 7. Після цього амін ацилюють, позбавляють захисту, і утворений ке-

тон 9 відновлюють. Цис- і транс-спирти можна розділити і перетворити на кінцеві продукти - естери або карбамати.

Сполуки за формулою I, де R^1 являє собою - $NR^8-C(NCN)-NR^6R^7$, R^2 являє собою арил, заміщений арил або гетероарил, а $-J-R^3$ є $-CH_2-NH-CO-R^5$, можна одержувати згідно зі Схемою 2.

Схема 2

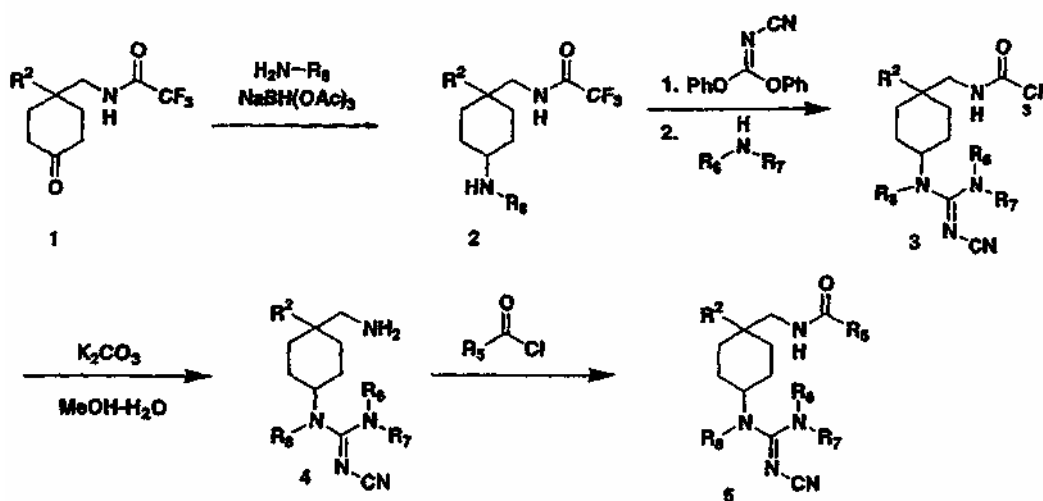


Захист кетонної частини доступної в продажу сполуки 1 і наступне за цим відновлення нітрилу за допомогою LAH дозволяють утворити амін 3. Цей амін ацилюють, і утворений кеталь позбавляють захисту, отримуючи кетон 4. Внаслідок відновного амінування одержують амін 5. Сполуки за формулою 6 можна одержувати шляхом заміщення феноксигрупи дифенілціаносечовини.

В результаті нагріву і витримування сполук 6 і аміну при 60-75°C у спиртових розчинниках одержують сполуку 7.

Іншим чином сполуки за формулою I, де R^1 являє собою - $NR^8-C(NCN)-NR^6R^7$, R^2 являє собою арил, заміщений арил або гетероарил, а $-J-R^3$ є $-CH_2-NH-CO-R^5$, можна одержувати за Схемою 3.

Схема 3

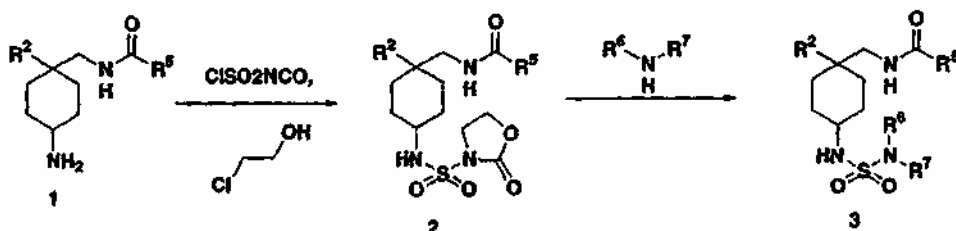


Використовувану в цьому процесі синтезу сполуку 1 легко приготувати із доступних у продажу реагентів за методами, добре відомими фахівцям у даній галузі. Об'єднання заміщених циклогексилгуанідинів, таких як сполука 3, можна здійснювати за допомогою процесу, розглянутого на Схемі 2. Гідроліз захисної TFA-групи в ацилю-

вання аміну 4 дозволяють одержувати сполуки за формулою 5.

Сполуки за формулою I, де R^1 являє собою -NH-SO₂-NR⁶R⁷, R^2 являє собою арил, заміщений арил або гетероарил, а -J-R³ є -CH₂-NH-CO-R⁵, можна одержувати згідно зі Схемою 4.

Схема 4

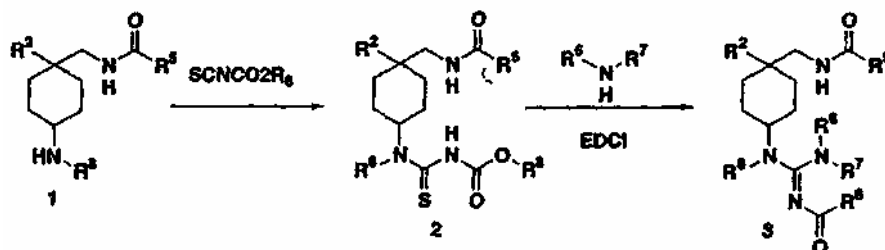


Амін 1 може бути перетворений на відповідний сульфонілоксазолідин згідно з методом, описаним в публікації [Dewyter, G., et al. Tetrahedron, 1996, 52, 14217-14224]. Сполуки за формулою 3 можна одержувати за допомогою реакції заміщення оксазолідину 2 амінами при

температурі 65-75°C у таких спиртах, як етанол і ізопропанол.

Сполуки за формулою I, де R^1 являє собою -NH-C(=NCO₂R⁶)-NR⁶R⁷, R^2 являє собою арил, заміщений арил або гетероарил, а -J-R³ є -CH₂-NH-CO-R⁵, можна одержувати згідно зі Схемою 5.

Схема 5



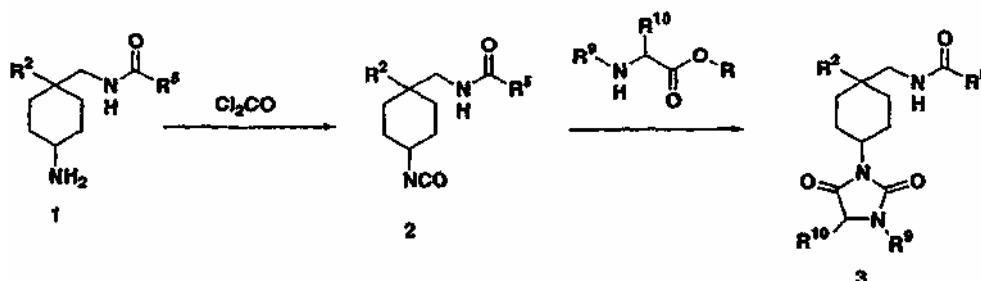
Шляхом обробки аміну 1 ізотіоціаноформіа- том можна приготувати тіосечовину 2, із котрої

одержують сполуки за формулою 3 шляхом конденсації з аміном при наявності EDCI.

Сполуки за формулою I, де R^1 являє собою гідантоїновий гетероцикл, R^2 являє собою арил, заміщений арил або гетероарил, а $-J-R^3$ являє

собою $-\text{CH}_2\text{-NH-CO-R}^5$, можна одержувати згідно зі Схемою 6.

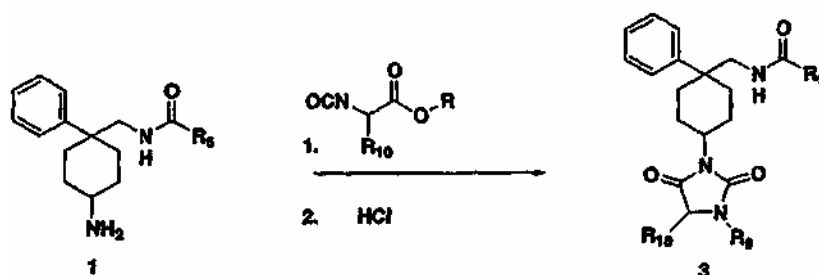
Схема 6



Ізоціанат 2 можна одержувати шляхом обробки аміну фосгеном. Сполуки за формулою 3 можна одержувати шляхом обробки ізоціанату 2 заміщеним аміноестером при температурах 65-75°C у таких спиртах, як етанол або ізопропанол.

Іншим чином сполуки за формулою 3 можна одержувати шляхом обробки аміну 1 заміщеним ізоціанатом у відповідних розчинниках, таких як хлористий метилен або тетрагідрофуран (THF), з наступним замиканням циклу в кислому середовищі за Схемою 7.

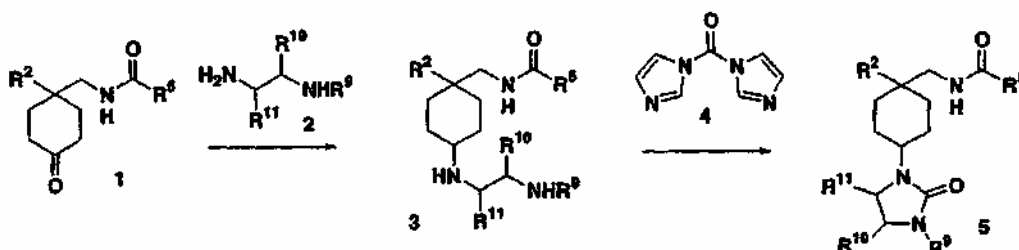
Схема 7



Сполуки за формулою I, де R^1 являє собою імідазолідин-2-он, R^2 являє собою арил, заміще-

ний арил або гетероарил, а $-J-R^3$ є $-\text{CH}_2\text{-NH-CO-R}^5$, можна одержувати згідно зі Схемою 8.

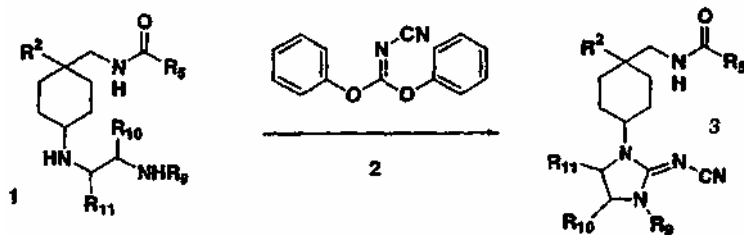
Схема 8



Шляхом відновного амінування кетону 1 заміщеним етилендіаміном 2 можна приготувати циклогексиламін 3. Амін 3 можна перетворити на відповідні циклічні сечовини за формулою 5 шляхом обробки діімідазолу 4 в такому розчиннику, як THF або хлористий метилен.

Сполуки за формулою I, де R^1 являє собою імідазолідин-2-ілідинціанамід, R^2 являє собою арил, заміщений арил або гетероарил, а $-J-R^3$ є $-\text{CH}_2\text{-NH-CO-R}^5$, можна одержувати згідно зі Схемою 9.

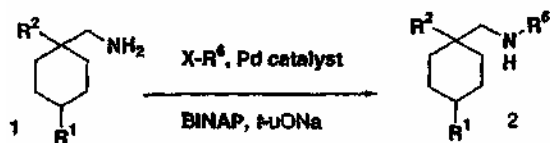
Схема 9



Із тієї ж проміжної сполуки 1, Схема 7, можна одержувати сполуки за формулою 3 шляхом обробки її дифенілціанокarbonідатом 2 при температурі 65-75°C у спирті, такому як етанол або ізопропанол.

Сполуки за формулою I, в котрих $-J-R^3$ являє собою $-\text{CH}_2\text{NH}-R^6$, де R^6 являє собою арил або гетероарил, можна одержувати згідно зі Схемою 10.

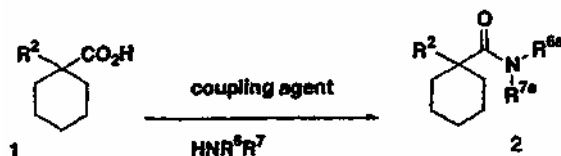
Схема 10



Проміжну сполуку 1 можна приводити у взаємодію із заміщеною арильною або гетероарильною сполукою, де $X \in \text{Cl, Br, I, OTf}$ або інша побічна група, що виводиться із процесу, при наявності паладієвого каталізатора, такого як $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, з утворенням сполуки 2.

Сполуки за формулою I, де $-J-R^3$ являє собою $-\text{CONR}^6R^7$, можна одержувати згідно зі Схемою 11

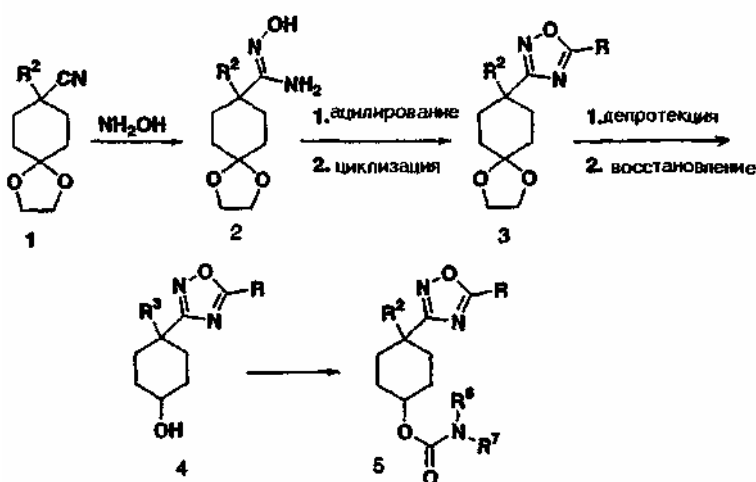
Схема 11



Шляхом реакції карбонової кислоти 1 з аміном HNR^6R^7 при використанні відповідного, відомого в літературі, стандартного процесу сполучання, можна одержувати амід за формулою 2. Особливо підходящим для цього процесом сполучання є активація карбонової кислоти шляхом перетворення її на хлорангідрид або фторангідрид карбонової кислоти в такому розчиннику як хлористий метилен або ацетонітрил, з наступною реакцією з аміном при наявності основи, наприклад, триетиламіну або піридину.

Сполуки за формулою I, де R^1 являє собою $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}^6R^7$, а $-J-R^3$ являє собою гетероцикл, наприклад, оксадіазол, можна одержувати згідно зі Схемою 12.

Схема 12



Нітрил 1 може приводитися у взаємодію з гідроксиламіном в органічному розчиннику, такому як н-пропанол, з утворенням карбоксамідину 2. Карбоксамідин 2 може бути підданий ацилюванню різноманітними карбоновими кислотами, хлорангідридами або фторангідридами карбонових

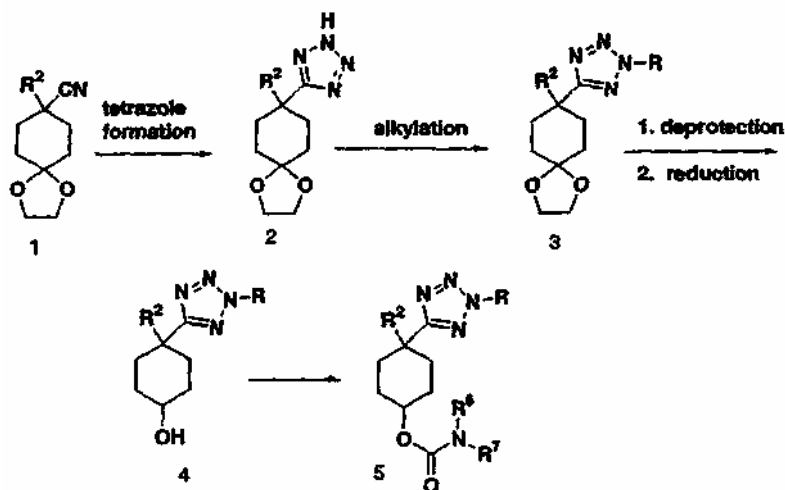
кислот при використанні звичайних процесів сполучання, а проміжні продукти можуть піддаватися циклізації при нагріванні з утворенням 1,2,4-оксадіазолу 3. У результаті видалення захисної кетальної групи 1,2,4-оксадіазолу 3 і наступного за цим відновлення кетону таким відновником як

борогідрид натрію, в органічному розчиннику, таком як тетрагідрофуран, утворюється гідроксилвмісна сполука 4. Гідроксильну сполуку 4 можна перетворити на карбамат 5 спочатку реакцією гідроксильної похідної 3 з 4-нітрофенілхлорформіатом з утворенням проміж-

ного карбонату, котрий після цього реагує з аміном, утворюючи карбамат.

Сполуки за формулою I, де R^1 являє собою $-O-CO-NR^6R^7$, а $-J-R^3$ являє собою гетероцикл, наприклад, тетразол, можна одержувати згідно зі Схемою 13.

Схема 13

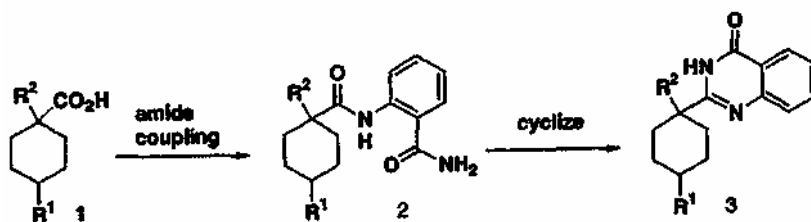


Може бути використана реакція нітрилу с азидом натрію в органічному розчиннику, наприклад, N,N-диметилформаміді при підвищеній температурі з утворенням тетразолу 2. Тетразол 2 можна алкілювати шляхом обробки алкілгалогенідом при наявності основи, такої як карбонат калію, в органічному розчиннику, такому як ацетонітрил. Здійснивши видалення захисної кетальної групи алкільованого тетразолу 3 і наступне за цим відновлення кетону таким відновником, як борогідрид натрію, в органічному розчиннику,

такому як тетрагідрофуран, отримують гідроксилвмісну сполуку 4. Гідроксильна сполука 4 може бути перетворена на карбамат 5 спочатку шляхом реакції гідроксильної похідної з 4-нітрофенілхлорформіатом з утворенням проміжного карбонату, котрий після цього приводять у реакцію з аміном, отримуючи карбамат.

Сполуки за формулою I, де $-J-R^3$ являє собою гетероцикл, наприклад, 3H-хіназолін-4-он, можна одержувати згідно зі Схемою 14.

Схема 14

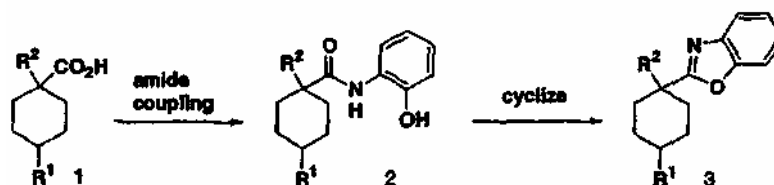


Може використовуватися реакція карбонової кислоти 1 с антраніловою кислотою при використанні підходящого, відомого в літературі, стандартного процесу сполучання, з одержанням аміду 2. Внаслідок циклізації сполуки 2 в основних умовах в органічному розчиннику, такому як етанол, при

підвищеній температурі отримують сполуку за формулою 3.

Сполуки за формулою I, де $-J-R^3$ являє собою гетероцикл, наприклад, бензоксазол, можна одержувати згідно зі Схемою 15.

Схема 15

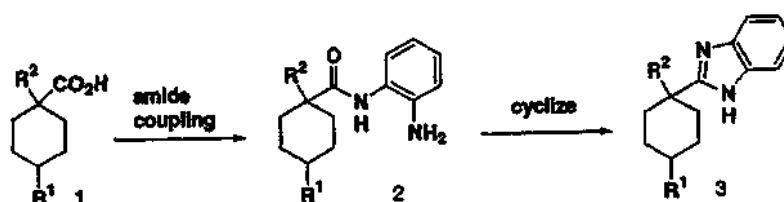


При використанні відомих у літературі стандартних процесів сполучання може бути проведена реакція карбонової кислоти 1 з 2-амінофенолом, продуктом якої є амід 2. Циклізація сполуки 2 в кислих умовах в органічному роз-

чиннику, такому як п-ксиліл, при підвищеній температурі одержують сполуку за формулою 3.

Сполуки за формулою I, де $-J-R^3$ являє собою гетероцикл, наприклад, бензимидазол, можна одержувати згідно зі Схемою 16.

Схема 16

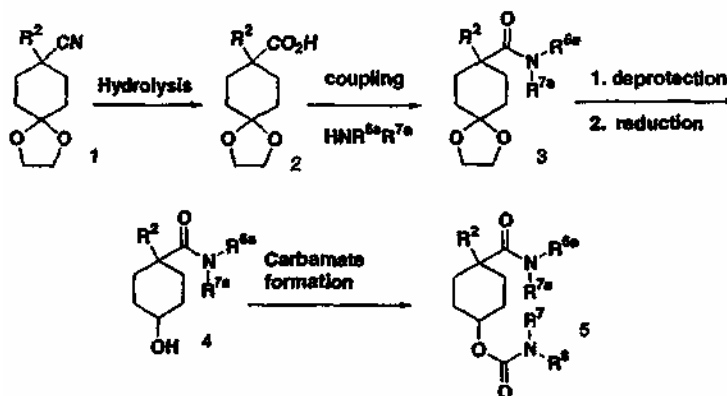


При використанні відомих у літературі стандартних процесів сполучання може бути проведена реакція карбонової кислоти 1 з похідною о-фенілендіаміну продуктом якої є амід 2. Далі, застосовуючи циклізацію сполуки 2 в кислих умовах в органічному розчиннику, такому як оцтова

кислота, при підвищеній температурі одержують сполуку за формулою 3.

Сполуки за формулою I, де $-J-R^3$ являє собою $-\text{CO}-\text{NR}^{6a}\text{R}^{7a}$, а R^1 являє собою $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^7$, можна одержувати згідно зі Схемою 17.

Схема 17

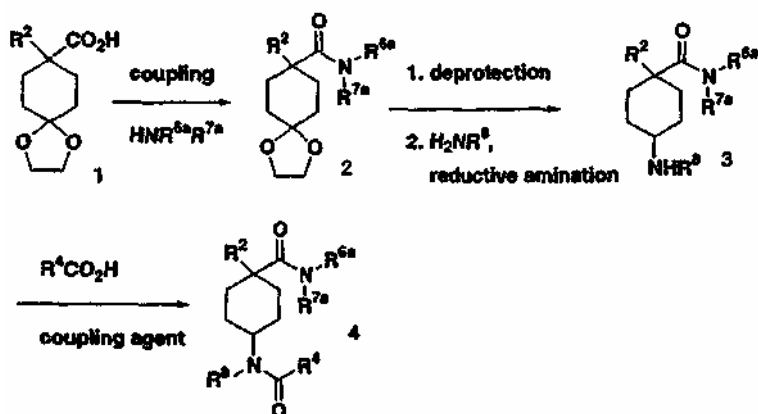


Нітрil 1 можна перетворити на карбонову кислоту 2 шляхом обробки основою, такою як гідроксид натрію, в розчиннику, такому як етиленгліколь, при підвищених температурах. Далі може бути проведена реакція карбонової кислоти 2 з аміном $\text{HNR}^{6a}\text{R}^{7a}$ при використанні відомих у літературі стандартних процесів сполучання з одержанням амиду 3. Після видалення із амиду 3 кетальної захисної групи і наступного за цим відновленням кетону таким відновником, як борогідрид натрію, в органічному розчиннику, такому

як тетрагідрофуран, отримують гідроксилвмісну сполуку 4. Гідроксилвмісну сполуку 4 можна перетворити на карбамат за формулою 5, застосовуючи спочатку реакцію гідроксильної похідної 4 з 4-нітрофенілхлорформіатом з утворенням проміжного продукту, котрий після цього приводять у взаємодію з HNR^6R^7 , одержуючи цільовий карбамат.

Сполуки за формулою I, де $-J-R^3$ являє собою $-\text{CO}-\text{NR}^{6a}\text{R}^{7a}$, а R^1 являє собою $-\text{NR}^8-\text{CO}-\text{R}^4$, можна одержувати згідно зі Схемою 18.

Схема 18

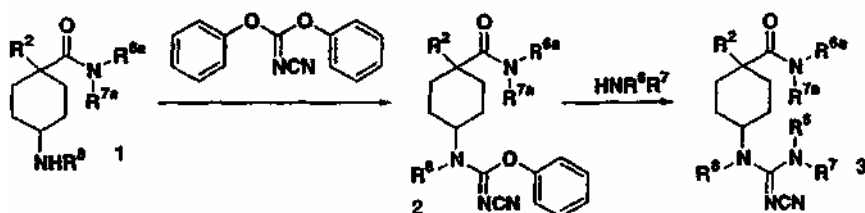


При використанні відомих у літературі стандартних процесів сполучання може бути проведена реакція карбонової кислоти 1 з аміном $\text{HNR}^{6a}\text{R}^{7a}$, з одержанням амиду 2. Після видалення із амиду 2 кетальної захисної групи і наступного за цим відновного амінування кетону спочатку обробкою кетону аміном H_2NR^8 з утворенням проміжного іміну, а потім відновленням іміну відновником, таким як ціаноборогідрид натрію, в

органічному розчиннику, такому як метанол, отримують амін 3. Після приведення аміну 3 у взаємодію з карбоною кислотою $\text{R}^4\text{CO}_2\text{H}$, що можна здійснювати при використанні різноманітних процесів сполучання, одержують сполуку 4.

Сполуки за формулою I, де $-\text{J}-\text{R}^3$ являє собою $-\text{CONR}^{6a}\text{R}^{7a}$, а R^1 являє собою $-\text{NR}^8-\text{C}(\text{NCN})-\text{NR}^{6R^7}$, можна одержувати згідно зі Схемою 19.

Схема 19



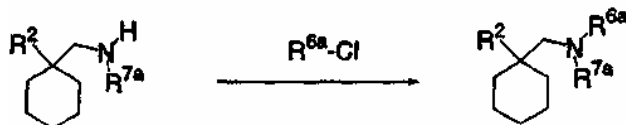
У цьому випадку амін 1 може приводитися в реакцію з дифенілціанокarbonімідатом у розчиннику, такому як ацетонітрил, при підвищеній температурі з утворенням проміжного продукту 2, котрий далі може приводитися у взаємодію з аміном HNR^{6R^7} з утворенням сполуки 3.

Сполуки за формулою I, де $-\text{J}-\text{R}^3$ являє собою (аміно)метильну групу, можна одержувати при використанні процесу, подібного описаному в Прикладі 323 або згідно з наведеними нижче Схемами 20 і 21.

Схема 20



Схема 21



Зі сполук, отримуваних за допомогою описаних вище процесів, можна одержувати також інші сполуки, що охоплюються об'ємом даного винаходу, шляхом перетворення функціональних за-

місників на інші функціональні групи за допомогою звичайних процесів хімічного синтезу, що ілюстровано наведеними нижче прикладами.

Сполуки за формулою 1, котрі містять хіральні центри, можна одержувати в нерацемічній формі за допомогою процесів нерацемічного синтезу або процесів розділення, добре відомих фахівцям у даній галузі. Сполуки, що не є рацемічними, позначені в прикладах як "хіральні".

У прикладах, наведених нижче, де-не-де виникає потреба в захисті реакційноспроможної групи, такої як гідрокси, аміно, тіо або карбокси, якщо наявність її є бажаною в кінцевому продукті, щоб запобігти її небажаній участі в реакціях. Процеси введення і видалення захисних груп добре відомі фахівцям у даній галузі, див., наприклад [Green, T.W. in "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, 1991].

Застосування

Сполуки, що охоплюються об'ємом даного винаходу, інгібують підсімейство K_v1 потенціал-залежних K^+ -каналів і в такій якості можуть застосовуватися в лікуванні і/або профілактиці різноманітних порушень, в тому числі: серцевої аритмії, включаючи суправентрикулярну екстрасистолію, аритмію передсердь, тріпотіння передсердь, миготливу аритмію, ускладнення серцевої ішемії, і як регулятори серцевого ритму; стенокардії, включаючи ослаблення симптомів Принцметала (Prinzmetal), вазоспастичних симптомів і змінних симптомів; шлунково-кишкових розладів, включаючи шлунково-стравохідний рефлюкс, функціональну диспепсію, порушення перистальтики (включаючи запор і діарею) і синдром подразненої товстої кишки; порушень гладких м'язів судин і внутрішніх органів, включаючи астму, хронічну обструктивну хворобу легень, респіраторний дистрес-синдром дорослих, периферійні судинні захворювання (включаючи синдром Шарко), венозну недостатність, імпотенцію, церебральний і коронарний спазм і хворобу Рейно; запальних та імунологічних захворювань, включаючи запалення кишечника, ревматоїдний артрит, відторгнення трансплантату, астму, хронічну обструктивну хворобу легень, фіброзно-кистозну дегенерацію й атеросклероз; порушень клітинної проліферації, включаючи рестеноз і рак (включаючи лейкоз); порушень органів слуху; порушень органів зору, включаючи дегенерацію жовтої плями і катаракти; діабету, включаючи діабетичну ретинопатію, діабетичну нефропатію і діабетичну невропатію; захворювання м'язів, включаючи міотонію і виснаження; периферійної невропатії; когнітивних порушень; мігрені; втрати пам'яті, включаючи хворобу Альцгеймера і деменцію; опосередковану ЦНС моторну дисфункцію, включаючи хворобу Паркінсона й атаксію; епілепсії; та інших порушень, опосередкованих іонними каналами.

Як інгібітори підсімейства K_v1 потенціал-залежних K^+ -каналів сполуки згідно з винаходом можуть застосовуватися для лікування різноманітних порушень, включаючи резистентність органів або тканин при трансплантації, гомологічну хворобу, викликану трансплантацією кісткового мозку, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, тиреоїдит Хасімото, розсіяний склероз, важку псевдопаралітичну міастенію, увеїт при діабеті I типу, ювенільний цукровий діабет і цук-

ровий діабет людей похилого віку, задній увеїт, алергічний енцефаломієліт, гломерулонефрит, інфекційне захворювання, викликане патогенними мікроорганізмами, запальні і гіперпроліферативні шкірні захворювання, псоріаз, дифузний нейродерміт, екзематозний дерматит, себорею екзему, червоний плесканий лишай, пухирчатку, бульозний пемфігоїд, уроджений бульозний епідермоліз, кропивницю, ангіоневричний набряк, васкуліт, еритему, шкірну еозинофілію, системний червоний вовчак, акне, кругову алопецію, кератокон'юнктивіт, весняний кон'юнктивіт, увеїти, зумовлені хворобою Бехчета, кератит, герпетичний кератит, конічну роговицю, епітеліальну дистрофію роговиці, лейкосаркому роговиці, пухирчатку очей, виразковий склерит Морена (Mooren), офтальмопатію Грейвса, синдром Фогта-Коянаги-Харади, саркоїдоз, поліноз, реверсивну обструктивну хворобу дихальних шляхів, бронхіальну астму, алергічну астму, спадкову астму, пилову астму, хронічну або застарілу астму, пізню астму і надчутливість дихальних шляхів, бронхіт, виразку шлунка, ушкодження судин, викликане ішемічною хворобою і тромбозом, ішемічну хворобу кишечника, запальне захворювання кишечника, некротичний ентероколіт, інтестинальні ураження, пов'язані з тепловими опіками і захворюваннями, опосередкованими лейкотрином B_4 , хворобу Коеліаза (Coeliac), протит, еозинофільний гастроентерит, мастоцитоз, хворобу Крона, виразковий коліт, мігрень, риніт, екзему, інтерстиційний нефрит, синдром Гудпастера, гемолітично-уремічний синдром, діабетичну нефропатію, дерматоміозит, синдром Гійєна-Бара, хворобу Мен'єра, поліневрит, моновеврит, радикулопатію, гіпертиреоз, базедову хворобу, справжню еритроцитарну аплазію, апластичну анемію, гіпопластичну анемію, ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, аутоімунну гемолітичну анемію, агранулоцитоз, перніціозну анемію, мегалобластичну анемію, анеритроплазію, остеопороз, саркоїдоз, пневмосклероз, ідіопатичну інтерстиціальну пневмонію, дерматоміозит, лейкодерму звичайну, фотоалергічну чутливість, шкірну Т-клітинну лімфому, артеріосклероз, атеросклероз, синдром запалення дуги аорти, вузликів поліартеріїт, міокардоз, склеродермію, гранульому Вегенера, синдром Сьєгрена, ожиріння, еозинофільний фасцит, ушкодження ясен, періодонт, альвеолярний відросток, речовину зубних кісток, гломерулонефрит, алопецію у чоловіків або сенільну алопецію внаслідок профілактики епіляції або зародження і/або стимулювання зародження і росту волосся, м'язову дистрофію, піодермію і синдром Сезарі, хворобу Адісона, ішемію-реперфузію органів, що виникає при консервації, трансплантації або ішемічній хворобі, ендотоксичний бактеріально-токсичний шок, псевдомембранозний коліт, викликаний прийомом лікарських речовин або радіацією, ішемічну гостру ниркову недостатність, хронічну ниркову недостатність, "токсикоз", викликаний киснем легень або лікарськими речовинами, рак легень, емфізему легень, катаракту, сидероз, пігментозний ретиніт, сенільну пігментацію жовтої плями, рубцювання склоподібного тіла, опік роговиці

лугом, поліформну ексудативну еритему, IgA-бульозний дерматит і дерматит від контакту з цементом, гінгівіт, періодонтит, сепсис, панкреатит, захворювання, викликані забрудненням навколишнього середовища, старіння, онкогенез, метастази при карциномі і гіповаріацію, захворювання, викликане виділенням гістаміну або лейкотрину-С₄, хворобу Бехчета, аутоімунний гепатит, первинний біліарний цироз, склерозуючий холангіт, часткову резекцію печінки, гострий некроз печінки, некроз, викликаний токсином, вірусний гепатит, шок або гіпоксію, гепатит В, гепатит не-А/не-В, цироз, алкогольний цироз, печінкову недостатність, блискавичну печінкову недостатність, пізню печінкову недостатність, "гостру після хронічної" печінкову недостатність, побічні наслідки хіміотерапії, цитомегаловірусну інфекцію, HCMV-інфекцію, СНІД, рак, старече недоумство, травмування і хронічне бактеріальне інфікування.

Сполуки згідно з винаходом є засобами проти аритмії, які можуть застосовуватися у профілактиці і лікуванні (включаючи часткове послаблення і виліковування) аритмії. Як інгібітори K_v1,5 сполуки, що охоплюються об'ємом даного винаходу, є особливо корисними у вибірковій профілактиці і лікуванні суправентрикулярної екстрасистолії, такої як миготлива аритмія, і тріпотіння передсердь. Під "вибірковою профілактикою і лікуванням суправентрикулярної екстрасистолії" тут мається на увазі відвертання і лікування суправентрикулярної екстрасистолії, при якому співвідношення збільшення ефективного рефрактерного періоду передсердь і збільшення ефективного рефрактерного періоду шлуночків є вищим, ніж 1:1. У кращому варіанті це співвідношення є вищим, ніж 4:1, у ще кращому - вищим, ніж 10:1, а в найкращому варіанті збільшення ефективного рефрактерного періоду передсердь досягається без помітного збільшення ефективного рефрактерного періоду шлуночків.

Крім того, сполуки за даним винаходом блокують I_{Kur}, і отже можуть застосовуватися у профілактиці і лікуванні будь-яких станів, пов'язаних зі струмом I_{Kur}. "Стан, пов'язаний зі струмом I_{Kur}" являє собою порушення, яке можна відвернути, частково полегшити або вилікувати, застосовуючи введення блокатора струму I_{Kur}. Відомо, що ген K_v1,5 експресується в тканинах шлунку, в товстій і тонкій кишках, в легеневій артерії і в бета-клітинах підшлункової залози. Таким чином, введення блокатора I_{Kur} може стати ефективним лікуванням порушень, таких як: шлунково-стравохідний рефлекс, функціональна диспепсія, констипація, астма і діабет. Крім того, відомо, що K_v1,5 експресується в аденогіпофізі. Отже введення блокатора I_{Kur} дозволило би стимулювати підвищення гормональної секреції. Крім того, інгібітори I_{Kur} можуть бути корисними при порушеннях проліферації клітин, таких як лейкоз, і при аутоімунних захворюваннях, таких як ревматоїдний артрит і відторгнення трансплантату.

Таким чином, даним винаходом передбачені процеси профілактики або лікування одного і більше зазначених вище порушень; ці процеси включають у себе стадію введення пацієнту, що потребує цього, ефективної кількості, принаймні,

однієї сполуки за формулою I. Разом зі сполуками згідно з даним винаходом можуть застосовуватися також інші терапевтичні засоби, наприклад, описані нижче. У процесах за даним винаходом такий терапевтичний засіб (або засоби) можна вводити перед введенням, водночас із введенням або після введення сполуки (чи сполук) згідно з винаходом.

Даним винаходом охоплюються також фармацевтичні композиції, що містять, принаймні, одну сполуку за формулою I або її сіль, здатні відвернути або лікувати одне або більше із вищеперелічених порушень, в ефективний для цього кількості і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач. Композиції згідно з винаходом можуть містити інші терапевтичні засоби, описані нижче, і можуть готуватися при використанні звичайних твердих або рідких носіїв чи розріджувачів, а також фармацевтичних добавок, що відповідають бажаному процесу застосування (наприклад, ексципієнтів, зв'язуючих, консервантів, стабілізаторів, коригентів смаку і запаху) у відповідності із загальновідомими процесами готування фармацевтичних препаратів.

Сполуки за формулою I можна вводити у будь-який підходящий спосіб, наприклад: перорально, у формі таблеток, капсул, гранул або порошків; під язик; трансбукально; парентерально, наприклад, шляхом підшкірних, внутрішньовенних, внутрішньом'язових або внутрішньогрудних ін'єкцій або інфузій (наприклад, у формі стерильних водних або неводних розчинів чи суспензій для ін'єкцій); інтраназально, наприклад, у формі спрею для інгаляцій; місцево, наприклад, у формі мазі; або ректально, наприклад, у формі супозиторіїв. При цьому введення їх здійснюють одиничними дозами препаратів, що містять нетоксичні фармацевтично прийнятні носії або розріджувачі. Сполуки за даним винаходом можна застосовувати, наприклад, у формі, що відповідає потребам миттєвого або пролонгованого звільнення активної речовини. Миттєве або пролонговане звільнення активної речовини може досягатися за рахунок використання підходящих фармацевтичних композицій, що містять сполуки згідно з винаходом або, у кращому випадку пролонгованого звільнення, - за рахунок використання таких засобів, як підшкірні імпланти або осмотичні насоси. У тих випадках, коли сполуки за формулою I вводяться в цілях профілактики або лікування аритмії, можна застосовувати ті сполуки, котрі сприяють хімічному поверненню нормального синусового ритму, або супроводжувати їх застосування електричною кардіотрансформацією.

Композиції для перорального введення можуть мати форму, наприклад, суспензій, до складу яких входять, наприклад, мікрокристалічна целюлоза для створення об'єму, альгінова кислота або альгінат натрію як суспендувальний агент, метилцелюлоза як засіб підвищення в'язкості, та загальновідомі підсолоджувачі або речовини-коригенти смаку і запаху; таблеток Миттєвої дії, котрі можуть містити, наприклад, мікрокристалічну целюлозу, дикальційфосфат, крохмаль, стеарат магнію і/або лактозу та інші ексципієнти, зв'яз-

зуючі, носії, дезінтегратори, розріджувачі і мастила, добре відомі фахівцям у даній галузі. Сполуки за формулою I можна вводити у ротову порожнину також у способи під язик і через щок. Для цього можуть використовуватися, наприклад, відлиті таблетки, пресовані таблетки або ліофілізовані таблетки. Типові композиції містять запропоновану сполуку або сполуки, приготовані з розріджувачами швидкої дії, такими як маніт, лактоза, сахароза і/або циклодекстрини. До складу таких композицій можуть входити також високомолекулярні ексципієнти, такі як целюлози (авіцел) або поліетиленгліколи (PEG). Такі композиції можуть включати у себе також ексципієнт, що сприяє поглинанню активної речовини через слизову оболонку, наприклад, гідроксипропілцелюлозу (HPC), гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC), натріюкарбоксиметилцелюлозу (SCMC), співполімер малеїнового ангідриду (наприклад, Gantrez) та регулятори виділення активної речовини, такі як поліакриловий співполімер (наприклад, Carborol 934). Крім того, для спрощення процесу приготування препарату і полегшення його вживання можуть додаватися мастила, речовини, що полегшують проковтування, коригенти смаку і запаху, барвники і стабілізатори.

До складів типових композицій для застосування їх як назальних аерозолів або для інгаляцій на базі фізіологічного розчину входять, наприклад, бензиловий спирт або інші підходящі консерванти, промотори поглинання для підвищення біодоступності і/або інші сольобілізатори або диспергатори, добре відомі фахівцям у даній галузі.

До складу типових композицій для парентерального введення у формі розчинів або суспензій для ін'єкцій, входять, наприклад, підхожі нетоксичні і парентерально прийнятні розріджувачі або розчинники, як-от маніт, 1,3-бутандіол, вода, розчин Рінгера, ізотонічний розчин хлористого натрію або інші підхожі диспергатори, зволожувачі і суспендувальні агенти, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди, і жирні кислоти, включаючи олеїнову кислоту.

Типові композиції для ректального введення мають форму супозиторіїв, котрі можуть містити, наприклад, підходящий неподразливий ексципієнт, як-от какаоєве масло, синтетичні гліцеридні естери або поліетиленгліколи, тверді при звичайних температурах, але такі, що плавляться і/або розчиняються в ректальній порожнині з виділенням лікарської речовини.

Типові композиції для місцевого введення включають до свого складу носій для місцевого застосування, як-от Plastibase (мінеральне масло, якому надана желеподібна форма за допомогою поліетилену).

Ефективна кількість сполуки згідно з даним винаходом може бути легко визначена фахівцем у даній галузі і для дорослих становить 0,01-100 міліграмів активної сполуки на кілограм маси тіла на день; цю кількість можна вводити однократною дозою або кількома розділеними дозами, наприклад, 1-4 рази за день. Зрозуміло, що конкретна доза і частота введення доз для конкретного пацієнта можуть бути різними і залежати від

багатьох факторів, включаючи активність конкретної використовуваної сполуки, метаболічну стабільність і тривалість дії цієї сполуки, вид, вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать і раціон пацієнта, спосіб і час введення препарату, швидкість виділення, комбінацію лікарських речовин і тяжкість конкретного стану. У кращому варіанті пацієнтами є тварини, серед яких найкращими є свавці, включаючи людей і свійських тварин, як-от собак, кішок і т.п., що страждають на зазначені вище розлади.

Сполуки згідно з винаходом можна застосовувати як індивідуально, так і в комбінаціях між собою і/або з іншими підходящими терапевтичними засобами, придатними для лікування вищезазначених порушень або інших порушень, і в тому числі: іншими засобами проти аритмії, такими як засоби I класу (наприклад, пропафеноном), засобами II класу I (наприклад, карвадіолом) і пропранололом), засобами III класу (наприклад, соталолом, дофетилідом, аміодароном, азимілідом і ібутилідом), засобами IV класу (наприклад, дилтіаземом і верапамілом), антагоністами 5HT (наприклад, суламсеродом, сераліном і тропсетроном) і дронедрароном; блокаторами кальцієвих каналів (як L-типу, так і T-типу), такими як дилтіазем, верапаміл, ніфедипін, амлодипін і мібефрадил; інгібіторами циклооксигенази (тобто інгібіторами COX-1 і/або COX-2), такими як аспірин, індометацин, ібупрофен, піроксикам, напроксен, целебрекс, віокс і NSAID; антитромбоцитарними засобами, такими як блокатори GPIIb/IIIa (наприклад, абсиксимаб, ептіфібадид і тирофібан), антагоністи P2Y₁₂ (наприклад, клопідогрел, тиклопідин і CS-747), антагоністи рецепторів тромбосану (наприклад, іфетробан), аспірин та інгібітори PDE-III (наприклад, дипіридамолом) з аспірином або без нього; діуретиками, такими як хлортіазид, гідрохлортіазид, флуметіазид, гідрофлуметіазид, бендрофлуметіазид, метилхлортіазид, трихлорметіазид, політіазид, бензтіазид, етакринова кислота, трикринафен, хлорталідон, фуросемід, музолімін, буметанід, триамтрин, амілорид і спіронолактон; антигіпертензивними засобами, такими як альфа-адреноблокатори, бета-адреноблокатори, блокатори кальцієвих каналів, діуретики, інгібітори реніну, інгібітори ACE (наприклад, каптоприл, зофеноприл, фозіноприл, еналаприл, цераноприл, цилазоприл, делаприл, пентоприл, квінаприл, раміприл, лізиноприл), антагоністи A II (наприклад, лосартан, ірбесартан, валсартан), антагоністи ET (наприклад, ситаксентан, атрсентан і сполуки, описані в Патентах США 5612359 і 6043265), подвійний антагоніст ET/AII (наприклад, сполуки, описані в Міжнародній заявці WO 00/01389), інгібітори нейтральної пептидази (NEP), інгібітори вазопептидази (подвійні інгібітори NEP-ACE) (наприклад, омапатрил і гемопатрил), нітрати, і комбінації таких гіпертензивних засобів; антитромбоцитарними і тромболітичними засобами, такими як активатор тканинного плазміногена (tPA), рекомбінантний tPA, тенектеплаза (TNK), ланотеплаза (nPA), інгібітори фактора VIIa, інгібітори фактора Xa, інгібітори тромбіну (наприклад, гірудин і аргатробан), інгібітори PAI-1 (тобто інактиватори інгібіторів

активатора тканинного плазміногена), інгібітори α 2-антиплазміну, стрептокіназа, урокіназа, проурокіназа, анізоїльований плазміноген-стрептокіназний активований комплекс і активатори плазміногена зі слинних залоз тварин; антикоагулянтами, такими як варфарин і гепарини (включаючи нефракціоновані і низькомолекулярні гепарини, як-от еноксапарин і дальтепарин); інгібіторами HMG-CoA редуктази, такими як правастатин, ловастатин, аторвастатин, симвастатин, NK-104 (відомий також як ітавастатин, нізвастатин і нізбастатин) і ZD-4522 (відомий також як розувастатин, атавастатин і візастатин); іншими холестерин- і ліпідознижувачами, такими як інгібітори сквален-синтетази, фібрати і секвестранти жовчних кислот (наприклад, квестраном); антипроліферативними засобами, такими як циклоспорин А, таксол, FK 506 і адриаміцин; протипухлинними засобами, такими як таксол, адриаміцин, епотилони, цисплатин і карбоплатин; засобами від діабету, такими як бігуаніди (наприклад, метформін), інгібітори глюкозидази (наприклад, акарбоза), інсуліни, меглітиніди (наприклад, репаглінід), сульфонілсечовини (наприклад, глімепірид, глібурид і гліпізид), бігуанід/глібуридні комбінації (тобто туюване), тіазолідиндіони (наприклад, троглітазон, розиглітазон і піоглітазон), PPAR-гамма агоністи, інгібітори α P2 та інгібітори DP4; міметиками тиреоїдних гормонів (включаючи антагоністів рецепторів тиреоїдних гормонів, наприклад, тиреотропін, політиреоїд, KB-130015 і дронедазон); антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів, такими як спіронолактон і еплеринон; засобами підвищення секреції гормону росту; засобами проти остеопорозу (наприклад, алендронатом і ралоксифеном); препаратами гормонозамісної терапії, такими як естроген (включаючи кон'юговані естрогени у премарині) і естрадіол; антидепресантами, такими як нефазодон і сертралін; заспокійливими засобами, такими як діазепам, лоразепам, буспірон і гідроксизинапоат; контрацептиви внутрішнього споживання; противиражковими засобами і засобами від шлунково-стравохідного рефлюксу, такими як фамотидин, ранітидин і омепразол; засобами від ожиріння, такими як орлістат; серцевими глікозидами, включаючи дигіталіс і убаїн; інгібіторами фосфодіестерази, включаючи інгібітори PDE III (наприклад, цилостазол) і інгібітори PDE V (наприклад, силденафіл); інгібіторами протеїн-тирозинкінази; стероїдними протизапальними засобами, такими як преднізон і дексаметазон; та

іншими протизапальними засобами, такими як енбрел.

Вищезазначені терапевтичні засоби при їх застосуванні в комбінаціях зі сполуками згідно з винаходом можуть використовуватися в кількостях, зазначених, наприклад, у довіднику лікаря [Physicians' Desk Reference (PDR)], або визначених в інший спосіб, вибраний фахівцем у даній галузі.

Методика випробувань з визначення активності сполуки як інгібітору I_{Kur} -струму добре відома й описана, наприклад, в [J. Gen. Physiol. Arg; 101(4):513-43; Br. J. Pharmacol, 1995 May; 115(2):267-74].

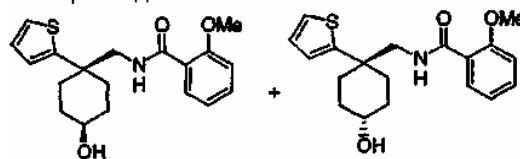
Методика випробувань з визначення активності сполуки як інгібітору інших членів підсімейства K_v1 також є загальновідомою. Наприклад, інгібування $K_v1.1$, $K_v1.2$ і $K_v1.3$ можна визначати за методиками, описаними в [Grissmer S, et al., MoJ Pharmacol 1994 Jun; 45(6): 1227-34]. Інгібування $K_v1.4$ можна визначати за методиками, описаними в [Petersen KR, and Nerbonne JM, Pflugers Arch 1999 Feb; 437(3):381-92]. Інгібування $K_v1.6$ можна вимірювати за методиками, описаними в [Bowlby MR, and Levitan IB, J Neurophysiol 1995 Jun; 73(6):2221-9], а інгібування $K_v1.7$ можна вимірювати за методиками, описаними в [Kalman K, et al., J Biol Chem. 1998 Mar 6; 273(10):5851-7].

Сполуки, що охоплюються об'ємом даного винаходу, демонструють у випробуваннях на K_v1 активність, таку як сполуки, розглянуті вище.

Все цитовані в даному описі першоджерела включені тут у усій їхній повноті шляхом посилання.

Розглянуті нижче приклади і препарати мають метою ілюстрацію процесів одержання і застосування сполук за даним винаходом і не несуть жодних обмежень щодо можливих інших варіантів здійснення винаходу, які відповідають його суті і охоплюються об'ємом, визначеними доданою Формулою винаходу.

Приклад 1



Цис- і транс-N-(4-гідрокси-1-тіофен-2-іл-циклогексилметил)-2-метоксибензамід
Синтез



Сполука 5. Сполуку 4 розчиняли в толуолі (2мл) й етиленгліколі (0,54мл, 9,6ммоль) і до розчину додавали толуолсульфокислоту (9мг, 0,05ммоль). Розчин кип'ятили з насадкою Діна-

Старка азеотропного видалення води протягом 14 год. Охолоджену реакційну суміш розбавляли етером (100мл) і промивали водою (3×20мл). Органічну частину просували над безводним Na_2SO_4 , декантували і концентрували, одержуючи сполуку 5 у вигляді світло-коричневого масла, (вихід сирого продукту 323мг). HPLC Rt 2,90хв., чистота 83,0%, колонка YMC S5 4,6×50мм, 4хв. градієнт 0-100% MeOH (90% у воді, 0,2% H_3PO_4) УФ-детектування на 220нм. ^1H ЯМР (CDCl_3) 1,9 ppm, 2H, мультиплет; 2,0 ppm, 2H, мультиплет; 2,1 ppm, 2H, мультиплет; 2,2 ppm, 2H, мультиплет; 4,00 ppm, 4H, мультиплет; 6,98 ppm, 1H, дд, J=1,2 і 3,6Гц; 7,14 ppm, 1H, дд, J=1,2 і 5,1Гц; 7,27 ppm, 1H, дд, J=1,2 і 5,1Гц.

Сполука 6. При кімнатній температурі до розчину 5 в THF (5мл) додавали розчин LiAlH_4 (1,0М в THF, 1,35мл, 1,35ммоль). Утворену суспензію кип'ятили в атмосфері азоту протягом 3 год. і потім охолоджували до 0°C. По краплях додавали 1н. розчин NaOH (0,3мл), інтенсивно перемішували протягом 10хв. і додавали безводний Na_2SO_4 . Суспензію фільтрували через скляний фільтр, промивали THF, після цього фільтрат концентрували, одержуючи 151мг (вихід 66%) сполуки 6 у вигляді безколірного масла. HPLC Rt 1,47хв., чистота 98%, колонка YMC S5 4,6×50мм, 4 градієнт 0-100% MeOH (90% у воді, 0,2% H_3PO_4) УФ-детектування на 220нм. ^1H ЯМР (CDCl_3) 1,7 ppm, 4H, мультиплет; 1,8 ppm, 2H, мультиплет; 2,1 ppm, 2H, мультиплет; 2,7 ppm, 2H, мультиплет; 3,92 ppm, 4H, мультиплет; 6,86, 1H, дд, J=0,9 і 3,5Гц; 6,97, 1H, дд, J=3,5 і 5,0Гц; 7,21, 1H, дд, J=0,9 і 5,0Гц.

Сполука 7. До розчину аміну 6 в хлористому метилені (2мл) і TEA (63мг, 0,63ммоль) при кімнатній температурі додавали ортоанізоілхлорид (107мг, 0,597ммоль). Утворений блідо-жовтий розчин перемішували протягом 1 год. і після цього переносили безпосередньо на хроматографічну колонку із силікагелем. Продукт елюювали сумішшю гексан:етилацетат (1:1), одержуючи 195мг (вихід 85%) аміду 7 у вигляді безколірного масла. HPLC Rt 3,34хв., чистота 97%, колонка YMC S5 4,6×50мм, 4хв. градієнт 0-100% MeOH (90% у воді, 0,2% H_3PO_4) УФ-детектування на 220нм. LCMS Rt 1,73хв., [M+1] 388,13 колонка YMC S5 4,6×30мм, 2хв. градієнт 0-100% MeOH (90% у воді, 0,1% TFA) УФ-детектування на 220нм. ^1H ЯМР (CDCl_3) 1,7 ppm, 4H, мультиплет; 2,0 ppm, 2H, мультиплет; 2,2 ppm, 2H, мультиплет; 3,68 ppm, 2H, д, J=6,0Гц; 3,73, 3H, с; 4,1 ppm, 4H, мультиплет; 6,89 ppm, 1H, д, J=8,3Гц; 6,95 ppm, 1H, дд, J=0,9 і 3,5Гц; 7,01 ppm, 1H, дд, J=3,5 і 5,1Гц; 7,06 ppm, 1H, дд, J=7,4 і 8,0Гц; 7,27 ppm, 1H, дд, J=0,8 і 4,9Гц; 7,40 ppm, 1H, дд, J=1,1 і 1,7Гц; 7,8 ppm, 1H, уш. с; 8,19 ppm, 1H, дд, J=1,8 і 7,8Гц.

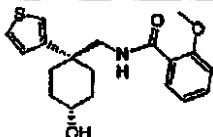
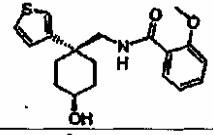
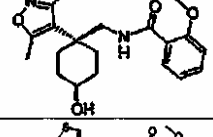
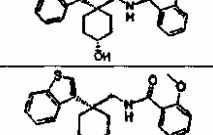
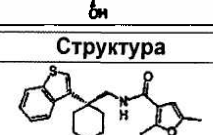
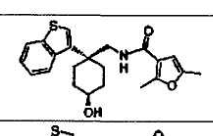
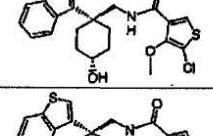
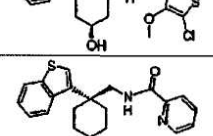
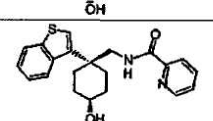


Сполука 8. Сполуку 7 (195мг, 0,504ммоль) розчиняли в THF (4мл.) і до розчину додавали 2н. HCl (1мл). Далі розчин нагрівали і витримували при 40° C протягом 3 год., охолоджували, додавали до нього етер (50мл) і промивали насиченим NaHCO_3 (3×20мл). Органічну частину просували над безводним Na_2SO_4 , декантували і

концентрували, одержуючи 200мг (вихід сирого продукту) сполуки 9 у вигляді безколірного масла. HPLC Rt 3,00хв., чистота 92%, колонка YMC S5 4,6×50мм, 4хв. градієнт 0-100% MeOH (90% у воді, 0,2% H_3PO_4) УФ-детектування на 220нм. HPLC Rt 1,55хв., [M+1] 333,08 колонка YMC S5 4,6×30мм, 2хв. градієнт 0-100% MeOH (90% у воді, 0,1% TFA) УФ-детектування на 220нм. ^1H ЯМР (CDCl_3) 2,2 ppm, 2H, мультиплет; 2,5 ppm, 6H, мультиплет; 3,75, 3H, с; 3,79 ppm, 1H, д, J=6,2Гц; 6,92 ppm, 1H, д, J=8,3Гц; 7,03 ppm, 1H, дд, J=0,9 і 3,5Гц; 7,08 ppm, 2H, мультиплет; 7,35 ppm, 1H, дд, J=0,8 і 5,1Гц; 7,43 ppm, 1H, ддд, J=1,8, 7,5 і 8,5Гц; 7,9 ppm, 1H, уш. т; 8,20 ppm, 1H, дд, J=1,8 і 7,8Гц.

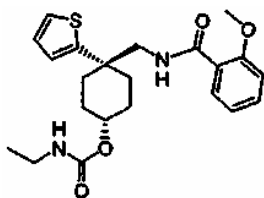
Сполуки 9 і 10. До розчину неочищеного кетону 8 (200 мг сирого, 0,504ммоль) в THF (4мл) додавали NaBH_4 (44мг, 1,5ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 14 год., після чого до суспензії додавали хлористий метилен (100мл). Суспензію переносили в ділильну лійку, і органічну частину промивали 1н. HCl (2×20мл), сушили над безводним Na_2SO_4 , декантували і концентрували, одержуючи суміш 9 і 10 у вигляді безколірного масла. Ізомери розділяли за допомогою препаративної тонкошарової хроматографії (пластина 25×25см, 1мм з УФ-індикатором на 254нм), використовуючи як елюент хлористий метилен: MTBE (2:1). Сполуку 9 (43мг) виділяли як менш полярний компонент: HPLC Rt 3,16хв., чистота 95%, колонка YMC S5 4,6×50мм, 4хв. градієнт 0-100% MeOH (90% у воді, 0,2% H_3PO_4) УФ-детектування на 220нм. LCMS Rt 1,64хв., [M+1] 346,10, колонка YMC S5 4,6×30мм, 2хв. градієнт 0-100% MeOH (90% у воді, 0,1% TFA), УФ-детектування на 220нм. ^1H ЯМР (MeOD) 1,3 ppm, 2H, мультиплет; 1,5 ppm, 2H, мультиплет; 2,1 ppm, 2H, уш. д; 3,37 ppm, 2H, с; 3,5 ppm, 1H, мультиплет; 3,64 ppm, 3H, с; 6,8 ppm, 4H, мультиплет; 7,22 ppm, 1H, дд, J=0,7 і 5,4Гц; 7,32 ppm, 1H, дд, J=1,8 і 8,7Гц; 7,78 ppm, 1H, дд, J=1,7 і 7,8Гц; 8,0 ppm, 1H, уш. с Сполуку 10 (47мг) виділяли як більш полярний компонент: HPLC Rt 2,95хв., чистота 94%, колонка YMC S5 4,6×50мм., 4хв. градієнт 0-100% MeOH (90% у воді, 0,2% H_3PO_4) УФ-детектування на 220нм. LCMS Rt 1,52хв., [M+1] 346,13, колонка YMC S5 4,6×30мм, 2хв. градієнт 0-100% MeOH (90% у воді, 0,1% TFA) УФ-детектування на 220нм. ^1H ЯМР (MeOD) 1,6 ppm, 4H, мультиплет; 1,8 ppm, 2H, мультиплет; 2,0 ppm, 2H, мультиплет; 3,62 ppm, 1H, д, J=5,9Гц; 3,63, 1H, уш. мультиплет; 3,64 ppm, 3H, с; 6,9 ppm, 4H, мультиплет; 7,26 ppm, 1H, дд, J=0,6 і 4,6Гц; 7,36 ppm, 1H, дд, J=1,8 і 8,7Гц; 7,87 ppm, 1H, дд, J=1,8 і 7,8Гц; 8,0 ppm, 1H, уш. т.

Приклади 2-12

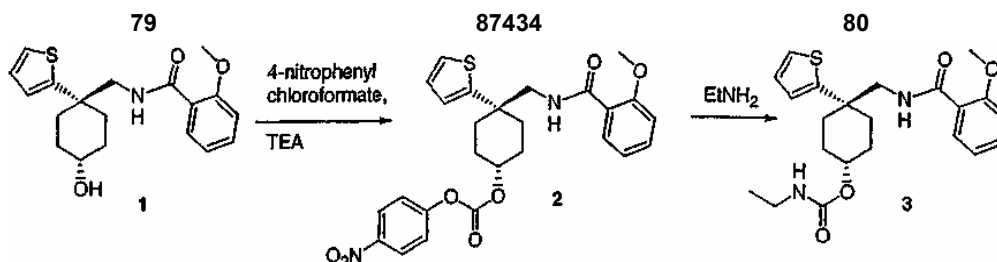
Для одержання сполук в Прикладах 2-12 використовували процес, описаний у Прикладі 1.

Приклад	Структура	Назва	[M+1]
2		N-(4-Гідрокси-1-тіофен-3-іл-циклогексилметил)-2-метоксибензамід	346
3		N-(4-Гідрокси-1-тіофен-3-іл-циклогексилметил)-2-метоксибензамід	346
4		N-[1-(3-Етил-5-метилізоксазол-4-іл)-4-гідроксициклогексилметил]-2-метоксибензамід	373
5		N-(1-Бензо[b]тіофен-3-іл-4-гідроксициклогексилметил)-2-метоксибензамід	396
6		N-(1-Бензо[b]тіофен-3-іл-4-гідроксициклогексилметил)-2-метоксибензамід	396
Приклад	Структура	Назва	[M+1]
7		(1-Бензо[b]тіофен-3-іл-4-гідроксициклогексилметил)амід 2,5-диметилфуран-3-карбонової кислоти	384
8		(1-Бензо[b]тіофен-3-іл-4-гідроксициклогексилметил)амід 2,5-диметилфуран-3-карбонової кислоти	384
9		(1-Бензо[b]тіофен-3-іл-4-гідроксициклогексилметил)амід 5-хлор-4-метокситіофен-3-карбонової кислоти	437
10		(1-Бензо[b]тіофен-3-іл-4-гідроксициклогексилметил)амід 5-хлор-4-метокситіофен-3-карбонової кислоти	437
11		(1-Бензо[b]тіофен-3-іл-4-гідроксициклогексилметил)амід піридин-2-карбонової кислоти	367
12		(1-Бензо[b]тіофен-3-іл-4-гідроксициклогексилметил)амід піридин-2-карбонової кислоти	367

Приклад 13



4-[(2-метоксибензоиламіно)метил]-4-тіофен-2-іл-циклогексиловий естер транс-етилкарбамінової кислоти
Синтез



Сполука 1. Синтез сполуки 1 описаний у Прикладі 1.

Сполука 2. До розчину спирту 1 (43мг, 0,12ммоль) у хлористому метилєні (10мл), що містив триетиламін (близько 38мг), при кімнатній температурі додавали 4-нітрофєнілхлорформіат (45мг, 0,22ммоль). Утворюваний жовтий розчин перемішували протягом 72год., після чого очищали безпосередньо хроматографією на силікагелі, застосовуючи єлюювання сумішшю 2:1 гексан:етилацетат. У результаті одержували 32мг (вихід 52%) сполуки 2 у вигляді безколірного масла. HPLC Rt 3,91хв., чистота 84%, колонка YMC S5 4,6×50мм, 4хв. градієнт 0-100% MeOH (90% у воді, 0,2% H₃PO₄), УФ-детектування на 220нм. ¹H ЯМР (CDCl₃) 1,8 ppm, 4H, мультиплет; 2,1 ppm, 2H, мультиплет; 2,3 ppm, 2H, мультиплет; 3,69 ppm, 1H, д, J=6,0Гц; 3,75 ppm, 3H, с; 4,8 ppm, 1H, мультиплет; 6,9 ppm, 3H, мультиплет; 7,05 ppm, 2H, мультиплет; 7,32 ppm, 1H, д, J=8,0Гц; 7,45 ppm, 1H, дд, J=1,8 і 8,7Гц; 7,9 ppm, 1H, уш. т; 8,15 ppm, 1H, д, J=8,0Гц; 8,20 ppm, 1H, дд, J=1,8 і 7,8Гц.

Сполука 3. До розчину сполуки 2 (32мг, 0,062ммоль) у хлористому метилєні (3мл) при кімнатній температурі додавали розчин етиламіну (0,8мл, 2,0М в THF). Через 1год. жовтий роз-

чин наносили безпосередньо на пластинку для препаративної тонкошарової хроматографії (25×25см, 1мм, з УФ-індикатором на 254нм). Єлюювання здійснювали сумішшю 1:1 гексан:етилацетат, одержуючи 11мг (вихід 43%) сполуки 3 у вигляді безколірної скловидної речовини. HPLC Rt 3,37хв., чистота 96%, колонка YMC S5 4,6×50мм, 4хв. градієнт 0-100% MeOH (90% у воді, 0,2% H₃PO₄), УФ-детектування на 220нм. LCMS Rt 1,71хв., [M+1] 417,14, колонка YMC S5 4,6×30мм, 2хв. градієнт 0-100% MeOH (90% у воді, 0,1% TFA), УФ-детектування на 220нм. ¹H ЯМР (CDCl₃) 1,09 ppm, 3H, т, J=7,1Гц; 1,6 ppm, 2H, мультиплет; 1,8 ppm, 2H, мультиплет; 2,0 ppm, 2H, мультиплет; 2,2 ppm, 2H, мультиплет; 3,18 ppm, 2H, мультиплет; 3,65 ppm, 2H, д, J=6,0Гц; 3,74 ppm, 3H, с; 4,72 ppm, 1H, уш. с; 4,48 ppm, 1H, уш. с; 6,90 ppm, 1H, д, J=8,2Гц; 6,95 ppm, 1H, д, J=3,0Гц; 7,15 ppm, 2H, мультиплет; 7,28 ppm, 1H, д, J=5,0Гц; 7,45 ppm, 1H, дд, J=1,8 і 8,8Гц; 7,8 ppm, 1H, уш. с; 8,20 ppm, 1H, д, J=2,2 і 7,7Гц.

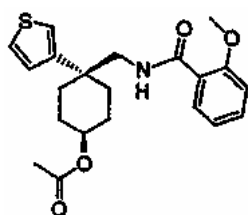
Приклади 14-27

Для одержання сполук у Прикладах 14-27 застосовували процес, описаний у Прикладі 13.

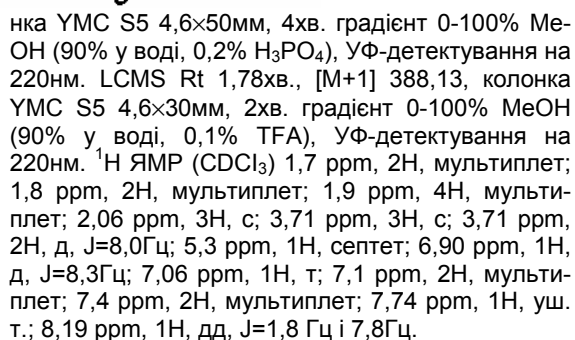
Приклад	Структура	Назва	[M+1]
14		4-[(2-метоксибензоїламіно)метил]-4-тіофєн-2-їлциклогєксіловий естер етилкарбаїнової кислоти	417
15		4-[(2-метоксибензоїламіно)метил]-4-тіофєн-2-їлциклогєксіловий естер етилкарбаїнової кислоти	417
16		4-[(2-метоксибензоїламіно)метил]-4-тіофєн-3-їлциклогєксіловий естер етилкарбаїнової кислоти	417
17		4-[(2-метоксибензоїламіно)метил]-4-тіофєн-3-їлциклогєксіловий естер етилкарбаїнової кислоти	418

81	87434	82	
18		4-((3-Етил-5-метил-ізоксазол-4-іл)-4-[[2-метоксибензоїламіно]метил]циклогексильовий естер етилкарбамінової кислоти	444
19		4-((3-Етил-5-метилізоксазол-4-іл)-4-[[2-метоксибензоїламіно]метил]циклогексильовий естер етилкарбамінової кислоти	444
20		4-Бензо[б]тіофен-3-іл-4-[[2-метоксибензоїламіно]метил]циклогексильовий естер етилкарбамінової кислоти	467
21		4-Бензо[б]тіофен-3-іл-4-[[2-метоксибензоїламіно]метил]циклогексильовий естер етилкарбамінової кислоти	467
22		4-[[2-Метоксибензоїламіно]метил]-4-піридин-2-ілциклогексильовий естер етилкарбамінової кислоти	412
23		4-[[2-Метоксибензоїламіно]метил]-4-піридин-2-ілциклогексильовий естер етилкарбамінової кислоти	455
24		4-Бензо[б]тіофен-3-іл-4-[[2,5-диметилфуран-3-карбоніл)аміно]метил]циклогексильовий естер етилкарбамінової кислоти	455
Приклад	Структура	Назва	[M+1]
25		4-Бензо[б]тіофен-3-іл-4-[[2,5-диметилфуран-3-карбоніл)аміно]метил]циклогексильовий естер етилкарбамінової кислоти	507
26		4-Бензо[б]тіофен-3-іл-4-[[5-хлор-4-метокситіофен-3-карбоніл)аміно]метил]циклогексильовий естер етилкарбамінової кислоти	507
27		4-Бензо[б]тіофен-3-іл-4-[[2,5-диметилфуран-3-карбоніл)аміно]метил]циклогексильовий естер етилкарбамінової кислоти	418

Приклад 28



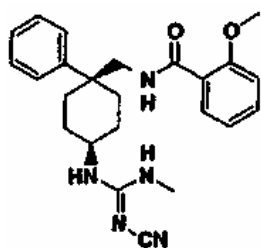
4-((2-Метоксибензоїламіно)метил)-4-тіофен-3-іл-циклогексильовий естер оцтової кислоти
Синтез



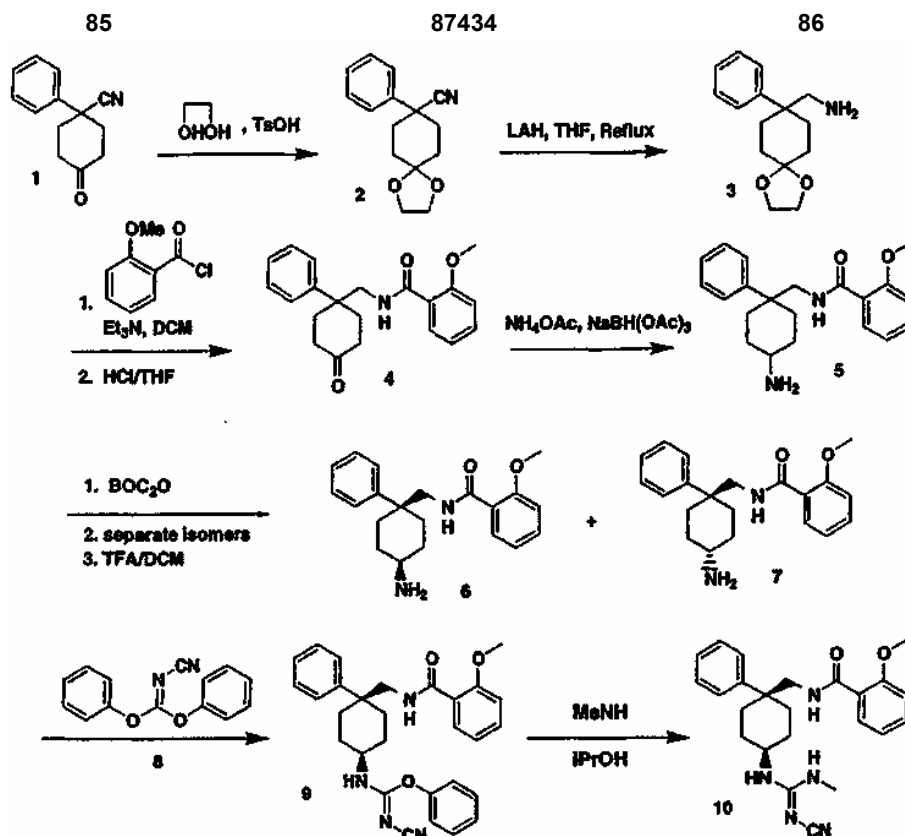
Сполука 2. До розчину спирту 1 (14мг, 0,040ммоль) у хлористому метилені (10мл), що містив TEA (близько 8мг), при кімнатній температурі додавали хлористий ацетил (6мг, 0,08ммоль). Утворений жовтий розчин перемішували протягом 16год., після чого одразу застосовували препаративну хроматографію HPLC, колонка YMC ODS S5 20×100мм 30-100% MeOH (90% у воді, 0,1% TFA), градієнт 8хв. при витраті 20мл/хв. і УФ-детектування на 220нм. Час утримування естеру 2 при елюванні складав 8,6хв.; він виділявся у вигляді безколірного масла (6,6мг, вихід 43%). HPLC Rt 3,42хв., чистота 100%, коло-

Для одержання сполук у Прикладах 29-30 застосовували процес, описаний у Прикладі 28.

Приклад 31



цис-2-Нетокси-N-[4-(N-метил-N'-
ціаногuanідин)-1-феніл-
циклогексилметил]бензамід
Синтез



Сполука 1. Сполука 1 випускається промисловістю.

Сполука 2. До розчину 4-феніл-4-ціаногідроксид-1-ону 1 (10г, 50ммоль) у 200мл толуолу додавали моногідрат п-толуолсульфокислоти (2,5г, 13,1ммоль) й етиленгліколь (20мл, 360ммоль) однією порцією, відповідно. Утворений розчин перемішували в умовах кипіння протягом 5год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, внаслідок чого утворювався залишок у вигляді масла. Залишок розбавляли EtOAc (200мл) і промивали водним розчином NaHCO_3 (50мл×2) і розсолем (50мл×1). Органічний шар сушили над MgSO_4 і концентрували у вакуумі, одержуючи масло (12,9г, вихід >95%), котре використовували у наступній реакції без додаткової очистки.

Сполука 3. До розчину нітрилу 2 (12,9г) в 100мл THF по краплях додавали 60мл 1М LAH/THF, і утворений розчин перемішували в умовах кипіння протягом 2год. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і обережно гасили водою. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (500мл) і промивали водним розчином LiOH-NaCl (50мл×3). Органічний шар сушили над MgSO_4 і концентрували у вакуумі, одержуючи масло (13,6г, вихід >95%), котре використовували в наступній реакції без додаткової очистки.

Сполука 4. До розчину аміну 3 (5,9г, 24ммоль) і Et_3N (6,0мл, 43ммоль) в 100мл CH_2Cl_2 при 0°C по краплях додавали анізоілхлорид (4,5мл, 30,4ммоль), і утворений розчин перемішували протягом 2год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, одержуючи твердий залишок білого кольору, котрий розподіляли між EtOAc (200мл) і водним розчином NaHCO_3 (50мл). Ор-

ганічний шар сушили над MgSO_4 і концентрували у вакуумі, одержуючи масло, котре розбавляли 50мл THF і 50мл 2н. водним розчином HCl. Отриманий таким чином розчин перемішували протягом 12год. при 25°C. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (200мл). Органічний шар відділяли, промивали розсолем (50мл×2) і сушили над MgSO_4 . Після концентрування органічного шару одержували залишок у вигляді масла, котре очищали колоночною хроматографією (50% EtOAc/Гексан), отримуючи 6,8г (20,2ммоль, 84% за дві стадії) цільового продукту.

Сполука 5. До розчину кетону 4 (13г, 38,6ммоль) у 100мл MeOH додавали NH_4OAc (23,2г, 300ммоль) і $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (12,2г, 57,8ммоль), і утворену суміш перемішували протягом 12год. при 25°C. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, одержуючи твердий залишок, котрий розподіляли між EtOAc (200мл) і 1н. водним розчином NaOH (30мл×2). Органічний шар сушили над MgSO_4 . Після концентрування органічного розчину одержували залишок у вигляді масла, котре піддавали хроматографії на колонці (10% NH_3 -MeOH// CH_2Cl_2), одержуючи 10,8г цільового продукту у вигляді суміші 1:1 двох діастереоізомерів.

Сполуки 6 і 7. Амін 5 (3,6г, 10,7ммоль) розчиняли в CH_3CN (100мл). Додавали по краплях розчин дитрет-бутилкарбонату (3,5г, 16ммоль), розчиненого в 30мл CH_3CN . Суміш перемішували протягом 2год. при 25°C. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, одержуючи масло, котре піддавали хроматографії на колонці (50% гексан/EtOAc), одержуючи 2,1г транс-ізомеру (час утримування: 2,43хв.) і 1,9г цис-ізомеру (час утримування: 2,67хв.) вос-захищеного аміну. Ко-

жний із амінів розчиняли в 40мл 25% TFA/CH₂Cl₂ і перемішували при 25°C протягом 2год. Розчини концентрували у вакуумі, одержуючи залишки у вигляді масла, котре розчиняли в EtOAc (по 150мл, відповідно) і промивали 1н. водним розчином NaOH (100млх2). Органічні шари сушили над MgSO₄ і концентрували у вакуумі, одержуючи масло, котре відповідало аміну одного діастереоізомеру.

Сполука 9. До розчину цис-ізомеру аміну 6 (700мг, 2,07ммоль) в 40мл 2-пропанолу додавали дифенілціанокarbonімідат (0,48г, 2,07ммоль), і реакційну суміш кип'ятили при перемішуванні протягом 4год. Далі суміш концентрували у вакуумі, одержуючи масло, котре використовували у подальших реакціях без додаткової очистки.

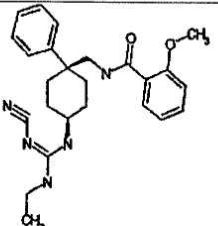
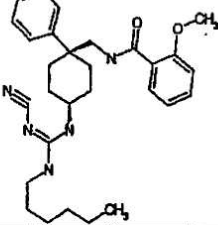
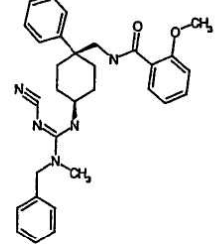
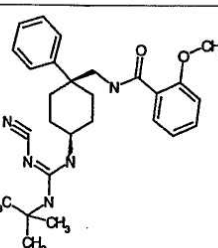
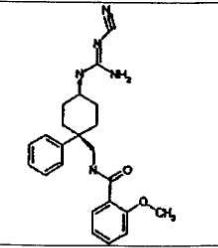
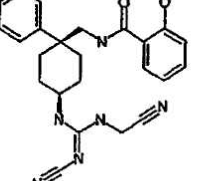
Сполука 10. До розчину сполуки 9 (100мг, 0,21ммоль) у 2мл 2-пропанолу додавали 2мл

MeNH₂ (2н. у THF). Суміш перемішували протягом 2год. при 75°C у герметично закритій пробірці. Реакційну суміш охолоджували до кімнатній температури і концентрували у вакуумі, одержуючи залишок у вигляді масла, котре очищали за допомогою препаративної HPLC (колонка з оберненою фазою YMC S5 ODS 30×250мм; 30хв. градієнт від 70:30 A:B до 100% B, де розчинник A=90:10:0,1 H₂O:MeOH:TFA, а розчинник B=90:10:0,1 MeOH:H₂O:TFA), одержуючи 53,4мг (0,13ммоль, 62%) цільового продукту, котрий після ліофілізації приймав вигляд твердої речовини білого кольору (MeOH/H₂O). [M+H]=420.

Приклади 32-52

У Прикладах 32-52 використовували процес синтезу, описаний у Прикладі 31.

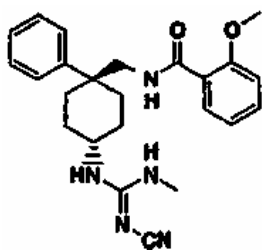
Приклад	Структура	Назва	[M+H]
32		цис-2-Метокси-N-[4-(N-бензил-N'-ціаногуанідин)-1-фенілциклогексилметил]бензамід	496
33		цис-2-Метокси-N-[4-(N,N-діетил-ціаногуанідин)-1-фенілциклогексилметил]бензамід	462
34		цис-2-Метокси-N-[4-(N,N-дипропіл N'-ціаногуанідин)-1-фенілциклогексилметил]бензамід	490
35		цис-2-Метокси-N-[4-(N-пропіл-N'-ціаногуанідин)-1-фенілциклогексилметил]бензамід	448

Приклад	Структура	Назва	[M+H]
36		цис-2-Метокси-N-[4-(N-етил -N'- ціаногуанідин)-1- фенілциклогексилметил]бензамід	434
37		цис-2-Метокси-N-[4-(N-гексил -N'- ціаногуанідин)-1- фенілциклогексилметил]бензамід	490
38		цис-2-Метокси-N-[4-(N-метил-N-бензил- N'-ціаногуанідин)-1-феніл- циклогексилметил]бензамід	510
39		цис-2-Метокси-N-[4-(N-трет-бутил-N'- ціаногуанідин)-1- фенілциклогексилметил]бензамід	462
40		цис-2-Метокси-N-[4-(N-ціаногуанідин)-1- фенілциклогексилметил]бензамід	406
41		цис-2-Метокси-N-[4-(N-ацетонітрил-N'- ціаногуанідин)-1- фенілциклогексилметил]бензамід	445

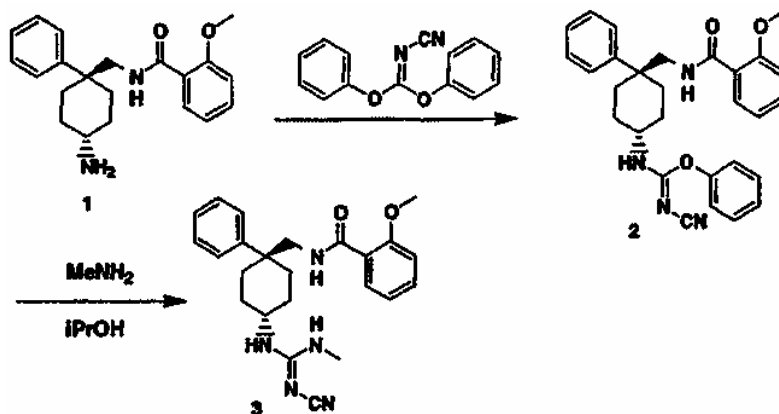
Приклад	Структура	Назва	[M+H]
42		цис-2-Метокси-N-[4-(азетидиніл-N'-ціаногuanідин)-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	446
43		цис-2-Метокси-N-[4-(N-циклопропіл-N'-ціаногuanідин)-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	446
44		цис-2-Метокси-N-[4-(N-(2-гідроксіетил)-N'-ціаногuanідин)-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	450
45		цис-2-Метокси-N-[4-(N-аліл-N'-ціаногuanідин)-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	446
46		цис-N-{4-[N'-гідрокси-1-метилетил]-N''-ціаногuanідин}-1-фенілциклогексилметил-2-метокси-бензамід	464
47		цис-2-Метокси-N-[4-(N-проп-2-ин ил-N'-ціаногuanідин)-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	444
48		цис-2-Метокси-N-[4-(N-циклопропілметил-N'-ціаногuanідин)-1-фенілциклогексилметил]бензамід	460

Приклад	Структура	Назва	[M+H]
49		цис-2-Метокси-N-[4-(піролідиніл-N-ціаногуанідин)-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	460
50		цис-2-Метокси-N-[4-(N-метокси -N'-ціаногуанідин)-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	436
51		цис-2-Метокси-N-[4-(N-метиламіно-N'-ціаногуанідин)-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	435
52		цис-2-Метокси-N-[4-(N,N-диметил-N'-ціаногуанідин)-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	434

Приклад 53



транс-2-Метокси-N-[4-(N-метил-N'-
ціаногуанідин)-1-феніл-циклогексилметил]-
бензамід
Синтез



Сполука 1. Сполуку 1 одержували так, як описано в Прикладі 31.

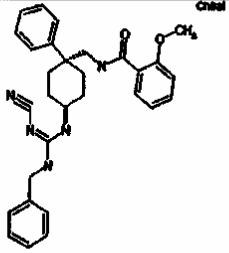
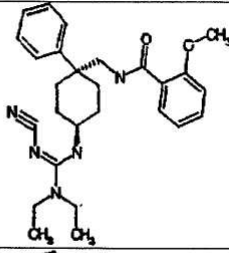
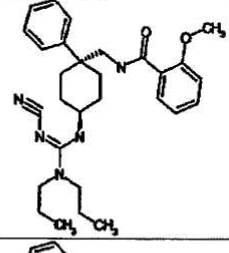
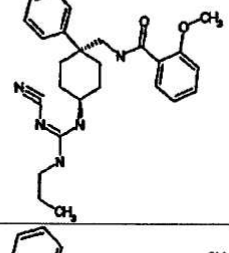
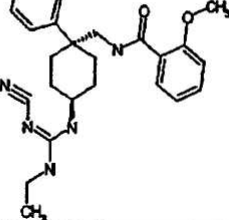
Сполука 2. До розчину транс-аміну 1 (300мг, 1,26ммоль) у 20мл 2-пропанолу додавали дифенілціанокarbonідат (0,24г, 1,26ммоль), і утворену суміш кип'ятили при перемішуванні протягом 4год. Після цього суміш концентрували у вакуумі, одержуючи масло, котре використовували у наступній реакції без додаткової очистки.

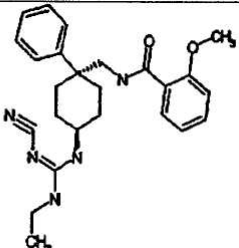
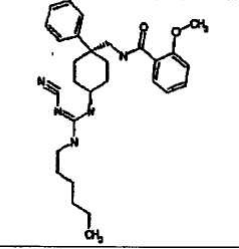
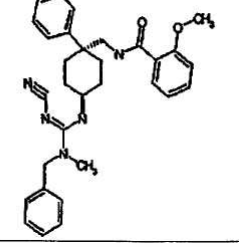
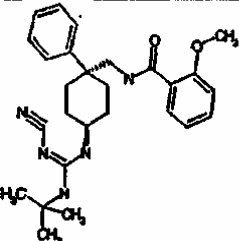
Сполука 3. До розчину проміжного продукту 2 (100мг, 0,21ммоль) у 2мл 2-пропанолу додавали 2мл метиламіну (2н. в THF). Суміш перемішували

протягом 2год. при 75° С в герметично закритій пробірці. Реакційну суміш охолоджували і концентрували у вакуумі, одержуючи залишок у вигляді масла, котре очищали за допомогою препаративної HPLC (описаної в Прикладі 1), одержуючи 49,3мг (0,12ммоль, 57%) цільового продукту, котрий після ліофілізації являв собою тверду речовину білого кольору (MeOH/H₂O). [M+H]=420.

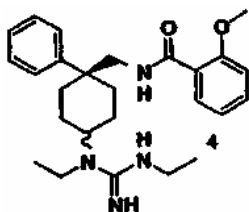
Приклади 54-61

Для одержання сполук у Прикладах 54-61 використовували процес, описаний у Прикладі 53.

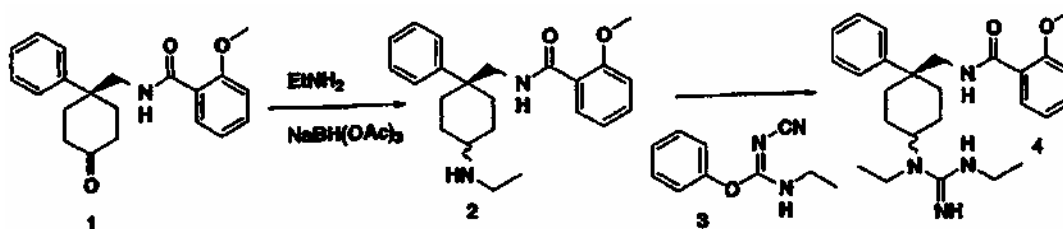
Приклад	Структура	Назва	[M+H]
54		транс-2-Метокси-N-[4-(N-бензил-N'-ціаногuanідин)-1-феніл-циклогексилметил]-бензамід	434
55		транс-2-Метокси-N-[4-(N,N-діетил-N'-ціаногuanідин)-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	490
56		транс-2-Метокси-N-[4-(N,N-дипропіл-N'-ціаногuanідин)-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	510
57		транс-2-Метокси-N-[4-(N-пропіл-N'-ціаногuanідин)-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	462
58		транс-2-Метокси-N-[4-(N-етил-N'-ціаногuanідин)-1-фенілциклогексилметил]бензамід	434

97		87434	98
58		транс-2-Метокси-N-[4-(N-етил-N'-ціаногuanідин)-1-фенілциклогексилметил]бензамід	434
59		транс-2-Метокси-N-[4-(N-н-гексил-N'-ціаногuanідин)-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	490
60		транс-2-Метокси-N-[4-(N-метил-N'-бензил-N'-ціаногuanідин)-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	10
Приклад	Структура	Назва	[M+H]
61		транс-2-Метокси-N-[4-(N-трет-бутил-N'-ціаногuanідин)-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	462

Приклади 62 і 63



транс-і-цис-N-[4-(N,N'-Діетилціаногuanідин)-1-феніл-1-циклогексилметил]-2-метокси-бензамід



Сполука 1. Процес синтезу сполуки 1 описаний у Прикладі 31.

Сполука 2. До розчину кетону 1 (0,34г, 1ммоль) в 35мл хлористого метилену додавали EtNH₂ (1мл 2М розчину в THF, 2ммоль), NaBH(OAc)₃ (0,42г, 2ммоль) і краплі AcOH (ката-

літичну кількість). Утворений розчин перемішували при 25°C протягом 3год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, одержуючи залишок у вигляді масла, котрий розбавляли 250мл AcOH і промивали 1н. водним NaOH (20мл×2). Органічний шар сушили над Na₂SO₄ і концентрували у

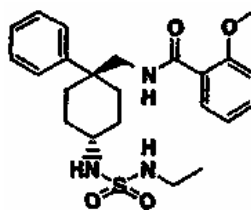
вакуумі, одержуючи сполуку 2 у вигляді масла (0,35г, >95%), котре використовували в наступній реакції без додаткової очистки.

Сполука 3. Розчин дифенілціанокarbonіда (2,4г, 10ммоль) і EtNH₂ (5мл 2М розчин у MeOH, 10ммоль) у 10мл 2-пропанолу перемішували протягом 4год. при 70°C у герметично закритій пробірці. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, одержуючи тверду речовину білого кольору, котре очищали за допомогою колоночної хроматографії (30% EtOAc/гексан), одержуючи 1,6г (85%) цільового продукту 3 у вигляді твердої речовини білого кольору.

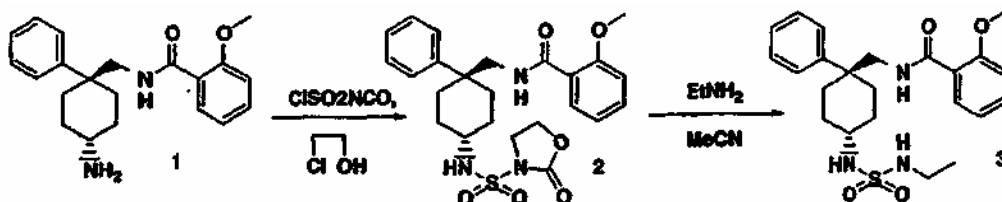
Сполука 4. Розчин сполуки 2 (110мг, 0,3ммоль) і сполуки 3 (74мг, 0,39ммоль) у 5мл 2-пропанолу перемішували протягом 12год. при 70°C. Реакційну суміш концентрували і очищали за допомогою препаративної HPLC (описаної в синтезі сполуки із Прикладу 31), одержуючи цис- і транс-діастереомери. Транс-сполуку (час утри-

мування: 3,19хв.) (23мг) і цис-сполуку (час утримування: 3036хв.) (14мг) одержували у вигляді безколірного масла. Мас-спектр. [M+H]⁺ 462.

Приклад 64



транс-2-Метокси-N-[4-(N-етил-N'-сульфенілуреїд)-1-феніл-1-циклогексилметил]бензамід
Синтез



Сполука 1. Процес синтезу сполуки 1 описаний у Прикладі 31.

Сполука 2. Хлорсульфонілізоціанат (0,37мл, 4,1ммоль) розчиняли в 40мл хлористого метилену й охолоджували до 0°C. Повільно додавали хлоретанол (0,27мл, 4,1ммоль), і реакційну суміш перемішували ще протягом 1,5год. при 0°C. До реакційної суміші повільно додавали розчин аміну 1 (1,4г, 4,1ммоль) і Et₃N (1,3мл, 12,4ммоль) в 50мл хлористого метилену таким чином, щоб температура реакційної суміші не перевищувала 5°C. Після цього реакційну суміш нагрівали до 25°C і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш гасили, додаючи по краплях 2н. HCl, і насичували NaCl. Органічний шар відділяли, а водний шар екстрагували хлористим метиленом (100млх3). Об'єднані органічні екстракти сушили

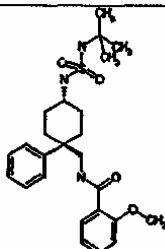
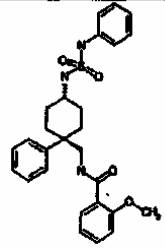
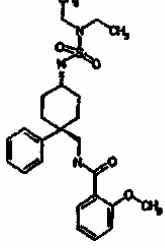
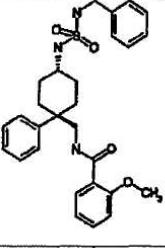
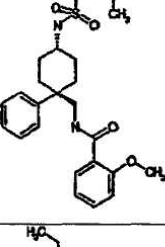
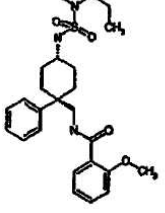
над MgSO₄ і концентрували у вакуумі, одержуючи сполуку 2 у вигляді твердої речовини білого кольору (2,0г), котре використовували в наступній реакції без додаткової очистки.

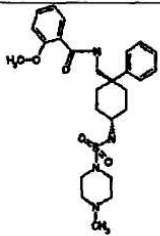
Сполука 3. Розчин сполуки 2 (90мг, 0,18ммоль), EtNH₂ (0,4ммоль, 0,2мл 2М розчин в MeOH) і Et₃N (0,1мл) в 2мл CH₃CN перемішували протягом 2год. при 65°C. Реакційну суміш очищали за допомогою препаративної HPLC (описаної в синтезі сполуки із Прикладу 31), одержуючи 12,1мг продукту 3 у вигляді безколірного масла. Мас-спектр: [M+H]⁺=446.

Приклади 65-72

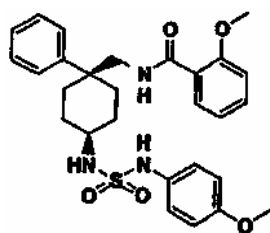
Для одержання сполук у Прикладах 65 -72 використовували процес, описаний у Прикладі 64.

Приклад	Структура	Назва	[M+H]
65		транс-2-Метокси-N-[4-(N-метил-N'-бензил-N'-сульфенілуреїд)-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	522

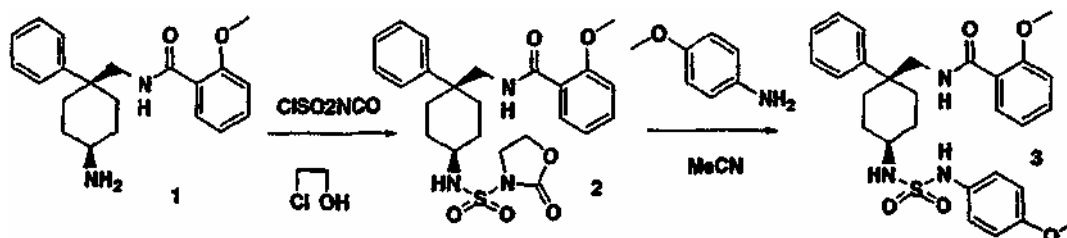
101	87434	102	
66		транс-2-Метокси-N-[4-(N-трет-бутил-N'-сульфенілуреїд)-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	474
67		транс-2-Метокси-N-[4-(N-феніл-N'-сульфенілуреїд)-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	494
68		транс-2-Метокси-N-[4-(N,N-діетил-N'-сульфенілуреїд)-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	474
Приклад	Структура	Назва	[M+H]
69		транс-2-Метокси-N-[4-(N-бензил-N'-сульфенілуреїд)-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	508
70		транс-2-Метокси-N-[4-(N-пропіл-N'-сульфенілуреїд)-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	500
71		транс-2-Метокси-N-[4-(N,N-дипропіл-N'-сульфенілуреїд)-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	502

103	87434	104
72		501
	транс-2-Метокси-N-[4-(N-(4N-метилпіперазиніл)-N'-сульфенілуреїд)-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	

Приклад 73



цис-2-Метокси-N-[4-(N-(4-анізоїл)-N'-сульфенілуреїд)-1-феніл-1-циклогексилметил]-бензамід
Синтез



Сполука 1. Процес синтезу сполуки 1 описаний у Прикладі 31.

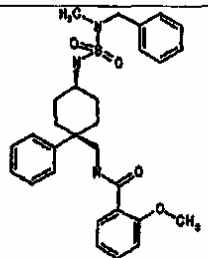
Сполука 2. Хлорсульфонізоціанат (0,22мл, 2,5ммоль) розчиняли в 2мл хлористого метилену і охолоджували до 0°C. Повільно додавали хлоретанол (0,16мл, 0,25ммоль) і реакційну суміш перемішували ще 1,5 години при 0°C. Після цього до реакційної суміші повільно додавали розчин цис-аміну 1 (0,85г, 2,5ммоль) і Et₃N (0,8мл, 7,6ммоль) в 30мл хлористого метилену. Розчин доводили до температури 25°C і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш гасили, додаючи по краплях 2н. HCl, і насичували NaCl. Органічний шар відділяли, а водний шар екстрагували хлористим метиленом (60млх3). Об'єднані органічні екстракти сушили над MgSO₄ і концентрува-

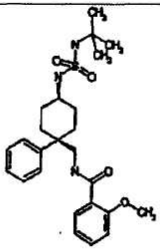
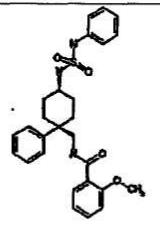
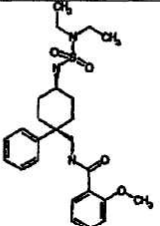
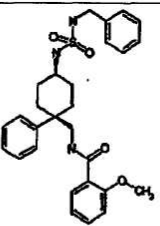
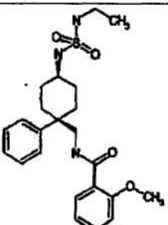
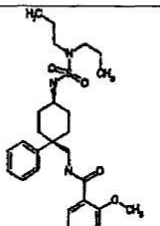
ли у вакуумі, одержуючи тверду речовину білого кольору, котру очищали колоночного хроматографією (50% гексан/EtOAc), одержуючи 1,1г (2,2ммоль, 87%) сполуки 2 у вигляді твердої речовини білого кольору.

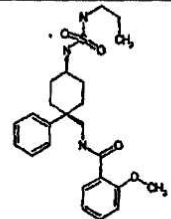
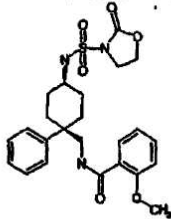
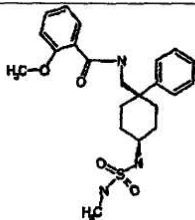
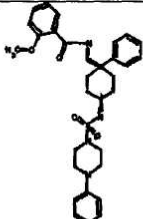
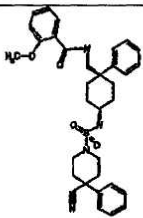
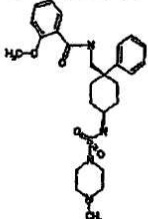
Сполука 3. Розчин сполуки 2 (17мг, 0,035ммоль) і п-анізолу (10мг, 0,08ммоль) в 1мл CH₃CN перемішували протягом 2год. при 65°C. Реакційну суміш очищали за допомогою препаративної HPLC (описаної в синтезі сполуки з Прикладу 31), одержуючи 3,2мг сполуки 3 у вигляді безколірного масла. Мас-спектр. [M+H]⁺ 524.

Приклади 74-147

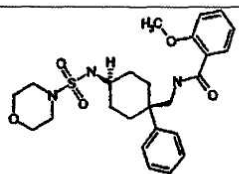
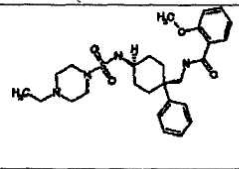
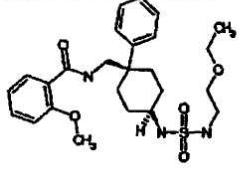
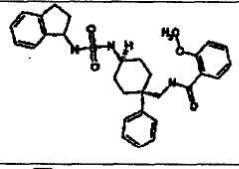
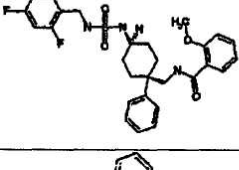
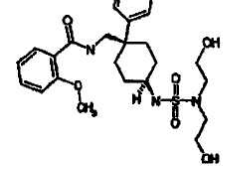
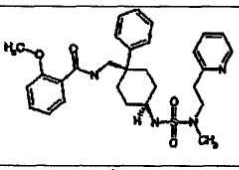
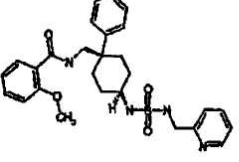
Для одержання сполук у Прикладах 74-147 використовували процес, описаний у Прикладі 73.

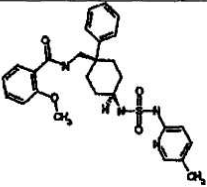
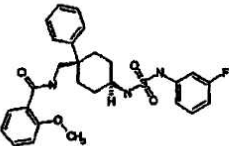
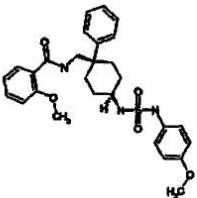
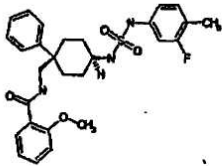
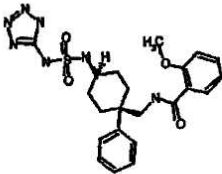
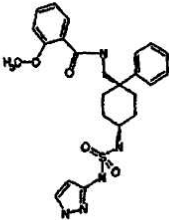
Приклад	Структура	Назва	[M+H]
74		цис-2-Метокси-N-[4-(N-метил-N-бензил-N'-сульфенілуреїд)-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	522

Приклад	Структура	Назва	[M+H]
75		цис-2-Метокси-N-[4-(N-трет-бутил-N'-сульфенілуреїд)-1-фенілциклогексилметил]бензамід	474
76		цис-2-Метокси-N-[4-(N-феніл-N'-сульфенілуреїд)-1-фенілциклогексилметил]бензамід	494
77		цис-2-Метокси-N-[4-(N,N'-діетил-N'-сульфенілуреїд)-1-фенілциклогексилметил]бензамід	474
78		цис-2-Метокси-N-[4-(N-бензил-N'-сульфенілуреїд)-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	508
79		цис-2-Метокси-N-[4-(N-етил-N'-сульфенілуреїд)-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	446
80		цис-2-Метокси-N-[4-(N,N-дипропіл-N'-сульфенілуреїд)-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	502

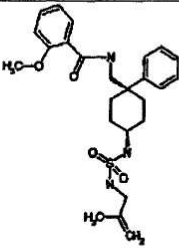
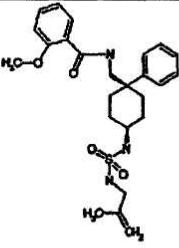
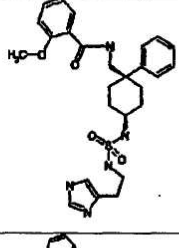
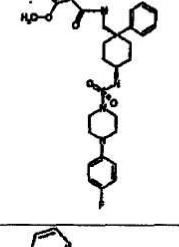
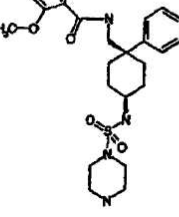
Приклад	Структура	Назва	[M+H]
81		цис-2-Метокси-N-[4-(N-пропіл-N'-сульфенілурид)-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	460
82		цис-2-Метокси-N-[4-(2-оксооксазолідин-3-сульфоніламіно)-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	488
83		цис-2-Метокси-N-[4-(N-метил-N'-сульфенілурид)-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	432
84		цис-N-[4-(4-Фенілпіперидин-1-сульфоніламіно)-1-фенілциклогексилметил]-2-метокси-бензамід	563
85		цис-N-[4-(4-Ціано-4-фенілпіперидин-1-сульфоніламіно)-1-фенілциклогексилметил]-2-метокси-бензамід	587
86		цис-N-[4-(4-Метилпіперидин-1-сульфоніламіно)-1-фенілциклогексилметил]-2-метокси-бензамід	501

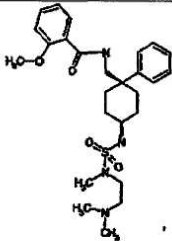
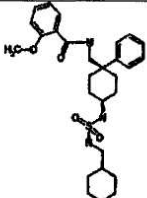
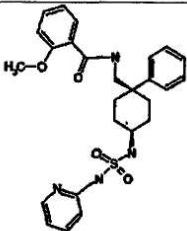
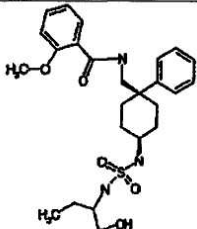
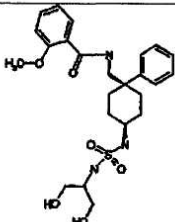
Приклад	Структура	Назва	[M+H]
87		цис-2-Метокси-N-[4-(N-аліл-N'-сульфенілуреїд)-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	458
88		цис-2-Метокси-N-[4-[N-(3-ізоксал)-N'-сульфенілуреїд]-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	485
89		цис-2-Метокси-N-[4-[N-(3-ціанофеніл)-N'-сульфенілуреїд]-1-фенілциклогексилметил]бензамід	519
90		цис-2-Метокси-N-[4-[N-(4-метилбензил)-N'-сульфенілуреїд]-1-фенілциклогексилметил]бензамід	522
91		цис-2-Метокси-N-[4-[N-(5-метил-1H-3-піразол)-N'-сульфенілуреїд]-1-фенілциклогексилметил]бензамід	498
92		цис-2-Метокси-N-[4-[N-1-(3-N,N-діетилпропіл)-N'-сульфенілуреїд]-1-фенілциклогексилметил]]бензамід	531
93		цис-2-Метокси-N-[4-[N-1-(3-N,N-диметил-2,2-диметилпропіл)-N'-сульфенілуреїд]-1-фенілциклогексилметил]бензамід	531
94		цис-2-Метокси-N-[4-(N-метил-N-2-гідроксіетил)-N'-сульфенілуреїд]-1-фенілциклогексилметил]бензамід	476

Приклад	Структура	Назва	[M+H]
95		2-Метокси-N-[4-(морфолін-4-сульфоніл аміно)-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	488
96		цис-N-[4-(4-Метилпіперидин-1-сульфоніламіно)-1-фенілциклогексилметил]-2-метокси-бензамід	515
97		цис-2-Метокси-N-[4-[N-(етоксі-2-етил)-N'-сульфенілурид]-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	490
98		цис-2-Метокси-N-[4-(N-індан-1-іл-N'-сульфенілурид)-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	534
99		цис-2-Метокси-N-[4-[N-(2,4-дифторбензил)-N'-сульфенілурид]-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	544
100		цис-2-Метокси-N-[4-[N,N-ди(2-гідроксіетил)-N'-сульфенілурид]-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	506
101		цис-2-Метокси-N-[4-[N-метил-N-(пірид-2-илетил)-N'-сульфенілурид]-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	537
102		цис-2-Метокси-N-[4-[N-(пірид-2-илметил)-N'-сульфенілурид]-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	509

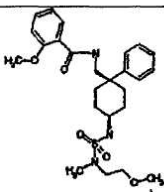
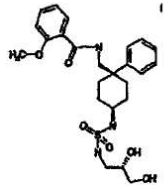
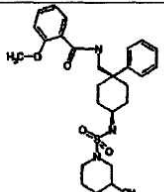
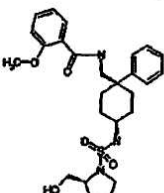
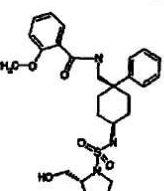
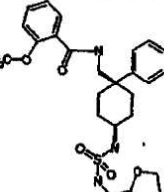
Приклад	Структура	Назва	[M+H]
103		цис-2-Метокси-N-{4-[N-(4-метилпірид-2-ил)-N'-сульфенілурид]-1-фенілциклогексилметил}-бензамід	509
104		цис-2-Метокси-N-{4-[N-(3-фторфеніл)-N' -сульфенілурид]-1-фенілциклогексилметил}-бензамід	512
105		цис-2-Метокси-N-{4-[N-(4-анізоїл)-N'-сульфенілурид]-1-фенілциклогексилметил}-бензамід	524
106		цис-2-Метокси-N-{4-[N-(3-фтор-4-метилфеніл)-N'-сульфенілурид]-1-фенілциклогексилметил}-бензамід	526
107		цис-2-Метокси-N-{4-[N-(тетразол-5-іл)-N'-сульфенілурид]-1-фенілциклогексилметил}-бензамід	486
108		цис-2-Метокси-N-{4-[N-(1H-піразол-5-іл)-N'-сульфенілурид]-1-фенілциклогексилметил}-бензамід	484

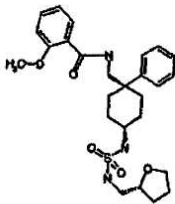
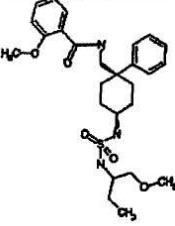
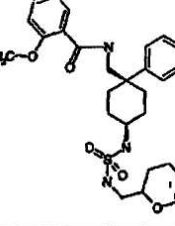
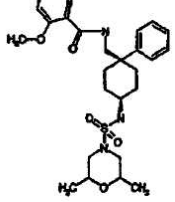
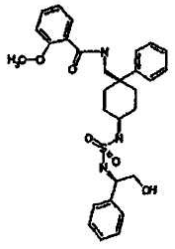
Приклад	Структура	Назва	[M+H]
109		цис-2-Метокси-N-{4-[N-(4-фтор- \square -метилбензил)-N'-сульфенілуреїд]-1-фенілциклогексилметил}-бензамід	540
110		N-[4-(4-Ацетил[1,4]діазепан-1-сульфоніл аміно)-1-фенілциклогексилметил]-2-метокси-бензамід	543
111		цис-2-Метокси-N-[4-(N-метил-N-пропіл)-N'-сульфенілуреїд]-1-фенілциклогексилметил]бензамід	474
112		цис-2-Метокси-N-[4-(N-(2-метоксіетил)-N'-сульфенілуреїд]-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	476
113		цис-2-Метокси-N-[4-(N-(2,2,2-трифторетил)-N'-сульфенілуреїд]-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	500
114		цис-2-Метокси-N-[4-(N-(4-фторбензил)-N'-сульфенілуреїд]-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	526

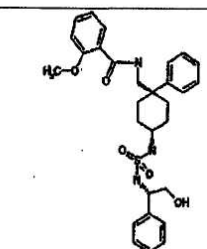
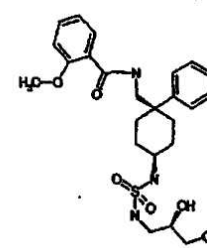
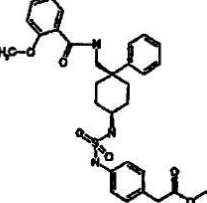
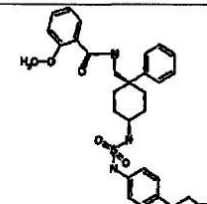
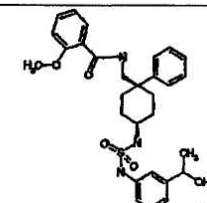
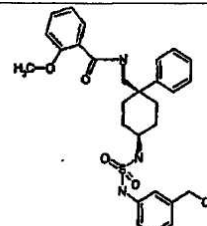
Приклад	Структура	Назва	[M+H]
115		цис-2-Метокси-N-{4-[N-(2-метил-2-пропен-1-іл)-N'-сульфенілуреїд]-1-фенілциклогексилметил}-бензамід	472
116		Цис-2-Метокси-N-{4-[N-(2-метил-1-пропан-1-іл)-N'-сульфенілуреїд]-1-фенілциклогексилметил}-бензамід	474
117		цис-2-Метокси-N-{4-[N-(імідазол-4-ілетил)-N'-сульфенілуреїд]-1-фенілциклогексилметил}-бензамід	512
118		N-{4-[4-(4-Фтор феніл)піперазин-1-сульфоніламіно]-1-фенілциклогексилметил}-бензамід	581
119		2-Метокси-N-[4-феніл-4-(піперазин-1-сульфоніламіно)-циклогексилметил]-бензамід	457

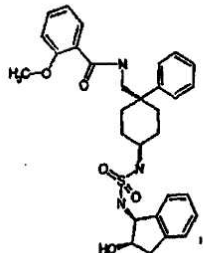
Приклад	Структура	Назва	[M+H]
120		цис-2-Метокси-N-{4-[4-метил-N-1-(2-N,N-диметилетил)-N'-сульфенілурид]-1-фенілциклогексилметил}-бензамід	503
121		цис-2-Метокси-N-{4-[N-циклогексилметил-N'-сульфенілурид]-1-фенілциклогексилметил}-бензамід	514
122		цис-2-Метокси-N-{4-[N-(піридин-2-іл)-N'-сульфенілурид]-1-фенілциклогексилметил}-бензамід	495
123		цис-2-Метокси-N-{4-[N-(2-гідроксиметилпропіл)-N'-сульфенілурид]-1-фенілциклогексилметил}-бензамід	490
124		цис-2-Метокси-N-{4-[N-(бисгідроксиметилметил)-N'-сульфенілурид]-1-фенілциклогексилметил}-бензамід	492

Приклад	Структура	Назва	[M+H]
125		цис-2-Метокси-N-{4-[N-(2-гідроксиметил-3-метилпропіл)-N'-сульфенілурид]-1-фенілциклогексилметил}-бензамід	504
126		цис-2-Метокси-N-{4-[N-(1-гідроксиметилетил)-N'-сульфенілурид]-1-фенілциклогексилметил}-бензамід	476
127		N-[4-(R)-3-Гідроксипіролідін-1-сульфоніламіно)-1-фенілциклогексилметил]-2-метокси-бензамід	488
128		цис-2-Метокси-N-{4-[N-(2-гідроксипропіл)-N'-сульфенілурид]-1-фенілциклогексилметил}-бензамід	476
129		N-[4-(S)-3-Гідроксипіролідін-1-сульфоніламіно)-1-фенілциклогексилметил]-2-метокси-бензамід	488

Приклад	Структура	Назва	[M+H]
130		цис-2-Метокси-N-{4-[N-1-(2-метоксіетил)-N'-сульфеніл-уреїд]-1-фенілциклогексилметил}-бензамід	490
131	 Хіральна	цис-2-Метокси-N-{4-[N-((S)-2,3-дигідроксипропіл)-N'-сульфенілуреїд]-1-фенілциклогексилметил}-бензамід	492
132		N-[4-(3-Гідроксипіперидин-1-сульфоніламіно)-1-фенілциклогексилметил]-2-метоксибензамід	502
133	 Хіральна	N-[4-((R)-2-Гідроксиметилпіролідин-1-сульфоніламіно)-1-фенілциклогексилметил]-2-метоксибензамід	502
134	 Хіральна	N-[4-((S)-2-Гідроксиметилпіролідин-1-сульфоніламіно)-1-фенілциклогексилметил]-2-метоксибензамід	502
135		цис-2-Метокси-N-{4-[N-((R)-тетрагідрофуран-2-ілметил)-N'-сульфенілуреїд]-1-фенілциклогексилметил}-бензамід	502

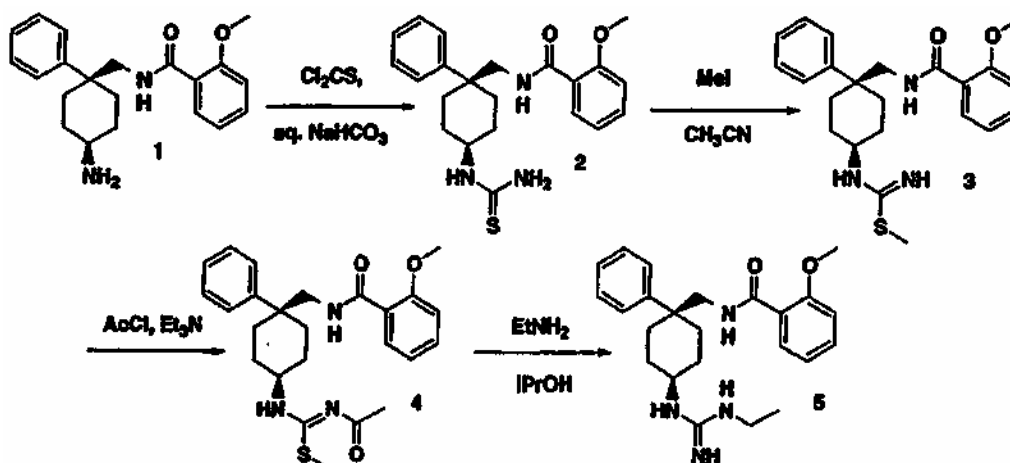
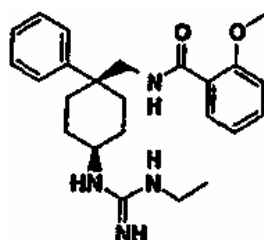
Приклад	Структура	Назва	[M+H]
136	Хіральна 	цис-2-Метокси-N-{4-[N-((S)-тетрагідрофуран-2-ілметил)-N'-сульфенілуреїд]-1-фенілциклогексилметил}-бензамід	502
137		цис-2-Метокси-N-{4-[N-(1-метоксиметилпропіл)-N'-сульфенілуреїд]-1-фенілциклогексилметил}-бензамід	504
138		цис-2-Метокси-N-{4-[N-C(3,4-дигідро-2H-піран-2-іл)метиламіно]-N'-сульфенілуреїд]-1-фенілциклогексилметил}-бензамід	514
139		N-[4-(2,6-Диметилморфолін-4-сульфоніламіно)-1-фенілциклогексилметил]-2-метокси-бензамід	516
140	Хіральна 	цис-2-Метокси-N-{4-[N-α(R)-гідроксиметилбензил-N'-сульфенілуреїд]-1-фенілциклогексилметил}-бензамід	538

Приклад	Структура	Назва	[M+H]
141		цис-2-Метокси-N-{4-[N-α-(S)-гідрокси-метилбензил-N'-сульфенілуреїд]-1-фенілциклогексилметил}-бензамід	538
142	 Хіральна	цис-2-Метокси-N-{4-[N-((R)-2,3-дигідроксипропіл)-N'-сульфенілуреїд]-1-фенілциклогексилметил}-бензамід	492
143		цис-2-Метокси-N-{4-[N-(4-етилацетилфеніл)-N'-сульфенілуреїд]-1-фенілциклогексилметил}-бензамід	580
144		цис-2-Метокси-N-{4-[N-(4-(2-гідроксіетил)феніл)-N'-сульфенілуреїд]-1-фенілциклогексилметил}-бензамід	538
145		цис-2-Метокси-N-{4-[N-(4-(1-гідроксіетил)феніл)-N'-сульфенілуреїд]-1-фенілциклогексилметил}-бензамід	538
146		цис-2-Метокси-N-{4-[N-(4-гідроксиметилфеніл)-N'-сульфенілуреїд]-1-феніл}циклогексилметил}-бензамід	524

Приклад	Структура	Назва	[M+H]
147	<div style="text-align: center;">Хіральна</div> 	цис-2-Метокси-N-[4-(N-2-гідроксііндан-1-іл)-N'-сульфенілурид-1-феніл]циклогексилметил-бензамід	550

Приклад 148

цис-N-[4-(N'-Етилгуанідин)-1-феніл-циклогексилметил]-2-метокси-бензамід
Синтез



Сполука 1. Процес синтезу сполуки 1 описаний у Прикладі 31.

Сполука 2. До розчину аміну 1 (0,35г, 1,0ммоль) в 10мл хлористого метилена і 5мл водного розчину NaHCO_3 однією порцією додавали тіофосген (0,3мл, 4,0ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2год. при 25°C . Після цього органічний шар відділяли і концентрували у вакуумі, одержуючи маслоподібну речовину (0,34г, 89%). Утворену маслоподібну речовину розчиняли в 10мл 7н. NH_3/MeOH і перемішували протягом 12год. при 25°C . Далі реакційну суміш концентрували у вакуумі, одержуючи сполуку 2 у вигляді масла, котре використовували в наступній реакції без додаткової очистки.

Сполука 3. До розчину сполуки 2 в 10мл CH_3CN додавали MeI (0,5мл), і утворений розчин перемішували протягом 12год. при температурі 25°C . Реакційну суміш концентрували у вакуумі, одержуючи тверду речовину білого кольору, котру розподіляли між EtOAc (50мл) і розсолем

(20мл). Органічний шар сушили над MgSO_4 і концентрували у вакуумі, одержуючи 350мг (>95%) сполуки 3 у вигляді масла, котре використовували у наступній стадії без додаткової очистки.

Сполука 4. До розчину сполуки 3 (0,17г, 0,45ммоль) в 10мл хлористого метилена додавали триетиламін (0,2мл) і хлористий ацетил (0,2мл, 2,8ммоль), і утворений розчин перемішували протягом 1год. при температурі 0°C . Реакційну суміш розбавляли EtOAc (50мл) і промивали розсолем (10мл×2). Органічний шар сушили над MgSO_4 і концентрували у вакуумі, одержуючи сполуку 4 у вигляді темного масла, котре використовували в наступній реакції без додаткової очистки.

Сполука 5. Розчин 4 (35мг, 0,077ммоль) і етиламіну (1ммоль, 0,5мл 2М NH_3 в THF) в 1мл 2-пропанолу перемішували протягом 12год. при температурі 70°C в герметично закритій пробірці. Після цього реакційну суміш очищали за допомогою препаративної HPLC (описаної в синтезі При-

131

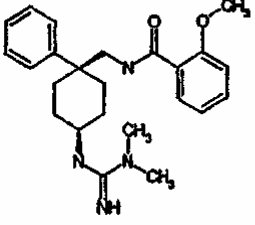
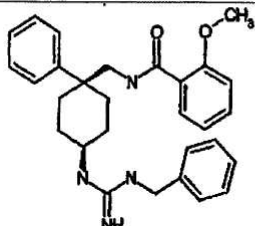
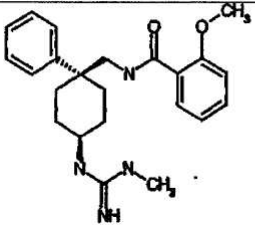
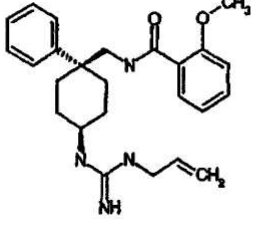
кладу 31), одержуючи 17,9мг (40%) цільового продукту 5 у вигляді безколірного масла. Мас-спектр. $[M+H]^+ = 409$.

Приклади 149-152

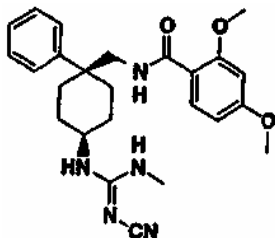
87434

132

Для одержання сполук у Прикладах 149-152 використовували процес, описаний у Прикладі 148.

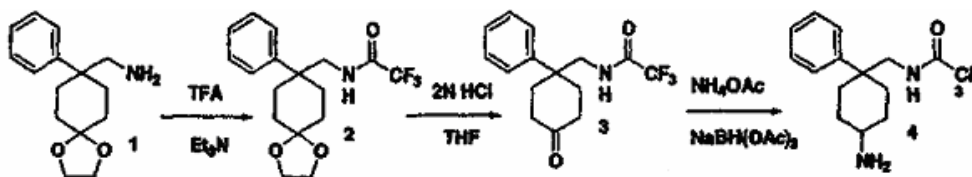
Приклад	Структура	Назва	[M+H]
149		цис-N-[4-(N',N'-ди-метилгуанідин)-1-фенілциклогексилметил]-2-метокси-бензамід	409
150		цис-N-[4-(N'-бензилгуанідин)-1-фенілциклогексилметил]-2-метокси-бензамід	471
151		цис-N-[4-(N'-метилгуанідин)-1-фенілциклогексилметил]-2-метокси-бензамід	395
152		цис-N-[4-(N'-алілгуанідин)-1-фенілциклогексилметил]-2-метокси-бензамід	421

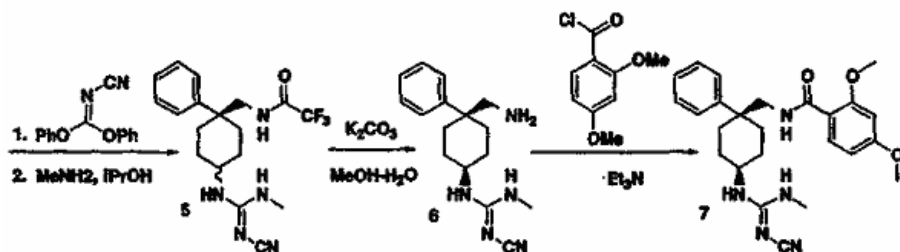
Приклад 153



цис-2,4-Диметокси-N-[4-(N-метил-N'-ціаногуанідин)-1-феніл-циклогексилметил]-бензамід

Синтез





Сполука 1. Процес синтезу сполуки 1 описаний у Прикладі 31.

Сполука 2. До розчину аміну 1 (1,0г, 4,0ммоль) і триетиламіну (0,67мл, 4,8ммоль) в 10мл хлористого метилену по краплях додавали трифтороцтовий ангідрид (1,0мл, 4,8ммоль), і утворений розчин перемішували при -78°C протягом 2год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, одержуючи залишок у вигляді масла, котрий розподіляли між EtOAc (100мл) і розсолем (20мл \times 2). Органічний шар сушили над MgSO_4 і концентрували у вакуумі, одержуючи цільовий продукт 2 (1,3г, 0,38ммоль, >95%) у вигляді безколірного масла, яке використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

Сполука 3. Проміжний продукт 2 (1,3г) розчиняли в THF (50мл). До розчину додавали 30мл 2н. HCl і перемішували протягом 12год. при 25°C HPLC-аналіз показував цілковите зникнення вихідного матеріалу і утворення нового продукту. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (100мл) і промивали водним розчином NaHCO_3 (30мл \times 2). Органічний шар сушили над MgSO_4 і концентрували у вакуумі, одержуючи 1,2г (>95%) 3 у вигляді масла.

Сполука 4. До розчину кетону 3 (1,2г, 4ммоль) в MeOH (60мл) додавали NH_4OAc (2,5г, 31ммоль), а потім однією порцією $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,4г, 5,2ммоль). Утворений розчин перемішували протягом 3год. при 25°C Реакційну суміш концентрували і утворену тверду речовину знову розчиняли в EtOAc (100мл) і промивали водним розчином NaOH (1М, 30мл \times 2). Органічний шар сушили над MgSO_4 і концентрували у вакуумі, одержуючи масло, котре являло собою суміш цис і транс діастереомерів цільового аміну 4.

Сполука 5. До розчину аміну 4 (0,30г, 1ммоль) у 2-пропанолі (2мл) додавали дифенілціанокarbonідат (240мг, 1ммоль), і утворений розчин перемішували протягом 3год. при 70°C . Завершення реакції визначали за допомогою HPLC-аналізу. Реакційну суміш охолоджували до

25°C і переносили у пробірку, що герметично закривалася. До цієї ж пробірки додавали 2мл 2М MeNH_2 (4ммоль). Утворений розчин перемішували ще протягом 5год. при 70°C . Реакційну суміш концентрували до об'єму 2мл і очищали за допомогою препаративної HPLC (описаної в Прикладі 31), одержуючи цис-ізомер (час утримування: 2,90хв.) (70мг) і транс-ізомер (час утримування: 2,65хв.) (60мг) сполуки 5.

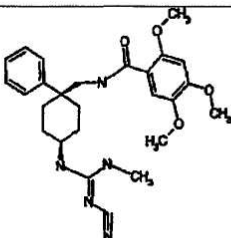
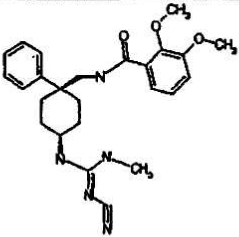
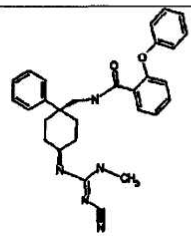
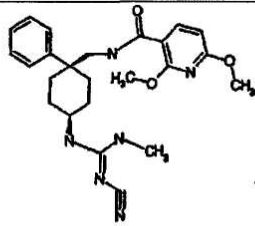
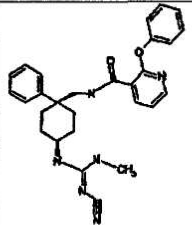
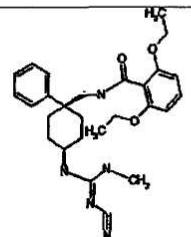
Сполука 6. Цис-ізомер проміжного продукту 5 (1,1г, 2,9ммоль) розчиняли в 40мл 1:1 суміші MeOH:H $_2$ O із 7% водним розчином K_2CO_3 і утворений розчин перемішували протягом 3год. при 25°C . Завершення реакції визначали за допомогою HPLC-аналізу. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, одержуючи тверду речовину білого кольору, котру розподіляли між EtOAc (100мл) і розсолем (20мл \times 2). Водний шар екстрагували EtOAc (50мл). Органічний шар сушили над MgSO_4 і концентрували у вакуумі, одержуючи 0,81г (>95%) сполуки 6 у вигляді масла, котре використовували у наступній реакції без додаткової очистки.

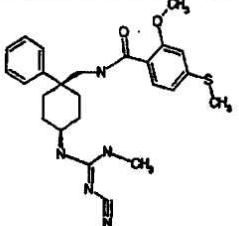
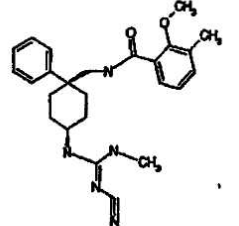
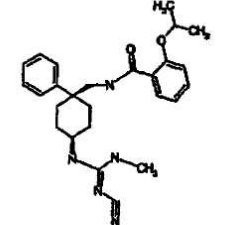
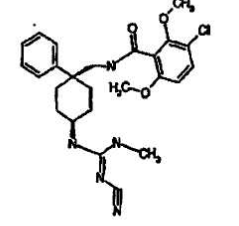
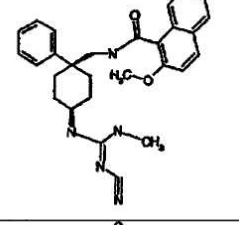
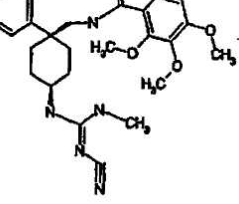
Сполука 7. До розчину аміну 6 (40мг, 0,014ммоль) в 2мл хлористого метилену послідовно додавали 2,4-диметоксибензойну кислоту (38мг, 0,021ммоль), EDCI (60мг, 0,031ммоль) і діізопропілетиламін (57мкл, 0,031ммоль). Суміш перемішували протягом 30год. при 35°C . Реакційну суміш очищали за допомогою препаративної HPLC (описаної в синтезі сполуки з Прикладу 31), одержуючи 6,7мг цільового продукту 7 у вигляді безколірного масла. Мас-спектр. $[\text{M}+\text{H}]^+=450$.

Приклади 154-170

Для одержання сполук у Прикладах 154-170 використовували процес, описаний у Прикладі 153.

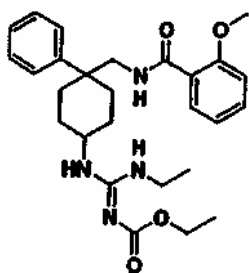
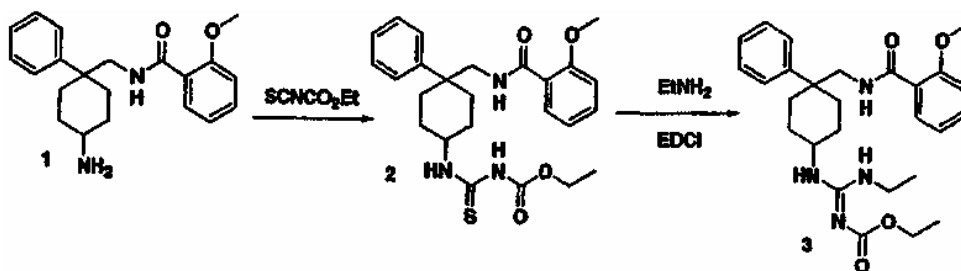
Приклад	Структура	Назва	$[\text{M}+\text{H}]$
154	<p>Хіральна</p>	цис-2,4-Диметокси N-[4-(N-метил-N'-ціаногунідин)-1-фенілциклогексилметил]-бензамід	450

Приклад	Структура	Назва	[M+H]
155		Цис-2,4,5-Триметокси-N-[4-(N-метил-N'- ціаногuanідин)-1-феніл- циклогексилметил]-бензамід	480
156		цис-2,3-Диметокси N-[4-(N-метил-N'- ціаногuanідин)-1-феніл- циклогексилметил]-бензамід	450
157		цис-2-Фенокси N-[4-(N-метил-N'- ціаногuanідин)-1-феніл- циклогексилметил]-бензамід	482
158		цис-(2,4-Диметоксипіридин-3-іл)-N-[4-(N- метил-N'-ціаногuanідин)-1-феніл- циклогексилметил]-бензамід	451
159		цис-(2-Фенокспіридин-3-іл)-N-[4-(N- метил-N'-ціаногuanідин)-1-феніл- циклогексилметил]-бензамід	483
160		цис-2,3-Діетокси-N-[4-(N-метил-N'- ціаногuanідин)-1-феніл- циклогексилметил]-бензамід	478

Приклад	Структура	Назва	[M+H]
161		цис-2-Метокси-4-тіометокси-N-[4-(N-метил-N'-ціаногuanідин)-1-феніл-циклогексилметил]-бензамід	466
162		цис-2-Метокси-3-метил-N-[4-(N-метил-N'-ціаногuanідин)-1-феніл-циклогексилметил]-бензамід	434
163		цис-2-Ізопропокси-N-[4-(N-метил-N'-ціаногuanідин)-1-феніл-циклогексилметил]-бензамід	448
164		цис-2,6-Диметокси -3-хлор-N-[4-(N-метил-N'-ціаногuanідин)-1-феніл-циклогексилметил]-бензамід	485
165		[4-(N'-Метил-N-ціаногuanідин)-1-фенілциклогексилметил]амід 2-метоксинафталін-1-карбонової кислоти	470
166		цис-2,4,4-Триетокси-N-[4-(N-метил-N'-ціаногuanідин)-1-феніл-циклогексилметил]-бензамід	480

Приклад	Структура	Назва	[M+H]
167		цис-(2-Метоксипіридин-3-іл)-N-[4-(N-метил-N'-ціаногуанідин)-1-феніл-циклогексилметил]-бензамід	421
168		N-[4-(N'-Метилціаногуанідин)-1-феніл-циклогексилметил]-2-трифторметокси-бензамід	474
169		[4-(N'-Метилціаногуанідин)-1-феніл-циклогексилметил]амід 2-етоксинафталін-1-карбонової кислоти	484
170		2-Бензилокси-N-[4-(N'-метилціаногуанідин)-1-феніл-циклогексилметил]-бензамід	496

Приклад 171

2-Метокси-N-[4-(N-етил-N'-етоксикарбоніл-гуанідин)-1-феніл-циклогексилметил]-бензамід.
Синтез

Сполука 1. Процес синтезу сполуки 1 описаний у Прикладі 31.

Сполука 2. До розчину аміну 1 (суміш цис- і транс-ізомерів, 0,34г, 1,0ммоль) у 15мл хлористо-

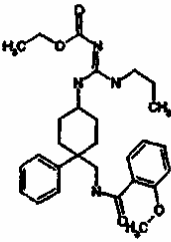
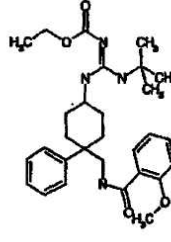
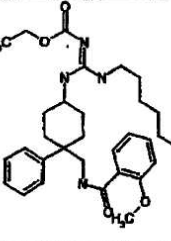
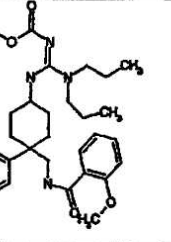
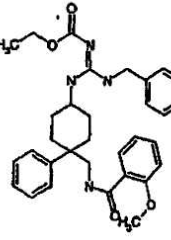
го метилену додавали 0,12мл етилового етеру ізотіоціанату мурашиної кислоти (0,12мл, 1,0ммоль) при 0°C. Суміш перемішували протягом 0,5год. при 0°C і протягом 3год. при 25°C. Реакційну суміш розбавляли 100мл хлористого метилену і промивали 1н. HCl (20мл) і розсолем (20мл). Органічний шар сушили над MgSO₄ і концентрували у вакуумі, одержуючи 0,43г (95%) цільового продукту 2 у вигляді безколірного масла, котре використовували в наступній реакції без додаткової очистки.

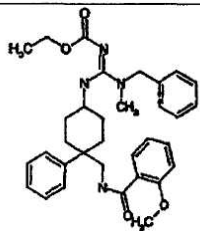
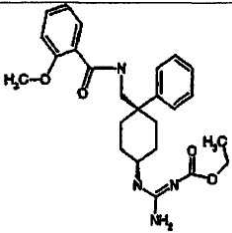
Сполука 3. До розчину проміжного продукту 2 (50мг, 0,11ммоль) у 5мл хлористого метилену

послідовно додавали етиламін (0,1мл 2н. розчину в THF, 0,2ммоль), EDCI (42мг, 0,22ммоль) і діізопропілетиламін (0,02мл, 0,11ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 12год. при 25°C і очищали за допомогою препаративної HPLC (описаної в синтезі сполуки з Прикладу 31), одержуючи 22,2мг (42%) цільового продукту 3 (1:1 суміш цис- і транс-ізомерів) у вигляді безколірного масла. Мас-спектр. [M+H]⁺=481.

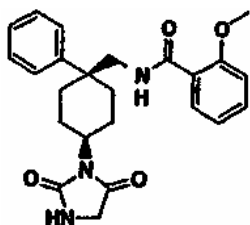
Приклади 172-178

Для одержання сполук у Прикладах 172-178 використовували процес, описаний у Прикладі 171.

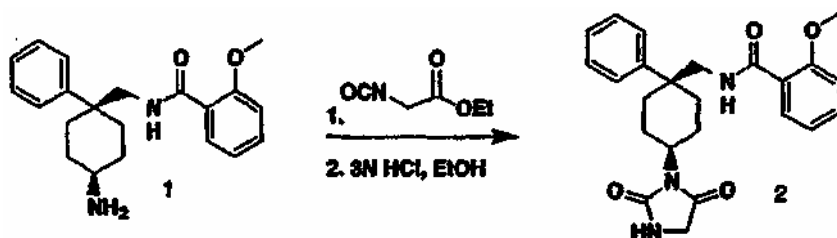
Приклад	Структура	Назва	[M+H]
172		2-Метокси-N-[4-(N-етил-N'-етоксикарбонілгуанідин)-1-феніл-циклогексилметил]-бензамід	495
173		2-Метокси-N-[4-(N-трет-бутил-N'-етоксикарбонілгуанідин)-1-феніл-циклогексилметил]-бензамід	509
174		2-Метокси-N-[4-(N-н-гексил-N'-етоксикарбонілгуанідин)-1-феніл-циклогексилметил]-бензамід	537
175		2-Метокси-N-[4-(N,N-дипропіл-N'-етоксикарбонілгуанідин)-1-феніл-циклогексилметил]-бензамід	537
176		2-Метокси-N-[4-(N-бензил-N'-етоксикарбонілгуанідин)-1-феніл-циклогексилметил]-бензамід	543

143	87434	144
177		557
178		453

Приклад 179



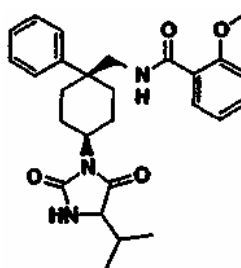
цис-N-[4-(2,5-Діоксо-імідазолін-1-іл)-1-феніл-
цислогексилметил]-2-метокси-бензамід
Синтез



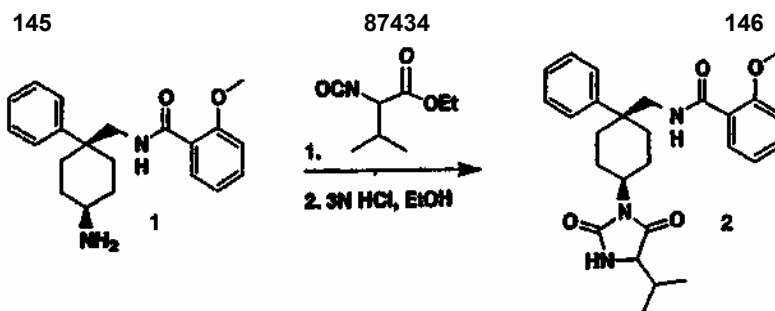
Сполука 1. Процес синтезу сполуки 1 описаний у Прикладі 31.

Сполука 2. До розчину цис-аміну (50мг, 0,15ммоль) в 5мл хлористого метилену однією порцією додавали етилїзоціанатацетат (30мг, 0,16ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 5год. при 25°C. Після цього реакційну суміш концентрували у вакуумі, одержуючи залишок у вигляді масла, котрий розчиняли в 1мл EtOH-3н. водний розчин HCl (суміш 1:1). Суміш перемішували протягом 12год. при 45°C. Після цього реакційну суміш очищали за допомогою препаративної HPLC, одержуючи 23,4мг (37%) цільового продукту 2 у вигляді твердої речовини білого кольору. Мас-спектр. $[M+H]^+ = 422$.

Приклад 180



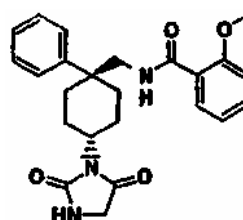
цис-N-[4-(2,5-Діоксо-4-(s)-ізопропіл-імідазолін-
1-іл)-1-феніл-циклогексилметил]-2-метокси-
бензамід
Синтез



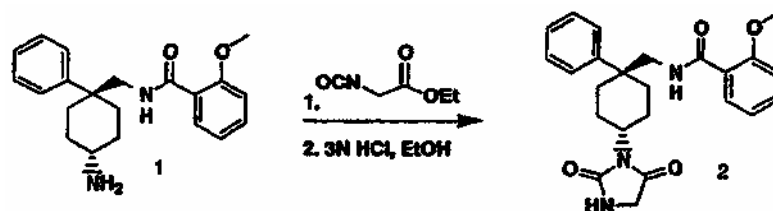
Сполука 1. Процес синтезу сполуки 1 описаний у Прикладі 31.

Сполука 2. Цю реакцію проводили аналогічно процесу, описаному в Прикладі 179. Вихідними матеріалами для неї служили цис-амін 1 (50мг, 0,15ммоль) і метил(S)(-)-2-ізоціанат-3-метилбутират (35мг, 0,23ммоль). У результаті одержували 16,7мг (0,036ммоль, 24%) цільового продукту у вигляді твердої речовини білого кольору. Мас-спектр. $[M+H]^+=464$.

Приклад 181



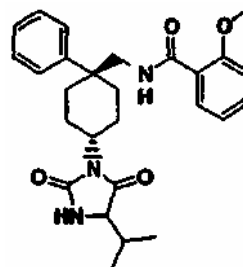
транс-N-[4-(2,5-Діоксо-імідазолін-1-іл)-1-феніл-циклогексилметил]-2-метокси-бензамід
Синтез



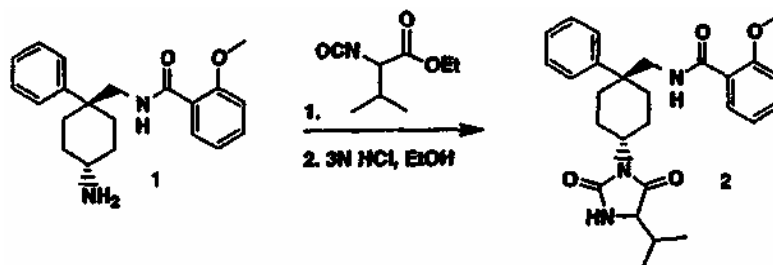
Сполука 1. Процес синтезу сполуки 1 описаний у Прикладі 31.

Сполука 2. Реакцію проводили аналогічно процесу, описаному в Прикладі 179. Вихідними матеріалами для неї служили транс-амін 1 (50мг, 0,15ммоль) і етилізоціанатацетат (30мг, 0,16ммоль). У результаті одержували 6,4мг (0,015ммоль, 10%) цільового продукту у вигляді твердої речовини білого кольору. Мас-спектр. $[M+H]^+=422$.

Приклад 182



транс-N-[4-(2,5-Діоксо-4-(s)-ізопропіл-імідазолін-1-іл)-1-феніл-циклогексилметил]-2-метокси-бензамід
Синтез

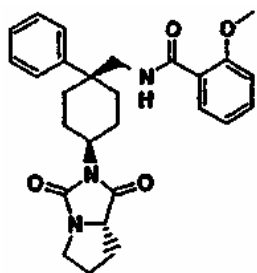


Сполука 1. Процес синтезу сполуки 1 описаний у Прикладі 31.

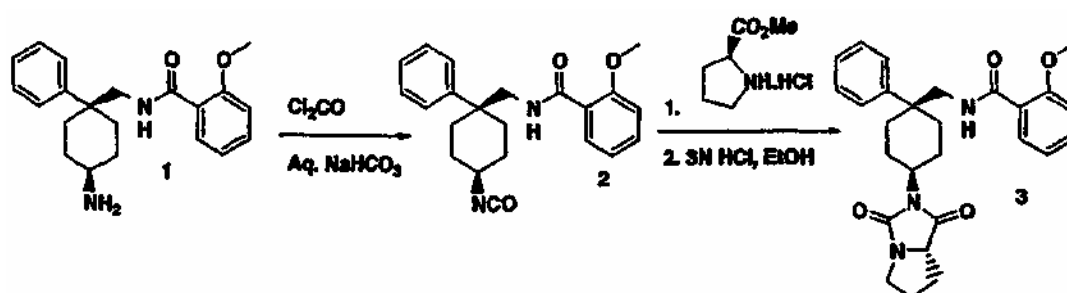
Сполука 2. Цю реакцію проводили аналогічно процесу, описаному в Прикладі 180. Вихідними матеріалами для неї служили транс-амін 1 (50мг, 0,15ммоль) і метил(S)(-)-2-ізоціанат-3-метилбутират (35мг, 0,23ммоль). У результаті

одержували 23,4мг (0,051ммоль, 33%) цільового продукту у вигляді твердої речовини білого кольору. Мас-спектр. $[M+H]^+=464$.

Приклад 183



цис-N-[4-(2,5-Діоксо-4(s)-тетрагідропірол[1,2-С]імідазол-2-іл)-1-феніл-циклогексилметил]-2-метокси-бензамід
Синтез



Сполука 1. Процес синтезу сполуки 1 описаний у Прикладі 31.

Сполука 2. До розчину цис-аміну 1 (200мг, 0,59ммоль) у 10мл хлористого метилєну додавали 10мл водного розчину NaHCO_3 . До гетерогенного розчину по краплях додавали 1мл фосгену (20% у толуолі), і утворену суміш перемішували протягом 5год. при температурі 25°C . Органічний шар відділяли. Водний шар екстрагували хлористим метиленом (20мл). Об'єднаний органічний шар сушили над MgSO_4 і концентрували у вакуумі, одержуючи масло, котре було ідентифіковане як цільовий продукт 2, який використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

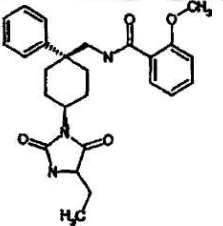
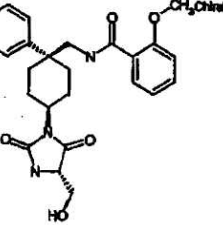
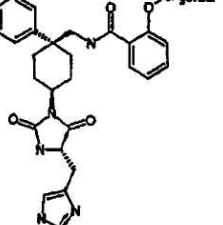
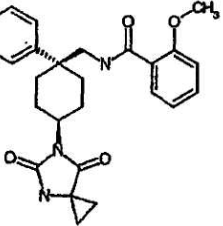
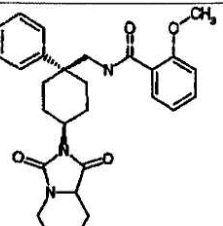
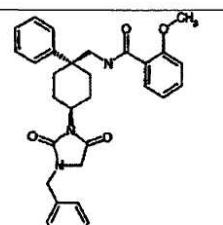
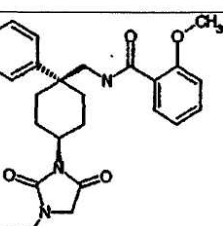
Сполука 3. До розчину ізоціанату 2 (1/10 сполуки 2, отриманої на попередній стадії) у 1мл 2-

пропанолу додавали 0,1мл триетиламіну і L-пролінметилового естеру, HCl (100мг, 0,61ммоль), і утворений розчин перемішували протягом 12год. при 25°C . Реакційну суміш змішували з 1мл 3н. водним розчином HCl , і утворений розчин перемішували протягом 12год. при 70°C . Після цього розчин охолоджували до 25°C і очищали за допомогою препаративної HPLC (описаної в Прикладі 31), одержуючи 14,6мг (53%) цільового продукту 3 у вигляді безколірного масла. Мас-спектр. $[\text{M}+\text{H}]^+=462$.

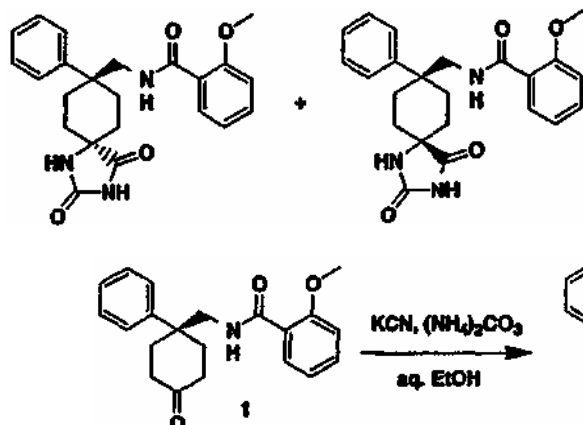
Приклади 184-192

Для одержання сполук у Прикладах 184-192 використовували процес, описаний у Прикладі 183.

Приклад	Структура	Назва	$[\text{M}+\text{H}]$
184		цис-N-[4-(2,5-Діоксо 4(s)бензил-імідазолін-1-іл)-1-феніл-циклогексилметил]-2 –метокси-бензамід	512
185		цис-N-[4-(2,5-Діоксо-4(s)-ізобутил-імідазолін-1-іл)-1-феніл-циклогексилметил]-2 –метокси-бензамід	478

149	87434	150
186		450
187		451
188		502
189		448
190		76
191		512
192		436

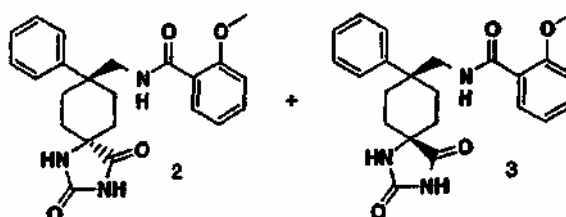
Приклад 193:



Сполука 1. Процес синтезу сполуки 1 описаний у Прикладі 31.

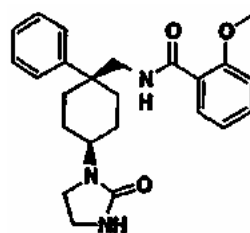
Сполуки 2 і 3: До розчину кетону 1 (0,48г, 1,42ммоль) в 20мл 50% водного розчину EtOH однією порцією додавали, відповідно, KCN (0,11г, 1,70ммоль) і $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (0,68г, 7,10ммоль), і утворений розчин перемішували протягом 12год. при 55°C. Суміш концентрували у вакуумі, одержуючи водний розчин, котрий екстрагували EtOAc (100мл \times 3). Органічний шар сушили над MgSO_4 і концентрували у вакуумі, одержуючи безколірне масло. При розчиненні масла у хлористому метилени випадав твердий осад білого кольору. Білий осад (230мг) складався з двох діастереоізомерів у співвідношенні 1:1. Маточний розчин концентрували у вакуумі, одержуючи масло, котре очищали за допомогою препаративної HPLC (описаної в синтезі сполуки з Прикладу 31), одержуючи 16,1мг одного ізомеру (час утримування: 2,82хв.). Білу тверду речовину розчиняли в 30мл

цис- і транс-N-(2,4-Діоксо-1-феніл-1,3-діазаспіро[4,5]дец-8-илметил)-2-метокси-бензамід
Синтез

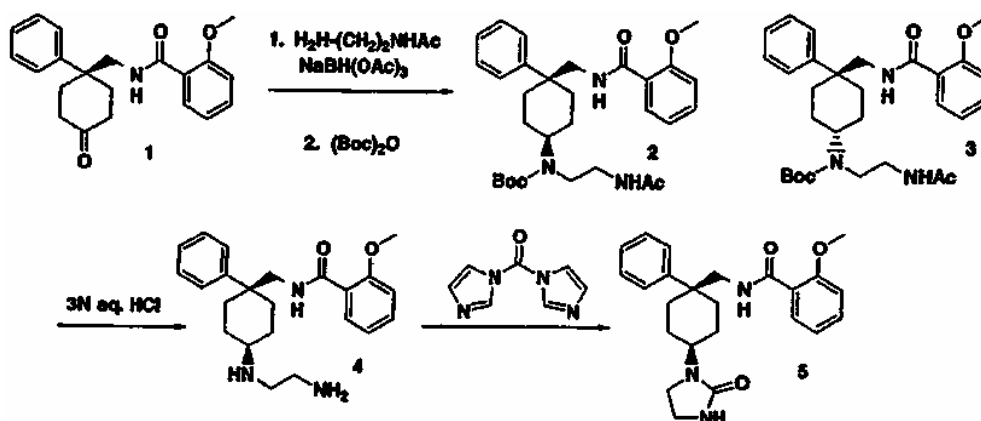


гарячого EtOH і залишали на 5 днів при 25°C, одержуючи в результаті 55,7мг другого ізомеру у вигляді білого осаду. Мас-спектр, для обох сполук $[\text{M}+\text{H}]^+=408$.

Приклад 194



цис-2-Метокси-N-[4-(2-оксо-імідазолідин-1-іл)-1-феніл-циклогексилметил]-бензамід
Синтез



Сполука 1. Процес синтезу сполуки 1 описаний у Прикладі 31.

Сполуки 2 і 3. До розчину кетону 1 (0,5г, 1,5ммоль) в 10мл дихлоретану додавали однією порцією, відповідно, N-ацетилетилендіамін (0,34мл, 3,0ммоль) і $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,64г, 3,0ммоль), і утворений розчин перемішували протягом 12год. при 25°C. Після цього розчин розбавляли хлористим метиленом (50мл) і про-

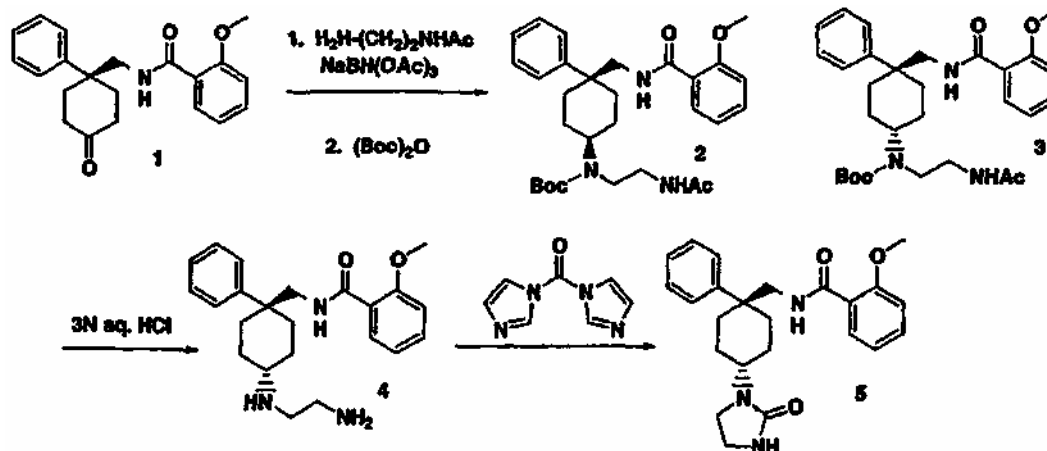
мивали 1н. водним розчином NaOH. Органічний шар відділяли і концентрували у вакуумі, одержуючи залишок у вигляді масла. Залишок розчиняли в 20мл хлористого метилена і перемішували 1год. при 25°C з 1,0г (4,5ммоль) дитретбутилдикарбонату. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, одержуючи залишок у вигляді масла, котрий очищали за допомогою препаративної HPLC (описаної в Прикладі 31), одержую-

153

чи як цис-ізомер 2 (час утримування: 2,42хв.), так і транс-ізомер 3 (час утримування: 2,57хв.).

Сполука 4. Сполуку 2 розчиняли у 20мл 3н. водного розчину HCl, і розчин перемішували протягом 12год. при 25°C. Реакційну суміш охолоджували до 0°C, підлужували, додаючи 20% водного розчину NaOH, і екстрагували хлористим метиленом (50мл×3). Органічний шар сушили над MgSO₄ і концентрували у вакуумі, отримуючи 157мг сполуки 4.

Сполука 5. Цис-амін 4 (100мг, 0,26ммоль) розчиняли в 5мл хлористого метилена і перемішували з карбонілдіімідазолом (100мг, 0,61ммоль) протягом 12год. при 25°C. Реакційну суміш концентрували і піддавали препаративній HPLC (описаній у Прикладі 31), одержуючи



Сполука 1. Процес синтезу сполуки 1 описаний у Прикладі 31.

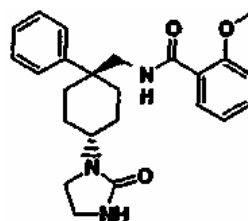
Сполуки 2 і 3. Процес синтезу сполук 2 і 3 описаний у Прикладі 194.

Сполука 4. Сполуку 3 розчиняли в 20мл 3н. водного розчину HCl і перемішували протягом 12год. при 25°C. Реакційну суміш охолоджували до 0°C, підлужували, додаючи 20% водний розчин NaOH, і екстрагували хлористим метиленом (50мл×3). Органічний шар сушили над MgSO₄ і концентрували у вакуумі, одержуючи 135мг сполуки 4.

Сполука 5. Транс-амін 4 (100мг, 0,26ммоль) розчиняли в 5мл хлористого метилена і перемішували з карбонілдіімідазолом (100мг, 0,61ммоль) протягом 12год. при 25°C. Реакційну суміш концентрували і застосовували препаративну хроматографію HPLC (описану в Прикладі 31), одержуючи 15,8мг цільового продукту у ви-

гляді твердої речовини білого кольору. Мас-спектр. $[\text{M}+\text{H}]^+=408$.

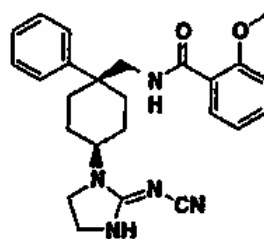
Приклад 195



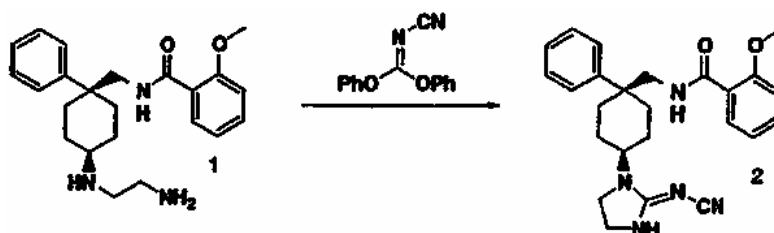
транс-2-Метокси-N-[4-(2-оксо-імідазолідин-1-іл)-1-феніл-циклогексилметил]-бензамід
Синтез

гляді твердої речовини білого кольору. Мас-спектр. $[\text{M}+\text{H}]^+=408$.

Приклад 196



цис-N-[4-(2-Ціаноіміно-імідазолін-1-іл)-1-феніл-циклогексилметил]-2-метокси-бензамід
Синтез



Сполука 1. Процес синтезу сполуки 1 описаний у Прикладі 194.

Сполука 2. Розчин цис-аміну (75мг, 0,20ммоль) і дифенілціанокarbonдату (75мг,

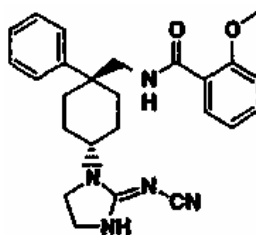
155

0,32ммоль) в 3мл 2-пропанолу перемішували протягом 4год. при 70°C. Реакційну суміш очищали за допомогою препаративної HPLC (описаної в Прикладі 31), одержуючи 32,0мг (37%) цільового продукту у вигляді безколірного масла. Мас-спектр. $[M+H]^+ = 432$.

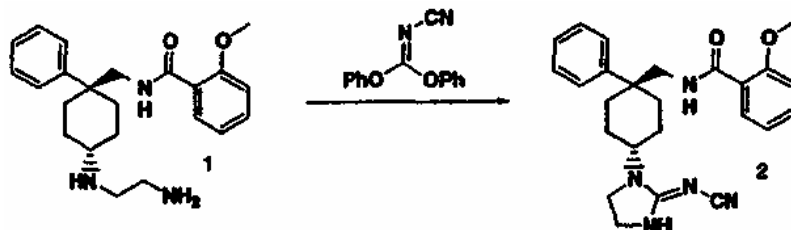
Приклад 197

87434

156



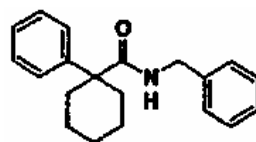
транс-N-[4-(2-Ціаніміно-імідазолін-1-іл)-1-феніл-циклогексилметил]-2-метокси-бензамід
Синтез



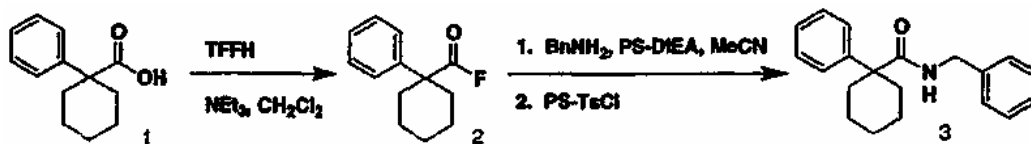
Сполука 1. Процес синтезу сполуки 1 описаний у Прикладі 194.

Сполука 2. Реакцію проводили аналогічно процесу, описаному в Прикладі 196. Вихідними матеріалами для реакції служили транс-амін (75мг, 0,20ммоль) і дифенілціанокarbonідат (75мг, 0,32ммоль). У результаті одержували 47,6мг (0,11ммоль, 55%) цільового продукту 2 у вигляді твердої речовини білого кольору. Мас-спектр. $[M+H]^+ = 432$.

Приклад 198



Бензиламід 1-феніл-циклогексанкарбонової кислоти
Синтез



Сполука 1. Сполука 1 випускається промисловістю.

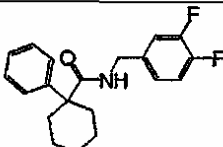
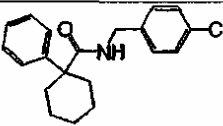
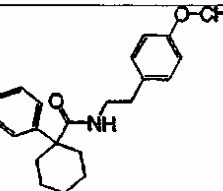
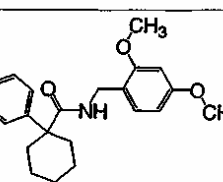
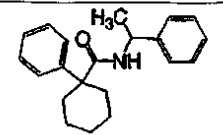
Сполука 2. Суспензію 1-фенілциклогексанкарбонової кислоти 1 (0,010г; 0,049ммоль) у хлористому метилені (1мл) охолоджували до 0°C і додавали триетиламін (0,010мл, 0,072ммоль), а потім - гексафторфосфат тетраметилфторформамідинію (0,014г; 0,053ммоль). Після відігрівання до кімнатної температури (приблизно, 1год.) розчинник видаляли і залишок використовували у наступній стадії.

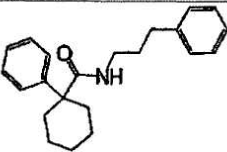
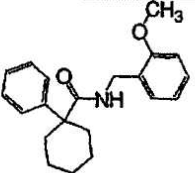
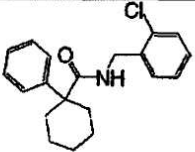
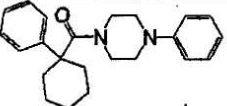
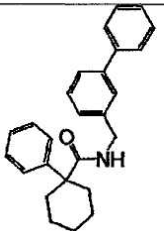
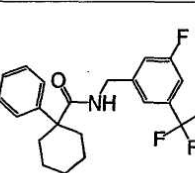
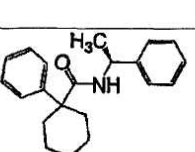
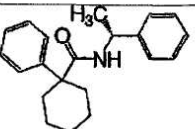
Сполука 3. Сполуку 2 розчиняли в ацетонітрилі (1мл). Додавали PS-DIEA (полімер полістиролдіізопропіламіну, 0,2г), до утвореної суспензії

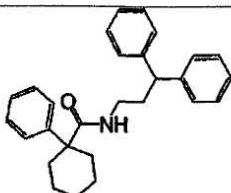
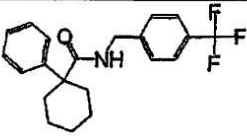
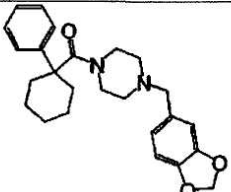
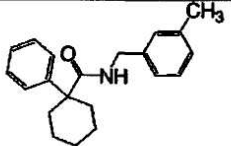
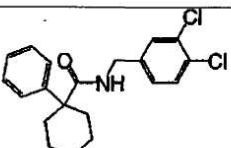
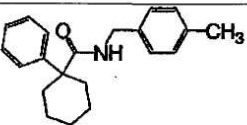
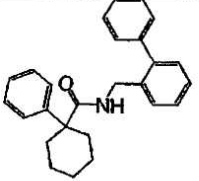
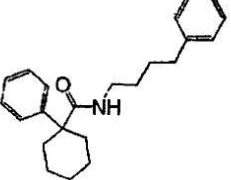
додавали бензиламін (0,006мг; 0,056ммоль), і суміш струшували при кімнатній температурі. Через 12год. додавали PS-TsCl (полістиролтозилхлорид, високозаповнювальний полімер; 0,2г) і реакційну суміш струшували ще протягом 12год. Після цього реакційну суміш фільтрували і концентрували, одержуючи 0,011г (79%) сполуки 3. LCMS $m/z = 294,4$ ($M+H$)⁺.

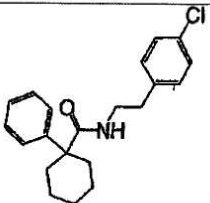
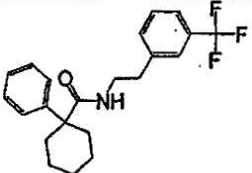
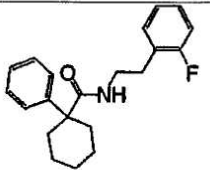
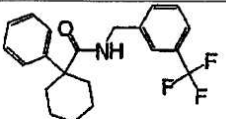
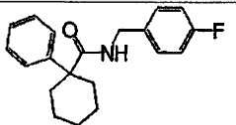
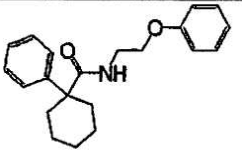
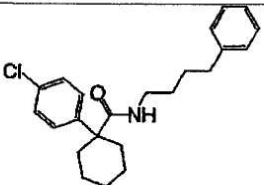
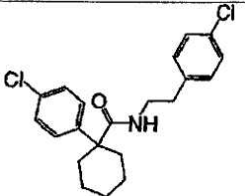
Приклади 199-289

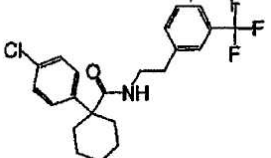
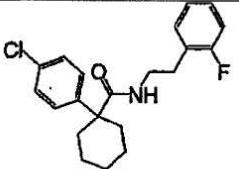
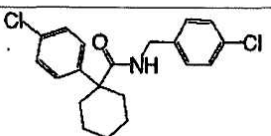
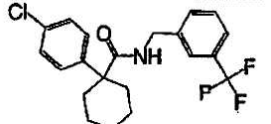
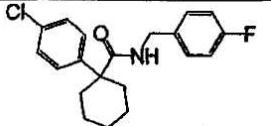
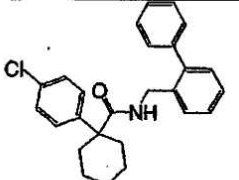
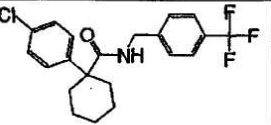
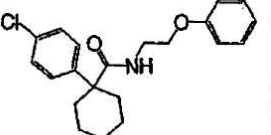
Для одержання сполук у Прикладах 199-189 використовували процес, описаний у Прикладі 198. У деяких випадках проводили додаткову очистку за допомогою HPLC з оберненою фазою.

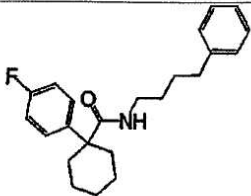
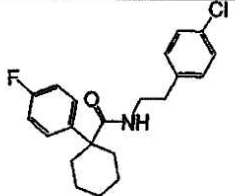
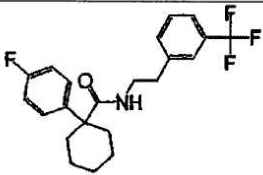
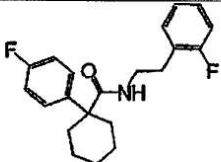
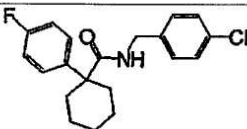
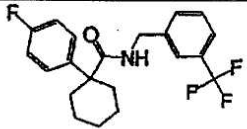
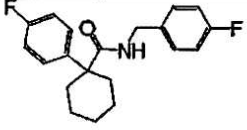
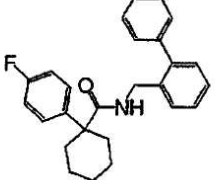
Приклад	Структура	Назва	[M+H]
199		Бензиламід 1-фенілциклогексан карбонової кислоти	330,4
200		4-Хлорбензиламід 1-фенілциклогексан карбонової кислоти	328,9
201		[2-(4-метоксифеніл)етил]амід 1-фенілциклогексан-карбонової кислоти	338,5
202		2,4-Диметоксибензил амід 1-фенілцикло-гексанкарбонової кислоти	354,5
203		(1-Фенілетил)амід 1-фенілциклогексан карбонової кислоти	308,4

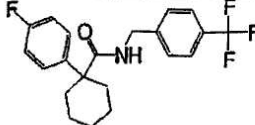
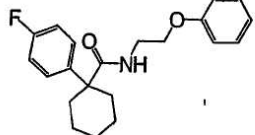
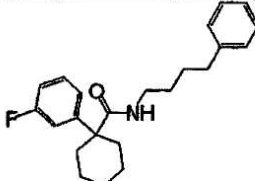
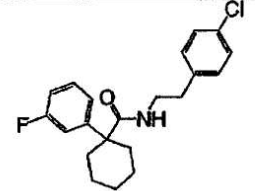
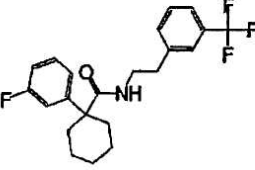
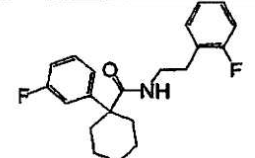
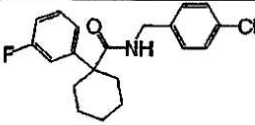
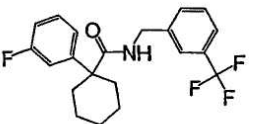
Приклад	Структура	Назва	[M+H]
204		(3-Фенілпропіл) амід 1-феніл-циклогексанкарбонової кислоти	322,5
205		2-Метоксибензил-амід 1-фенілцикло-гексанкарбонової кислоти	324,4
206		2-Хлорбензиламід 1-фенілцикло-гексанкарбонової кислоти	328,9
207		(1-Фенілциклогексил)(4-фенілпіперазин-1-іл)-метанон	349,5
208		(Біфеніл-3-ілметил)амід 1-фенілциклогексан-карбонової кислоти	370,5
209		3-Фтор-5-трифтор метилбензиламід 1-фенілциклогексанкарбонової кислоти	380,4
210		(1-Фенілетил)амід 1-фенілциклогексанкарбонової кислоти	308,4
211		(1-Фенілетил)амід 1-фенілциклогексанкарбонової кислоти	308,4

Приклад	Структура	Назва	[M+H]
212		(3,3-Диенілпропіл)амід 1-фенілциклогексанкарбонової кислоти	398,6
213		4-Трифторметилбензиламід 1-фенілциклогексанкарбонової кислоти	362,4
214		(4-Бензо[1,3]діоксол 5-ілметилпіперазин-1-іл)(1-фенілциклогексил)метанон	407,5
215		3-Метилбензиламід 1-фенілциклогексанкарбонової кислоти	308,4
216		3,4-Дихлорбензиламід 1-фенілциклогексанкарбонової кислоти	363,3
217		4-Метилбензиламід 1-фенілциклогексанкарбонової кислоти	308,4
218		(Біфеніл-2-ілметил)амід 1-фенілциклогексанкарбонової кислоти	370,5
219		(4-Фенілбутил)амід 1-фенілцикло – гексанкарбонової кислоти	336,5

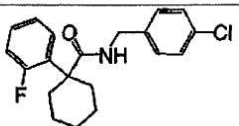
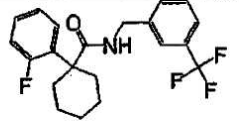
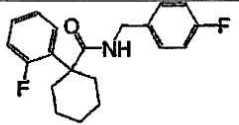
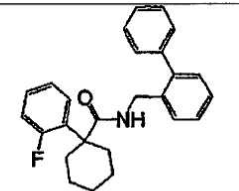
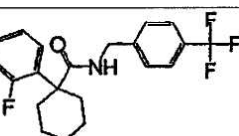
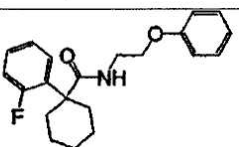
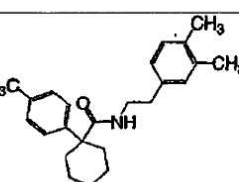
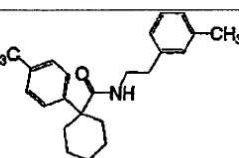
Приклад	Структура	Назва	[M+H]
220		[2-(4-хлорфеніл)етил]амід 1-феніл-циклогексанкарбонової кислоти	342,9
221		[2-(3-Трифторметилфеніл)етил]амід 1-феніл-циклогексанкарбонової кислоти	376,4
222		[2-(2-Фторфеніл)етил]амід 1-феніл-циклогексанкарбонової кислоти	326,4
223		3-ТрифторМетилбензиламід 1-феніл-циклогексанкарбонової кислоти	362,4
224		4-Фторбензиламід 1-феніл-циклогексанкарбонової кислоти	312,4
225		(2-Феноксіетил)амід 1-феніл-циклогексанкарбонової кислоти	324,4
226		(4-Фенілбутил)амід 1-(4-хлор-феніл)-циклогексанкарбонової кислоти	370,9
227		[2-(4-Хлорфеніл)етил]амід 1-(4-хлор-феніл)-циклогексанкарбонової кислоти	377,3

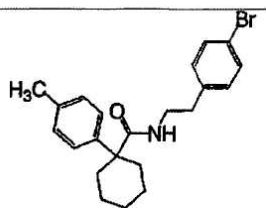
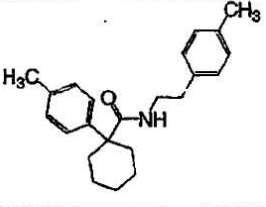
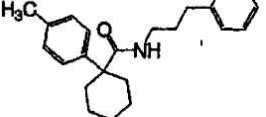
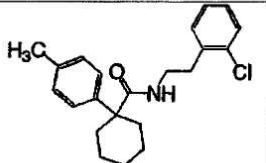
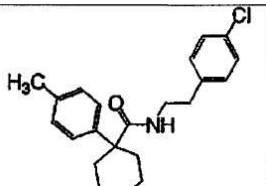
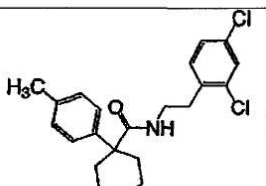
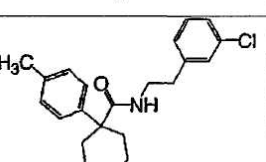
Приклад	Структура	Назва	[M+H]
228		[2-(3-Трифторметил феніл)етил]амід 1-(4-хлор-феніл)-циклогексанкарбонової кислоти	410,9
229		[2-(2-Фторфеніл)етиламід 1-(4-хлор феніл)циклогексанкарбонової кислоти	360,9
230		4-Хлорбензиламід 1-(4-хлор-феніл)-циклогексанкарбонової кислоти	363,3
231		3-Трифторметилбензиламід 1-(4-хлор-феніл)-циклогексанкарбонової кислоти	396,9
232		4-Фторбензиламід 1-(4-хлор-феніл)-циклогексанкарбонової кислоти	366,8
233		(Біфеніл-2-ілметил)амід 1-(4-хлор-феніл)-циклогексанкарбонової кислоти	405,0
234		4-Трифторметилбен-зиламід 1-(4-хлор-феніл)-циклогексанкарбонової кислоти	396,9
235		(2-Феноксіетил)амід 1-(4-хлор-феніл)-циклогексанкарбонової кислоти	358,9

Приклад	Структура	Назва	[M+H]
236		(4-Феніл-бутил)амід 1-(4-фтор-феніл)-циклогексанкарбонової кислоти	354,5
237		[2-(4-Хлор-феніл)етил]амід 1-(4-фтор-феніл)-циклогексанкарбонової кислоти	360,9
238		[2-(3-Трифторметилфеніл)етил]амід 1-(4-фторфеніл)циклогексанкарбонової кислоти	394,4
239		[2-(2-Фторфеніл)етил]амід 1-(4-фтор-феніл)-циклогексанкарбонової кислоти	344,4
240		4-Хлорбензиламід 1-(4-фтор-феніл)-циклогексанкарбонової кислоти	346,8
241		3-Трифторметилбензиламід 1-(4-фторфеніл)циклогексанкарбонової кислоти	380,4
242		4-Фторбензиламід 1-(4-фтор-феніл)-циклогексанкарбонової кислоти	330,4
243		(Біфеніл-2-ілметил)амід 1-(4-фтор-феніл)-циклогексанкарбонової кислоти	387,5

Приклад	Структура	Назва	[M+H]
244		4-Трифторметилбензиламід 1-(4-фтор-феніл)-циклогексанкарбонової кислоти	380,4
245		(2-Феноксіетил)амід 1-(4-фторфеніл)циклогексанкарбонової кислоти	342,4
246		(4-Фенілбутил)амід 1-(3-фтор-феніл)-циклогексанкарбонової кислоти	354,5
247		[2-(4-Хлорфеніл)етил]амід 1-(3-фтор-феніл)-циклогексанкарбонової кислоти	360,9
248		[2-(3-Трифторметилфеніл)етил]амід 1-(3-фтор-феніл)-циклогексанкарбонової кислоти	394,4
249		[2-(2-Фторфеніл)етил]амід 1-(3-фтор-феніл)-циклогексанкарбонової кислоти	344,4
250		4-Хлорбензиламід 1-(3-фтор-феніл)-циклогексанкарбонової кислоти	346,8
251		3-Трифторметилбензиламід 1-(3-фторфеніл)циклогексанкарбонової кислоти	380,4

Приклад	Структура	Назва	[M+H]
252		4-Фторбензиламід 1-(3-фтор-феніл)-циклогексанкарбонової кислоти	330,4
253		(Біфеніл-2-ілметил)амід 1-(3-фторфеніл)циклогексанкарбонової кислоти	388,5
254		4-Трифторметилбензиламід 1-(3-фторфеніл)циклогексанкарбонової кислоти	380,4
255		(2-Феноксіетил)амід 1-(3-фторфеніл)-циклогексанкарбонової кислоти	341,4
256		(4-Фенілбутил)амід 1-(2-фторфеніл)-циклогексанкарбонової кислоти	354,5
257		[2-(4-Хлорфеніл)етил]амід 1-(2-фторфеніл)циклогексанкарбонової кислоти	360,9
258		[2-(3-трифторметилфеніл)етил]амід 1-(2-фторфеніл)циклогексанкарбонової кислоти	384,4
259		[2-(2-Фторфеніл)етил]амід 1-(2-фторфеніл)циклогексанкарбонової кислоти	344,4

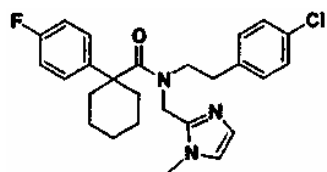
Приклад	Структура	Назва	[M+H]
260		4-Хлорбензиламід 1-(2-фторфеніл)-циклогексанкарбонової кислоти	346,8
261		3-Триформетилбензиламід 1-(2-фторфеніл)циклогексанкарбонової кислоти	380,4
262		4-Фторбензиламід 1-(2-фторфеніл)-циклогексанкарбонової кислоти	330,4
263		(Біфеніл-2-ілметил)амід 1-(2-фторфеніл)циклогексанкарбонової кислоти	387,5
264		3-Триформетилбензиламід 1-(2-фторфеніл)циклогексанкарбонової кислоти	380,4
265		(2-Феноксіетил)амід 1-(2-фторфеніл)-циклогексанкарбонової кислоти	342,4
266		[2-(3,4-Диметилфеніл)етил]амід 1-п-толіл-циклогексанкарбонової кислоти	350,5
267		(2-м-Толілетил)амід 1-п-толіл-циклогексанкарбонової кислоти	336,5

Приклад	Структура	Назва	[M+H]
268		[2-(4-Бромфеніл)етил]амід 1-п-толіл-циклогексанкарбонової кислоти	401,4
269		(2-п-Толілетил)амід 1-п-толіл-циклогексанкарбонової кислоти	336,5
270		(2-Фенілпропіл)амід 1-п-толіл-циклогексанкарбонової кислоти	336,5
271		[2-(2-Хлорфеніл)етил]амід 1-п-толіл-циклогексанкарбонової кислоти	356,9
272		[2-(4-Хлорфеніл)етил]амід 1-п-толіл-циклогексанкарбонової кислоти	356,9
273		[2-(2,4-Дихлорфеніл)етил]амід 1-п-толіл-циклогексанкарбонової кислоти	391,4
274		[2-(3-Хлорфеніл)етил]амід 1-п-толіл-циклогексанкарбонової кислоти	356,9

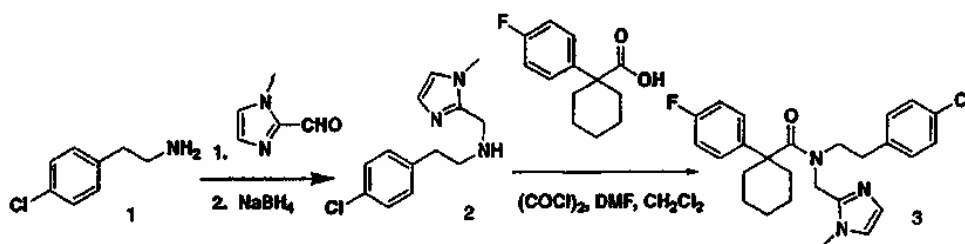
Приклад	Структура	Назва	[M+H]
275		4-Фторбензиламід 1-п-толіл-циклогексанкарбонової кислоти	326,4
276		[2-(3,4-Дихлорфеніл)етил]амід 1-п-толіл-циклогексанкарбонової кислоти	391,4
277		3-Метилбензиламід 1-п-толіл-циклогексанкарбонової кислоти	322,5
278		(4-Фенілбутил)амід 1-п-толіл-циклогексанкарбонової кислоти	350,5
279		[2-(2-Метоксифеніл)етил]амід 1-п-толіл-циклогексанкарбонової кислоти	352,5
280		(2-Феноксіетил)амід 1-п-толіл-циклогексанкарбонової кислоти	338,5
281		(Біфеніл-2-ілметил)амід 1-п-толіл-циклогексанкарбонової кислоти	384,5
282		(2-Тіофен-2-ілметил)амід 1-п-толіл-циклогексанкарбонової кислоти	328,5

Приклад	Структура	Назва	[M+H]
283		4-Метоксибензиламід 1-п-толіл-циклогексанкарбонової кислоти	338,5
284		[2-(4-Етилфеніл)етил]амід 1-п-толіл-циклогексанкарбонової кислоти	350,5
285		[2-(2-Фторфеніл)етил]амід 1-п-толіл-циклогексанкарбонової кислоти	340,5
286		4-Метилбензиламід 1-п-толіл-циклогексанкарбонової кислоти	322,5
287		3-Метоксибензиламід 1-п-толіл-циклогексанкарбонової кислоти	338,5
288		2-Метоксибензиламід 1-п-толіл-циклогексанкарбонової кислоти	338,5
289		(1-Фенілетил)амід 1-п-толіл-циклогексанкарбонової кислоти	322,5

Приклад 290



[2-(4-Хлор-феніл)етил]-(1-метил-1H-імідазол-2-ілметил)амід
1-(4-фтор-феніл)-
циклогексанкарбонової кислоти
Синтез



Сполука 1. Сполука 1 випускається промисловою.

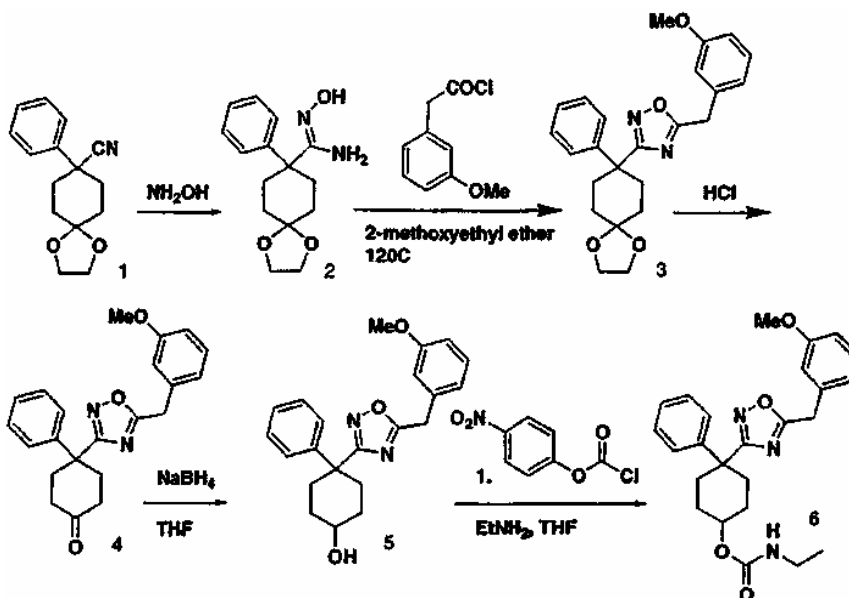
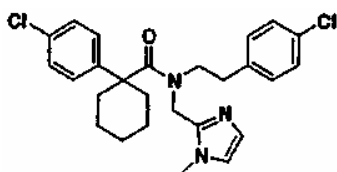
Сполука 2. До суспензії 2-(4-хлорфеніл)етиламіну (2,25мл; 16,1ммоль) і суль-

фату натрію (10,0г; 70,4ммоль) у метанолі (20мл) додавали 1-метил-1H-імідазол-2-карбальдегід (1,80г; 16,3ммоль), і суміш гріли при 40°C. Через 24год. реакційну суміш охолоджували до 0°C,

додавали до неї борогідрид натрію (0,73г; 19,3ммоль) і залишали повільно відігріватися до кімнатної температури. Через 3год. розчинник відганяли, а сирий залишок розподіляли між етилацетатом і насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар відділяли, промивали насиченим водним розчином хлористого натрію, сушили (сульфат магнію) і концентрували. Залишок у вигляді масла розчиняли в тетрагідрофурані і додавали до нього 1н. розчин HCl у діетиловому етері (35мл). Білий осад, що при цьому швидко утворювався, збирали, одержуючи 5г. (96%) продукту - [2-(4-хлорфеніл)етил](1-метил-1H-імідазол-2-ілметил)амін, 2HCl. LCMS $m/z=250,7$ (M+H)⁺.

Сполука 3. До суспензії 1-(4-фторфеніл)циклогексанкарбонової кислоти (0,106г; 0,48ммоль) у хлористому метилені (10мл) додавали оксалілхлорид (0,042мл, 0,48ммоль) і 1 каплю N,N-диметилформаміду. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15хв. і додавали до неї триетиламін (0,28мл; 2,0ммоль) і [2-(4-хлорфеніл)етил](1-метил-1H-імідазол-2-ілметил)амін, 2HCl (0,16г; 0,50ммоль). Все це перемішували протягом 30хв., розчинник відганяли, а залишок очищали за допомогою HPLC з оберненою фазою, одержуючи 0,114г (52%) сполуки 3 у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS $m/z=455,0$ (M+H)⁺.

Приклад 291



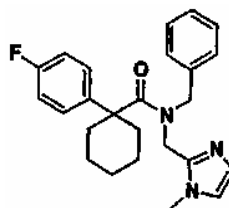
Сполука 1. Процес синтезу сполуки 1 описаний у Прикладі 31.

[2-(4-Хлор-феніл)етил]-(1-метил-1H-імідазол-2-ілметил)амід
1-(4-хлор-феніл)-циклогексанкарбонової кислоти

Синтез

Для одержання зазначеної в заголовку сполуки використовували процес, описаний у Прикладі 290. LCMS $m/z=71,5$ (M+H)⁺.

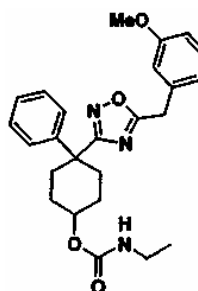
Приклад 292



Бензил(1-метил-1H-імідазол-2-ілметил)амід
1-(4-фтор-феніл)-циклогексанкарбонової кислоти

Для одержання зазначеної в заголовку сполуки використовували процес, описаний у Прикладі 290. LCMS $m/z=406,5$ (M+H)⁺.

Приклад 293



4-[5-(3-Метокси-бензил)[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-4-феніл-циклогексильовий естер етилкарбамінової кислоти

Синтез

Сполука 2. Розчин сполуки 1 (5,8г; 23,8ммоль), гідроксиламінгідрохлориду (4,21г;

60,6ммоль) і метоксиду натрію (3,27г; 60,6ммоль) в н-пропанолі (100мл) гріли при температурі 98°C протягом ночі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, розбавляли EtOAc (100мл), промивали H₂O і сушили над безводним сульфатом натрію. Очищали за допомогою флеш-хроматографії (гексани:етилацетат 1:1), одержуючи сполуку 2 (4,6г; 71%) у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS m/z=277,1 (M+H)⁺.

Сполука 3. До розчину сполуки 2 (0,100г, 0,36ммоль) в 2-метоксіетиловому етері (5мл) додавали карбонат калію (0,72ммоль), а потім 3-метоксибензілацетилхлорид (0,067г, 0,36ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30хв., після чого гріли при 120°C протягом 3год. По охолодженню до кімнатної температури до реакційної суміші додавали воду, екстрагували етилацетатом і сушили безводним сульфатом натрію. Очистка колоночною хроматографією на силікагелі (гексани:етилацетат 7:3) дає сполуку 3 (0,085г; 58%) у вигляді масла. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц): δ (ppm) 1,65-1,80 (4Н, м), 2,25-2,40 (2Н, м), 2,60-2,70 (2Н, м), 3,74 (3Н, с), 3,94 (4Н, с), 4,14 (2Н, с), 6,75-6,90 (3Н, м), 7,15-7,45 (6Н, м); LCMS m/z=407,2 (M+H)⁺.

Сполука 4. Розчин сполуки 3 (80мг, 0,20ммоль) у тетрагідрофурані (1,25мл) піддавали обробці 2н. HCl (0,4мл) і гріли при 40°C протягом 6год. Додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію. Водну фазу екстрагували

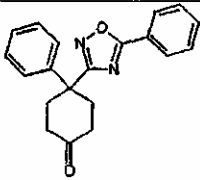
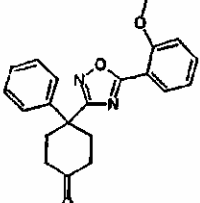
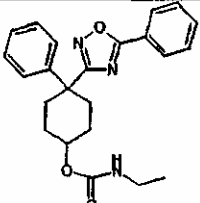
етилацетатом і органічний шар сушили безводним сульфатом натрію. Після очистки колоночною хроматографією на силікагелі (гексани:етилацетат 7:3) одержували сполуку 4 (40мг; 60%) у вигляді масла. LCMS m/z=363,2 (M+H)⁺.

Сполука 5. До розчину сполуки 4 (1,2г, 3,31ммоль) в тетрагідрофурані (20мл) при 0°C додавали борогідрид натрію (250мг, 6,62ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі від 0°C до кімнатної протягом ночі, гасили насиченим водним розчином карбонату натрію й екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлористого натрію і сушили безводним сульфатом натрію. Після очистки колоночною хроматографією на силікагелі (гексани:етилацетат 7:3) отримували сполуку 5 (1,12г, 93%). LCMS m/z=365,5 (M+H)⁺.

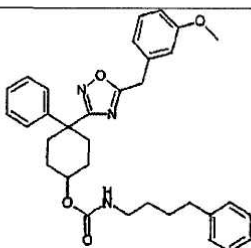
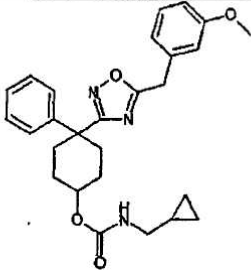
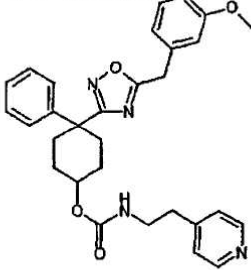
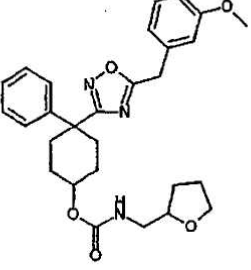
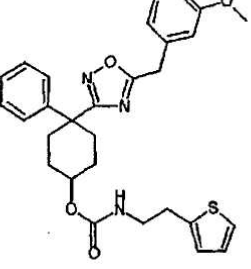
Сполука 6. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц): δ (ppm) 1,11 (3Н, т, J=7,1Гц), 1,50-1,70 (2Н, м), 1,90-2,18 (4Н, уш. д., J=9,7Гц), 2,88 (2Н, уш. д., J=13,6Гц), 3,10-3,25 (2Н, м), 3,74 (3Н, с), 4,14 (2Н, с), 4,60-4,80 (2Н, м), 6,70-6,90 (3Н, м), 7,08-7,40 (6Н, м). LCMS m/z=436,2 (M+H)⁺.

Приклади 294-322

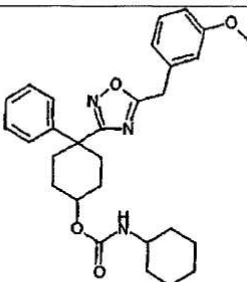
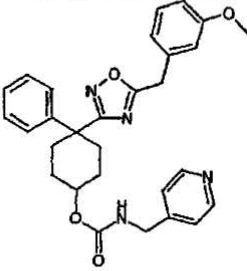
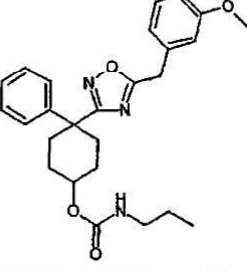
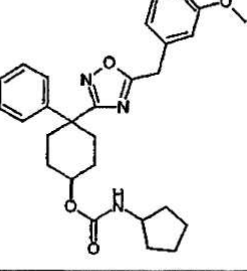
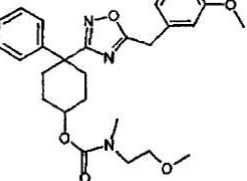
Для одержання сполук у Прикладах 294-322 використовували процес, описаний у Прикладі 293. У деяких випадках додаткову очистку здійснювали за допомогою HPLC-хроматографії з оберненою фазою.

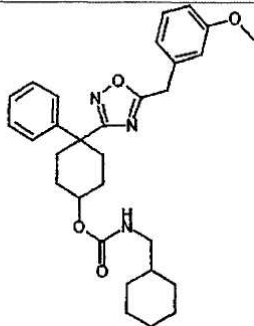
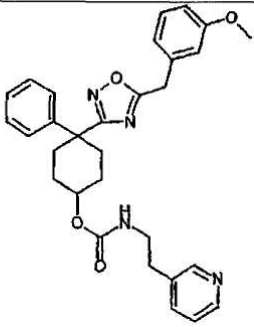
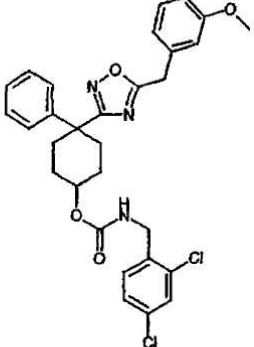
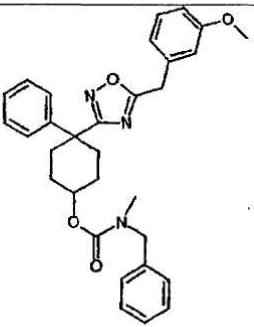
Приклад	Структура	Назва	[M+H]
295		4-Феніл-4-(5-феніл [1,2,4]оксадіазол-3-іл)циклогексанон	319,4
296		4-[5-(2-Метокси-феніл)[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-4-фенілциклогексанон	349,4
297		4-Феніл-4-(5-феніл [1,2,4]оксадіазол-3-іл)-циклогексиловий естер етилкарбамінової кислоти	392,5

Приклад	Структура	Назва	[M+H]
298		4-[5-(2-Метоксифеніл)[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-4-фенілциклогексильовий естер етилкарбамінової кислоти	422,5
299		4-[5-(3-Хлорфеніл)[1,2,4]оксадіазол-3-іл]- 4-фенілциклогексильовий естер етилкарбамінової кислоти	426,9
300		4-[5-(4-Хлорфеніл)[1,2,4]оксадіазол-3-іл]- 4-фенілциклогексильовий естер етилкарбамінової кислоти	426,9
301		4-Феніл-4-(5-п-толіл)[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-4-фенілциклогексильовий естер етилкарбамінової кислоти	406,5
302		4-[5-(3-Метоксибензил)[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-4-фенілциклогексильовий естер [2-(1-метилпіролідін-2-іл-етил)карбамінової кислоти	519,7
303		4-[5-(3-Метоксибензил)[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-4-фенілциклогексильовий естер тіофен-2-ілметилкарбамінової кислоти	504,6

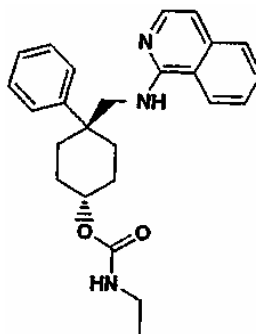
Приклад	Структура	Назва	[M+H]
304		4-[5-(3-Метоксибензил)[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-4-фенілциклогексильовий естер (4-фенілбутил)карбамінової кислоти	540,7
305		4-[5-(3-Метоксибензил)[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-4-фенілциклогексильовий естер циклопропілметилкарбамінової кислоти	462,6
306		4-[5-(3-Метоксибензил)[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-4-фенілциклогексильовий естер (2-піридин-4-ілетил)карбамінової кислоти	513,6
307		4-[5-(3-Метоксибензил)[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-4-фенілциклогексильовий естер (тетрагідрофуран-2-ілметил)карбамінової кислоти	492,6
308		4-[5-(3-Метоксибензил)[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-4-фенілциклогексильовий естер (2-тіофен-2-ілетил)карбамінової кислоти	518,6

Приклад	Структура	Назва	[M+H]
309		4-[5-(3-Метоксибензил)[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-4-фенілциклогексильовий естер (2-піридин-2-ілетил)карбамінової кислоти	513,6
310		4-[5-(3-Метоксибензил)[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-4-фенілциклогексильовий естер ізобутилкарбамінової кислоти	464,6
311		4-[5-(3-Метоксибензил)[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-4-фенілциклогексильовий естер фенетилкарбамінової кислоти	512,6
312		4-[5-(3-Метоксибензил)[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-4-фенілциклогексильовий естер бутилкарбамінової кислоти	464,6
313		4-[5-(3-Метоксибензил)[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-4-фенілциклогексильовий естер алілкарбамінової кислоти	448,5

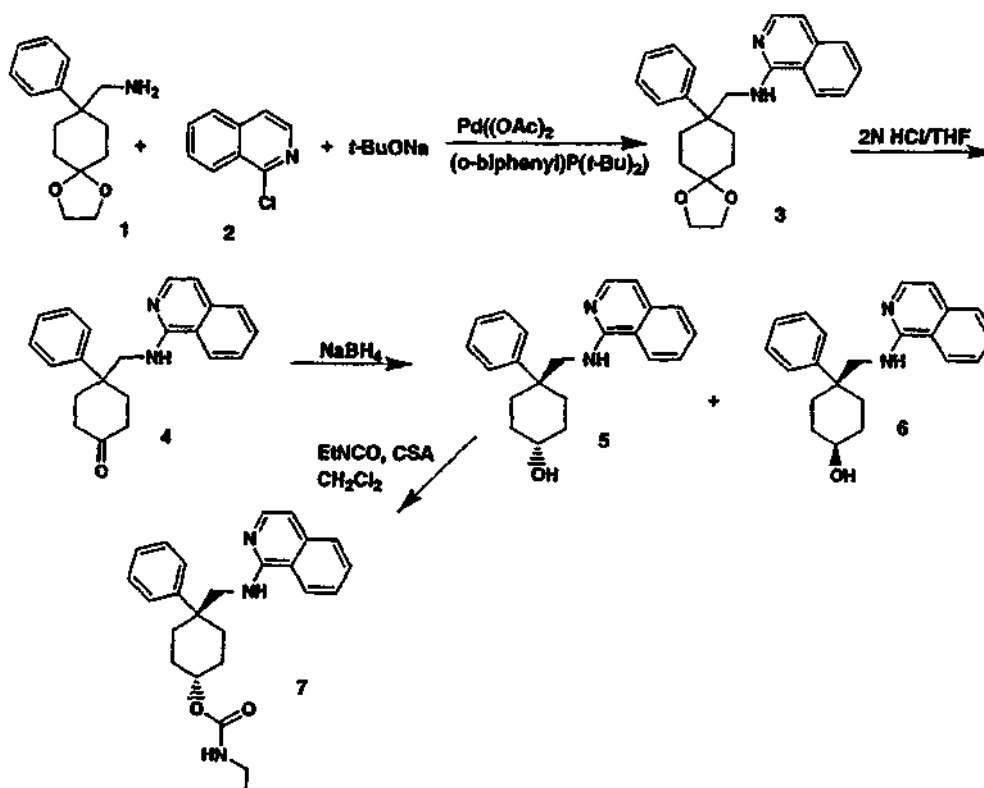
Приклад	Структура	Назва	[M+H]
314		4-[5-(3-Метоксибензил)[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-4-фенілциклогексильовий естер циклогексилкарбамінової кислоти	490,6
315		4-[5-(3-Метоксибензил)[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-4-фенілциклогексильовий естер піридин-4-ілметилкарбамінової кислоти	499,6
316		4-[5-(3-Метоксибензил)[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-4-фенілциклогексильовий естер пропілкарбамінової кислоти	450,5
317		4-[5-(3-Метоксибензил)[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-4-фенілциклогексильовий естер циклопентилкарбамінової кислоти	476,6
318		4-[5-(3-Метоксибензил)[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-4-фенілциклогексильовий естер (2-метоксіетил)метилкарбамінової кислоти	480,6

Приклад	Структура	Назва	[M+H]
319		4-[5-(3-Метоксибензил)[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-4-фенілциклогексильовий естер циклогесилметилкарбамінової кислоти	504,6
320		4-[5-(3-Метоксибензил)[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-4-фенілциклогексильовий естер (2-піридин-3-ілетил)карбамінової кислоти	513,6
321		4-[5-(3-Метоксибензил)[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-4-фенілциклогексильовий естер (2,4-дихлорбензил)карбамінової кислоти	567,5
322		4-[5-(3-Метоксибензил)[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-4-фенілциклогексильовий естер бензилметилкарбамінової кислоти	512,6

Приклад 323



4-(Ізохінолін-1-іламінометил)-4-фенілциклогексильовий естер етилкарбамінової кислоти



Сполука . Процес синтезу сполуки 1 описаний у Прикладі 31.

Сполука 2. Випускається промисловістю.

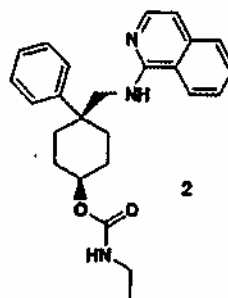
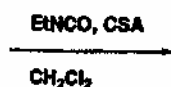
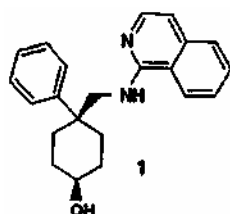
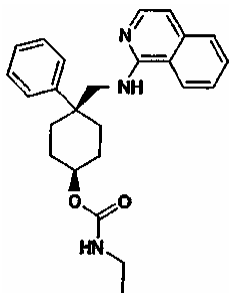
Сполука 3. Суміш сполуки 1 (2,0г, 8,09ммоль), сполуки 2 (1,1г, 6,75ммоль), трет-бутоксиду натрію (908мг, 9,75ммоль), ацетату паладію (75,7мг, 0,34ммоль) і 2-(дитрет-бутилфосфін)біфенілу (100,7мг, 0,3374ммоль) в толуолі (20мл) нагрівали і витримували при 110° С протягом 20год. Після цього суміш фільтрували через целіт, розчинник відганяли у вакуумі, а залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: 40% етилацетат-гексан), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (вихід 1,5г, 50%) у вигляді жовтого масла.

Сполука 4. Діоксолан 3 (1,5г) розчиняли в THF, додавали 2н. HCl і перемішували протягом ночі. Розчин додавали до суміші етилацетату і насиченого розчину бікарбонату натрію. Органічний розчин промивали ще двома порціями розчину бікарбонату, а потім розсолон. Після цього розчин сушили сульфатом натрію, і розчинник відганяли у вакуумі, одержуючи 1,25г (94%) сполуки 4 у вигляді оранжевого сиропу, котрий використовували у наступній стадії без додаткової очистки.

Сполуки 5 і 6. Борогідрид натрію (215мг, 5,82ммоль) додавали до розчину кетону 4 (1,25г, 3,79ммоль) в THF (10мл), і утворену суміш перемішували протягом ночі. Далі реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і розбавленою HCl. Водяний шар підлужували, додаючи до нього насичений розчин бікарбонату натрію. Продукт екстрагували етилацетатом, сушили сульфатом натрію, а розчинник відганяли у вакуумі. Після флеш-хроматографії продукту на силікагелі з етилацетатним елюентом отримували сполуку 5 (ізомер А, 469мг) і 6 (ізомер В, 170мг).

Сполука 7. До розчину 5 (114мг, 0,344ммоль) у хлористому метилені (10мл) при перемішуванні додавали камфоросульфову кислоту (160,1мг, 0,689ммоль). Через 5 хвилин додавали етилізоціанат (32,7мл, 0,414ммоль) і продовжували перемішування ще протягом 2год. До реакційної суміші додавали розчин аміаку в метанолі, розчинник відганяли у вакуумі, а залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: 60% етилацетат-гексан, а потім 5% метанол-хлористий метилен), одержуючи 10,2мг зазначеної в заголовку сполуки, [M+H] 404.

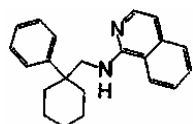
Приклад 324



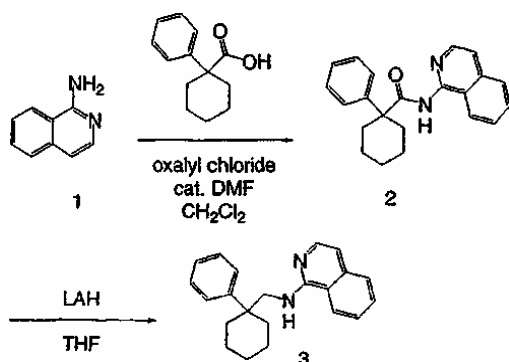
Сполука 1. Процес синтезу сполуки 1 описаний у Прикладі 323.

Сполука 2. Використовуючи реакцію, аналогічну описаній у Прикладі 323, сполуки 1 (76,3мг, 0,23ммоль), камфорсульфонової кислоти (106,8мг, 0,460ммоль) й етилїзоціанату (21,8мкл, 0,276ммоль) у хлористому метиліні (10мл), одержували 16,3мг сполуки 2, [M+H]⁺ 403.

Приклад 325



Ізохінолін-1-іл-(1-фенілциклогексилметил)амін
Синтез



Сполука 1. Сполука 1 випускається промисловою.

Сполука 2. До суспензії 1-феніл-1-циклогексанкарбонової кислоти (0,484г; 2,37ммоль) у хлористому метиліні (30мл) додавали оксалілхлорид (0,23мл; 2,64ммоль) і 1 краплю N,N-диметилформаміду. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі, після чого додавали триетиламін

4-(Ізохінолін-1-іламінометил)-4-фенілциклогексильовий естер етилкарбамінової кислоти

Синтез

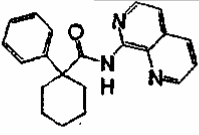
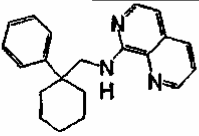
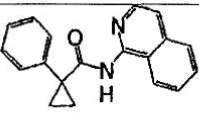
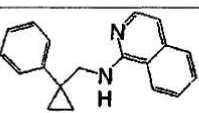
(1мл; 7,2ммоль) і 1-аміноізохінолін (0,36г; 2,50ммоль). Реакційну суміш перемішували ще 15 хвилин, після чого її промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили (сульфат магнію) і концентрували Сирий залишок очищали колоночного хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш гексан:етилацетат:хлористий метилен у співвідношенні 3:1:1 і одержуючи 0,605г ізохінолін-1-іламід 1-фенілциклогексанкарбонової кислоти у вигляді білої піни. LCMS m/z=331,2 (M+H)⁺.

Сполука 3. Розчин ізохінолін-1-іламід 1-фенілциклогексанкарбонової кислоти (0,117г; 0,35ммоль) у тетрагідрофурані (10мл) охолоджували до 0°C і до нього додавали літійалюмінійгідрид (0,040г; 1,05ммоль). Реакційну суміш повільно доводили до кімнатної температури і залишали на 18год., після чого знову додавали літійалюмінійгідрид (0,04г; 1,05ммоль) і гріли при 40°C протягом 2год. Далі суміш знову охолоджували до 0°C і обережно, по краплях додавали воду. Тетрагідрофуран концентрували, до сирого залишку додавали етилацетат і насичений водний розчин бікарбонату натрію. Органічний шар відділяли, промивали насиченим водним розчином хлористого натрію, сушили (сульфат магнію), фільтрували і концентрували. Після колоночної хроматографії на силікагелі з елюентом із суміші гексан:етилацетат 7:3 одержували 0,042г ізохінолін-1-іл-(1-фенілциклогексилметил)аміну у вигляді світло-жовтого масла. LCMS m/z=317,2 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц) δ (ppm) 7,96 (1H, д, J=6,0Гц), 7,54-7,26 (9H, м), 6,61 (1H, д, J=6,0Гц), 4,80 (1H, уш. с), 3,76 (2H, д, J=5,4Гц), 2,26-2,20 (2H, м), 1,84-1,77 (2H, м), 1,66-1,61 (2H, м), 1,55-1,43 (4H, м); ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75МГц) 155,4, 144,9, 141,4, 137,1, 129,5, 128,9 (два атоми вуглецю), 127,1, 127,0 (два атоми вуглецю), 126,4, 125,8, 121,0, 118,1, 110,5, 52,2, 42,6, 34,3 (два атоми вуглецю), 26,6, 22,2 (два атоми вуглецю).

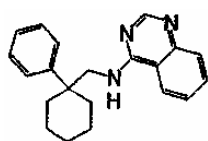
Приклади 326-329

Для одержання сполук у Прикладах 326-329 використовували процес, описаний у Прикладі

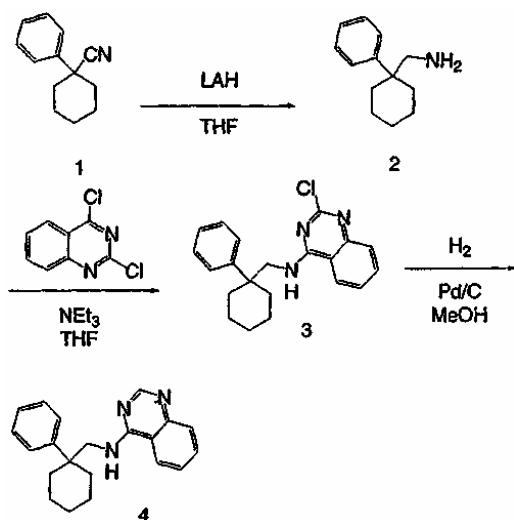
325.

Приклад	Структура	Назва	M+H
326		[1,7]Нафтиридин-8-іламід 1-фенілциклогексанкарбонової кислоти	32,2
327		[1,7]Нафтиридин-8-іл-(1-фенілциклогексилметил)амін	18,2
328		Ізохінолін-1-іламід 1-фенілциклопропанкарбонової кислоти	89,1
329		Ізохінолін-1-іл-(1-фенілциклопропілметил)амін	75,2

Приклад 330



(1-Фенілциклогексилметил)хіназолін-4-іл-амін
Синтез



Сполука 1. Сполука 1 випускається промисловістю.

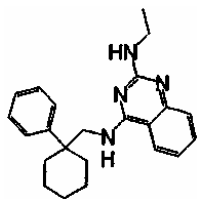
Сполука 2. Розчин 1-фенілциклогексанкарбонітрилу (11,0г; 59ммоль) у тетрагідрофурани (100мл) охолоджували до 0°C і до нього кількома порціями протягом 0,5год. додавали літійалюмінійгідрид (11г, 289ммоль). Після цього реакційну суміш помішали на охолоджу-

вальну баню і перемішували протягом 12год. Далі реакційну суміш знову охолоджували до 0°C і до неї обережно, по краплях додавали 2н. NaOH (приблизно, 20мл), розбавлений етиловим етером, фільтрували через целіт і сушили (сульфат магнію). У результаті одержували С-(1-фенілциклогексил)метиламін у вигляді безколірного масла, котре використовували у наступній стадії без додаткової очистки. LCMS $m/z=190,2$ (M+H)⁺.

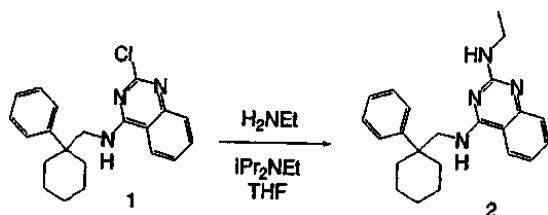
Сполука 3. До розчину С-(1-фенілциклогексил)метиламіну (0,28г; 1,48ммоль) у тетрагідрофурани (10мл) при кімнатній температурі додавали триетиламін (0,3мл 2,2ммоль) і 2,4-дихлорхіназолін (0,32г; 1,62ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12год., і відганяли розчинник на ротаторному випаровувачу. Сирий залишок розподіляли між етилацетатом і 10% водним розчином HCl. Органічний шар відділяли, промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили (сульфат магнію), фільтрували і концентрували. Продукт рекристалізували із хлористого метилену, одержуючи (2-хлорхіназолін-4-іл)(1-фенілциклогексилметил)амін у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS $m/z=352,2$ (M+H)⁺.

Сполука 4. До розчину (2-хлорхіназолін-4-іл)(1-фенілциклогексилметил)аміну (0,065г; 0,18ммоль) у безводному метанолі (2мл) додавали 10% паладій на вуглецю (200мг) і поміщали в атмосферу водню (45фунт./кв. дюйм, 310,26кПа). Реакційну суміш струшували при кімнатній температурі протягом 3год. Фільтрували через целіт і концентрували. Сирий залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш етилацетат:гексан 9:1 і одержуючи (1-фенілциклогексилметил)хіназолін-4-іламіні у вигляді білої піни. LCMS $m/z=318,2$ (M+H)⁺.

Приклад 331

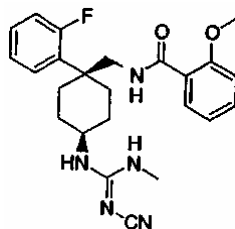


N²-Етил-N⁴-(1-фенілциклогексилметил)хіназолін-2,4-діамін
Синтез

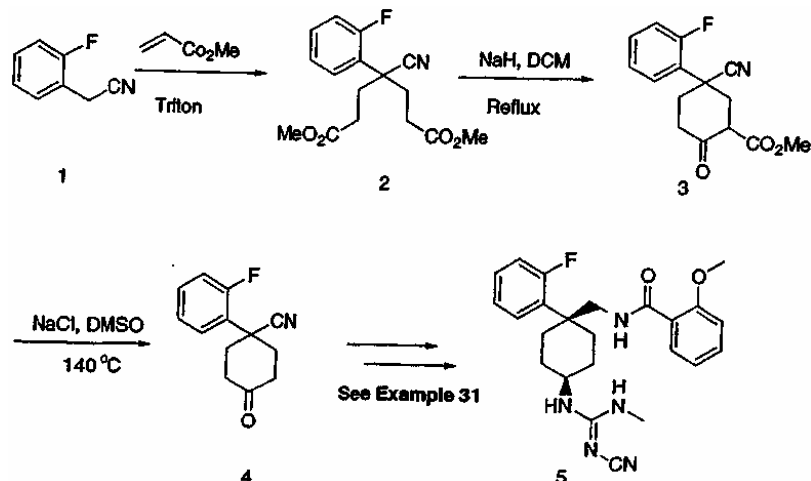


Сполука 1. Сполуку 1 одержували за допомогою процесу, описаного вище.

Сполука 2. До (2-хлорхіназолін-4-іл)(1-фенілциклогексилметил)аміну (0,052г; 0,15ммоль) додавали 1мл 2М розчину етиламіну в тетрагідрофурані. Реакційну посудину щільно закривали, і реакційну суміш нагрівали і витримували при 60°C протягом 24год. Леткі речовини відганяли у вакуумі, а сирий залишок безпосередньо очищали препаративною HPLC, одержуючи N²-етил-N⁴-(1-фенілциклогексилметил)хіназолін-2,4-діамін у вигляді твердої речовини білого кольору в кількості 0,020г. LCMS m/z=361,2 (M+H)⁺.
Приклад 322



Синтез



Сполука 1. Сполука 1 випускається промисловістю.

Сполука 2. До розчину 2-фторфенілацетонітрилу (5мл, 41ммоль) у стані кипіння зі зворотним холодильником у 100мл ацетонітрилу протягом 3год. по краплях додавали метилакрилат (36мл, 400ммоль) в 100мл ацетонітрилу. Утворений таким чином розчин кип'ятили зі зворотним холодильником при перемішуванні ще протягом 6год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, одержуючи залишок у вигляді масла, котрий очищали колоночною хроматографією (40% EtOAc/Гексан). У результаті одержували сполуку 2 (11,2г, 89%) у вигляді безколірного масла.

Сполука 3. До розчину сполуки 2 у 200мл DCM однією порцією додавали NaH (2,5г, 108ммоль), і утворений розчин перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 12год. Реакційну суміш охолоджували до -78°C і додавали лід. Суміш розбавляли EtOAc (150мл), а органічний шар відфільтровували. Після конче-

нтрування органічного шару одержували масло (8,8г, 89 %), котре, за ЯМР-спектром, відповідало цільовій сполуці. Отриманий таким чином продукт використовували у наступній стадії без додаткової очистки.

Сполука 4. Сполуку 3 розчиняли у 80мл DMSO і 4мл H₂O. Суміш перемішували при 140°C протягом 15год. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли EtOAc (400мл) і промивали 10% водним розчином LiCl (30мл×3). Водяний шар екстрагували EtOAc (50мл×2). Об'єднаний органічний шар сушили над MgSO₄ і концентрували у вакуумі, внаслідок чого утворювався залишок у вигляді масла, котрий очищали хроматографією на колонці (25-50% EtOAc/гексан), одержуючи цільовий продукт (5,5г, 65%).

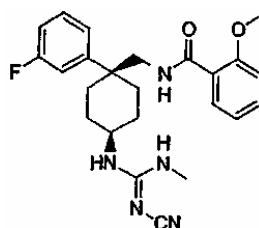
Сполука 5. Синтез сполуки 5 проводили, дотримуючись послідовності реакцій, описаної в Прикладі 31, за тим винятком, що замість сполуки 1 за Прикладом 31 тут використовували сполуку 4. [M+H]=438.

Приклади 333-334

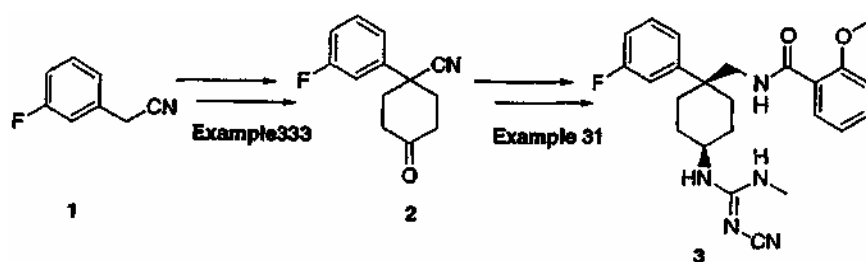
Для одержання сполук у Прикладах 333 і 334 використовували процес, описаний у Прикладі 332.

Приклад	Структура	[M+H]
333		452
334		478

Приклад 335



Синтез



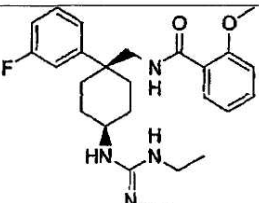


Сполука 1. Сполука 1 випускається промисловою.

Сполука 2. Сполуку 2 одержували, дотримуючись процесу, описаного у Прикладі 333, за винятком того, що у Прикладі 335 замість 2-фторфенілацетонітрилу за Прикладом 333 використовували 3-фторфенілацетонітрил.

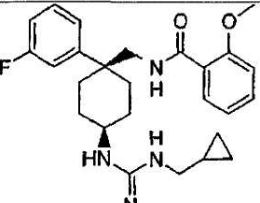
Сполука 3. Для одержання сполуки 3 використовували процес, описаний у Прикладі 31, де замість сполуки 1 за Прикладом 31 використовували 4-(3-фторфеніл)-4-ціаноциклогексанон 2. [M+H]=438.

Для одержання сполук у Прикладах 336-341 використовували процес, описаний у Прикладі 335.

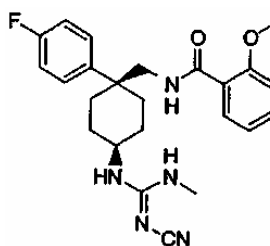
Приклад	Структура	[M+H]
336		348
337		452

338	<div style="text-align: center;">205</div> 	452
339		464
340		478

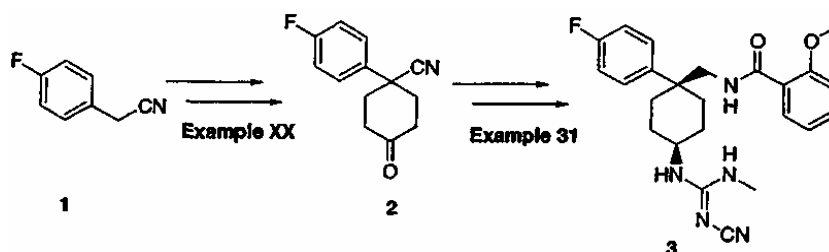
87434

341	<div style="text-align: center;">206</div> 	478
-----	---	-----

Приклад 342



Синтез



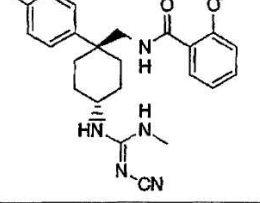
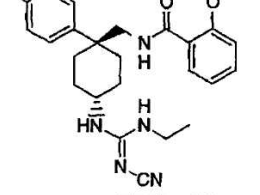
Сполука 1. Сполука 1 випускається промисловою.

Сполука 2. Сполуку 2 одержували, дотримуючись процесу, описаного у Прикладі 332, за винятком того, що замість 2-фторфенілацетонітрилу використовували 4-фторфенілацетонітрил.

Сполука 3. Сполуку 3 одержували, дотримуючись процесу, описаного у Прикладі 31, де замість сполуки 1 з Прикладу 31 використовували сполуку 2. [M+H]=438.

Приклади 343-348

Для одержання сполук у Прикладах 343-348 використовували процес, описаний у Прикладі 342.

Приклад	Структура	[M+H]
343		438
344		452

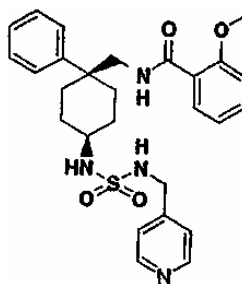
345		452
346		478
347		478

87434

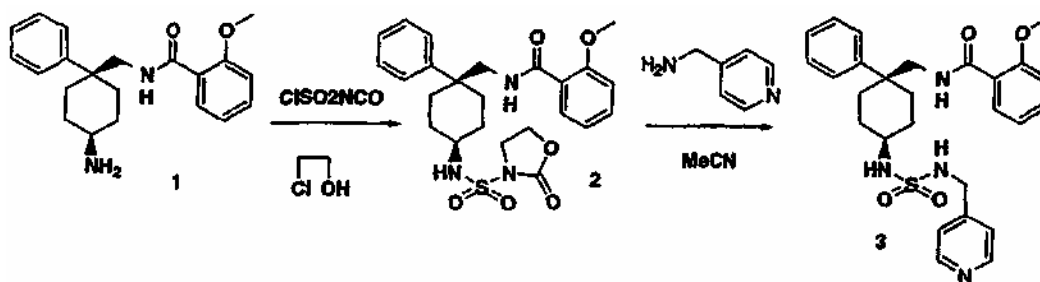
208

Приклад	Структура	[M+H]
348		464

Приклад 349



Синтез



Сполука 1. Процес синтезу сполуки 1 описаний у Прикладі 31. Сполука 2. Процес синтезу сполуки 2 описаний у Прикладі 73.

Сполука 3. Розчин сполуки 2 (20мг, 0,041ммоль), 4-(амінометил)піридин (10мг, 0,10ммоль) в 1мл CH₃CN перемішували протягом 2год. при 65°C. Реакційну суміш очищали за допомогою препаративної HPLC (описаної в Прикладі 31), одержуючи 11,2мг сполуки 3 у вигляді безколірного масла. Мас-спектр. [M+H]=509.

Приклади 350-396

Для одержання сполук у Прикладах 350-396 використовували процес, описаний у Прикладі 349.

Приклад	Структура	[M+H]
350		567
351		567

209

87434

210

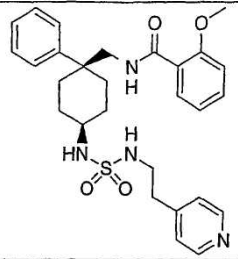
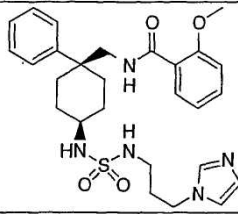
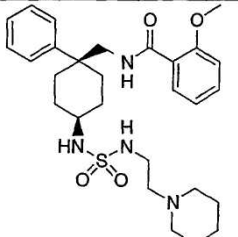
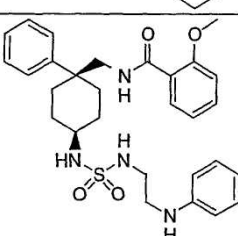
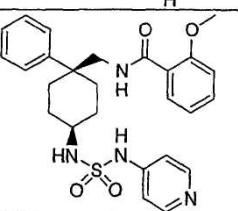
352		567
353		620
354		509
355		548
356		524

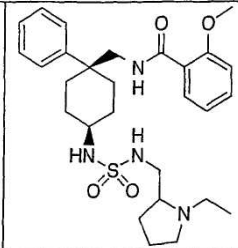
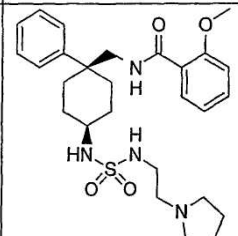
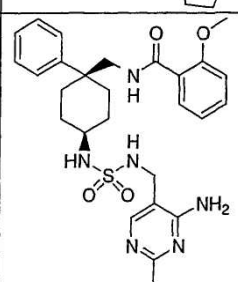
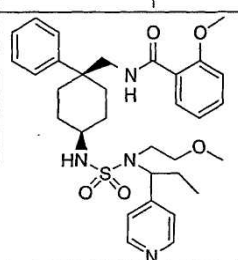
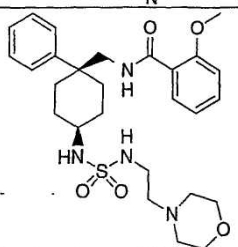
357		566
358		496
359		537
360		537
361		485

211

87434

212

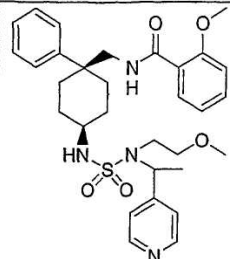
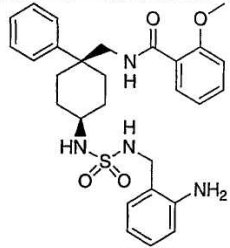
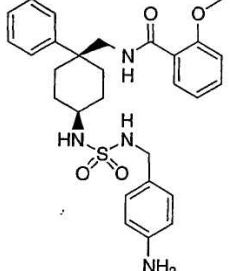
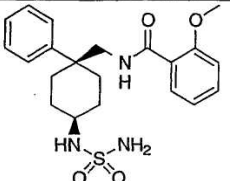
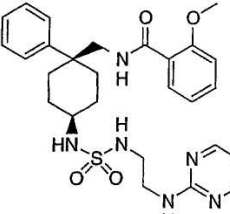
362		523
363		527
364		529
365		537
366		495

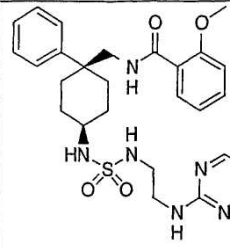
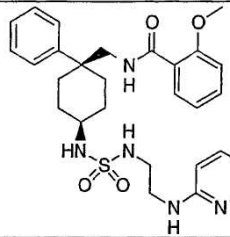
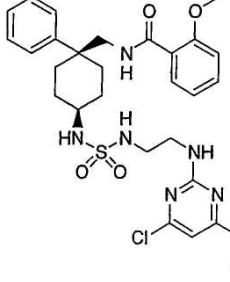
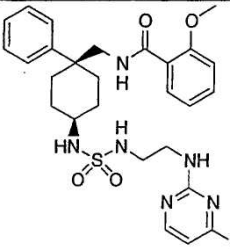
367		529
368		515
369		539
370		595
371		531

213

87434

214

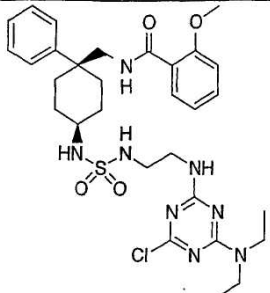
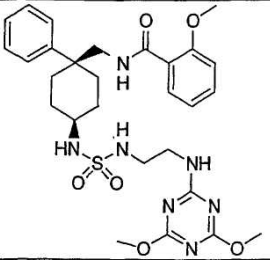
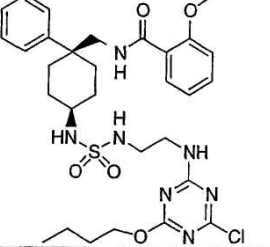
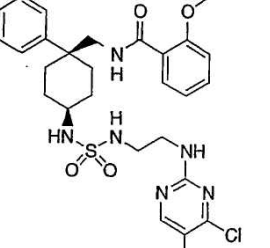
372		581
373		523
374		523
375		418
376		539

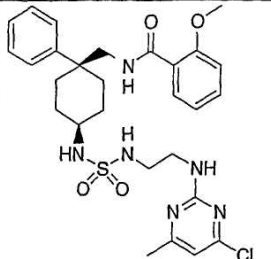
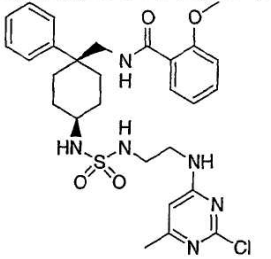
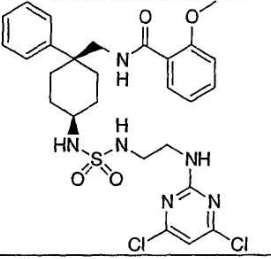
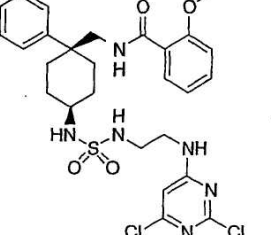
377		567
378		538
379		632
380		607

215

87434

216

381		646
382		600
383		647
384		588

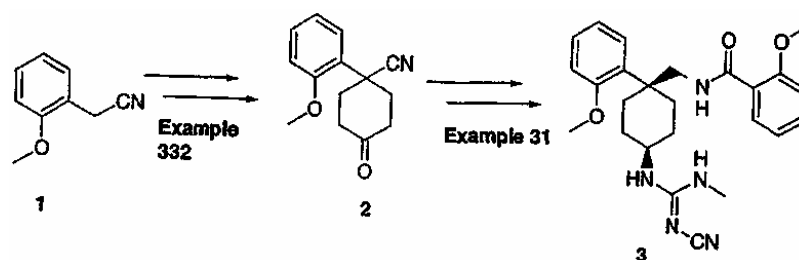
385		588
386		588
387		608
388		608

389		574
390		574
391		609
392		653

87434

393		618
394		628
395		590
396		579

Приклад 397



Сполука 1. Сполука 1 випускається промисловою.

Сполука 2. Сполуку 2 одержували, дотримуючись процесу, описаного в Прикладі 332, де замість 2-фторфенілацетонітрилу в Прикладі 332 використовували 2-метоксифенілацетонітрил.

Сполука 3. Сполуку 3 одержували шляхом послідовних реакцій, описаних в Прикладі 31, де

замість сполуки 1 в Прикладі 31 використовували 4-(2-метоксифеніл)-4-ціаноциклогексанон 2. $[M+H]^+=450$.

Приклади 398-404

Для одержання сполук у Прикладах 198-404 використовували процес, описаний у Прикладі 397.

219

87434

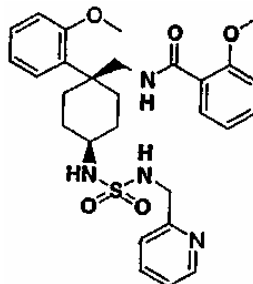
220

Приклад	Структура	[M+H]
398		476
399		476
400		490
401		490

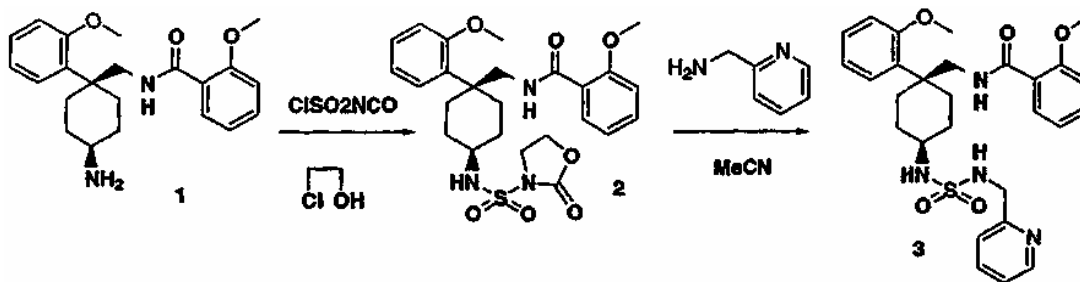
402		464
403		450

Приклад	Структура	[M+H]
404		464

Приклад 405



Синтез



Сполука 1. Процес синтезу сполуки 1 описаний у Прикладі 388.

Сполука 2. Для одержання сполуки 2 використовували процес, описаний у Прикладі 73.

Сполука 3. Розчин сполуки 2 (40мг, 0,083ммоль) і 4-(амінометил)піридину (30мг, 0,20ммоль) в 1мл CH₃CN перемішували протягом 2год. при 65°C. Реакційну суміш очищали за допомогою препаративної HPLC (описаної в Прикладі 31), одержуючи 8,9мг сполуки 3 у вигляді безколірного масла. Мас-спектр. [M+H]=539.

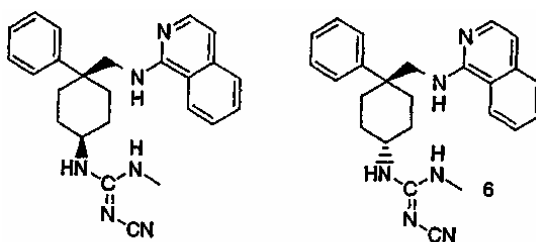
Приклади 406-410

Для одержання сполук у Прикладах 406-410 використовували процес, описаний у Прикладі 405.

Приклад	Структура	[M+H]
406		596
407		596
408		538

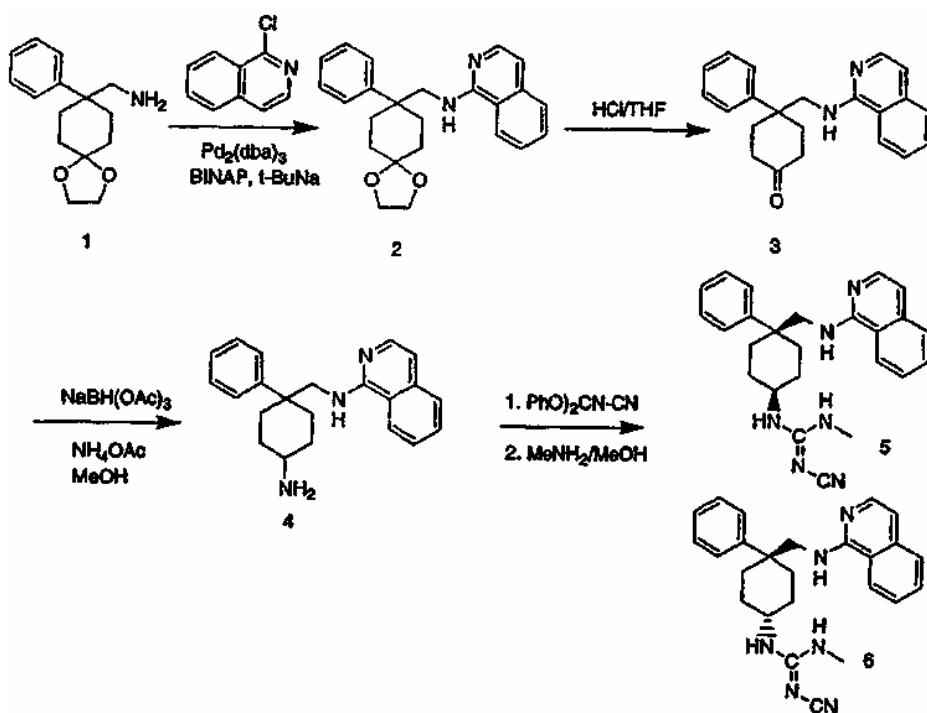
409		538
410		539

Приклади 411 і 412



Приклад 411 і Приклад 412

Синтез



Сполука 1. Процес синтезу сполуки 1 описаний у Прикладі 31.

Сполука 2. У пробірку, спеціально призначену для мікроволнового реактора, однією порцією поміщали сполуку 1 (0,57г, 2,3ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (42мг, 0,046ммоль), BINAP (79мг, 0,13ммоль) і трет- BuONa (0,38г, 2,3ммоль). Реакційну пробірку

поміщали під вакуум для видалення з неї повітря. Після цього до суміші додавали 22мл дегазованого THF, і реакційну пробірку закривали ковпачком. Реакційну суміш поміщали у мікровхвильовий реактор і гріли протягом 20хв. при 180°C . Після цього реакційну суміш охолоджували і поміщали на хроматографічну колонку (20-50 %

EtOAc/гексан), одержуючи 0,62г (72%) цільового продукту у вигляді маслянистої твердої речовини.

Сполука 3. Сполуку 2 (3,0г, 8,0ммоль) розчиняли в THF (60мл) і водному розчині HCl (10мл), і утворений розчин перемішували протягом 4год. при 35°C. THF відганяли із реакційної суміші, а решту водного розчину екстрагували EtOAc (100мл×2). Органічний шар сушили над MgSO₄ і концентрували у вакуумі, одержуючи маслянистий цільовий продукт (2,4г, >95%), котрий являв собою суміш двох ізомерів (1:1). Цей продукт використовували в наступній стадії без додаткової очистки (чистота >95%).

Сполука 4. До розчину сполуки 3 (1,2г, 3,6ммоль) в 50мл MeOH однією порцією додавали NH₄OAc (2,2г, 27ммоль) і NaBH(OAc)₃ (0,98г, 4,6ммоль), і утворений розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 12год. Реакційну суміш концентрували при кімнатній температурі, одержуючи залишок у вигляді масла, котрий розподіляли між EtOAc (200мл) і розсоллом (50мл). Далі водяний шар екстрагували EtOAc (50мл×2). Об'єднаний органічний розчин сушили над MgSO₄ і концентрували у вакуумі, отримуючи масло (1,2г, >95%), котре являло собою цільовий продукт і використовувалося у наступній реакції без додаткової очистки (чистота >90%).

Сполуки 5 і 6. Синтез сполук 5 і 6 проводили, дотримуючись процесу, описаного в Прикладі 31, де при використанні сполуки 4 (0,13г, 0,39ммоль), дифенілціанокarbonімідату (94мг, 0,39ммоль) і 5мл 2н. MeNH₂ в MeOH одержували 20,9мг сполуки 5 і 12,3мг сполуки 6.

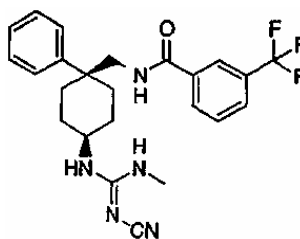
Приклади 413-418

Для одержання сполук у Прикладах 413-418 використовували процес, описаний у Прикладі 411.

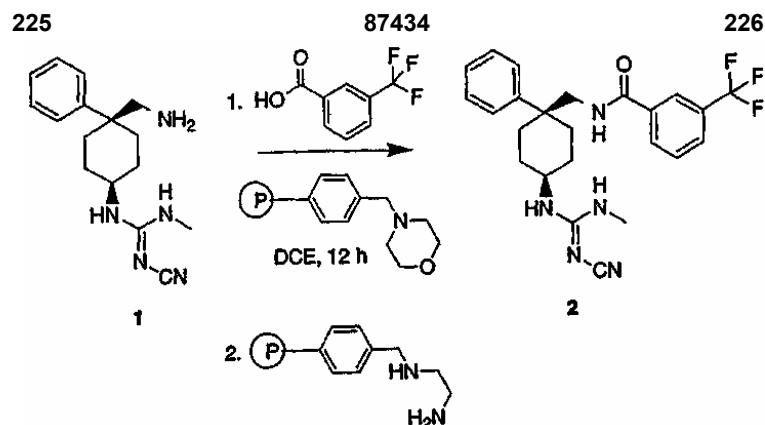
Приклад	Структура	[M+H]
413		427
414		427

415		453
416		453
417		439
418		439

Приклад 419



Синтез



Сполука 1. Процес синтезу сполуки 1 описаний у Прикладі 153.

Сполука 2. Сполуку 2 одержували як частину бібліотеки процесів синтезу. Загальний процес описаний нижче.

До розчину сполуки 1 (8,3мг, 0,03ммоль) в 1мл 1,2-дихлоретану однією порцією додавали 3-(трифторметил)бензоїлхлорид (20мкл, 0,14ммоль) і 20мг імобілізованого на полімері аміну (PL-MPH смола, Polymer Laboratories), і утворену суміш інтенсивно перемішували у вихровому змішувачу протягом 12год. До реакційної суміші додавали полімер-зв'язану смолу PL-EDA (50мг, Polymer Laboratories), і утворену суміш перемішували за допомогою вихрового змішувача ще протягом 5год. Після цього реакційну суміш фільтрували і концентрували у вакуумі швидкої відкачки, одержуючи 8,0мг (0,020ммоль, 67%) цільового продукту у вигляді безколірного масла. $[\text{M}+\text{H}]=458$.

Приклади 420-449

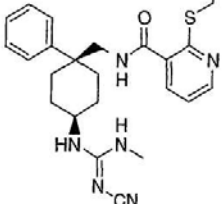
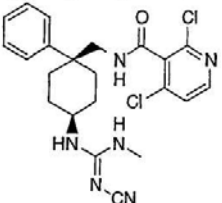
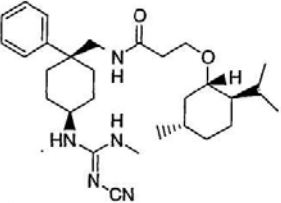
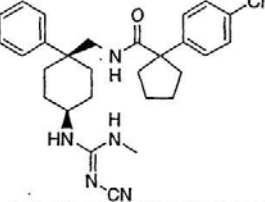
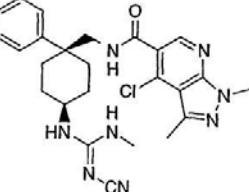
Для одержання сполук у Прикладах 420-449 використовували процес, описаний у Прикладі 419.

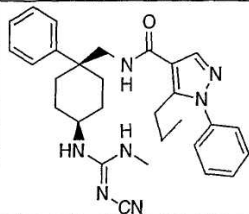
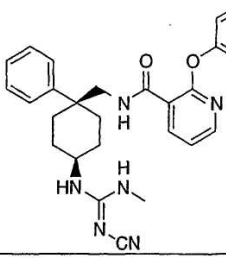
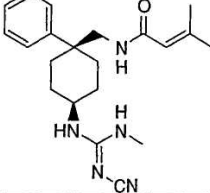
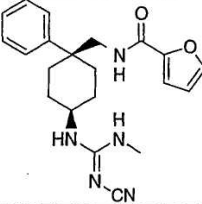
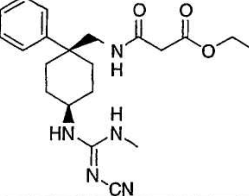
Приклад	Структура	$[\text{M}+\text{H}]$
420		396
421		426
422		434
423		446
424		447

227

87434

228

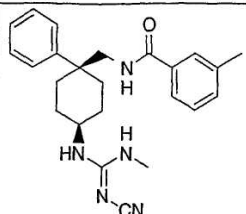
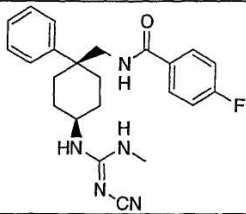
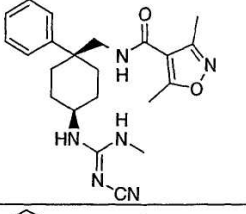
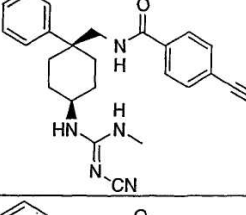
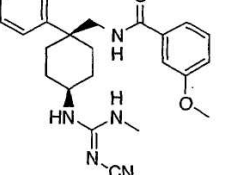
425		451
426		459
427		482
428		493
429		494

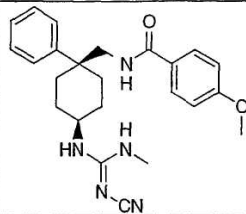
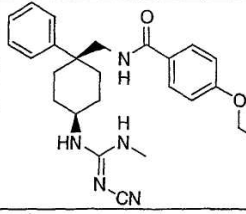
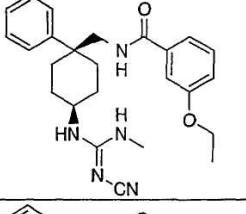
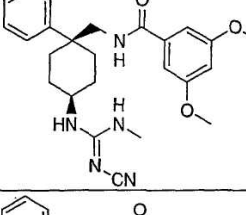
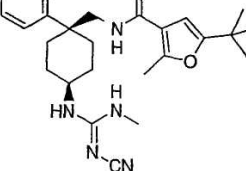
430		498
431		518
432		368
433		380
434		400

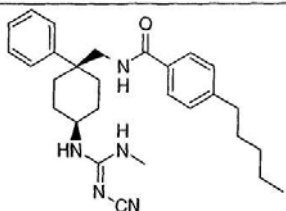
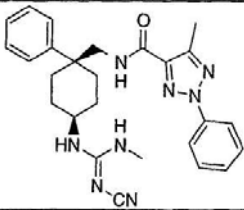
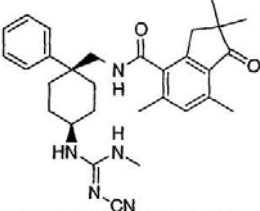
229

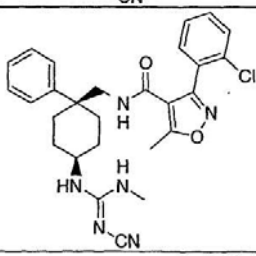
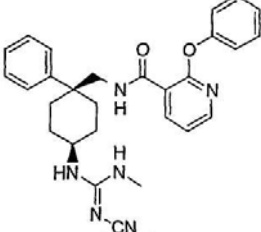
87434

230

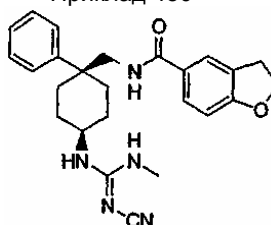
435		404
436		408
437		409
438		415
439		420

440		420
441		434
442		434
443		450
444		450

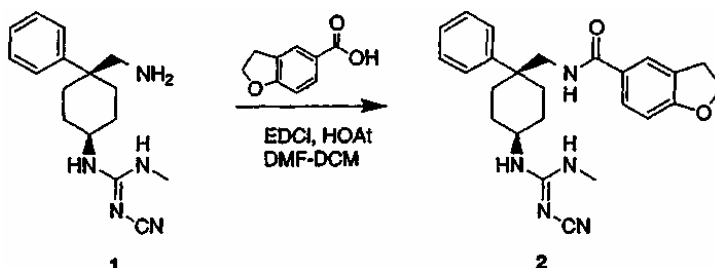
445		460
446		471
447		500

448		506
449		483

Приклад 450



Синтез



Сполука 1. Процес синтезу сполуки 1 описаний у Прикладі 153.

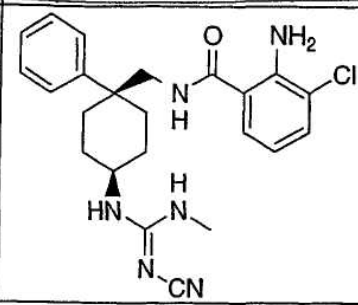
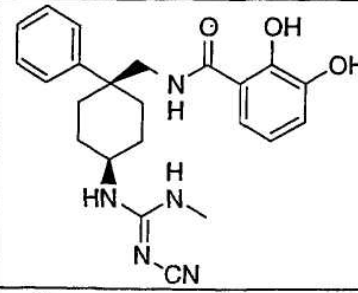
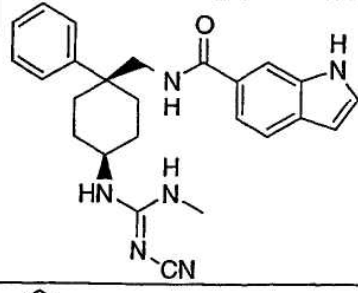
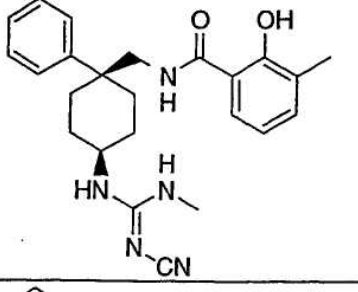
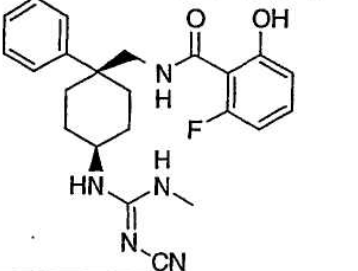
Сполука 2. Сполуку 2 одержували як частину бібліотеки процесів синтезу. Загальний процес описаний нижче.

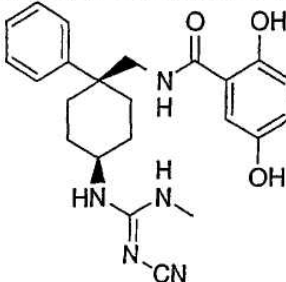
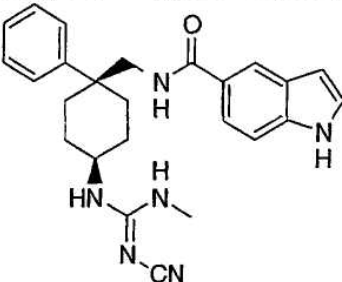
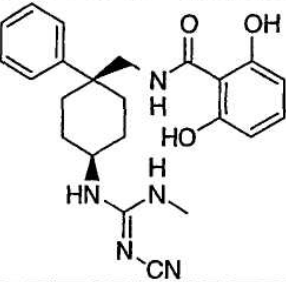
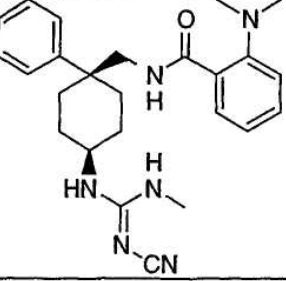
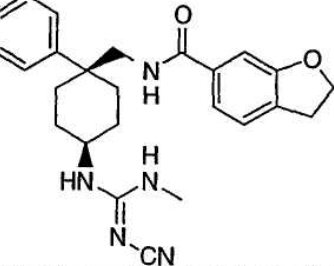
До розчину кислоти (10мг, 0,06ммоль) в 1мл DCM і 0,3мл DMFA додавали EDCI (11,5мг, 0,06ммоль) і HOAt (8,2мг, 0,06ммоль). До розчину додавали сполуку 1 (11мг, 0,04ммоль) в 1,2мл DCE-DMF (2:1). Реакційну суміш залишали реа-

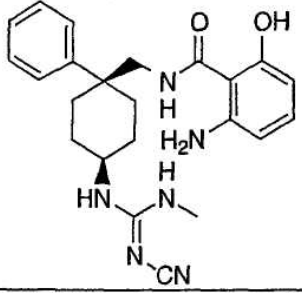
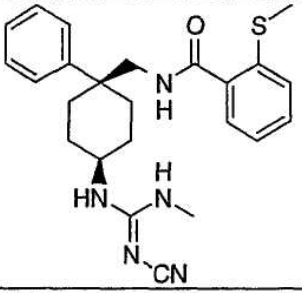
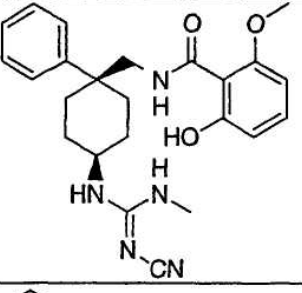
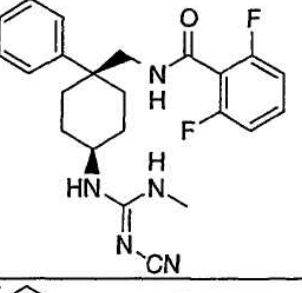
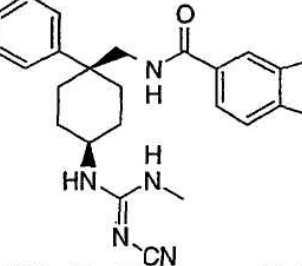
гувати протягом 12год. при 25°C і після цього очищали препаративною HPLC (див. Приклад 31) і концентрували у вакуумі зі швидкою відкачкою, одержуючи 10,8мг (0,021ммоль, 41%) цільового продукту у вигляді безколірного масла.

Приклади 451-562

Для одержання сполук у Прикладах 451-562 використовували процес, описаний у Прикладі 450.

Приклад	Структура	[M +H]
451		440
452		422
453		429
454		420
455		424

456		422
457		429
458		422
459		433
460		432

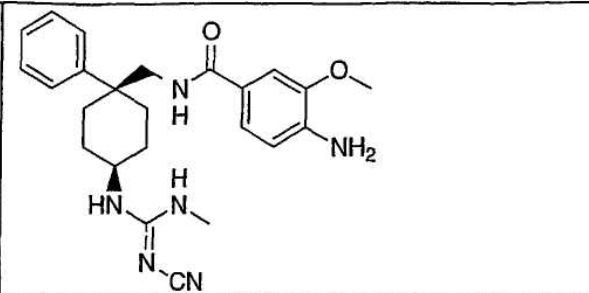
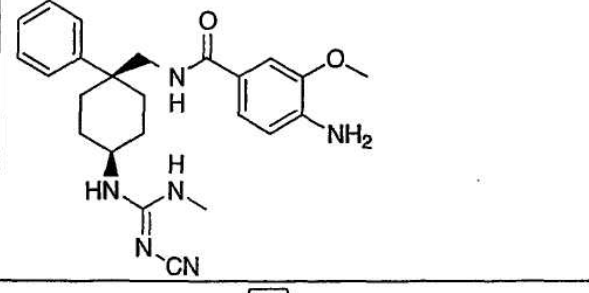
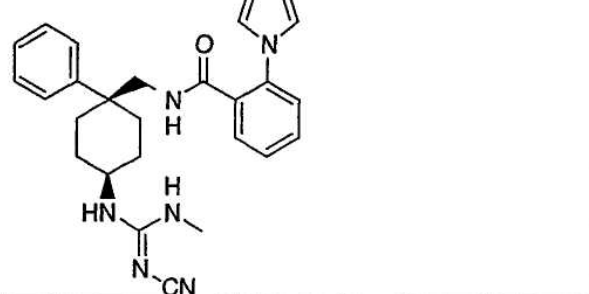
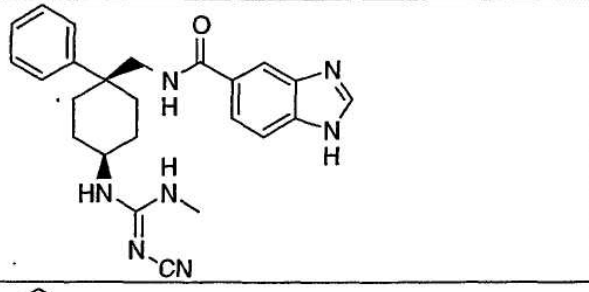
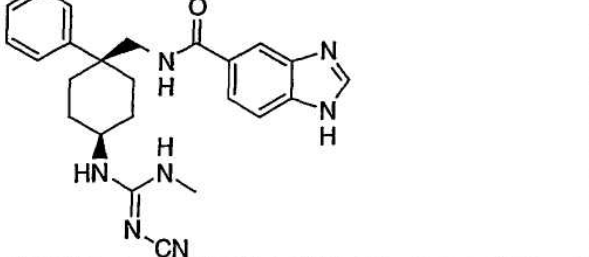
461		419
462		436
463		436
464		426
465		457

466		424
467		450
468		441
469		450
470		435

241

87434

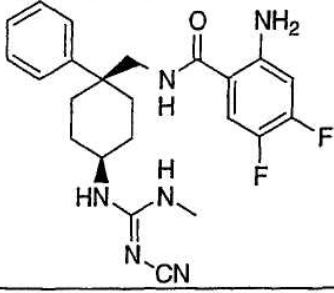
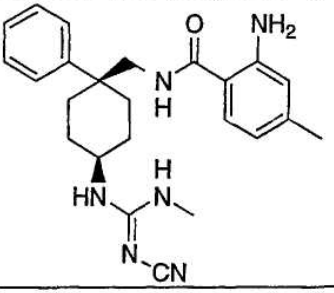
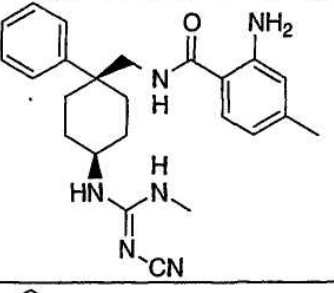
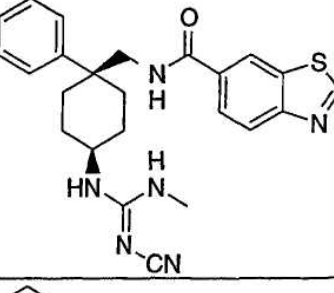
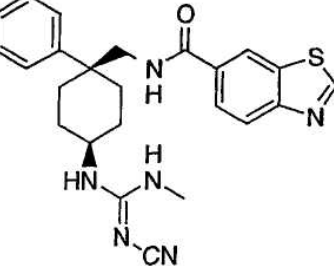
242

471	 <chem>CN(C)C(=N)NC1CCC(CC1)(C2=CC=CC=C2)NC(=O)C3=CC=C(C=C3)C=C(C=C3)N</chem>	440
472	 <chem>CN(C)C(=N)NC1CCC(CC1)(C2=CC=CC=C2)NC(=O)C3=CC=C(C=C3)C=C(C=C3)N</chem>	423
473	 <chem>CN(C)C(=N)NC1CCC(CC1)(C2=CC=CC=C2)NC(=O)C3=CC=C(C=C3)N4C=CC=CC=C4</chem>	455
474	 <chem>CN(C)C(=N)NC1CCC(CC1)(C2=CC=CC=C2)NC(=O)C3=CC=C(C=C3)N4C=NC5=C(C34)N=CN=C5</chem>	430
475	 <chem>CN(C)C(=N)NC1CCC(CC1)(C2=CC=CC=C2)NC(=O)C3=CC=C(C=C3)N4C=NC5=C(C34)N=CN=C5</chem>	456

243

87434

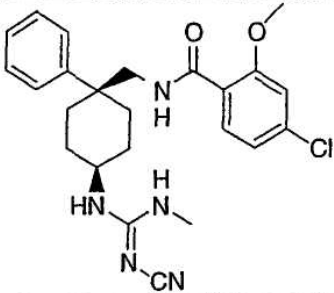
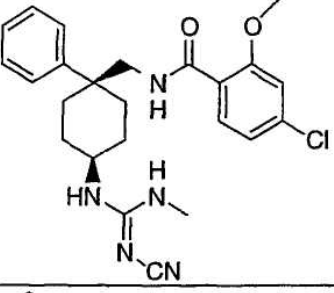
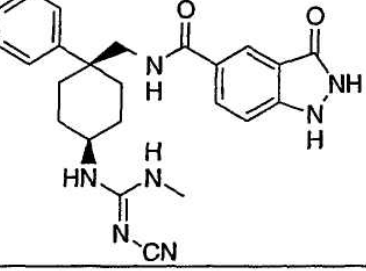
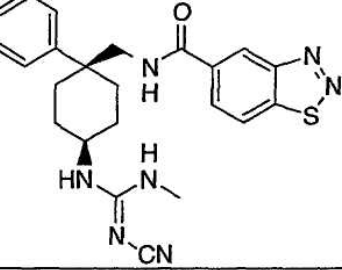
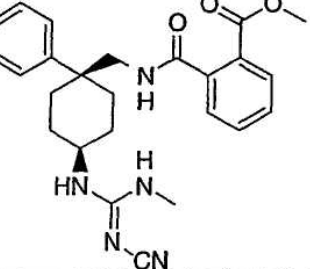
244

476		441
477		419
478		440
479		447
480		440

245

87434

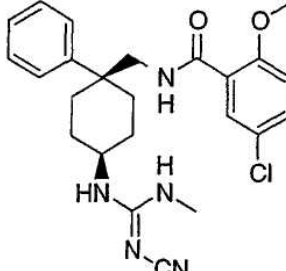
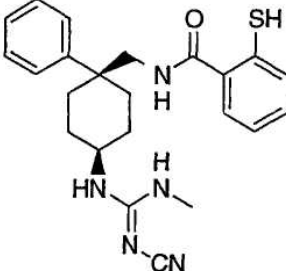
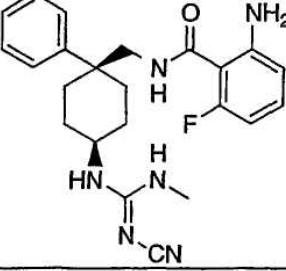
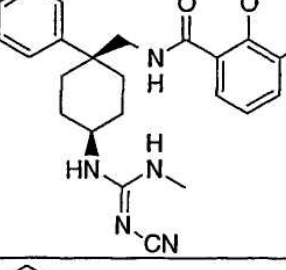
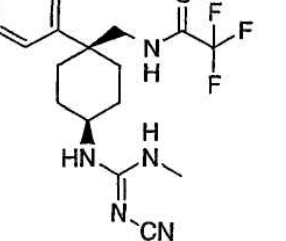
246

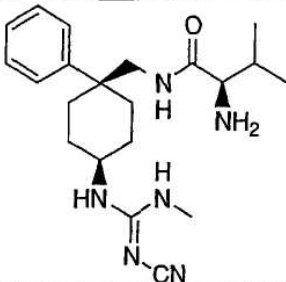
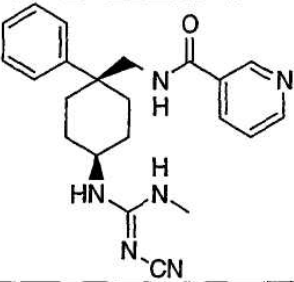
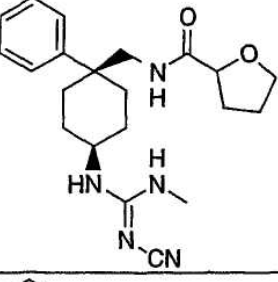
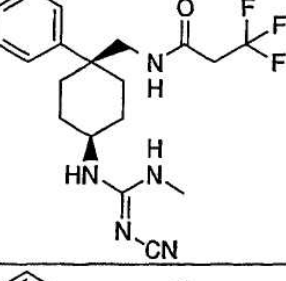
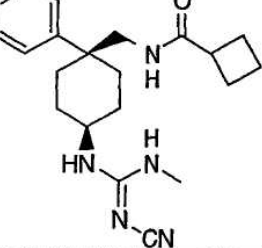
481		455
482		419
483		446
484		448
485		448

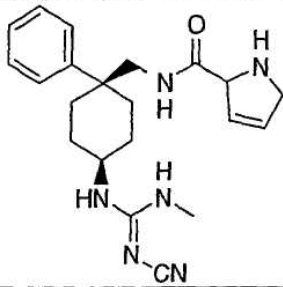
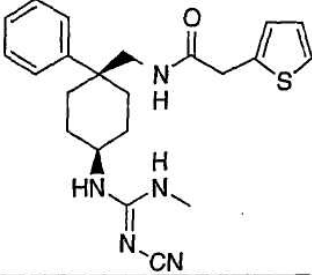
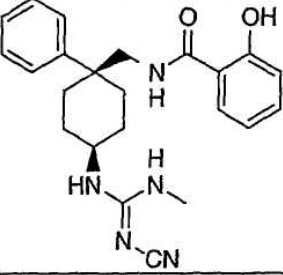
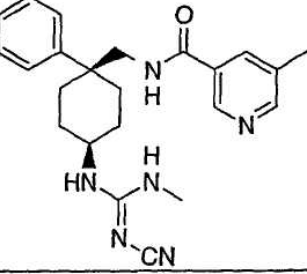
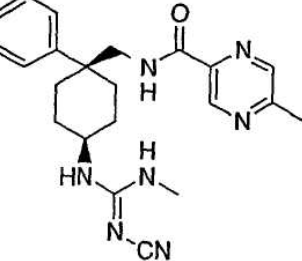
247

87434

248

486		455
487		422
488		423
489		450
490		382

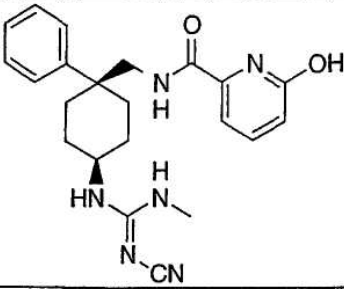
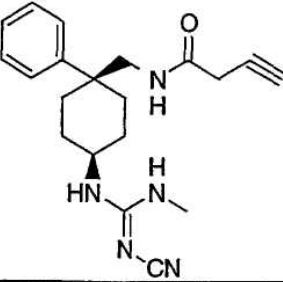
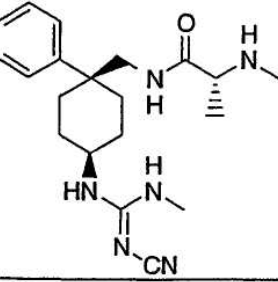
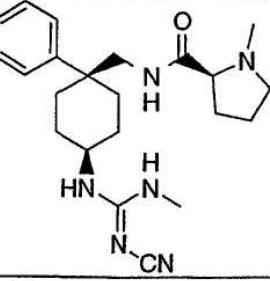
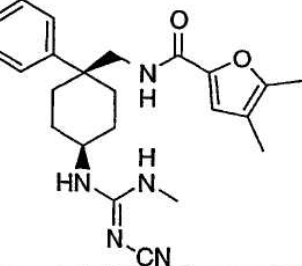
491		385
492		391
493		384
494		386
495		368

496		381
497		410
498		406
499		405
500		406

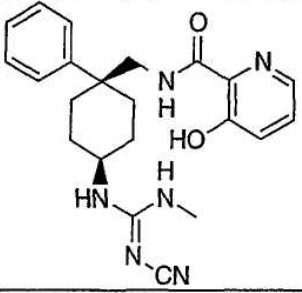
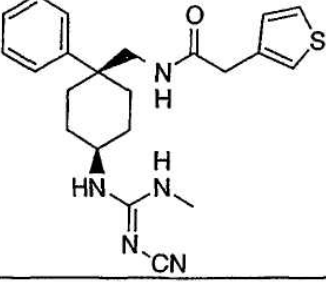
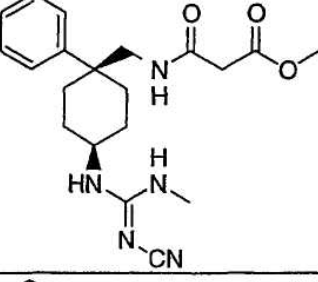
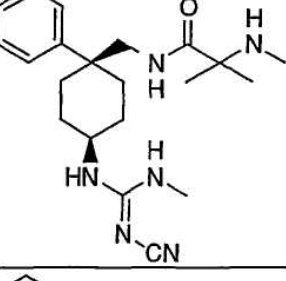
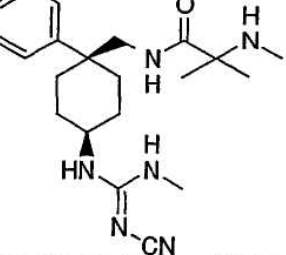
253

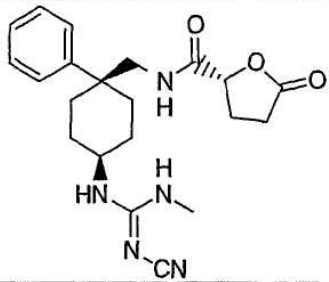
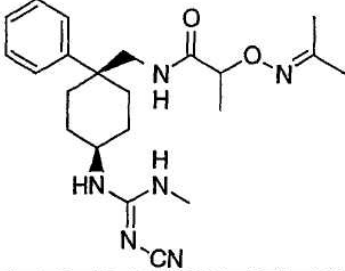
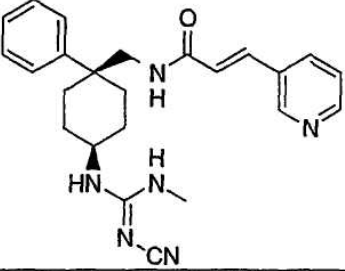
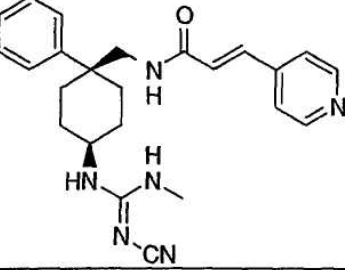
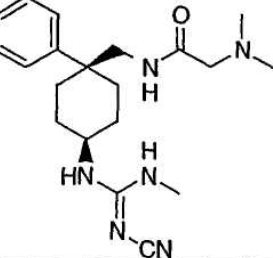
87434

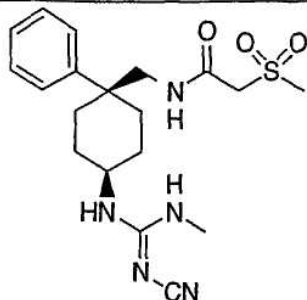
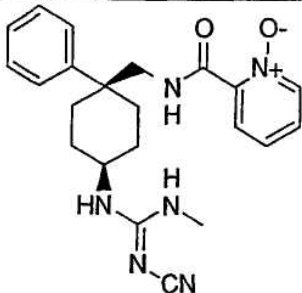
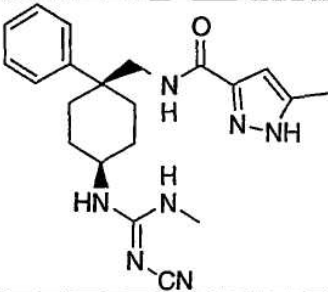
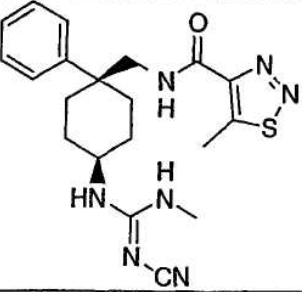
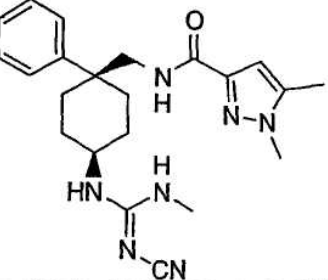
254

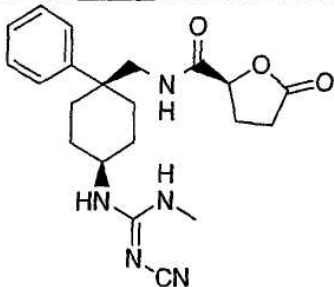
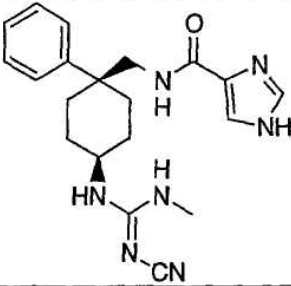
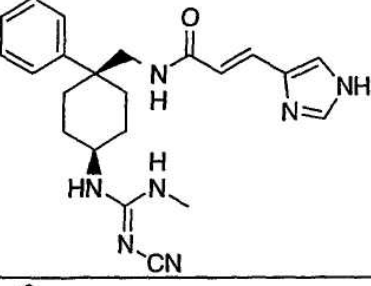
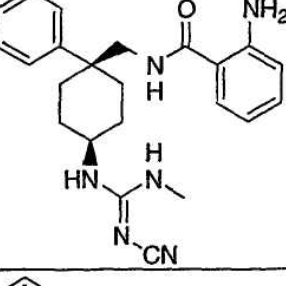
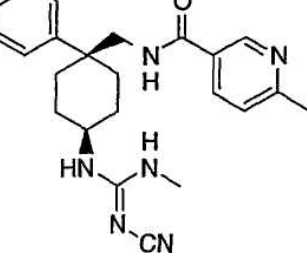
501		407
502		366
503		371
504		397
505		408

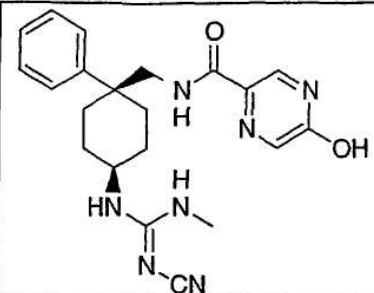
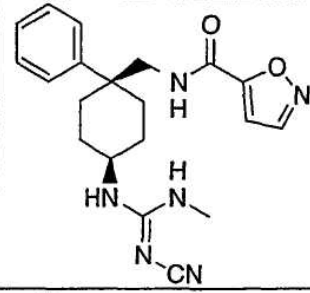
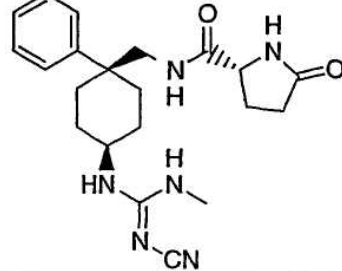
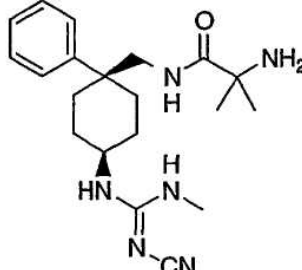
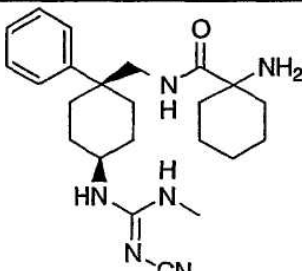
506		398
507		408
508		358
509		414
510		392

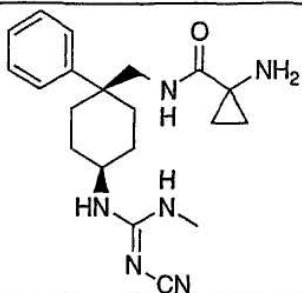
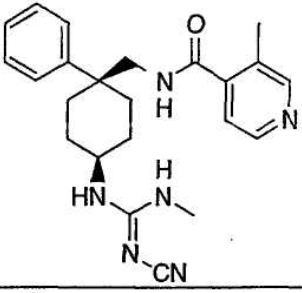
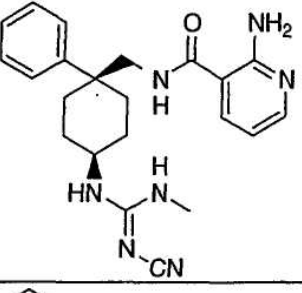
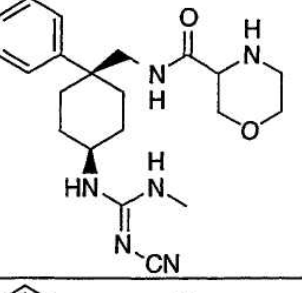
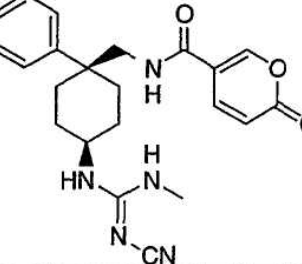
511		407.
512		410
513		372
514		385
515		405

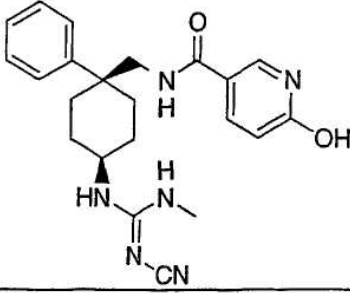
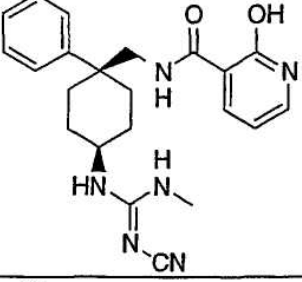
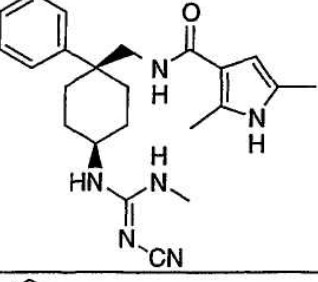
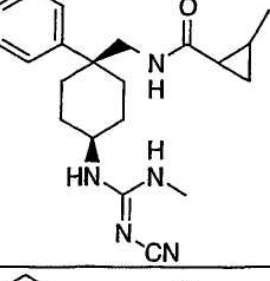
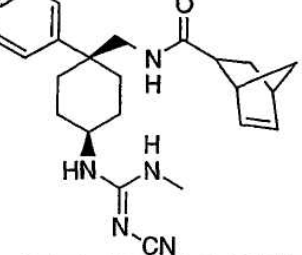
516		398
517		413
518		417
519		417
520		371

521		406
522		407
523		394
524		412
525		408

526		398
527		380
528		406
529		404
530		406

531		408
532		381
533		397
534		371
535		411

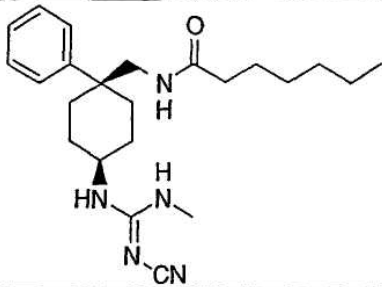
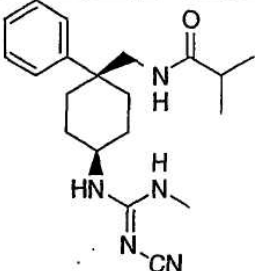

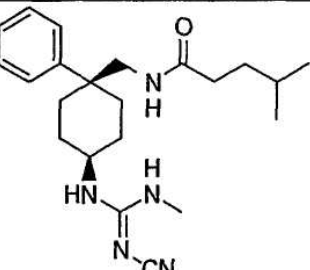
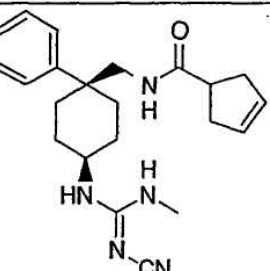
536		369
537		406
538		406
539		399
540		408

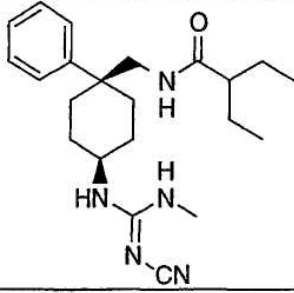
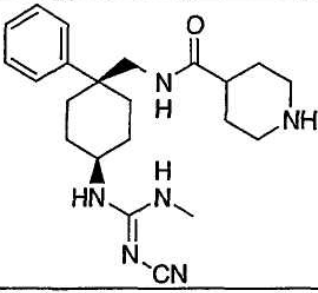
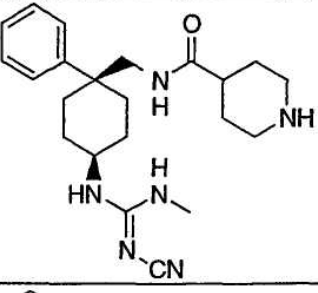
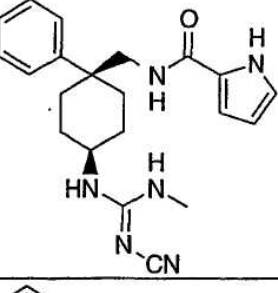
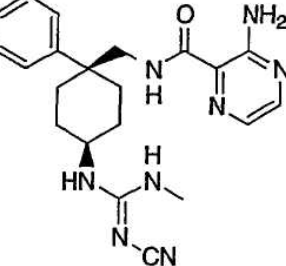
541	 <chem>CN(C)C(=N[C@@H]1C[C@H](C2=CC=CC=C2)[C@@H]1NC(=O)C3=CC=C(O)C=C3)N</chem>	407
542	 <chem>CN(C)C(=N[C@@H]1C[C@H](C2=CC=CC=C2)[C@@H]1NC(=O)C3=CC(=C(O)C=C3)N)N</chem>	407
543	 <chem>CN(C)C(=N[C@@H]1C[C@H](C2=CC=CC=C2)[C@@H]1NC(=O)c3c[nH]c(C)c3)N</chem>	406
544	 <chem>CN(C)C(=N[C@@H]1C[C@H](C2=CC=CC=C2)[C@@H]1NC(=O)C3CC3)N</chem>	368
545	 <chem>CN(C)C(=N[C@@H]1C[C@H](C2=CC=CC=C2)[C@@H]1NC(=O)C3C=CC4CC3C4)N</chem>	407

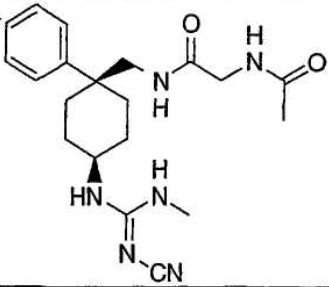
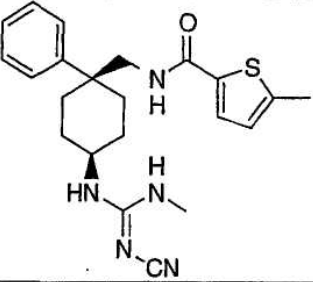
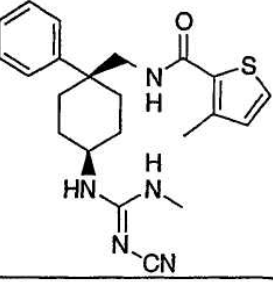
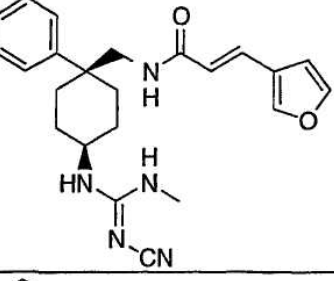
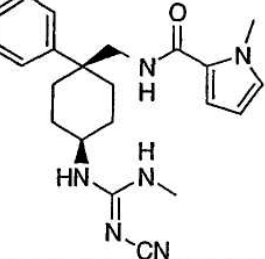
271

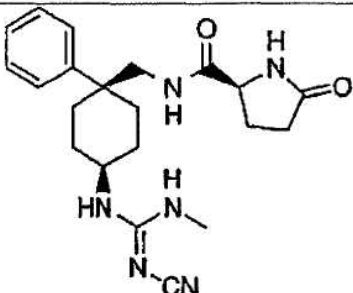
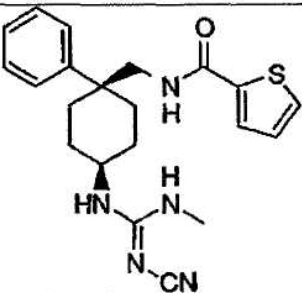
87434

272

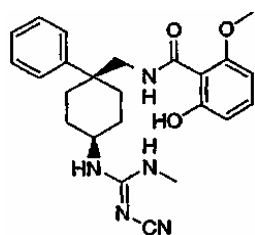
546		398
547		356
548		396
549		384
550		380

551		384
552		397
553		380
554		379
555		407

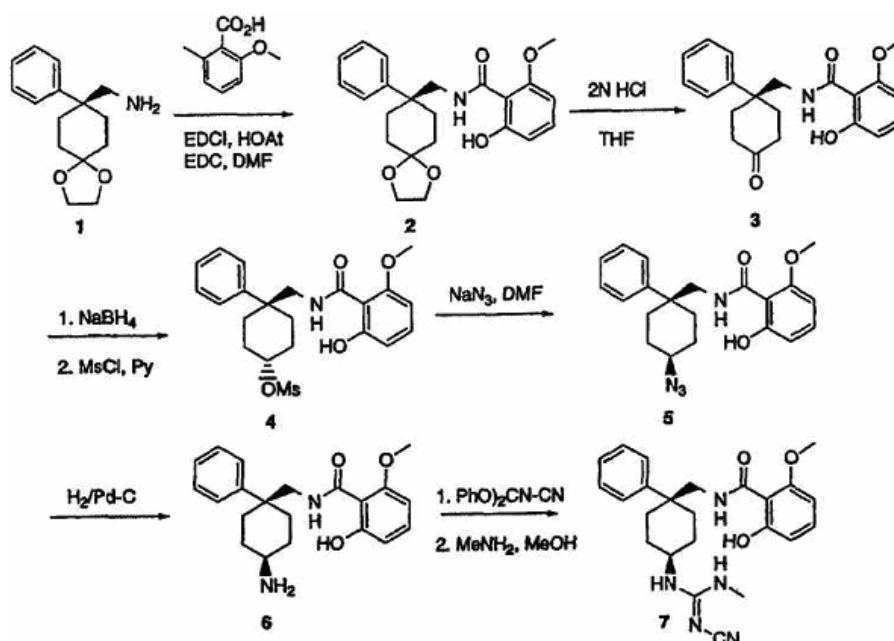
556		385
557		410
558		410
559		406
560		393

277	87434	278
Приклад	Структура	[M+H]
561		397
562		396

Приклад 563



Синтез



Сполука 1. Процес синтезу сполуки 1 описаний у Прикладі 31.

Сполука 2. До розчину 6-метоксисаліцилової кислоти (4,2г, 25ммоль) в DCM (15мл) і DMFA (5мл) однією порцією додавали EDCI (3,8г, 1,3

25ммоль) і HOAt (33,4г, 25ммоль), відповідно, і утворений розчин перемішували протягом 0,5год. Приготовану суміш по краплях додавали в розчин сполуки 1 (4,7г, 19ммоль) в 15мл DCM. Отриманий розчин перемішували протягом 12год. при 25°C. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, одержуючи залишок у вигляді масла, котрий очищали колоночною хроматографією (20-50% EtOAc/Гексан), одержуючи сполуку 2 (5,8г, 77%) у вигляді безколірного масла.

Сполука 3. Сполуку 2 (5,8г, 14,6ммоль) розчиняли в THF (80мл) і 2н. HCl-MeOH (40мл). Суміш залишали перемішуватися протягом 5год. при 50°C. Після цього реакційну суміш виливали в EtOAc (300мл), і органічний шар відділяли. Водяний шар екстрагували EtOAc (50мл×2). Об'єднаний органічний шар промивали водним розчином NaHCO₃, сушили Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі, одержуючи чистий (>95%) цільовий продукт (4,0г, 80%), який використовували у наступній стадії без додаткової очистки.

Сполука 4. Сполуку 3 (4,0г, 11,3ммоль) розчиняли в MeOH (100мл) і перемішували з NaBH₄ (0,50г, 13ммоль) протягом 3год. при -78°C. Завершення реакції визначали за допомогою HPLC-аналізу. Після концентрування у вакуумі одержували суміш твердих речовин білого кольору, котру розподіляли між EtOAc (200мл) і розсолем (50мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі, одержуючи спирт (4,0г, >95%) у вигляді масла. Спирт розчиняли в 30мл DCM і при 0°C додавали піридин (10мл) і метансульфонілхлорид (1,1мл, 13,6ммоль). Отриманий розчин перемішували протягом 12год. при 25°C. Реакційну суміш гасили, додаючи воду. Далі водяний шар екстрагували DCM (20мл×2). Об'єднаний органічний розчин промивали 1н. водним розчином HCl (30мл×2) і сушили над Na₂SO₄. Після концентрування органічного роз-

чину одержували цільовий продукт (5,2г, чистота 85%) у вигляді масла, котре використовували у наступній реакції без додаткової очистки.

Сполука 5. Отриману так, як описано вище, сполуку 4 розчиняли в 20мл DMFA і додавали NaN₃ (1,2г, 15ммоль). Суміш залишали перемішуватися при 80°C протягом 12год. Концентрували у вакуумі, видаляючи DMFA, і розподіляли між EtOAc (100мл) і розсолем (30мл). Водяний шар екстрагували EtOAc (50мл×2). Об'єднаний органічний розчин очищали на CombiFlash (0-20% EtOAc/гексан), одержуючи цільовий продукт (2,0г, 5,3ммоль, 53% за дві стадії) у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів (у співвідношенні 4:1).

Сполука 6. Сполуку 5 розчиняли в 30мл MeOH і додавали каталітичну кількість 10% Pd/C. Суміш поміщали в атмосферу H₂ і перемішували протягом 2год. при 25°C. Після цього реакційну суміш фільтрували на лійці через целіт. Фільтрат концентрували, і одержували цільовий продукт (1,4г, 75%) у вигляді безколірного масла.

Сполука 7. До розчину сполуки 6 (0,36г, 1ммоль) в 10мл ізопропанолу додавали дифенілціанокarbonімідат (0,24г, 1ммоль), і утворений розчин перемішували протягом 5год. при 60°C. Після цього реакційну суміш концентрували у вакуумі, одержуючи залишок у вигляді масла, котре розчиняли в 10мл розчину MeNH₂-MeOH і перемішували протягом 5год. при 80°C у герметично закритій пробірці. Реакційну суміш концентрували і очищали на CombiFlash (20-100% EtOAc/гексан), одержуючи цільовий продукт (0,34г, 78%). [M+H]=436.

Приклади 564-571

Для одержання сполук у Прикладах 564-571 використовували процес, описаний у Прикладі 563.

281

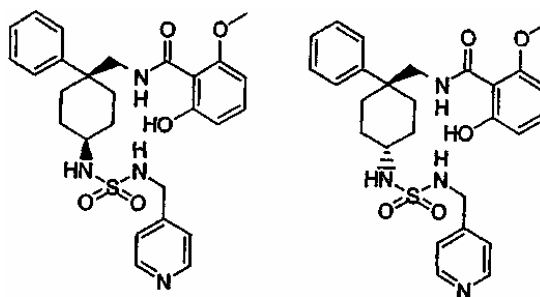
87434

282

Приклад	Структура	[M+H]
564		422
565		422
566		450
567		450
568		476

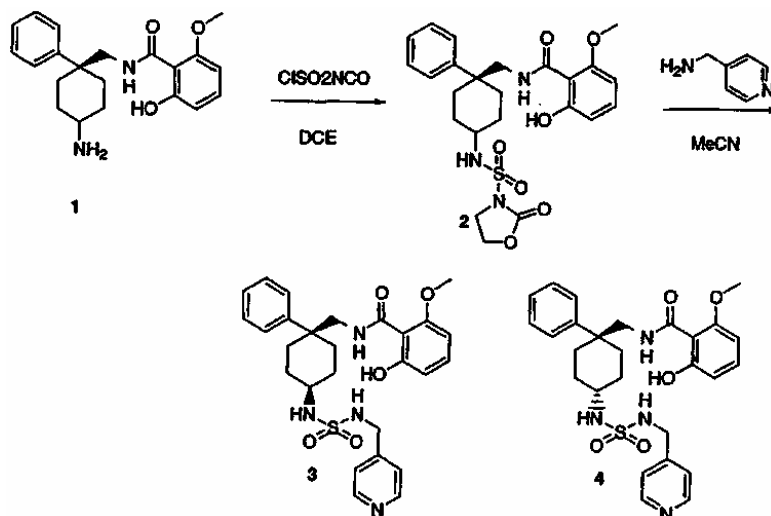
569		476
570		462
571		462

Приклад 572 і Приклад 573



Приклад 572 і Приклад 573

Синтез



Сполука 1. Процес синтезу сполуки 1 описаний у Прикладі 554.

Сполука 2. До розчину хлорсульфонізоціанату (22мл, 0,25ммоль) в 1мл DCM додавали хло-

ретанол (17мкл, 0,25ммоль) при 0°C. Після цього реакційну суміш залишали перемішуватися ще 4год. при 25°C. Реакційну суміш знову охолоджували до 0°C і додавали 90мг (0,25ммоль) сполуки 1 в 2мл DCM. Перемішували ще протягом 12год. при 25°C. Після цього додавали 10мл DCM і промивали 1н. водним розчином HCl. Органічний розчин сушили над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі, одержуючи 130мг цільового продукту, котрий використовували в наступній реакції без додаткової очистки.

Сполуки 3 і 4. Сполуку 2 (30мг, 0,07ммоль) і 4-(амінометил)піридин (16мл, 0,14ммоль) розчиняли в 1мл CH₃CN і перемішували протягом 12год. при 60°C. Реакційну суміш очищали за допомогою препаративної HPLC (см. Приклад 31), одержуючи 12,7мг сполуки з Прикладу 572 і 3,3мг сполуки з Прикладу 573.

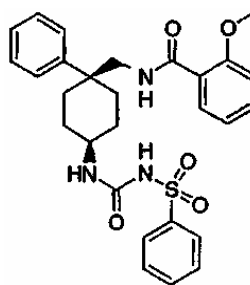
Приклади 574-579

Для одержання сполук у Прикладах 574-579 використовували процес, описаний у Прикладі 572.

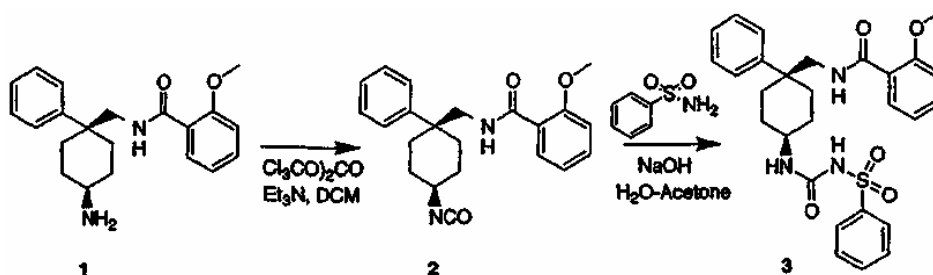
Приклад	Структура	[M+H]
574		525
575		525
576		540

577		540
578		506
579		506

Приклад 580



Синтез



Сполука 1. Процес синтезу сполуки 1 описаний у Прикладі 31.

Сполука 2. До розчину сполуки 1 (0,20г, 0,60ммоль) і Et₃N (0,5мл) в 5мл DCM однією порцією додавали трифосген (0,20г, 0,67ммоль), і утворений розчин перемішували протягом 1год. при 25°C. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, одержуючи залишок у вигляді масла, котрий очищали колоночною хроматографією (50% EtOAc/Гексан), одержуючи 213мг (0,58г, >95%) цільового продукту у вигляді масла.

Сполука 3. До розчину сполуки 2 (20мг, 0,055ммоль) і бензолсульфонамід (20мг, 0,13ммоль) в 2мл ацетону однією порцією додавали 0,2мл 1н. водного розчину NaOH, і утворений розчин перемішували протягом 1год. при 25°C. Після цього розчин нейтралізували, додаючи 0,2мл водного розчину HCl, і очищали за допомогою препаративної HPLC (см. Приклад 31), після концентрування швидким вакуумуванням одержували 10,1мг (0,019ммоль, 30%) цільового продукту. [M+H]=522.

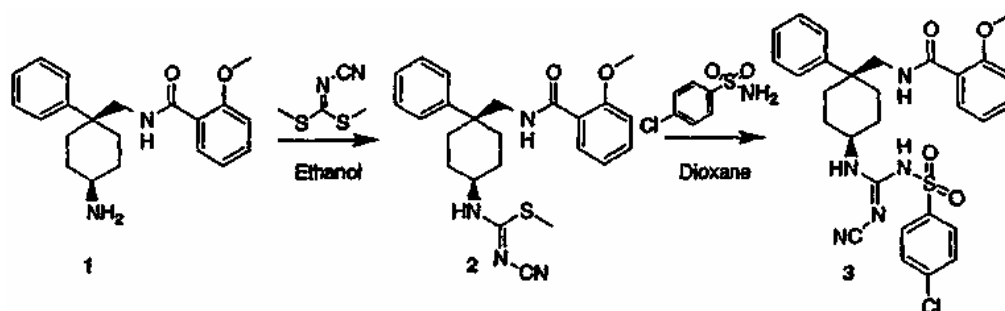
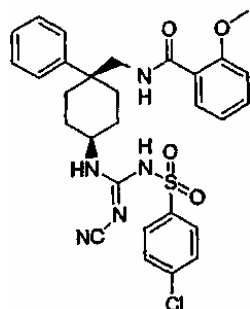
Приклади 581-590

Для одержання сполук у Прикладах 581-590 використовували процес, описаний у Прикладі 580.

Приклад	Структура	[M +H]
581		587
582		615
583		460

584		462
585		618
586		563
587		661
588		514
589		601
590		461

Приклад 591



Сполука 1. Процес синтезу сполуки 1 описаний у Прикладі 31.

Сполука 2. До розчину сполуки 1 (338мг, 1,0ммоль) в 10мл етанолу однією порцією додавали диметил-N-ціанодитіоімінокарбонат (147мг, 1,0ммоль), і утворений розчин перемішували протягом 2год. при 70°C. Завершення реакції визначали за допомогою HPLC-хроматографії і LC-MS-аналізу. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, одержуючи масло, котре використовували в наступній реакції без додаткової очистки.

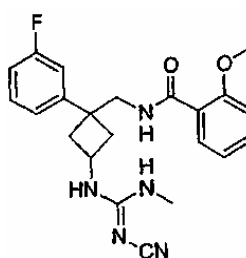
Сполука 3. Сполуку 2 (40мг, 0,09ммоль), NaOH (3,7мг, 0,09ммоль) і 4-хлорбензолсульфонамід (34мг, 0,18ммоль) розчиняли в 1мл діоксану. Отриманий розчин перемішували протягом 15хв. при 230°C у мікрохвильовому реакторі. Після цього реакційну суміш охолоджували і очищали за допомогою препаративної HPLC (див. Приклад 31), одержуючи 6,2мг, (0,011ммоль, 11%) цільового продукту у вигляді твердої речовини світло-сірого кольору. [M+H]=581.

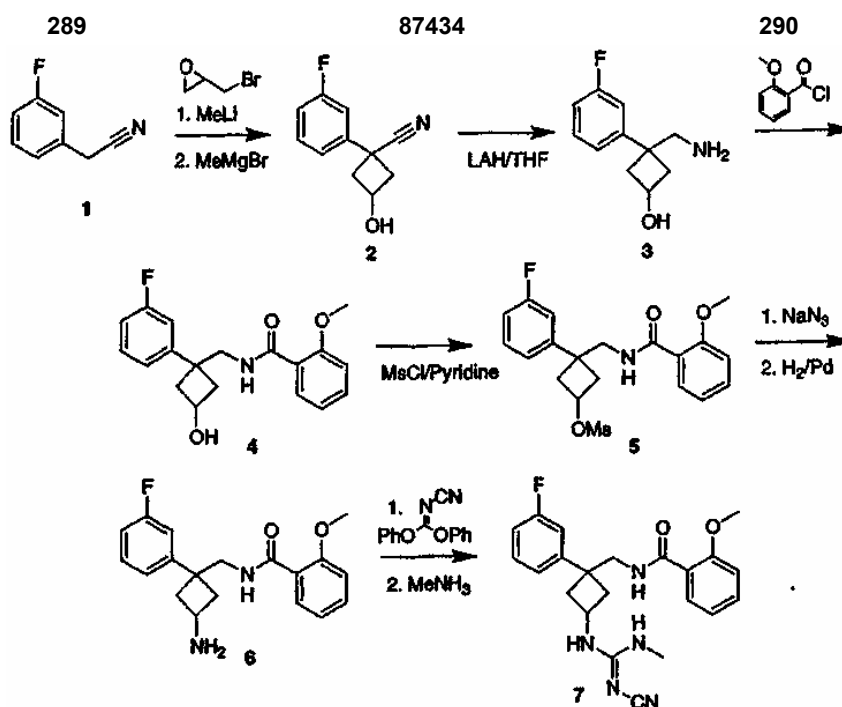
Приклади 592 і 593

Для одержання сполук у Прикладах 592 і 593 використовували процес, описаний у Прикладі 591.

Приклад	Структура	[M+H]
592		546
593		484

Приклад 594





Сполука 1. Сполука 1 випускається промисловістю.

Сполука 2. До розчину сполуки 1 (4,6мл, 40ммоль) в 100мл сухого THF по краплях додавали MeLi (2N в THF, 40ммоль), і утворений розчин перемішували протягом 1год. при -78°C. Потім до розчину по краплях, протягом 30хв. додавали бромепігдрин (3,4мл, 40ммоль) у 50мл THF, і реакційну суміш перемішували ще протягом 1год. при -78°C. До реакційної суміші додавали MeMgBr (3M в THF, 40ммоль). Реакційну суміш перемішували ще протягом 12год. при кімнатній температурі, розбавляли EtOAc (250мл) і промивали розсоллом (50млх3). Органічний шар сушили над MgSO₄ і концентрували у вакуумі, одержуючи залишок у вигляді масла, котрий очищали на CombiFlash (от 0 до 100% EtOAc/Гексан), одержуючи 5,6г (29ммоль, 73%) цільового продукту у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів (4:1).

Сполука 3. До розчину сполуки 2 (1,6г, 9,0ммоль) в 30мл THF додавали LAH (1,0M в THF, 10ммоль), і утворений розчин перемішували протягом 4год. при 70°C. Реакційну суміш гасили, додаючи колотий лід, і фільтрували через целіт. Після концентрування фільтрату отримували масло (1,5г, >95%), котре використовували у наступній стадії без додаткової очистки.

Сполука 4. До розчину сполуки 3 (1,5г, 9,0ммоль) в 50мл THF і Et₃N (2,0мл) по краплях додавали анізоїлхлорид (1,3мл, 9,0ммоль), і утворений розчин перемішували протягом 1год. при 25° С Після цього Реакційну суміш розбавляли EtOAc (100мл) і промивали розсоллом. Органічний шар сушили над MgSO₄ і концентрували у вакуумі, одержуючи масло, котре являло собою біс-ацильований продукт. Продукт розчиняли в 30% водного розчину THF (20мл), і до нього додавали LiOH (300мг). Утворену суміш перемішували протягом 12год. при 70°C. Суміш розбавляли EtOAc (50мл) і промивали розсоллом (30мл).

Після концентрування органічного шару і сушки над MgSO₄ одержували залишок, котрий очищали на CombiFlash, одержуючи 1,5г, (4,5ммоль, 50% за дві стадії) цільового продукту у вигляді безколірного масла.

Сполука 5. Сполуку 4 розчиняли в 10мл DCM і 2мл піридину. До розчину додавали метансульфонілхлорид (1мл, 13ммоль), і суміш перемішували протягом 2год. при 25°C. Далі реакційну суміш розбавляли EtOAc (200мл) і промивали розсоллом (30млх2). Органічний шар сушили над MgSO₄ і концентрували у вакуумі, одержуючи масло, котре використовували у наступній стадії без додаткової очистки.

Сполука 6. Сполуку 5 і NaN₃ (1,3г, 8,9ммоль) розчиняли в 10мл DMFA, і розчин перемішували протягом 5год. при 120°C. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (100мл) і промивали розсоллом (20млх3). Органічний розчин сушили над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі, одержуючи масло, котре очищали на CombiFlash (0-30% EtOAc/Гексан), одержуючи 1,1г азида. Азид розчиняли в 20мл MeOH, і до розчину додавали 10% Pd-C. Реакційну суміш перемішували в атмосфері H₂ протягом 2год, фільтрували через лійку (Whatman, 0,45мкм NYL) і концентрували у вакуумі, отримуючи цільовий продукт (1,1г, 79% від сполуки 4) у вигляді безколірного масла.

Сполука 7. До розчину сполуки 6 (180мг, 0,58ммоль) у 5мл ізопропанолу додавали дифенілціанокarbonімідат (150мг, 0,64ммоль), і утворену суміш перемішували протягом 2год. при 80°C. Після цього утворену суміш концентрували у вакуумі, одержуючи залишок у вигляді масла. Залишок знову розчиняли в 5мл 2N MeNH₂ у метанолі і перемішували протягом 5год. при 80°C в герметично закритій пробірці. За ходом реакції спостерігали за допомогою HPLC-хроматографії. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, одержуючи залишок у вигляді масла, котрий очищали на CombiFlash (0-100% EtOAc/гексан), одержуючи

291

0,12г (0,29ммоль, 50%) цільового продукту у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. [M+H]=410.

Приклади 595-597

Для одержання сполук у Прикладах 595-597 використовували процес, описаний у Прикладі 594.

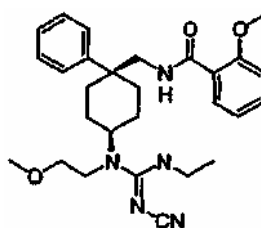
Приклад	Структура	[M+H]
595		424
596		424

87434

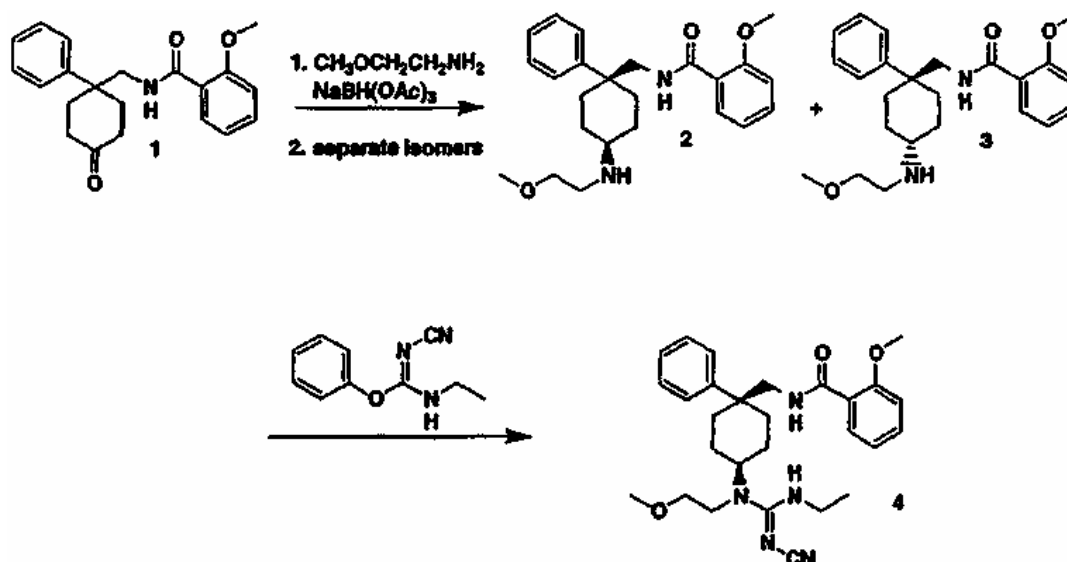
292

597		396
598		436

Приклад 599



цис-N-{4-[N'-Ціано-N''-етил-N-(2-метоксіетил)гуанідин]-1-фенілциклогексилметил}-2-метоксібенамід
Синтез



Сполука 1. Процес синтезу сполуки 1 описаний вище.

Сполуки 2 і 3. До розчину сполуки 1 (185мг, 0,55ммоль) в 1,2-дихлоретані (2мл) додавали 2-метоксіетиламін (0,048мл, 0,55ммоль), а потім триацетоксиборогідрид натрію (163мг, 0,77ммоль) й оцтову кислоту (0,031мл, 0,55ммоль), після чого реакційну суміш перемішували протягом 1,5 години. Реакцію припиняли,

додаючи 1н. NaOH (2мл), після чого проводили екстрагування за допомогою Et₂O (3×4мл). Об'єднані органічні екстракти промивали розсолем (2мл), сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок піддавали хроматографії на силікагелі з градієнтним елююванням сумішшю від 1:1:98 до 1:5:94 NH₄OH/MeOH/CHCl₃, одержуючи в результаті сполуку 2 (80мг, вихід 37%, HPLC Rt 1,50хв., колонка Phenomenex 30×4,6 5μ,

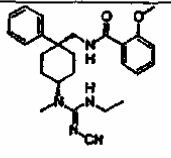
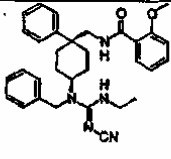
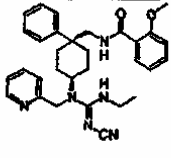
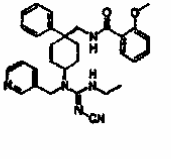
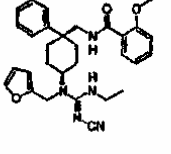
2хв. градієнт при витраті 5мл/хв. 0-100% розчинника В. Розчинник А=10/90/0,1% MeOH/H₂O/TFA. Розчинник В=90/10/0,1%. М+Н=397,3) і сполуку 3 (66г, вихід 30%, HPLC Rt 1,43хв., колонка Phenomenex 30×4,6 5μ, 2хв. градієнт при витраті 5мл/хв. 0-100% розчинника В. Розчинник А=10/90/0,1% MeOH/H₂O/TFA. Розчинник В=90/10/0,1%. М+Н=397,3) у вигляді твердих речовин білого кольору.

Сполука 4. До розчину цис-ізомеру аміну 2 (15мг, 0,038ммоль) у 2-пропанолі (1мл) додавали 1-ціано-3-етил-2-фенілсечовину (36мг, 0,19ммоль), після чого реакційну суміш нагрівали на масляній бані при 75°C протягом 5 днів. Роз-

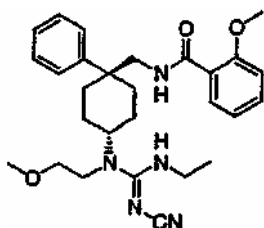
чинник видаляли потоком азоту, після чого залишок очищали препаративною TLC, застосовуючи елюювання сумішшю MeOH/EtOAc/гексани 5:20:75 і одержуючи сполуку 4 (9,5мг, вихід 51%, HPLC Rt 1,88хв., колонка Phenomenex 30×4,6 5μ, 2хв. градієнт при витраті 5мл/хв. 0-100% розчинника В. Розчинник А=10/90/0,1% MeOH/H₂O/TFA. Розчинник В=90/10/0,1%. М+Н=492,3) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Приклади 600-604

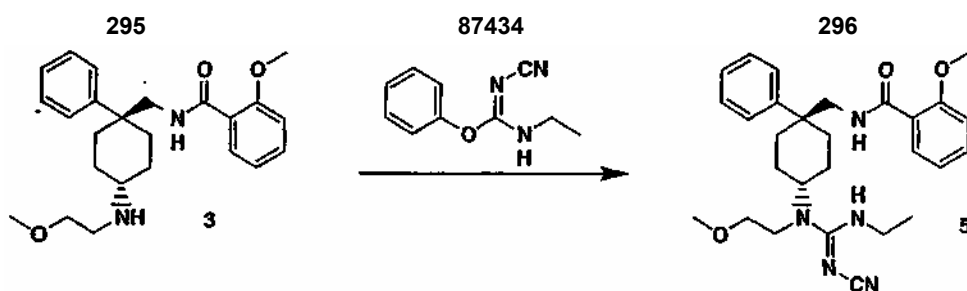
Для одержання сполук у Прикладах 600-604 використовували процес, описаний у Прикладі 599.

Приклад	Структура	Назва	[M+1]
600		цис-N-[4-(N'-Ціано-N''-етил-N-метилгуанідин)-1-фенілциклогексилметил]-2-метоксибензамід	448
601		цис-N-[4-(N-Бензил-N'-ціано-N''-етилгуанідин)-1-фенілциклогексилметил]-2-метоксибензамід	524
602		цис-N-[4-(N'-Ціано-N''-етил-N-піридин-2-ілметилгуанідин)-1-фенілциклогексилметил]-2-метоксибензамід	525
603		цис-N-[4-(N'-Ціано-N''-етил-N-піридин-3-іл-метилгуанідин)-1-фенілциклогексилметил]-2-метоксибензамід	525
604		цис-N-[4-(N'-Ціано-N''-етил-N-фуран-2-іл-метилгуанідин)-1-фенілциклогексилметил]-2-метоксибензамід	514

Приклад 605



транс-N-[4-[N'-ціано-N''-етил-N-(2-метоксіетил)гуанідин]-1-фенілциклогексилметил]-2-метоксибензамід
Синтез



Сполука 3. Процес синтезу сполуки 3 описаний у Прикладі 599.

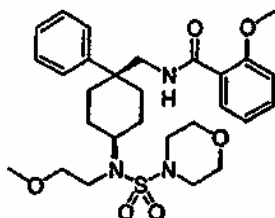
Сполука 5. До розчину транс-ізомеру аміну 3 (15мг, 0,038ммоль) у 2-пропанолі (1мл) додавали 1-ціано-3-етил-2-фенілсечовину (36мг, 0,19ммоль), після чого реакційну суміш нагрівали на масляній бані при 75°C протягом 5 днів. Розчинник видаляли потоком азоту, після чого залишок очищали препаративною TLC, застосовуючи

елювання сумішшю MeOH/EtOAc/гексани 5:20:75 і одержуючи сполуку 5 (10,8мг, вихід 58%, HPLC Rt 1,77хв., колонка Phenomenex 30×4,6 5μ, 2хв. градієнт при витраті 5мл/хв. 0-100% розчинника В. Розчинник А=10/90/0,1% MeOH/H₂O/TFA. Розчинник В=90/10/0,1%. М+Н=492,3) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Приклади 606-609

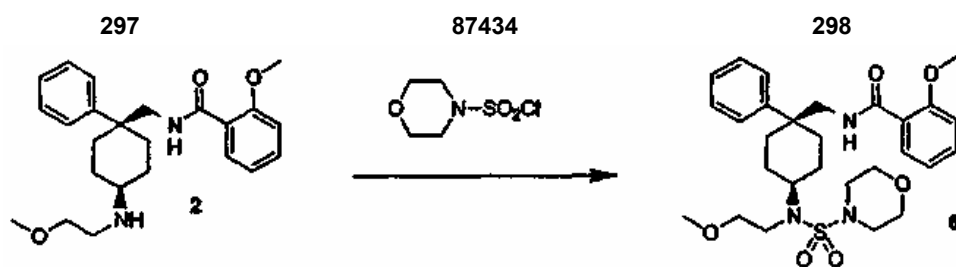
Приклад	Структура	Назва	[M+1]
606		транс-N-[4-(N'-Ціано-N''-етил-N-метилгуанідин)-1-фенілциклогексилметил]-2-метоксибензамід	448
607		транс-N-[4-(N'-Ціано-N''-етил-N-піридин-2-ілметилгуанідин)-1-фенілциклогексилметил]-2-метоксибензамід	525
608		транс-N-[4-(N'-Ціано-N''-етил-N-піридин-3-ілметилгуанідин)-1-фенілциклогексилметил]-2-метоксибензамід	525
Приклад	Структура	Назва	[M+1]
609		транс-N-[4-(N'-Ціано-N''-етил-N-фуран-2-ілметилгуанідин)-1-фенілциклогексилметил]-2-метоксибензамід	514

Приклад 610



цис-2-Метокси-N-{4-[(2-метоксіетил)(морфолін-4-сульфоніл)аміно]-1-фенілциклогексилметил}бензамід

Синтез



Сполука 2. Синтез сполуки 2 описаний у Прикладі 599.

Сполука 6. До розчину цис-ізомеру аміну 2 (15мг, 0,038ммоль) в диметилформаміді (0,5мл) додавали триетиламін (0,07мл, 0,05ммоль), а потім морфолін-4-сульфонілхлорид (8,4мг, 0,045ммоль) і каталітичну кількість DMAP. Реакційну суміш перемішували протягом 5 днів, після чого додавали суміш 50% EtOH/гексани (4мл) і промивали водним розчином 0,1н. HCl (2мл) і розсолем (2мл). Органічний шар сушили (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною TLC, Елюю-

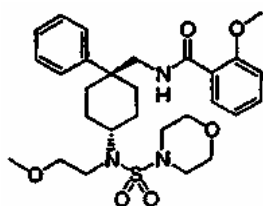
вання здійснювали сумішшю Me-OH/гексани/EtOAc 3:25:72, одержуючи сполуку 6 (7,8мг, вихід 38%, HPLC Rt 2,30хв., колонка Phenomenex 30×4,6 5μ, 2хв. градієнт, час утримання 1хв. при витраті 5мл/хв. 0-100% розчинника В. Розчинник А=10/90/0,1% MeOH/H₂O/TFA. Розчинник В=90/10/0,1%. М+Н=546,1) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Приклади 611-615

Для одержання сполук у Прикладах 611-615 використовували процес, описаний у Прикладі 610.

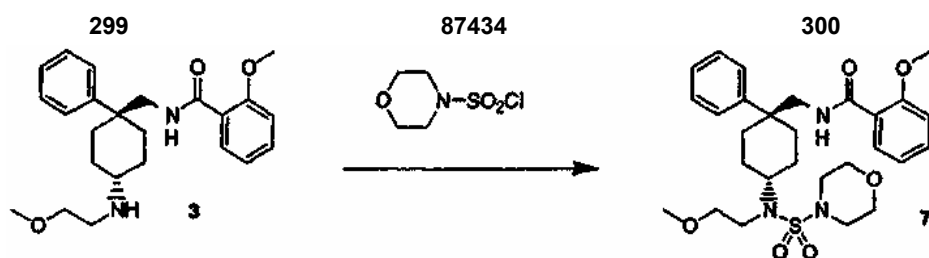
Приклад	Структура	Назва	[M+1]
611		цис-2-Метокси-N-{4-[метил(морфолін-4-сульфоніл)аміно]-1-фенілциклогексилметил}бензамід	502
612		цис-N-{4-[Бензил(морфолін-4-сульфоніл)аміно]-1-фенілциклогексилметил}бензамід	578
613		цис-2-Метокси-N-{4-[(морфолін-4-сульфоніл)піридин-2-ілметиламіно]-1-фенілциклогексилметил}бензамід	579
614		цис-2-Метокси-N-{4-[(морфолін-4-сульфоніл)піридин-3-ілметиламіно]-1-фенілциклогексилметил}бензамід	579
615		цис-N-{4-[Фуран-2-іл-метил(морфолін-4-сульфоніл)аміно]-1-фенілциклогексилметил}-2-метоксибензамід	568

Приклад 616



транс-2-Метокси-N-{4-[(2-метоксіетил)(морфолін-4-сульфоніл)аміно]-1-фенілциклогексилметил}бензамід

Синтез



Сполука 3. Синтез сполуки 3 описаний у Прикладі 599.

Сполука 7. До розчину транс-ізомеру аміну 3 (15мг, 0,038ммоль) в диметилформаміді (0,5мл) додавали триетиламін (0,07мл, 0,05ммоль), а потім морфолін-4-сульфонілхлорид (8,4мг, 0,045ммоль) і каталітичну кількість DMAP. Реакційну суміш перемішували протягом 5 днів, після чого додавали суміш 50% EtOH/гексани (4мл) і промивали водним розчином 0,1н. HCl (2мл) і розсолом (2мл). Органічний шар сушили (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною TLC, Елюю-

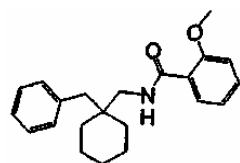
вання здійснювали сумішшю MeOH/гексани/EtOAc 3:25:72, одержуючи сполуку 7 (3,8мг, вихід 18%, HPLC Rt 2,20хв., колонка Phenomenex 30×4,6 5μ, 2хв. градієнт, час утримування 1хв. при витраті 5мл/хв. 0-100% розчинника В. Розчинник А=10/90/0,1% MeOH/H₂O/TFA. Розчинник В=90/10/0,1%. M+N=546,1) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Приклади 617-621

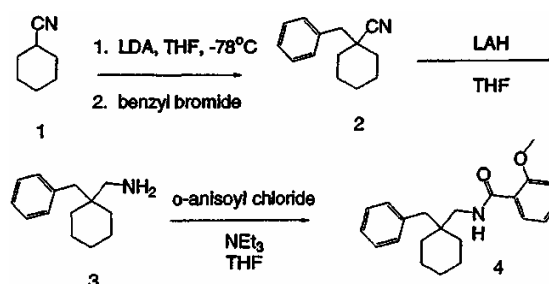
Для одержання сполук у Прикладах 617-621 використовували процес, описаний у Прикладі 616.

Приклад	Структура	Назва	[M+1]
617		транс-2-Метокси-N-{4-[метил(морфолін-4-сульфоніл)аміно]-1-фенілциклогексилметил}бензамід	
618		транс-N-{4-[Бензил(морфолін-4-сульфоніл)аміно]-1-фенілциклогексилметил}бензамід	578
619		транс-2-Метокси-N-{4-[(морфолін-4-сульфоніл)піридин-2-ілметиламіно]-1-фенілциклогексилметил}бензамід	579
Приклад	Структура	Назва	[M+1]
620		транс-2-Метокси-N-{4-[(морфолін-4-сульфоніл)піридин-3-ілметиламіно]-1-фенілциклогексилметил}бензамід	579
621		транс-N-{4-[Фуран-2-ілметил(морфолін-4-сульфоніл)аміно]-1-фенілциклогексилметил}-2-метоксибензамід	579

Приклад 622



N-(1-Бензилциклогексилметил)-2-метоксибензамід
Синтез



Сполука 1. Сполука 1 випускається промисловою.

Сполука 2. Розчин циклогексанкарбонітрилу (6,14г; 56,2ммоль) в тетрагідрофурани (40мл) охолоджували до -78°C в атмосфері аргону і додавали 2М розчин діізопропіламіду літію в суміші THF/н-гептан (36мл; 72ммоль). Охолоджувальну баню видаляли, і реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Після цього суміш знову охолоджували до -78°C, додавали до неї розчин бензилброміду (9,8г; 57,3ммоль) в тетрагідрофурани (10мл) і залишали на ніч повільно відігріватися до кімнатної температури. Реакційну суміш концентрували, і залишок розподіляли між етиловим етером і 10% водним розчином соляної кислоти. Органічний шар відділяли, промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили (безводний сульфат натрію), фільтрували і концентрували. Після колоночної хроматографії на силікагелі з елюентом гексан:етилацетат 9:1 одержували 11г сполуки 2 у вигляді світлого масла. Мас-спектр. $[M+H]^+ = 200$.

Сполука 3. Розчин сполуки 2 (3,8г; 19,1ммоль) в тетрагідрофурани (40мл) охолоджували до 0°C і до нього порціями додавали алюмогідрід літію (3,8г; 100,1ммоль). Реакційну суміш залишали повільно відігріватися до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш об-

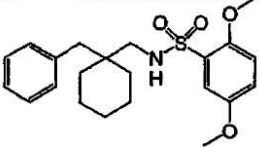
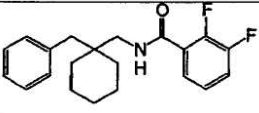
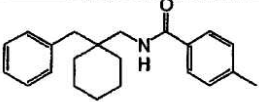
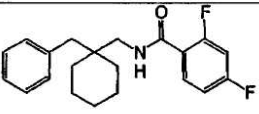
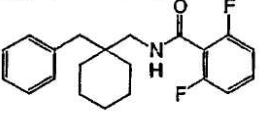
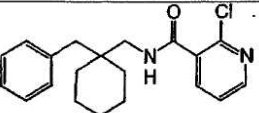
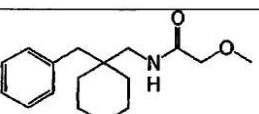
режно гасили 2н. розчином гідроксиду натрію (приблизно, 2мл), фільтрували через целіт, використовуючи як елюент етилацетат, сушили, (безводний сульфат натрію), фільтрували і концентрували, одержуючи 3,8г сполуки 3 у вигляді світлого масла, котре використовували у наступній стадії без додаткової очистки. Мас-спектр. $[M+H]^+ = 204$.

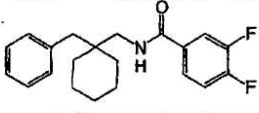
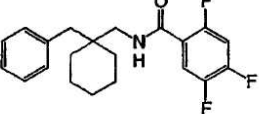
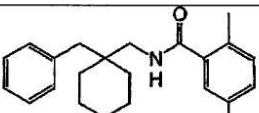
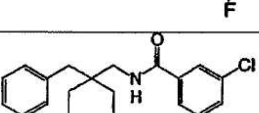
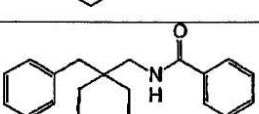
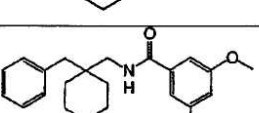
Сполука, зазначена в заголовку. До розчину сполуки 3 (0,38г; 1,8ммоль) в тетрагідрофурани (20мл) при кімнатній температурі додавали триетиламін (0,2мл; 1,4ммоль), а потім о-анізоїлхлорид (0,34г; 2,0ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися протягом 48 год., після чого розчинник відганяли у вакуумі. Залишок розподіляли між етилацетатом і 10% водним розчином соляної кислоти. Органічний шар відділяли, промивали насиченим водним розчином хлористого натрію, сушили (безводний сульфат натрію), фільтрували і концентрували. Після колоночної хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент суміш гексан:етилацетат 8:1, одержували 0,46г N-(1-бензилциклогексилметил)-2-метоксибензаміду у вигляді світлого масла. Мас-спектр. $[M+H]^+ = 338$.

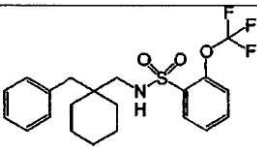
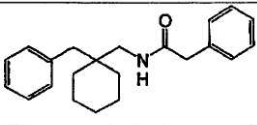
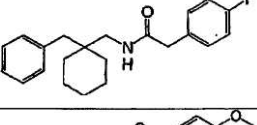
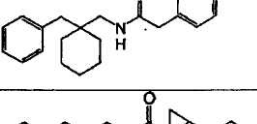
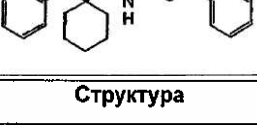
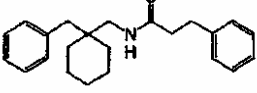
Приклади 623-647

Для одержання сполук у Прикладах 623-647 можна використовувати процес, описаний у Прикладі 622.

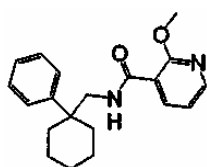
Приклад	Структура	Назва	$[M+H]^+$
623		N-(1-Бензилциклогексилметил)-2-трифторметилбензамід	376
624		N-(1-Бензилциклогексилметил)-3-метоксибензамід	338
625		N-(1-Бензилциклогексилметил)-3-ціанобензамід	333
626		N-(1-Бензилциклогексилметил)-2-фтор-6-трифторметилбензамід	394
627		N-(1-Бензилциклогексилметил)-4-фтор-2-трифторметилбензамід	394
628		N-(1-Бензилциклогексилметил)-2,4-дифторбензолсульфонамід	380

303	87434	304
629		404
630		344
631		322
632		344
633		344
634		343
635		276

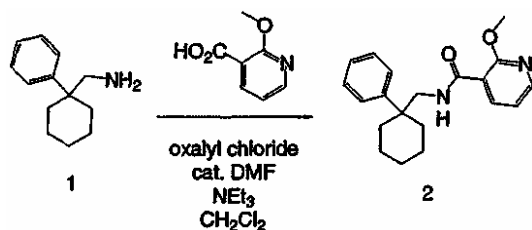
Приклад	Структура	Назва	[M+H] ⁺
636		N-(1-Бензилциклогексилметил)-3,4-дифторбензамід	344
637		N-(1-Бензилциклогексилметил)-2,4,5-трифторбензамід	362
638		N-(1-Бензилциклогексилметил)-5-фтор-2-метилбензамід	340
639		N-(1-Бензилциклогексилметил)-3-хлорбензамід	342
640		N-(1-Бензилциклогексилметил)бензамід	308
641		N-(1-Бензилциклогексилметил)-3,5-диметоксибензамід	368

305	87434	306	
642		N-(1-Бензилциклогексилметил)-2-трифторметоксибензолсульфонамід	428
643		N-(1-Бензилциклогексилметил)-2-фенілацетамід	322
644		N-(1-Бензилциклогексилметил)-2-(4-фторфеніл)ацетамід	340
645		N-(1-Бензилциклогексилметил)-2-(4-метоксифеніл)ацетамід	352
646		(1-Бензилциклогексилметил)амід 2-фенілциклопропанкарбонової кислоти	348
Приклад	Структура	Назва	[M+H] ⁺
647		N-(1-Бензилциклогексилметил)-3-фенілпропіонамід	336

Приклад 648



2-Метокси-N-(1-фенілциклогексилметил)нікотинамід
Синтез

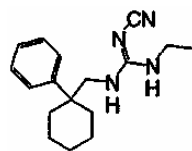


Сполука 1. Сполуку 1 одержували так, як описано в Прикладі 330.

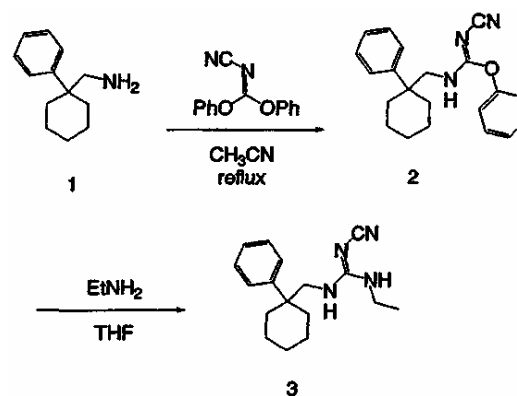
Сполука, зазначена в заголовку. До суспензії 2-метоксинікотинової кислоти (0,23г; 1,5ммоль) у хлористому метилені (15мл) додавали оксалілхлорид (0,14мл; 1,6ммоль) і 2 краплі N,N-диметилформаміду. Реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, після чого до неї додавали триетиламін (0,3мл; 2,2ммоль) і сполуку 1 (0,315г; 1,66ммоль). Після перемішування ще протягом 15 хвилин реакційну суміш промивали водою і насиченим водним розчином хлористого натрію, сушили (сульфат магнію) і концентрували. Сирий

залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш гексан:етилацетат 7:3 і одержуючи 0,37г 2-метокси-N-(1-фенілциклогексилметил)нікотинаміду у вигляді твердої речовини білого кольору. Мас-спектр. [M+H]⁺=325.

Приклад 649



Синтез



Сполука 1. Для одержання сполуки 1 використовували процес, описаний у Прикладі 330.

Сполука 2. До розчину сполуки 1 (1,2г; 6,3ммоль) у безводному ацетонітрилі (30мл) до-

давали дифеніл N-дифенілкарбодіімідат (2,2г; 9,2ммоль) і гріли при 80°C протягом 4год. Реакційну суміш залишали при кімнатній температурі на ніч. Утворюваний білий осад відфільтровували і промивали гексаном, одержуючи 1,0г сполуки 2 у вигляді твердої речовини білого кольору. Мас-спектр. $[M+H]^+ = 334$.

Сполука зазначена в заголовку. До сполуки 2 (0,027г; 0,08ммоль) додавали 2М розчин етиламіну в THF (0,5мл; 1ммоль) і протягом ночі гріли при 60°C у пробірці з гвинтовою кришкою. Розчинник і надлишок етиламіну відганяли, а сирий продукт очищали за допомогою препаративної рідинної хроматографії з оберненою фазою, одержуючи 0,008г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. Мас-спектр. $[M+H]^+ = 285$.

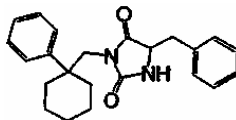
Приклади 650-660

Для одержання сполук у Прикладах 650-660 використовували процес, описаний у Прикладі 649.

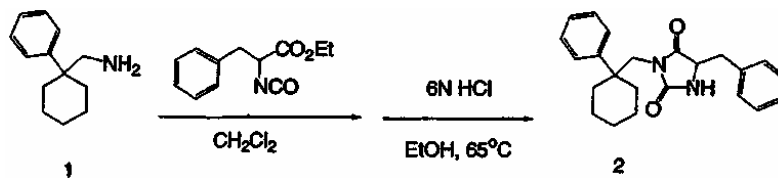
Приклад	Структура	$[M+H]^+$
650		348
651		408
652		326
653		312

654		349
655		349
656		378
657		362
658		328
659		374
660		312

Приклад 661



5-Бензил-3-(1-фенілциклогексилметил)імідазолін-2,4-діон
Синтез

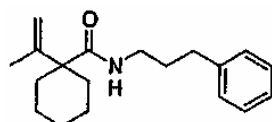


Сполука 1. Для одержання сполуки 1 використовували процес, описаний у Прикладі 330.

Сполука, зазначена в заголовку. До розчину сполуки 1 (0,255г; 1,35ммоль) у безводному хлористому метилени (8мл) додавали етил-2-ізоціанат-3-фенілпропіонат (0,325г; 0,38ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник концентрували, залишок розчиняли в етанолі (1мл), 6н. соляній кислоті (0,5мл) і воді (0,5мл), і реакційну суміш гріли при 50°C протягом 3год., після чого ще додавали 6н. соляну кислоту (1мл), і суміш гріли при 65°C

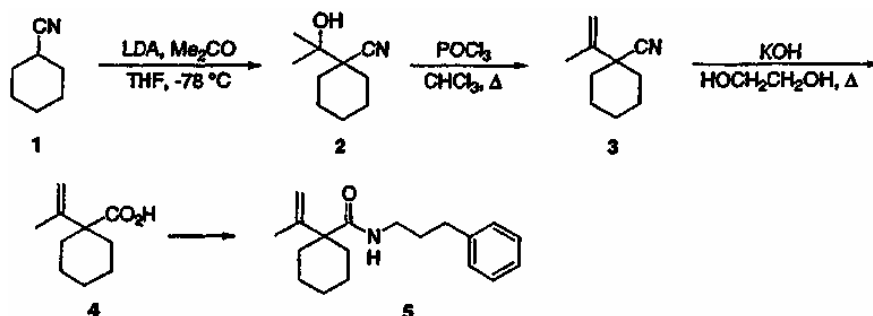
протягом ночі. Далі реакційну суміш концентрували, і сирий продукт очищали безпосередньо колоночною хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш етилацетат:гексан 1:1, одержуючи 0,053г 5-бензил-3-(1-фенілциклогексилметил)імідазолін-2,4-діону у вигляді твердої речовини білого кольору. Мас-спектр. $[M+H]^+ = 363$.

Приклад 662



(3-Фенілпропіл)амід
ізопропенілциклогексанкарбонової кислоти
Синтез

1-



Сполука 1. Сполука 1 випускається промисловістю.

Сполука 2. До розчину діізопропіламіну (4,2мл) в THF (30мл) при 0°C додавали n-BuLi в гексані (1,6М, 19мл). Реакційну суміш перемішували протягом 30хв., охолоджували до -78°C і до неї по краплях додавали циклогексанкарбонітрил (1,09г, 10ммоль) в THF (10мл). Через 2год. додавали ацетон (1,16г, 20ммоль). Після цього реакційну суміш перемішували при температурах від -78°C до кімнатної протягом ночі, додавали Et₂O (100мл), промивали 1н. HCl, H₂O, розсолем і сушили безводним сульфатом натрію. Після очистки за допомогою флеш-хроматографії (1:1, гексани-Et₂O) одержували 1-(1-гідрокси-1-метилетил)циклогексанкарбонітрил (1,27г, 76%) у вигляді безколірного масла. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц) δ (ppm) 0,86-1,91 (8H, м), 1,35 (6H, с), 2,01 (2H, д, J=12,8Гц), 3,65 (1H, т, J=6,4Гц). Мас-спектр. [M+H]⁺=168,1.

Сполука 3. Сполуку 2 (530мг, 3,17ммоль) й оксихлорид фосфору (11,7г, 76,1ммоль) в CHCl₃ (12мл) кип'ятили протягом 18год., після чого охолоджували до кімнатної температури. Повільно додавали воду (75мл). Водяний шар екстрагували CH₂Cl₂ (2×) і об'єднані органічні екстракти сушили безводним сульфатом натрію. Після очистки за допомогою флеш-хроматографії (2:1, гексани-CH₂Cl₂) отримували 1-ізопропеніл-циклогексанкарбонітрил (1,27г, 76%) у вигляді

безколірного масла. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц) δ (ppm) 1,16-2,17 (13H, м), 4,96 (1H, с), 5,11 (1H, с). Мас-спектр: [M+H]⁺=150,1.

Сполука 4. Сполуку 3 (280мг, 1,87ммоль) і КОН (460мг, 8,20ммоль) в етиленгліколі (3,7мл) гріли при 185°C протягом 18год., після чого охолоджували до кімнатної температури. До реакційної суміші додавали H₂O, після чого екстрагували Et₂O (2×). Водяний шар підкисляли, додаючи 6н. HCl, після чого екстрагували CH₂Cl₂ (3×) і сушили безводним сульфатом натрію, отримуючи 1-ізопропенілциклогексанкарбонову кислоту (234мг, 74%), що мала воскоподібний вигляд. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц) δ (ppm) 1,16-1,65 (9 H, м), 1,79 (3H, с), 2,16-2,20 (2H, м), 4,99 (2H, с). Мас-спектр: [M+H]⁺=169,1.

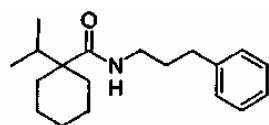
Сполука, зазначена в заголовку. Сполуку 4 приводили у взаємодію з 3-фенілпропіламіном згідно з процесом, описаним у Прикладі 74. У результаті одержували (3-фенілпропіл)амід 1-ізопропеніл-циклогексанкарбонової кислоти. Мас-спектр: [M+H]⁺=286,1.

Приклади 663-665

Для одержання сполук у Прикладах 663-665 використовували процес, описаний у Прикладі 662.

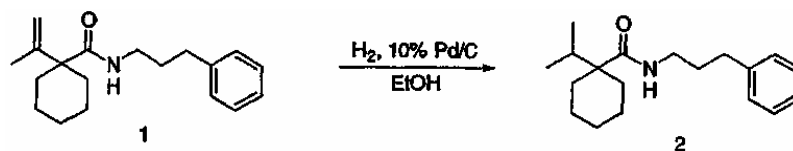
663		(3,3-Дифенілпропіл)амід 1-ізопропенілциклогексанкарбонової кислоти	362
664		(Біфеніл-3-ілметил)амід 1-ізопропеніл-циклогексанкарбонової кислоти	334
665		Ізохінолін-1-іламід 1-ізопропеніл-циклогексанкарбонової кислоти	295

Приклад 666



(3-Фенілпропіл)амід
ізопропілциклогексанкарбонової кислоти
Синтез

1-



Сполука 1. Сполуку 1 одержували згідно з процесом, описаним у Прикладі 662.

Сполука, зазначена в заголовку. Сполуку 1 (33мг, 0,12ммоль) і 10% Pd на вуглецю (30мг) в EtOH (1мл) перемішували в атмосфері водню протягом 18год. Реакційну суміш фільтрували через целіт і концентрували, одержуючи (3-фенілпропіл)амід 1-ізопропілциклогексанкарбонової кислоти (33мг, 100%) у вигляді безколірного масла. ^1H ЯМР

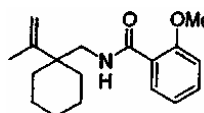
(CDCl₃, 300МГц) δ (ppm) 0,86 (6 H, д, J=6,8Гц), 1,00-1,40 (5H, м), 1,50-1,65 (4H, м), 1,80-1,90 (4H, м), 2,67 (2H, т, J=7,5Гц), 3,33-3,48 (2H, м), 5,59 (1H, с), 7,17-7,31 (5H, м). Мас-спектр: $[\text{M}+\text{H}]^+=288$.

Приклади 667-668

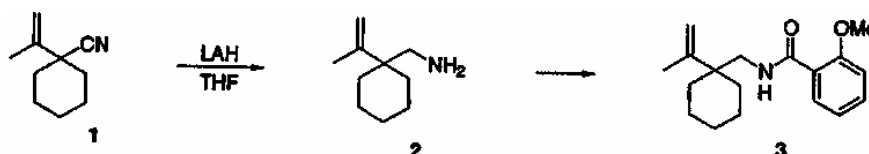
Для одержання сполук у Прикладах 667-668 використовували процес, описаний у Прикладі 666.

Приклад	Структура	Назва	[M+1]
667		(3,3-Дифенілпропіл)амід 1-ізопропіл-циклогексанкарбонової кислоти	364
668		(Біфеніл-3-ілметил)амід 1-ізопропіл-циклогексанкарбонової кислоти	336

Приклад 669



N(1-ізопропенілциклогексилметил)-2-метоксибензамід
Синтез



Сполука 1. Сполуку 1 одержували згідно з процесом, описаним у Прикладі 662.

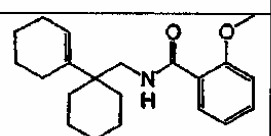
Сполука 2. До сполуки 1 (100мг, 0,67ммоль) в THF (3мл), охолоджену до 0°C, додавали LAH (102мг, 2,68ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі від 0°C до кімнатної протягом ночі, після чого додавали H₂O (0,1мл), 15% NaOH (0,1мл), H₂O (0,3мл), фільтрували, і сушили безводним сульфатом натрію, одержуючи (1-ізопропенілциклогексил)метиламін (63мг, 61%) у вигляді безколірного масла. ^1H ЯМР (CDCl₃,

300МГц) δ (ppm) 1,05-1,80 (15H, м), 2,46 (2H, с), 4,76 (1H, с), 5,07 (1H, с). Мас-спектр. $[\text{M}+\text{H}]^+=154$.

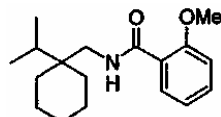
Сполука, зазначена в заголовку. Сполуку 2 приводили у взаємодію з о-анізоїлхлоридом у відповідності з процесом, описаним у Прикладі 1, одержуючи N-(1-ізопропенілциклогексилметил)-2-метоксибензамід. Мас-спектр. $[\text{M}+\text{H}]^+=288$.

Приклад 670

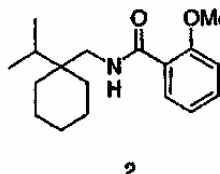
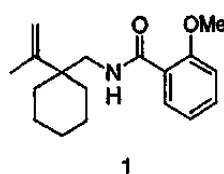
Сполука Прикладу 670 була одержана згідно з процесом, описаним у Прикладі 669.

313	87434	314
Приклад	Структура	Назва
670		N-Біциклогексил-1'-ен-1-ілметил-2-метоксибензамід
		[M+1]
		328

Приклад 671



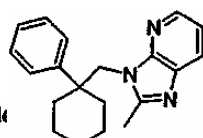
N-(1-ізопропілциклогексилметил)-2-метоксибензамід
Синтез



Сполука 1. Для одержання сполуку 1 використовували процес, описаний у Прикладі 669.

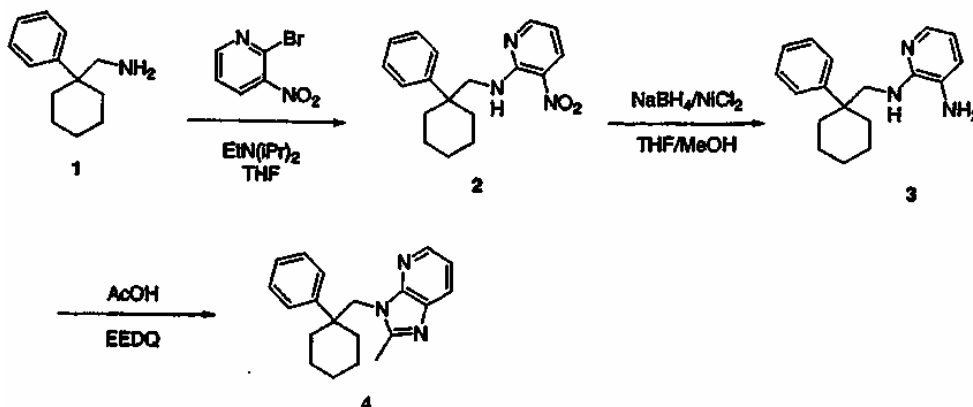
Сполука, зазначена в заголовку. Для одержання зазначеної в заголовку сполуки використовували процес, описаний у Прикладі 669. Мас-спектр: $[M+H]^+ = 290$.

Приклад 672



2-Метил-3-(1-фенілциклогексилметил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин
Синтез

Синтез



Сполука 1. Сполуку 1 одержували за допомогою процесу, описаного в Прикладі 330.

Сполука 2. До розчину сполуки 1 (1,21г; 6,39ммоль) у безводному тетрагідрофурани (30мл) додавали N,N-діізопропілетиламін (1мл; 5,73ммоль) і 2-бром-3-нітропіридин (1,18г; 5,81ммоль). Реакційну суміш гріли при 60°C протягом 21год. Розчинник відганяли у вакуумі, а до залишку додавали етилацетат і 10% водний розчин соляної кислоти. Органічний шар відділяли, промивали насиченим водним розчином хлористого натрію, сушили (безводний сульфат натрію), фільтрували і концентрували. Продукт очищали рекристалізацією із мінімальної кількості етилацетату, одержуючи 1,3г (3-нітропіридин-2-іл)(1-фенілциклогексилметил)аміну у вигляді твердої речовини жовтувато-коричневого кольору. Мас-спектр: $[M+H]^+ = 312$.

Сполука 3. Розчин сполуки 2 (0,96г; 3,1ммоль) в тетрагідрофурани (25мл) і метанолі

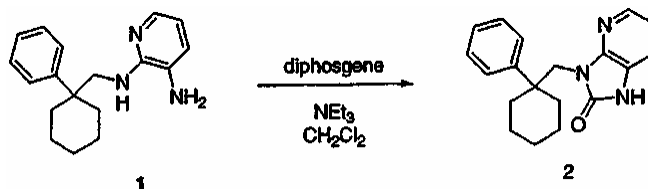
(10мл) в атмосфері аргону охолоджували до 0°C. Додавали борогідрид натрію (0,62г; 16,4ммоль) і хлористий нікель(II) (0,06г; 0,46ммоль), і охолоджувальну баню видаляли. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1год., TLC-аналіз показував відсутність вихідного матеріалу. До реакційної суміші додавали 2н. NaOH (5мл), і леткі компоненти видаляли у вакуумі. Залишок піддавали обробці етилацетатом і 1н. NaOH. Органічний шар відділяли, промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили (безводний сульфат натрію), фільтрували і концентрували. Продукт очищали рекристалізацією із мінімальної кількості етилацетату з кількома краплями метанолу, одержуючи 0,47г N-2-(1-фенілциклогексилметил)піридин-2,3-діамін у вигляді твердої речовини білого кольору. Мас-спектр: $[M+H]^+ = 282$.

Сполука, зазначена в заголовку. Готували суміш зі сполуки 3 (0,087г; 0,31ммоль), оцтової

315

кислоти (1мл) і EEDQ (0,094г; 0,38ммоль), яку гріли в атмосфері аргону при 120°C протягом 4год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали ацетонітрил і воду і очищали за допомогою препаративної рідинної хроматографії з оберненою фазою, одержуючи 0,01г 2-метил-3-(1-фенілциклогексилметил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин у вигляді твердої речовини білого кольору. Мас-спектр. $[M+H]^+ = 306$.

Приклад 673

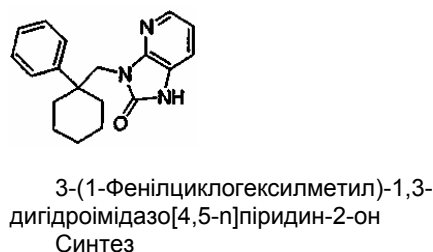


Сполука 1. Для приготування сполуки 1 використовували процес, описаний у Прикладі 672.

Сполука, зазначена в заголовку. До розчину сполуки 1 (0,095г; 0,34ммоль) у хлористому метиліні (2мл) додавали триетиламін (0,05мл; 0,36ммоль) і дифосген (0,041мл; 0,34ммоль), і утворену суміш залишали перемішуватися 2год., при кімнатній температурі. До реакційної суміші додавали додаткову кількість хлористого метиліну і 5% водний розчин соляної кислоти. Органічний шар відділяли, промивали насиченим водним розчином хлористого натрію і концентрували. Залишок розчиняли в суміші ацетонітрил/вода і ліофілізували, одержуючи 0,04г 3-(1-фенілциклогексилметил)-1,3-дигідроімідазо[4,5-

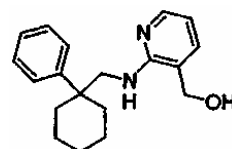
87434

316

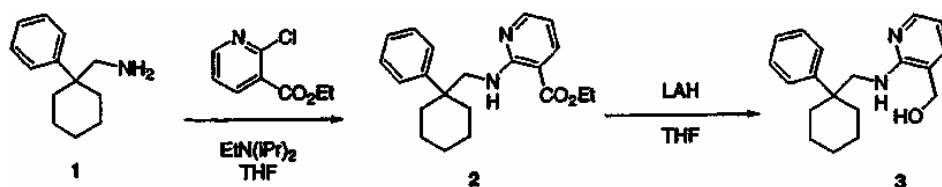


b]піридин-2-он у вигляді твердої речовини білого кольору. $[M+H]^+ = 308$.

Приклад 674



{2-[(1-Фенілциклогексилметил)аміно]піридин-3-іл}метанол
Синтез



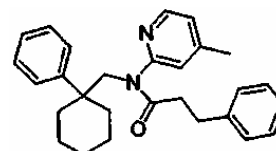
Сполука 1. Для одержання сполуки 1 використовували процес, описаний у Прикладі 330.

Сполука 2. Сполуку 2 одержували згідно з процесом, описаним у Прикладі 672, використовуючи этиловий естер 2-хлорнікотинової кислоти замість 2-бром-3-нітропіридину. Продукт виділяли у вигляді безколірного масла колоночною хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш гексан:етилацетат 8:2. Мас-спектр: $[M+H]^+ = 339$.

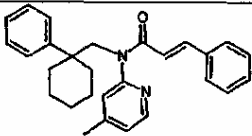
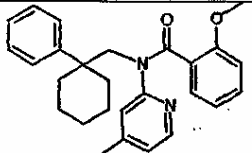
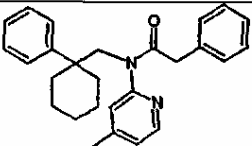
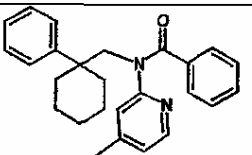
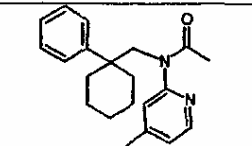
Сполука, зазначена в заголовку. Розчин сполуки 2 (0,15г; 0,43ммоль) в тетрагідрофурані (6мл) охолоджували до 0°C в атмосфері аргону. Порціями по 10мг додавали літійалюмогідрид (0,073г; 19,2ммоль). Після цього охолоджувальну баню видаляли, і реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 0,5год. Реакційну суміш охолоджували водою (1мл) і концентрували у вакуумі. До залишку додавали етилацетат і насичений водний розчин бікарбонату натрію. Органічний шар відділяли,

промивали насиченим водним розчином хлористого натрію, сушили (безводний сульфат натрію), фільтрували і концентрували. Після обробки продукту колоночною хроматографією на силікагелі, елюент гексан:етилацетат 1:1, отримували 0,06г {2-[(1-фенілциклогексилметил)аміно]піридин-3-іл}-метанолу у вигляді білої піни. Мас-спектр: $[M+H]^+ = 297$.

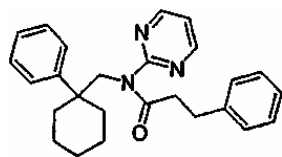
Приклад 675



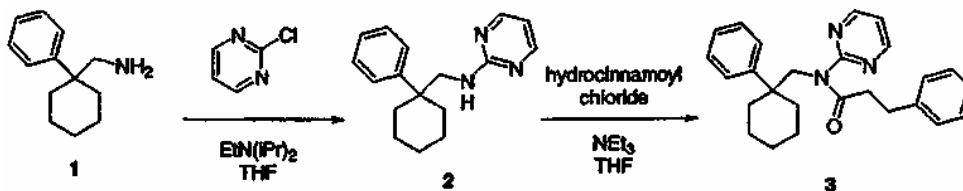
N-(4-Метилпіридин-2-іл)-3-феніл-N-(1-фенілциклогексилметил)пропіонамід
Синтез

Приклад	Структура	Назва	[M+1]
676		N-(4-Метилпіридин-2-іл)-3-феніл-N-(1-фенілциклогексилметил)акриламід	411
677		2-Метокси-N-(4-метил –піридин-2-іл)-N-(1-фенілциклогексилметил)бензамід	415
678		N-(4-Метилпіридин-2-іл)-2-феніл-N-(1-фенілциклогексилметил)ацетамід	399
679		N-(4-Метилпіридин-2-іл)-N-(1-фенілциклогексилметил)бензамід	385
680		N-(4-Метилпіридин-2-іл)-N-(1-фенілциклогексилметил)ацетамід	323

Приклад 681



3-Феніл-N-(1-фенілциклогексилметил)-N-піримідин-2-ілпропіонамід
Синтез



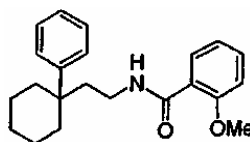
Сполука 1. Для одержання сполуки 1 використовували процес, описаний у Прикладі 330.

Сполука 2. Сполуку 2 одержували, використовуючи процес, описаний у Прикладі 672. Мас-спектр: $[M+H]^+ = 268$.

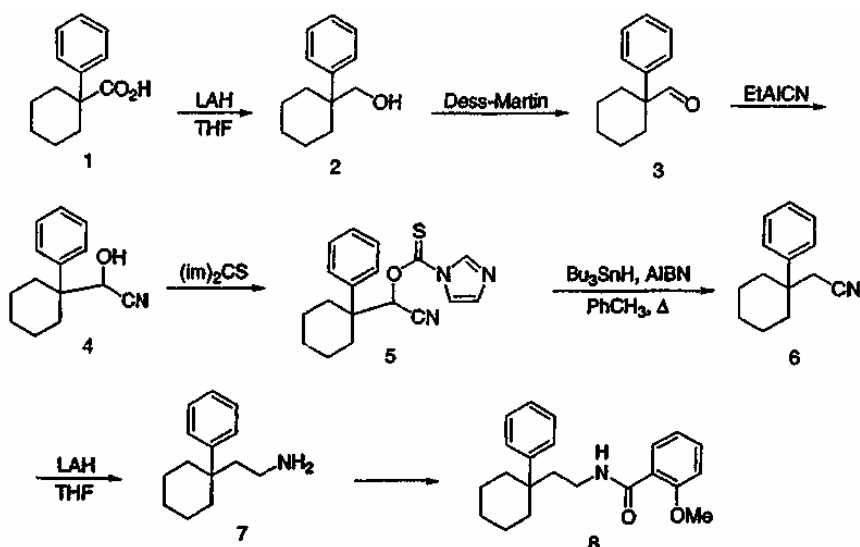
Сполука 3. До розчину сполуки 2 (0,1г; 0,37ммоль) в тетрагідрофурані (2мл) додавали триетиламін (0,1мл; 0,72ммоль) і гідрociнамоїлхлорид (0,08г; 0,47ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 48год. Розчинник видаляли шляхом випарювання, а залишок очищали безпосередньо за допомогою препаративної рідинної хроматографії з оберненою фазою, одержуючи 0,018г 3-феніл-N-(1-фенілциклогексилметил)-N-піримідин-

2-іпропіонамід у вигляді твердої речовини білого кольору. Мас-спектр: $[M+H]^+ = 400$.

Приклад 682



2-Метокси-N-[2-(1-фенілциклогексил)етил]бензамід
Синтез



Сполука 1. Сполука 1 випускається промисловістю.

Сполука 2. До суспензії LAH (3,8г, 0,1 моля), охолодженої до 0°C, повільно додавали 1-фенілциклогексилкарбонову кислоту (10,2г, 50,0ммоль). Після перемішування при температурі від 0°C до кімнатної протягом ночі її охолоджували H₂O (3,8мл), 15% NaOH (3,8мл), H₂O (11,4мл) і фільтрували. Сіль промивали Et₂O, а об'єднану органічну фазу сушили безводним су-

льфатом натрію, одержуючи (1-феніл)метанол (8,48г, 89%) у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц) δ (ppm) 1,30-1,70 (9H, м), 2,15-2,36 (2H, м), 3,51 (2H, с), 7,20-7,27 (1H, м), 7,34-7,41 (4H, м). Мас-спектр: $[M+H]^+ = 191,1$.

Сполука 3. До сполуки 2 (5,0г, 26,3ммоль) в CH₂Cl₂ (50мл) додавали 13,4г (31,6ммоль) періодинану Дес-Мартена (Dess-Martin). Через 2год. додавали тіосульфат натрію (58г), а потім наси-

чений розчин NaHCO_3 (200мл). Перемішували 1год., реакційну суміш розбавляли EtOAc , після чого промивали H_2O , розсолон і сушили безводним сульфатом натрію. Після очистки за допомогою флеш-хроматографії (гексан- EtOAc 3:1) отримували 1-фенілциклогексанкарбальдегід (4,47г, 90%) у вигляді безколірного масла. Мас-спектр. $[\text{M}+\text{H}]^+=189,1$.

Сполука 4. До сполуки 3 (4,47г, 23,7ммоль) в PhCH_3 (130мл) при 0°C додавали 36мл діетилалюмінійціаніду (1,0М PhCH_3). Після перемішування протягом 3год. при 0°C до реакційної суміші додавали насичену сіль Рошеля (Rochelle), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2год. Водяний шар екстрагували CH_2Cl_2 (2х), і об'єднані екстракти сушили над безводним сульфатом натрію. Гідрокси(1-фенілциклогексил)ацетонітрил використовували без очистки. Мас-спектр. $[\text{M}+\text{H}]^+=216,1$.

Сполука 5. До сполуки 4 (23,7ммоль) в CH_2Cl_2 (80мл) додавали 5,07г (28,4ммоль) 1,1'-тіокарбонілдіімідазолу, а потім DMAP (0,579г, 4,74ммоль). Після перемішування протягом ночі, реакційну суміш промивали H_2O і сушили безводним сульфатом натрію. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (гексан- EtOAc 3:1) давала О-[ціано-(1-фенілциклогексил)метил]-овий естер імідазол-1-карботіокислоти (6,27г, 81%) у вигляді жовтого сиропу. Мас-спектр. $[\text{M}+\text{H}]^+=326,1$.

Сполука 6. Сполуку 5 (6,27г, 19,3ммоль), Bu_3SnH (16,8г, 57,8ммоль) і AIBN (0,63г,

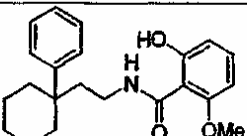
3,85ммоль) у PhCH_3 (100мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1год., після чого концентрували. Після очистки за допомогою флеш-хроматографії (гексан, після чого 4:1, гексан- EtOAc) отримували (1-фенілциклогексил)ацетонітрил (3,84г, 100%) у вигляді безколірного масла. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ (ppm) 1,20-1,80 (8H, м), 2,25-2,49 (2H, м), 2,49 (2H, с), 7,35-7,46 (5H, м). Мас-спектр: $[\text{M}+\text{H}]^+=210,1$.

Сполука 7. До сполуки 6 (500мг, 2,51ммоль) у THF (10мл), охолоджену до 0°C , повільно додавали 382мг (10,04ммоль) LAN. Після перемішування при температурі від 0°C до кімнатної протягом ночі, реакційну суміш охолоджували до 0°C , після чого додавали H_2O (0,38мл), 15% NaOH (0,38мл), H_2O (1,14мл) і фільтрували. Сіль промивали Et_2O , і об'єднану органічну фазу сушили безводним сульфатом натрію, одержуючи 2-(1-фенілциклогексил)етиламін (510мг, 100%) у вигляді безколірного масла. Мас-спектр: $[\text{M}+\text{H}]^+=204,2$.

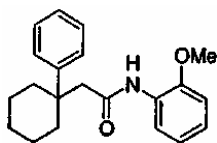
Сполука, зазначена в заголовку. 2-Метоксин-[2-(1-феніл-циклогексил)-етил]-бензамід одержували відповідно до процесу, описаного в Прикладі 1. Мас-спектр: $[\text{M}+\text{H}]^+=338$.

Приклад 683

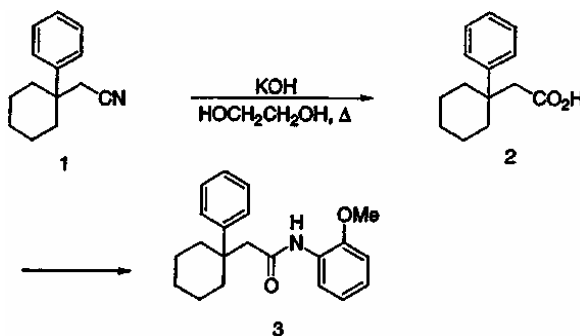
Для одержання сполуки з Прикладу 683 використовували процес, описаний у Прикладі 682.

Приклад	Структура	Назва	$[\text{M}+1]$
683		2-Гідрокси-6-метокси-N-[2-(1-фенілциклогексил)етил]бензамід	354

Приклад 684



N-(2-Метоксифеніл)-2-(1-фенілциклогексил)ацетамід
Синтез



Сполука 1. Сполуку 1 одержували у відповідності з процесом, описаним у Прикладі 682.

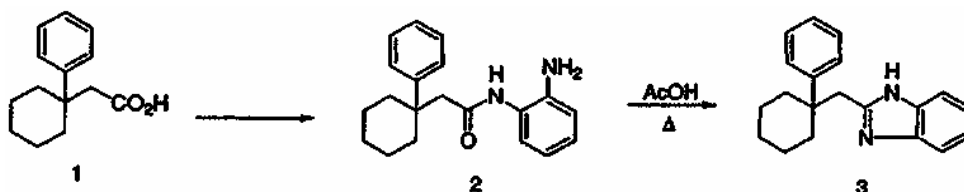
Сполука 2. Сполуку 1 (3,58г, 17,96ммоль) і KOH (4,42г, 78,77ммоль) в етиленгліколі (35мл)

гріли при 170°C протягом 48год., після чого охолоджували до кімнатної температури. До реакційної суміші додавали H_2O , після чого екстрагували Et_2O (2х). Водяний шар підкисляли,

323

додаючи 6н. HCl, екстрагували Et₂O (3×) і сушили безводним сульфатом натрію, одержуючи (1-фенілциклогексил)оцтову кислоту (343мг, 88%) у вигляді твердої речовини жовтувато-коричневого кольору. Мас-спектр: [M+H]⁺=219,1.

Сполука, зазначена в заголовку. До сполуки 2 (50мг, 0,23ммоль) в CH₂Cl₂ (1мл) додавали 24мкл (0,27ммоль) оксалілхлориду, а потім одну краплю DMFA. Через 1год. додавали о-анізидин (28мг, 0,23ммоль), а потім Et₃N (97мкл, 0,27ммоль). Після перемішування протягом 3год. реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали 1н. HCl, 1н. NaOH, H₂O, розсолом і сушили безводним сульфатом натрію. Після очистки за допомогою флеш-хроматографії (гексан-EtOAc 9:1) одержу-

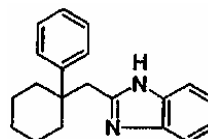


Сполука 1. При одержанні сполуки 1 використовували процес, описаний у Прикладі 684.

Сполука 2. До сполуки 1 (100мг, 0,046ммоль) в CH₂Cl₂ (2мл) додавали 48мкл (0,54ммоль) оксалілхлориду, а потім одну краплю DMFA. Через 1,5год. утворений хлорангідрид кислоти додавали до розчину 1,2-фенілендіаміну (28мг, 0,23ммоль) в Et₃N (190мкл, 0,1,38ммоль). Після перемішування протягом 1год. реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали 1н. HCl, 1н. NaOH, H₂O, розсолом і сушили безводним сульфатом натрію. Одержаний N-(2-амінофеніл)-2-(1-фенілциклогексил)ацетамід використовували у наступній стадії без додаткової очистки.

вали N-(2-Метоксифеніл)-2-(1-фенілциклогексил)ацетамід (37мг, 50%) у вигляді твердої речовини білого кольору. Мас-спектр. [M+H]⁺=324.

Приклад 685



2-(1-Фенілциклогексилметил)-1H-бензimidазол

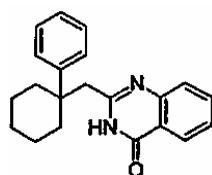
Сполука, зазначена в заголовку. Сполуку 2 (0,46ммоль) в льодяній AcOH (2мл) нагрівали і витримували при 100°C протягом 2год. і охолоджували до кімнатної температури. Після цього реакційну суміш концентрували, і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (гексан-EtOAc 1:1), одержуючи 2-(1-фенілциклогексилметил)-1H-бензimidазол (73мг, 54%) у вигляді твердої речовини білого кольору. Мас-спектр. [M+H]⁺=291.

Приклади 686-687

Для одержання сполук у Прикладах 686-687 використовували процес, описаний у Прикладі 685.

Приклад	Структура	Назва	[M+1]
686		Метил-2-(1-фенілциклогексилметил)бензамідазол	305
687		7-Метокси-2-(1-фенілциклогексилметил)бензамідазол	321

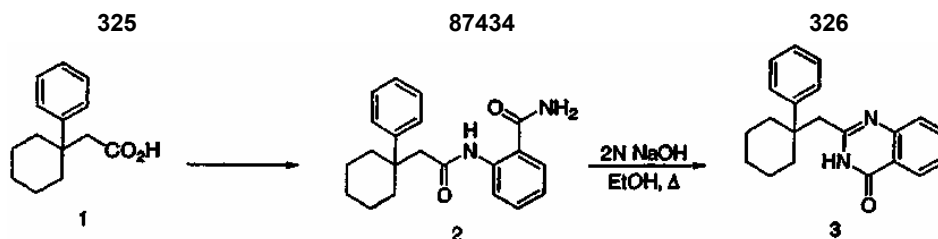
Приклад 688



2-(1-Фенілциклогексилметил)-3H-хіназолін-4-он

он

Синтез



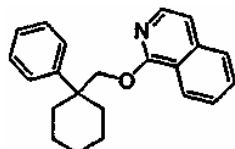
Сполука 1. Для одержання сполуки 1 використовували процес, описаний у Прикладі 684.

Сполука 2. До сполуки 1 (75мг, 0,034ммоль) в CH_2Cl_2 (1мл) додавали 36мкл (0,041ммоль) оксалілхлориду, а потім одну краплю DMFA. Через 1год. додавали антраніламід (46мг, 0,034ммоль), а потім Et_3N (150мкл, 1,02ммоль). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш розбавляли EtOAc , промивали 1н. HCl , 1н. NaOH , H_2O , розсолон і сушили над безводним сульфатом натрію. Після очистки за допомогою флеш-хроматографії (гексан- EtOAc 1:1) одержували

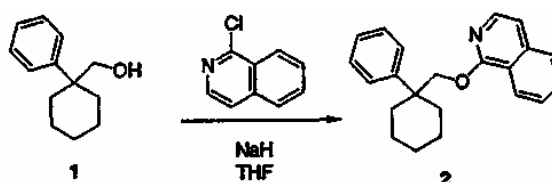
2-[2-(1-фенілциклогексил)ацетиламіно]бензамід (78мг, 68%) у вигляді твердої речовини білого кольору. Мас-спектр: $[\text{M}+\text{H}]^+=337,2$.

Сполука, зазначена в заголовку. Амід (73мг, 0,217ммоль) в EtOH (1мл) і 2н. NaOH (1мл) нагрівали і витримували при 80°C протягом 1год. Реакційну суміш концентрували, екстрагували CH_2Cl_2 (3х), після чого сушили безводним сульфатом натрію. Після очистки за допомогою флеш-хроматографії (гексан- EtOAc 1:1) одержували 2-(1-фенілциклогексилметил)-3H-хіназолін-4-он (66мг, 96%) у вигляді твердої речовини білого кольору. Мас-спектр: $[\text{M}+\text{H}]^+=319,2$.

Приклад 689



1-(1-Фенілциклогексилметокси)ізохінолін
Синтез



Сполука 1. Для одержання сполуки 1 використовували процес, описаний у Прикладі 682.

Сполука, зазначена в заголовку. Розчин сполуки 1 (0,23г; 1,23ммоль) в тетрагідрофурани (10мл.) охолоджували до 0°C в атмосфері аргону. Повільно, порціями по 5-10мг, додавали гідрид натрію (0,080г; 3,3ммоль). Після цього реакційну суміш залишали перемішуватися при 0°C протягом 0,25год. і додавали 1-хлорізохінолін (0,32г; 2,0ммоль). Реакційну суміш залишали на ніч відігріватися до кімнатної температури. Додавали додаткову кількість гідриду натрію (0,080г; 3,3ммоль) і реакційну суміш нагрівали і витримували при 60°C протягом 7год. Розчинник відганяли у вакуумі, а залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш гексан:етилацетат 8:2 і одержуючи 0,02г 1-(1-фенілциклогексилметокси)ізохіноліну. Мас-спектр: $[\text{M}+\text{H}]^+=318$.

Приклади 690-694

Для одержання сполук у Прикладах 690-694 використовували процес, описаний у Прикладі 325.

Приклад	Структура	Назва	$[\text{M}+1]$
690		(1-Ізопропенілциклогексилметил)ізохінолін-1-іламін	281
691		Ізохінолін-1-іламід 1-(3-фторфеніл)циклогексанкарбонової кислоти	349
692		Ізохінолін-1-іламід 1-(2-фторфеніл)циклогексанкарбонової кислоти	349
693		[1-(3-Фторфеніл)циклогексилметил]ізохінолін-1-іламін	335
694		[1-(2-Фторфеніл)циклогексилметил]-ізохінолін-1-іламін	335

