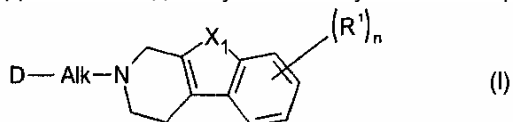


Даний винахід стосується трициклічних  $\Delta^3$ -піперидинів, що мають антагоністичну активність по відношенню до центрального  $\alpha_2$ -адреноцептору. Винахід також стосується способу їх приготування, композицій, що містять згадані сполуки, а також їх використання як медичних препаратів.

Антагоністи центрального  $\alpha_2$ -адреноцептору відомі як речовини, що підвищують виділення норадреналіну шляхом блокування пресинаптичних  $\alpha_2$ -рецепторів, що стримують виділення нейромедіатору. Завдяки підвищенню концентрації норадреналіну,  $\alpha_2$ -антагоністи можуть бути клінічно використані для лікування або профілактики депресій, когнітивних розладів, хвороби Паркінсона, цукрового діабету, сексуальної дисфункції та імпотенції, підвищеного внутрішньочного тиску, та хвороб, пов'язаних з порушеною ентерокінезією, тому, що всі ці стани пов'язані з дефіцитом норадреналіну у центральній або периферійній нервовій системі.

Сполуки за даним винаходом є новими та мають специфічну і селективну зв'язувальну афінність для різноманітних відомих підтипів  $\alpha_2$ -адреноцепторів, а саме  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$  та  $\alpha_{2C}$ -адреноцепторів.

Даний винахід стосується сполук загальної формули:



їх N-оксидних форм, фармацевтично прийнятних адитивних солей та стереохімічно ізомерних форм, де:

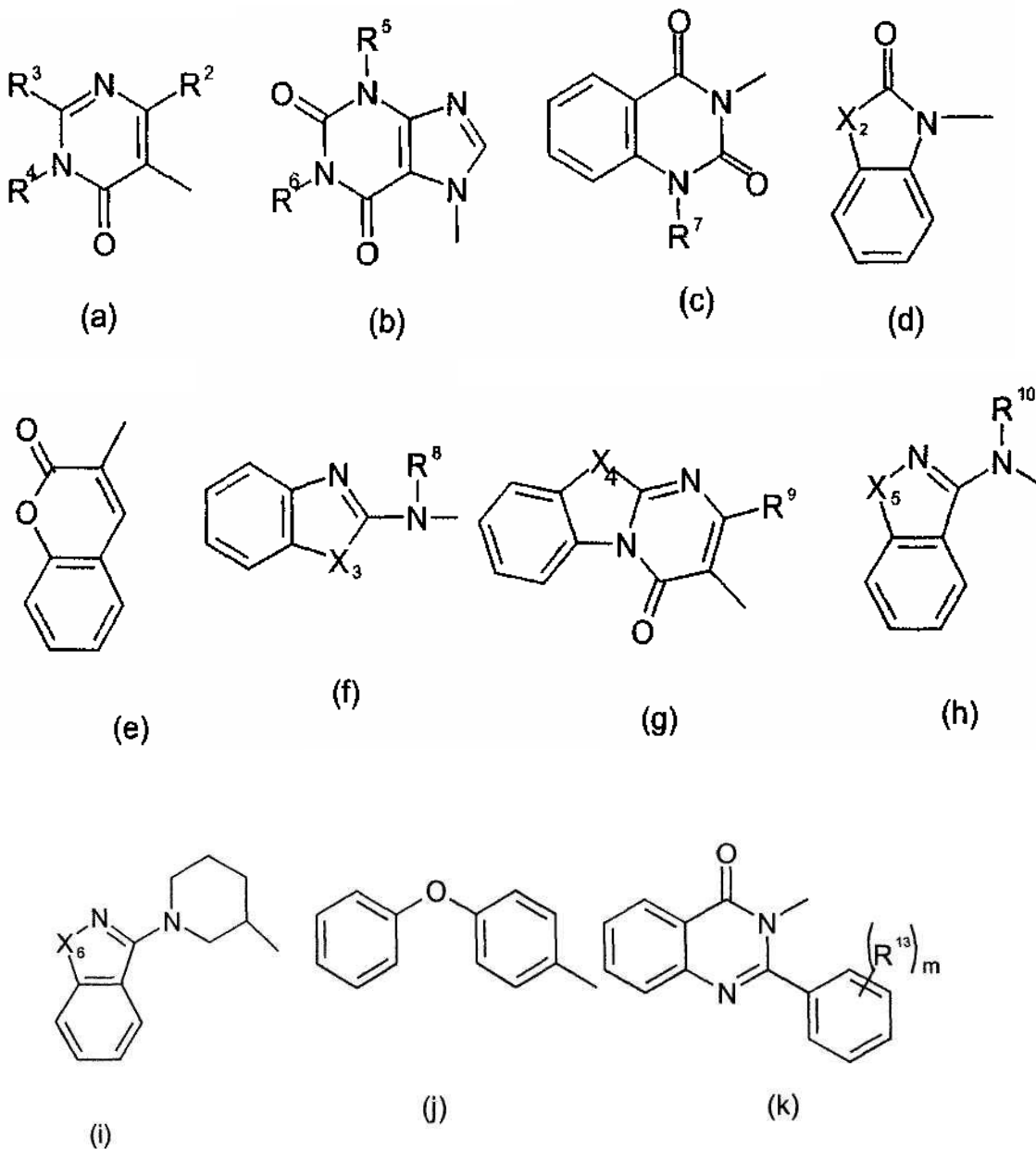
Alk є  $C_{1-6}$ алкандіолом;

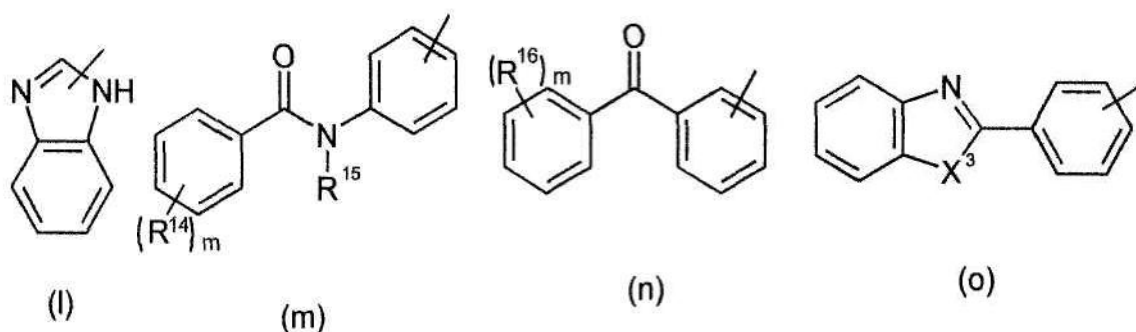
n дорівнює 1 або 2;

X є -O-, -S-, -S(=O)- або -S(=O)<sub>2</sub>-;

кожний R<sup>1</sup> незалежно є воднем, галогеном,  $C_{1-6}$ алкілом, нітро, гідрокси або  $C_{1-4}$ -алкілокси;

D є радикалом формули





де:

кожний m незалежно дорівнює 0,1 або 2;

$X_2$  є -O- або  $-NR^{11}$ -;

кожний  $X_3$  незалежно є -O-, -S- або  $-NR^{11}$ -;

$X_4$  незалежно є -O-, -S-,  $-CH_2-S-$  або  $-NR^{12}$ -;

$X_5$  та  $X_6$  кожний незалежно є  $-CH_2-$ , -O-, -S- або  $-NR^{11}$ -;

$R^2$  є воднем,  $C_{1-6}$ алкілом, арилом або арил $C_{1-6}$ алкілом;

$R^3$  є воднем,  $C_{1-6}$ алкілом,  $C_{1-6}$ алкілокси,  $C_{1-6}$ алкілтіо, аміно або моно- або ди( $C_{1-6}$ алкіл)аміно;

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  та  $R^{15}$  кожний незалежно є воднем або  $C_{1-6}$ алкілом;

$R^{12}$  є воднем,  $C_{1-6}$ алкілом,  $C_{1-6}$ алкілокси,  $C_{1-6}$ алкілом або піридиніл $C_{1-6}$ алкілом;

$R^{13}$ ,  $R^{14}$  та  $R^{16}$  кожний незалежно є гало або  $C_{1-6}$ алкіл;

$R^3$  та  $R^4$  взяті разом можуть утворювати бівалентний радикал  $-R^3-R^4-$ .

Формули:

$-CH_2-CH_2-CH_2-$  (a-1);

$-CH_2-CH_2CH_2-CH_2-$  (a-2);

$-CH=CH-CH_2-$  (a-3);

$-CH_2-CH=CH-$  (a-4); або

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

де один або два атоми водню згаданих радикалів з (a-1) до (a-5) кожний незалежно може бути заміщений гало,  $C_{1-6}$ алкілом, арил $C_{1-6}$ алкілом, трифторметилом, аміно, гідрокси,  $C_{1-6}$ алкілокси або  $C_{1-10}$ алкілкарбонілокси; або де можливо, два здвоєні атоми водню можуть бути заміщені  $C_{1-6}$ алкілденом або арил $C_{1-6}$ алкілденом; або  $-R^3-R^4-$  може також бути

$-S-CH_2CH_2$  (a-6);

$-S-CH_2-CH_2-CH_2$  (a-7);

$-S-CH=CH-$  (a-8);

$-NH-CH_2-CH_2-$  (a-9);

$-NH-CH_2-CH_2-CH_2$  (a-10);

$-NH-CH-CH-$  (a-11);

$-NH-CH=N-$  (a-12);

$-S-CH=N-$  (a-13) або

$-CH=CH-O-$  (a-14);

де один або, де можливо, два або три атоми водню у згаданих радикалах з (a-6) до (a-14) кожний незалежно може бути заміщений  $C_{1-6}$ алкілом або арилом; та арил є фенілом, або фенілом, заміщеним одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гало, гідрокси, нітро, ціано, трифторметилу,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкілокси,  $C_{1-6}$ алкілтіо, меркапто, аміно, моно- та ди( $C_{1-6}$ алкіл)аміно, карбоксилу,  $C_{1-6}$ алкілоксикарбонілу та  $C_{1-6}$ алкілкарбонілу.

Використаний в попередніх визначеннях термін "галоген" є загальним для фтору, хлору, бромово та йоду. Термін " $C_{1-4}$ алкіл" означає прямі та розгалужені насичені вуглеводні, що мають від 1 до 4 атомів вуглецю такі як, наприклад, метил, етил, пропіл, бутіл, 1-метилетил, 1,1-диметилетил, 2-метилпропіл та їм подібні. Термін " $C_{1-6}$ алкіл" вказує на наявність радикалів  $C_{1-4}$ алкілу та їх вищих гомологів, що мають 5 або 6 атомів вуглецю, таких як, наприклад, пентил, гексил та їм подібні. Термін " $C_{1-10}$ алкандиіл" вказує на наявність радикалів  $C_{1-6}$ алкандиілу або їх вищих гомологів, що мають 7 або 10 атомів вуглецю, такі як, наприклад, гептил, октил, нонил, децил та їм подібні. Термін " $C_{1-6}$ алкандиіл" означає бівалентні радикали алкандиілу прямого чи розгалуженого ланцюгу, що містять від 1 до 5 атомів вуглецю, таких як, наприклад, метилен, 1,2-етандиіл, 1,3-пропандиіл, 1,4-бутандиіл, 1,5-пентандиіл та їм подібні.  $C_{1-6}$ алкандиіл вказує на наявність  $C_{1-5}$ алкандиілу та їх вищих гомологів, що мають 6 атомів вуглецю таких як, наприклад, 1,6-гександиіл та т.п. Термін " $C_{1-6}$ алкандиіл" означає бівалентні прямі або розгалужені алкіліденові радикали, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю такі як, наприклад, метилен, етиліден, 1-пропиліден, 1-бутиліден, 1-пентиліден, 1-гексиліден та їм подібні.

Адитивні солі, згадані вище, як передбачається, включають терапевтично активні форми адитивних солей, що можуть утворити сполуки формули (I) з відповідними кислотами, такими як, наприклад, неорганічні кислоти, такі як галогеноводневі кислоти, наприклад хлороводнева або бромоводнева кислоти; сірчана кислота; азотна кислота; фосфорна та їм подібні кислоти; або органічні кислоти, наприклад, оцтова кислота, пропанова кислота, гідроксиоцтова кислота, молочна кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, яблучна кислота, винна кислота, лимонна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, п-толуенсульфонова кислота, цикламова кислота, саліцилова кислота, п-аміносаліцилова кислота, памоева кислота та їм подібні кислоти.

Згадані вище фармацевтично прийнятні адитивні солі, як передбачається, включають терапевтично активні нетоксичні основи, а саме, форми адитивних солей з металом або аміном, що можуть утворити сполуки формули (I). Згадані солі можуть бути прийнятно отримані обробкою сполук формули (I), що містять атоми кислого водню, прийнятними органічними та неорганічними основами, такими як, наприклад, солі амонію, солі лужних та лужноземельних металів, наприклад, солі літію, натрію, калію, магнію, кальцію та їм подібні, солі з органічними основами, наприклад, солі бензатину, N-метил-D-глюкаміну, гідрабіаміну, і солі з амінокислотами типу, наприклад, аргініну, лізину та їм подібними.

Навпаки, вказані форми солей можуть бути перетворені у форму вільної кислоти чи основи обробкою прийнятною кислотою чи основою.

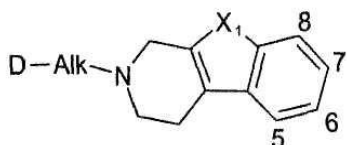
Термін "адитивна сіль", що використовується вище, також включає сольвати, що можуть утворювати сполуки формули (I), та згадані сольвати, як передбачається, включено у межі даного винаходу. Прикладами таких сольватів є, наприклад, гідрати, алкоголяти та їм подібні.

N-оксидні форми сполук формули (I), як передбачається, включають ті сполуки формули (I), де один або декілька атомів азоту окислено до, так званого, N-оксиду.

Термін "стереохімічно ізомерні форми", що тут використовується, визначає всі можливі ізомерні форми, які можуть мати сполуки формули (I). Якщо не згадано або не вказано інше, хімічне позначення сполуки означає суміш усіх можливих стереохімічно ізомерних форм, причому вказані суміші містять усі діастереомери та енантіомери основної молекулярної структури.

Деякі сполуки формули (I) можуть також існувати в їх таутомерних формах. Такі форми, хоча не явно зазначені у вищезгаданій формулі, також належать до об'єму патентних домагань даного винаходу.

При використанні нижче, при посиланні на положення замісника  $R^1$ , використовується наступна нумерація:



Скрізь при використанні нижче, термін "сполуки формули (I)" включає також N-оксидні форми, фармацевтично прийнятні адитивні солі та всі стереоізомерні форми.

Особливі сполуки є ті сполуки формули (I), де D є радикалом формули (a), (b), (c), (d), (e), (i), (g), (h), (i), (j), (k) або (1); де m дорівнює 0; та арил є фенілом або фенілом заміщений гало або  $C_{1-6}$ алкіл.

Цікавою групою сполук є ті сполуки формули (I), де n дорівнює 1 та R є воднем, хлоро, фторо, метилом, метокси або нітро, зокрема R є воднем, хлоро, фторо, метилом та метокси.

У випадку, коли  $R^1$  є іншим ніж водень, тоді  $R^1$  прийнятно приєднується до трициклічної кільцевої системи у 6- або 7- положенні.

Іншою цікавою групою сполук є ті сполуки формули (I), де Alk є метилен, 1,2-етандиіл, 1,3-пропандиіл, 1,4-бутандиіл або 1,5-пентандиіл.

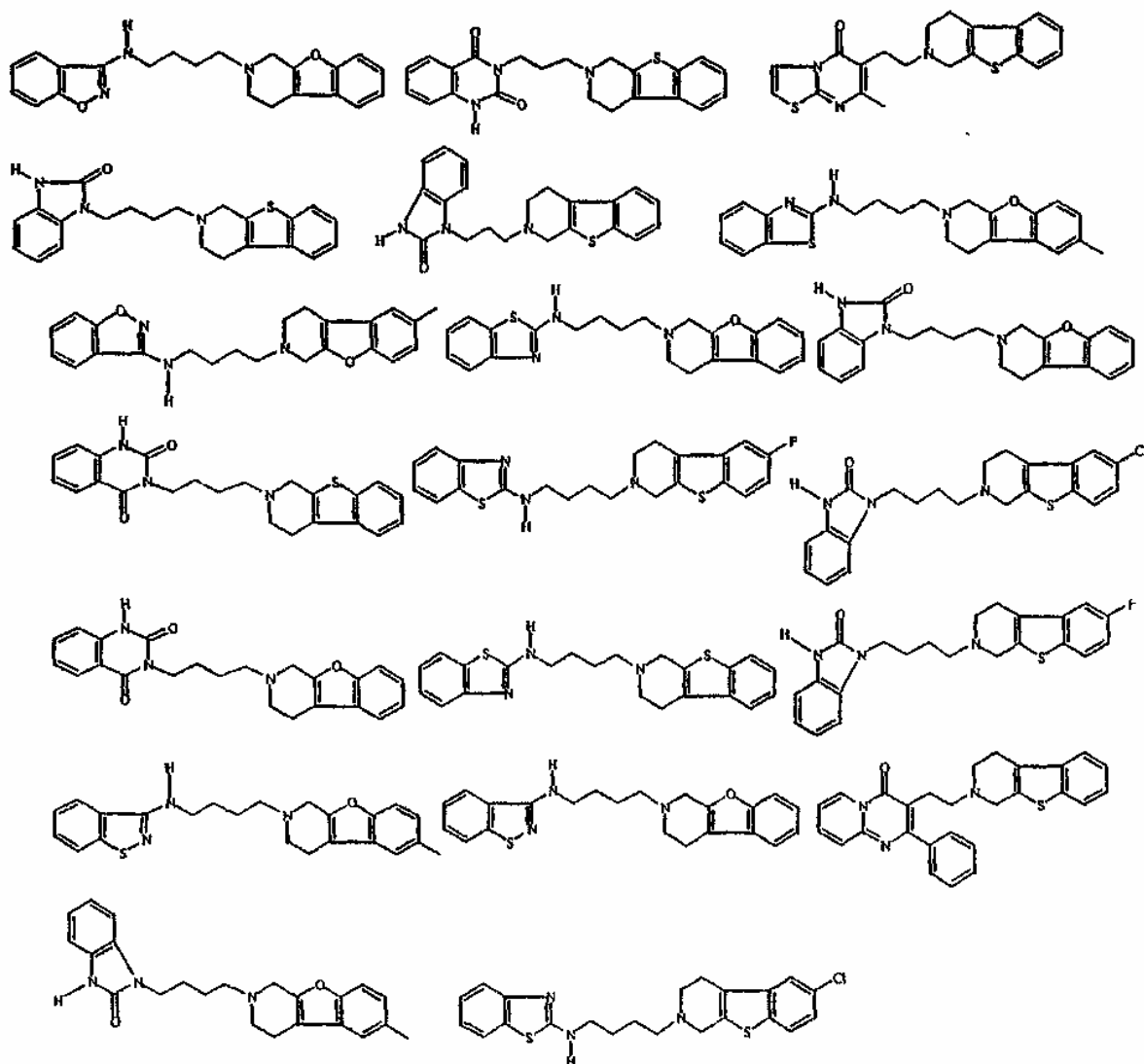
Також іншою цікавою групою сполук є ті сполуки формули (I), де D є радикалом формули (a), де  $R^2$  є арилом або метилом, та де  $R^3$  та  $R^4$  взяті разом для утворення бівалентного радикала формули (a-5) або (a-8); або D є радикалом формули (b), де  $R^5$  та  $R^6$  є  $C_{1-6}$ алкілом, переважно, метилом; або D є радикалом формули (c), де  $R^7$  є воднем; або D є радикалом формули (d), де  $X_2$  є  $-NR^{11}$ - та  $R^{11}$  є воднем; або D є радикалом формули (e); або D є радикалом формули (i), де  $X_3$  є  $-S-$  та R є воднем або  $C_{1-6}$ алкілом, бажано, метилом; або D є радикалом формули (g), де  $X_4$  є  $-CH_2-S-$  або  $-NR^{12}$ - та  $R^{12}$  є  $C_{1-6}$ алкілокси $C_{1-6}$ алкілом або піридинілом  $C_{1-6}$ алкілом, бажано, етилоксиетилом або піридинілметилом; або D є радикалом формули (h), де  $X_5$  є  $-O-$  або  $-S-$  та  $R^{10}$  є воднем; або D є радикалом формули (j); або D є радикалом формули (k) де m бажано дорівнює 1 та  $R^{13}$  є гало.

Особливими є ті сполуки формули (I) де  $X_1$  є  $-O-$  або  $-S-$ .

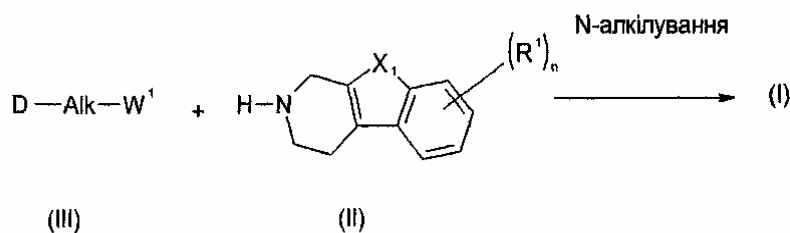
Переважними сполуками є ті сполуки формули (I) де n дорівнює 1,  $R^1$  є воднем, атомом хлору або, фтору, метокси або метилом,  $X_1$  є  $-O-$  або  $-S-$  та D є радикалом формули (a), (b), (c), (d), (e), (i), (g), (h), (j) або (k).

Більш переважними сполуками є сполуки формули (I), де D є радикал формули (a), (c), (d), (f) та (h);  $X_1$  є O або S; n дорівнює 1;  $R^1$  є воднем, гало або метилом та заміщується у 6 -положенні; та Alk є 1,2-етандиіл, 1,3-пропандиіл або 1,4-бутандиіл.

Найбільш переважними є сполуки, зображені нижче, або їх N-оксидні форми, фармацевтично прийнятні адитивні солі та стереохімічні ізомерні форми:



Сполуки формули (I) взагалі можна отримати N-алкілюванням проміжної сполуки формули (II) з алкілювальним реагентом формули (III) відповідно до процедури, описаної в патентах EP-A-0,037,265, EP-A-0,070,053, EP-A-0,196,132 та в EP-A-0,378,255. Зокрема, N-алкілювання може бути проведено в реакційно-інертному розчиннику, такому, як, наприклад, метилізобутилкетон, N,N-диметилформамід або N,N-диметилацетамід у присутності основи, такої як, наприклад, триетиламін, карбонат натрію або бікарбонат натрію, та необов'язково у присутності каталізатору, такого як, наприклад, йодид калію.



У проміжній сполуці (III)  $\text{W}^1$  є відповідною реакційною відщеплювальною групою, такою, як гало, наприклад, хлоро, бромо або йодо; сульфоніокси, наприклад метансульфоніокси, 4-метилбензолсульфоніокси.

У цих та наступних реакціях, продукти реакції можуть бути виділені з реакційного середовища та, якщо необхідно, надалі очищені за загальновідомими з рівня техніки методиками, такими як, наприклад, екстракція, кристалізація, розтирання в порошок та хроматографія.

Сполуки формули (I) де D є радикалом формули (f), наданий формулою (I-f), може бути отриманий N-алкілюванням аміну формули (IV) проміжною сполукою формули (V), де  $\text{W}^2$  є відповідною хімічно активною відщеплювальною групою, такою, як, наприклад, галоген.

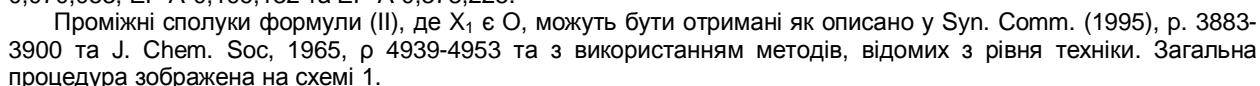
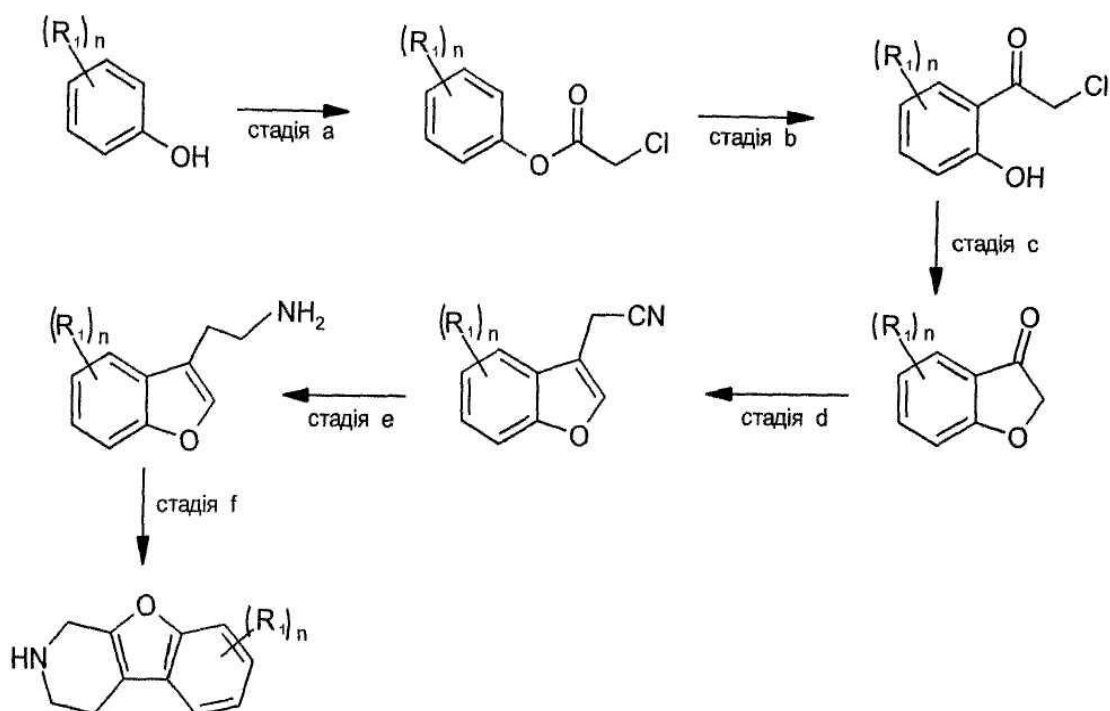
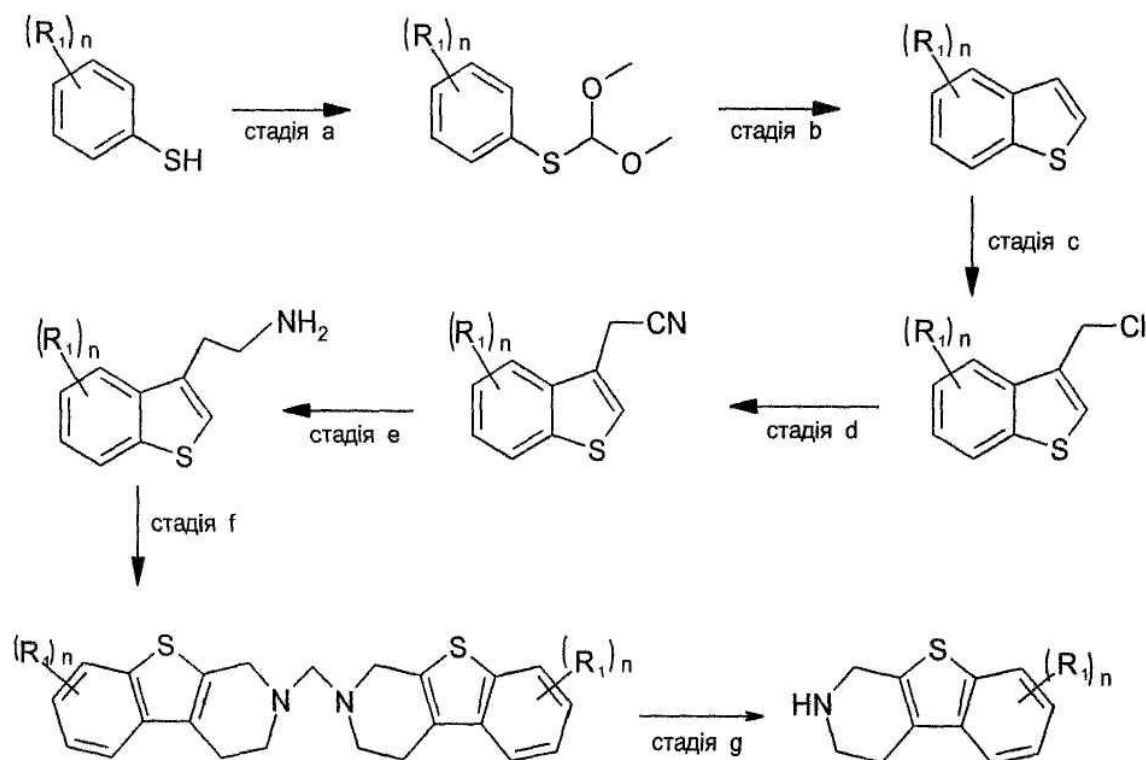


Схема 1



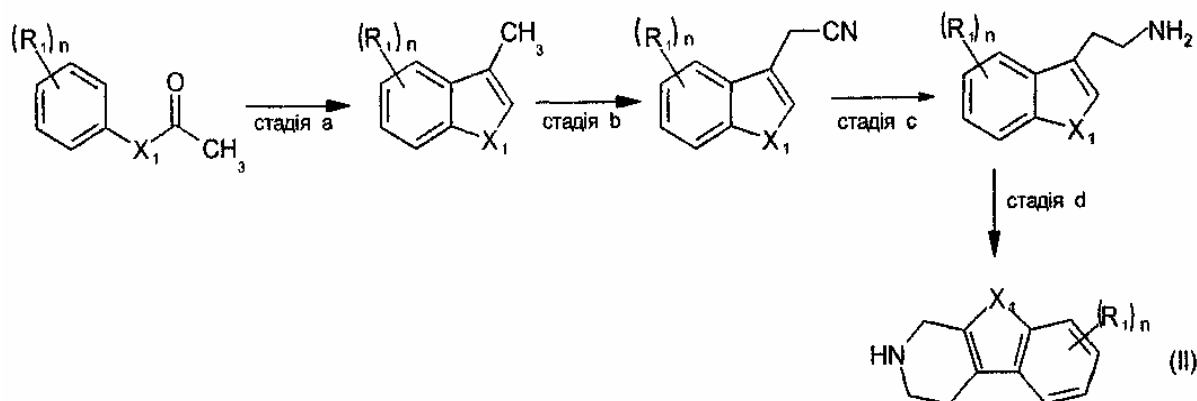
Проміжні сполуки формули (II), де  $X_1$  є -S- можуть бути отримані відповідно до J. Med. Chem., 1992, 35(7), p1176-1182 та з використанням методів, що відомі з рівня техніки. Загальна процедура зображена на схемі 2.

Схема 2

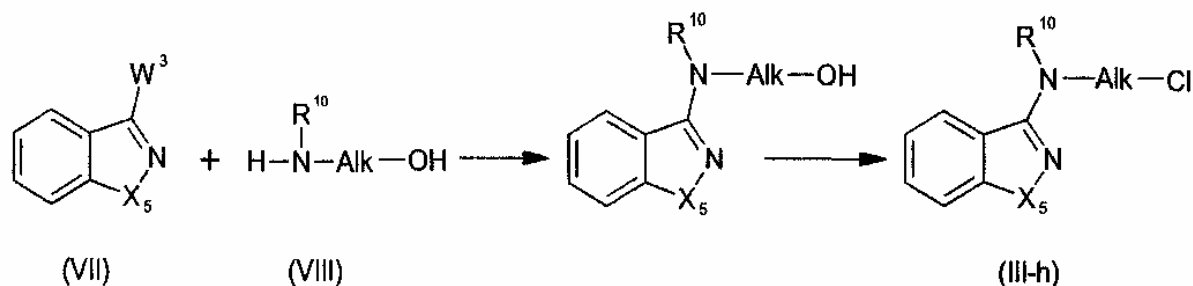


Альтернативно, проміжна сполука (II) може бути отримана відповідно до Syn. Comm. (1995), p. 3883-3900 та з використанням методів відомих з рівня техніки. Загальна процедура зображена на схемі 3.

Схема 3



Проміжні сполуки формули (III), де D є радикалом формули (h), надані формулою (III-h), можуть бути приготовані шляхом реакції проміжної сполуки формули (VII), де W<sup>3</sup> є прийнятну відщеплювальну групу, таку як, наприклад, галоген, з аміно-спиртовими похідними формули (VIII) у присутності каталізатора, такого як, наприклад, йодид калію. Придатно, перемішувати реакційну суміш при підвищених температурах. Згодом, прийнятна відщеплювальна група, така як, наприклад, галоген, тобто хлоро, може бути введена у, таким чином сформовані, похідні спирту, використовуючи відомі з рівня техніки способи, такі як, наприклад, реакція спирту з тіонилхлоридом у розчиннику, такому як хлороформ.



Деякі сполуки формули (I), та деякі проміжні сполуки відповідно до даного винаходу містять, як мінімум, один асиметричний вуглецевий атом. Чисті стереохімічно ізомерні форми вищевказаних сполук та вищевказаних проміжних сполук можуть бути отримані шляхом процедур, що відомі з рівня техніки. Наприклад, діастереоізомери можна розділити фізичними методами, такими як селективна кристалізація, або хроматографічними методами, наприклад решіткового розподілення потоків, рідкофазна хроматографія та подібними методами. Енантіомери отримують з рацемічних сумішей спочатку шляхом перетворення згаданих рацемічних сумішей прийнятними відповідними агентами, наприклад, хіральними кислотами, в суміші діастереомерних солей або сполук; з наступним розділенням згаданих сумішей діастереомерних солей або сполук фізичними методами, такими як селективна кристалізація або хроматографічними методами, наприклад, рідкофазна хроматографія та подібними методами; і, нарешті, перетворенням діастереомерних солей або сполук в відповідні енантіомери.

Чисті, стереохімічно ізомерні форми відповідних сполук формули (I) можуть бути отримані, виходячи з чистих стереохімічно ізомерних форм початкових та проміжних сполук, дотримуючись стереоспецифічності реакцій, що проводяться. Чисті стереоізомери сполук формули (I) та їх суміші входять у межі даного винаходу.

Сполуки формули (I), їх N-оксидні форми, фармацевтично прийнятні адитивні солі і стереохімічно ізомерні форми, блокують пресинаптичні  $\alpha_2$ -рецептори на центральних норадренергічних нейронах, підвищуючи таким чином, виділення норадреналіну. Блокування згаданих рецепторів буде пригнічувати або послаблювати різноманітні симптоми, що пов'язані з дефіцитом норадреналіну у центральній або периферійній нервовій системі. Терапевтичними показниками для використання сполук за даним винаходом є наявність депресії, когнітивних розладів, хвороби Паркінсона, цукрового діабету, сексуальної дисфункції та імпотенції та хвороб, пов'язаних з підвищеним внутрішньоочним тиском.

Блокування  $\alpha_2$ -рецепторів у центральній нервовій системі також продемонструвало підвищення виділення серотоніну, що може мати додаткову терапевтичну дію при депресії (Maura et. Al., 1992, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 345:410-416).

Також було показано, що блокування аг-рецепторів може спричиняти підвищення позаклітинної DOPAC (3,4-дигідро-фенілоцтова кислота), яка є метаболітом допаміну та норадреналіну.

З погляду корисності сполук, що є об'єктами даного винаходу, у лікуванні хвороб пов'язаних дефіцитом норадреналіну у центральній нервовій системі, а саме, депресії та хвороб Паркінсона, даний винахід забезпечує спосіб лікування теплокровних тварин, що страждають від подібних хвороб, зокрема, депресії та хвороби Паркінсона, причому згаданий спосіб включає систематичне призначення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної адитивної солі.

Сполуки за даним винаходом є, також, корисними при лікуванні хвороби Альцгеймера та слабоумства тому, що відомо, що  $\alpha_2$ -антагоністи стимулюють виділення ацетилхоліну (Tellez et al. 1997, J. Neurochem. 68:778-785).

В загальному визначенні, передбачається, що ефективна терапевтична денна кількість може бути від 0,01 мг/кг до 4 мг/кг ваги тіла.

Крім того, даний винахід стосується сполук формули (I), як вказано вище, для використання їх як медичних препаратів. Більш того, даний винахід також стосується використання сполук формули (I) для виробництва медичних препаратів для лікування хвороби Паркінсона.

Ex vivo, а також in vitro дослідження сигнальної трансдукції рецепторів та дослідження по зв'язуванню рецепторів можуть бути використані для оцінки антагонізму  $\alpha_2$ -адреноцетпторів сполуками даного винаходу. Зворотність втрати настановного рефлексу, що спостерігається у пацієнтів після внутрішньовенної ін'єкції ксилазину, та пригнічення тремтіння, викликаних у пацієнтів резерпіном, можуть бути використані як показники блокади центрального  $\alpha_2$ -адреноцетптору in vivo.

Сполуки за даним винаходом також мають здатність проникати у центральну нервову систему.

Для призначення пацієнтам, сполуки даного винаходу можуть бути використані для приготування різних фармацевтичних композицій, що містять фармацевтично прийнятний носій, та терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) як активний інгредієнт. Для приготування фармацевтичної композиції за даним винаходом, ретельно змішують ефективну кількість окремої сполуки, як активного інгредієнту, у формі адитивної солі або вільної кислоти чи основи, з фармацевтично прийнятним носієм, що може варіюватися у широких межах в залежності від бажаної форми призначення. Бажано, щоб ці фармацевтичні композиції були у формі одиничного дозування, переважно, для орального, підшкірного призначення або парентеральних ін'єкцій. Для прикладу, приготування композицій в формі орального дозування, можна використати будь-яке із звичайних фармацевтичних середовищ, таких, як, наприклад, вода, гліколи, олія, спирти та їм подібні, у випадку оральних рідких препаратів, таких як суспензії, сиропи, еліксири, розчини; або тверді носії, такі як крохмалі, цукри, каолін, мастила, зв'язувачі, дезінтегруючі агенти та їм подібні в випадку порошків, таблеток, капсул та пілюль. Завдяки легкому введенню, таблетки та капсули мають найбільші переваги серед оральних форм одиничного дозування, в яких використовується твердий носій. Для парентеральних композицій, носій звичайно містить стерильну воду, як мінімум у великому процентному співвідношенні, до якої можуть бути додані інші інгредієнти, наприклад, інгредієнти, що підвищують розчинність. Розчини для ін'єкцій також можуть бути приготовані на основі розчину солі, розчину глюкози, або суміші розчину солі і розчину глюкози. Розчини для ін'єкцій, що містять сполуки формули (1), можуть бути приготовані на олії для тривалої дії. Прийнятними оліями для цих цілей є, наприклад, арахісова олія, кунжутна олія, бавовняна олія, кукурудзяна олія, соєва олія, синтетичні ефіри гліцерину, жирні кислоти з довгим ланцюгом та суміші цих та інших олій. Суспензії для ін'єкцій можуть бути приготовані на основі придатного рідкого носія, суспензуючого агента, та їм подібних. В композиціях, прийнятних для підшкірного призначення, носій може необов'язково містити агент, що посилює проникнення, та/або принагідний зволожуючий агент, що необов'язково містить добавки будь-якого походження природи, в менших кількостях, які не спричиняють серйозного подразнення шкіри. Такі добавки можуть полегшувати призначення на шкіру та/або є допоміжними для приготування бажаної композиції. Такі композиції можуть бути призначені різними шляхами, наприклад, як трансдермальний пластр, як краплеве нанесення на шкіру або як мазь. Адитивні солі (I), завдяки їх підвищеній розчинності у воді у порівнянні з відповідними формами у вигляді вільної основи та вільної кислоти, є очевидно більш прийнятними при приготуванні водних композицій.

Особливі переваги дає використання вищезгаданих фармацевтичних композицій у формах одиничного дозування для більш легкого призначення та універсальності дозування. Під формою одиничного дозування, що використовується у описі та формулі, мають на увазі фізично дискретні одиниці, що прийнятно підходять для одиничного використання, кожна з яких містить попередньо визначену кількість активного інгредієнту для створення бажаного терапевтичного ефекту та необхідну кількість фармацевтично прийнятного носія. Прикладами таких дозованих одиниць є таблетки (включаючи серцевинні або покриті таблетки), капсули, пілюлі, порошкові пакети, брикети, розчини або суспензії для ін'єкцій, дози в чайних та столових ложках та їм подібні, та їх різноманітні різновиди.

Наступні приклади наведені для того, щоб проілюструвати даний винахід.

Експериментальна частина

Надалі, термін "КТ" означає кімнатну температуру, "ТГФ" означає тетрагідрофуран та "ДІПЕ" означає діізопропіловий ефір.

А. Приготування проміжних сполук

Приклад А1

а) Суміш 3-хлоро-1,2-бензісоксазолу (0,08моль), 4-аміно-1-бутанол (0,24моль) та KI (1г.) перемішували протягом 4 днів при температурі 80°C. Реакційну суміш охолодили, розчинили у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  95/5). Чисті фракції зібрали та розчинник випарували, що дало 15,4г. (93 %) 4-(1,2-бензісоксазол-3-іламіно)-1-бутанол (проміжна сполука 1).

б) Тіонілхлорид (0,048моль) охолодили до температури 0°C Розчин проміжної сполуки (1) (0,048моль) у  $\text{CHCl}_3$  (20мл) додали по краплях та реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випарували. Залишок промили водою. Реакційну суміш екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Виділений органічний шар висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували, та розчинник випарували, що дало 10,4г. N-(4-хлоро-бутил)-1,2-бензісоксазол-3-аміну (проміжна сполука 2).

Приклад А2

а) Реакція у атмосфері  $\text{N}_2$ . NaH 60% (0,17моль) перемішували у ТГФ (350мл). Протягом більше  $\pm 20$  хвилин додавали по краплях розчин діетил (ціанометил)фосфонату (0,17моль) у ТГФ (150мл) (екзотермічна температура підвищилася до 30°C). Суміш перемішували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі, потім охолодили до 0°C. Розчин 5-метил-3-бензофуранону (0,15моль) у ТГФ (350мл) додавали по краплям протягом більше 30 хвилин при температурі 0°C. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, потім вилили у воду (1500мл) та перемішали. Цю суміш екстрагували ефіром, ДІПЕ (2х),

висушили ( $\text{MgSO}_4$ , відфільтрували та розчинник випарували. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /гексан 50/50). Бажані фракції були зібрані та розчинник випарували, що дало 21,2г. (82%) 5-метил-3-бензофуранацетонітрилу (проміжна сполука 3).

б) Суміш проміжної сполуки (3) (0,12моль) у  $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  (400мл) гідрогенізували над нікелем Ренея (3г.) як каталізатором. Після поглинання  $\text{H}_2$  (2 еквівалента), каталізатор відфільтрували та фільтрат випарували. Залишок очистили на силікагелі на скляному фільтрі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$  98/2 до 96/4).

Бажані фракції зібрані та розчинник випарували. Залишок ( $\pm$  2,1г.) розчинили в 2-пропанолі (500мл), та перетворили в сіль соляної кислоти (1:1)  $\text{HCl}$ /2-пропанолом. Суміш перемішували при кімнатній температурі. Розчинник випарували. Залишок перемішали в ДІПЕ, відфільтрували та висушили, що дало 24,4 г. (96 %) 5-метил-3-бензофуранетанамін гідрохлориду (1:1) (проміжна сполука 4).

с) Суміш проміжної сполуки (4) (0,0024 моль) у  $\text{H}_2\text{O}$ , оцтової кислоти (2мл) та формальдегіду 37% (2мл) перемішували протягом однієї години при температурі  $100^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш охолодили та вилили у 1 М  $\text{NaOH}$  (50мл). Осад відфільтрували, промили водою, потім розчинили у 1 N  $\text{HCl}$  (500мл). Суміш перемішували протягом 15 хвилин у теплій водянній бані ( $80^\circ\text{C}$ ). Розчинник випарували. Додали 2-пропанол. Розчинник випарили. Залишок перемішували у киплячому 2-пропанолі, потім дозволили охолонути до кімнатної температури протягом перемішування. Осад відфільтрували та висушили, що дало 0,4г. 1,2,3,4-тетрагідро-6-метилбензофуоро[2,3-с]піридин моногідрохлорид моногідрату (проміжна сполука 5).

#### Приклад А3

а) суміш 1,2,3,4-тетрагідро-[1]бензотієно[2,3-с]піридин (0,02моль),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (5г.),  $\text{KI}$  (0,1г.) та 4-хлоробутаннітрил (0,025моль) у ацетонітрилі (50мл) та метилбензол (150мл) перемішували та нагрівали з оберненим холодильником протягом ночі, потім охолодили, відфільтрували та фільтрат випарували. Залишок (масло) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  98/2). Очищені фракції зібрані та розчинник випарували, що дало 5,2г. 3,4-дигідробензотієно[2,3-с]піридин-2(1H)-бутаннітрилу (проміжна сполука 6).

б) Суміш проміжної сполуки (6) (0,0195моль) у  $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  (200мл) гідрогенізували над нікелем Ренея (4г.) як каталізатором у присутності розчину тіофену (4мл). Після поглинання  $\text{H}_2$  (2 еквівалента), каталізатор відфільтрували над дикалітом та фільтрат випарували, що дало 3,9г. 3,4-дигідробензотієно[2,3-с]піридину-2(1H)-бутанаміну (проміжна сполука 7).

#### Приклад А4

а) Суміш 6-хлоро-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-с]піридину (0,02моль), 1,1-диметилетил (4-хлоробутил)карбамата (0,02моль),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3,5г.) та  $\text{KI}$  (0,1г.) у 4-метил-2-пентаноні (300мл) перемішували та нагрівали з оберненим холодильником протягом ночі. Реакційну суміш охолодили, відфільтрували та фільтрат випарували. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  96/4). Бажані фракції зібрані та розчинник випарували, що дало 5,2г. 1,1-диметилетил [4-(6-хлоро-3,4-гідробензо[1]тієно[2,3-с]піридину-2(1H)-іл)бутил]карбамату (проміжна сполука 8).

б) Суміш проміжної сполуки (8) (0,013моль) у  $\text{HCl}$ /2-пропанолі (50мл) та 2-пропанолу (100мл) перемішували та нагрівали з оберненим холодильником протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолодили. Осад (сіль  $\text{HCl}$ ) відфільтрували та перетворили у вільну основу за допомогою  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Суміш екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Виділений органічний шар висушили відфільтрували та розчинник випарували. Залишок розтерли у порошок під  $\text{CH}_3\text{CN}$ /ДІПЕ, відфільтрували та висушили, що дало 2,2г. 6-хлоро-3,4-дигідробензо[1]тієно-[2,3-с]піридин-2(1H)-бутанаміну (проміжна сполука 9).

#### Приклад А5

а) Суміш формальдегіду 37% (31г.) та  $\text{ZnCl}_2$  (10г.) у етилацетаті (90мл) та  $\text{HCl}$  12N (190мл) перемішували при температурі  $-10^\circ\text{C}$ .  $\text{HCl}$  (газ) піддали барботуванню крізь суміш до насичення (при температурі  $-10^\circ\text{C}$ ). 5-фторобензо[б]тіофен (0,35моль) додали по краплях при температурі  $<0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додали толуен (200мл) та суміш енергійно перемішали. Органічний шар виділили, промили водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  та водою, висушили відфільтрували та розчинник випарували. Залишок розтерли у порошок під гексаном, відфільтрували та висушили, що дало 58г. 3-(хлорометил)-5-фторобензо[б]тіофену (82,6%) (проміжна сполука 10).

б) Суміш ціаніду натрію (0,33моль) та октагідродибензо[б,k][1,4,7,10,13,16]-гексаоксациклооктадецину (0,050г.) у диметилсульфоксиді (110мл) перемішували при  $30^\circ\text{C}$ . Проміжну сполуку (10) (0,29моль) додавали протягом періоду більше 30 хвилин. Суміші дозволили охолонути до кімнатної температури протягом перемішування. Потім, реакційну суміш перемішували у крижаній воді. Осад відфільтрували, промили водою, потім розчинили у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний розчин висушили, відфільтрували та розчинник випарували, що дало 5-фторобензо[б]тіофен-3-ацетонітрилу (проміжна сполука 11).

с) Суміш проміжної сполуки (11) (0,29моль) у  $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  (700мл) гідрогенізували при температурі  $14^\circ\text{C}$  над нікелем Рейні (5г.) як каталізатором у присутності розчину тіофену (10мл). Після поглинання  $\text{H}_2$  (2 еквівалента), каталізатор відфільтрували над дикалітом та фільтрат випарували. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$  96/4). Бажані фракції зібрані та розчинник випарували. Залишок розчинили у ДІПЕ, та перетворили у сіль соляної кислоти (1:1)  $\text{HCl}$ /2-пропанолом. Осад відфільтрували, промили ДІПЕ, та висушили, що дало 48,5г. 5-фторобензо[б]тіофен-3-етанамін гідрохлориду (1:1) (проміжна сполука 12).

д) Суміш проміжної сполуки (12) (0,21моль) у  $\text{H}_2\text{O}$  (190мл), оцтової кислоти (190мл) та формальдегіду, 37% (190мл) перемішували та нагрівали з оберненим холодильником протягом однієї години. Суміші дозволили охолонути до кімнатної температури, потім вилили у  $\text{NaOH}$  4N (1200мл), під час перемішування. Осад відфільтрували та розтерли у порошок під  $\text{CH}_3\text{CN}$ , відфільтрували, промили ДІПЕ та висушили, що дало 21г. 1,1'-метилєнбіс[6-фторо-1,2,3,4-тетрагідро-[1]бензотієно[2,3-с]піридину (проміжна сполука 13).

е) Суміш проміжної сполуки (13) (0,049моль) у воді (1700мл) та  $\text{HCl}$  12N (285мл) перемішували та нагрівали з оберненим холодильником протягом однієї години. Осад відфільтрували, промили  $\text{CH}_3\text{CN}$  та ДІПЕ,

та висушили, що дало 17,7г. 6-фторо-1,2,3,4-тетрагідро-[1]бензотієно[2,3-с]піридин гідрохлориду (проміжна сполука 14).

#### Приклад А6

Реакція у атмосфері  $N_2$ . Розчин 1,2-дихлороетандіолу (0,026моль) у  $CH_2Cl_2$  (60мл) перемішували при температурі  $60^\circ C$ . Диметилсульфоксид (3,8мл) додавали по краплях при температурі  $-60^\circ C$  та суміш перемішували протягом 10 хвилин. Розчин проміжної сполуки (1) (0,024моль) у  $CH_2Cl_2$  (120мл) додавали по краплях при температурі  $-60^\circ C$  та суміш перемішували протягом однієї години при температурі  $-60^\circ C$ . N,N-диетилетанамін (13,7мл) додали по краплях та реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин при температурі  $-60^\circ C$ , потім дозволили нагрітися до кімнатної температури. Суміш вилили у воду (250мл). Суміш перемішували протягом 10 хвилин. Виділений органічний шар висушили, відфільтрували та розчинник випарували. Залишок розтерли у порошок під гексаном, відфільтрували та висушили, що дало 3,9г. 4-(1,2-бензізоксазол-3-іламіно)бутаналу (80%) (проміжна сполука 15).

#### В. Приготування кінцевих сполук

##### Приклад В1

Суміш 1,2,3,4-тетрагідро-бензофуоро[2,3-с]піридин гідрохлориду (1:1) (0,007моль), 3-(2-хлороетил)-2-метил-4Н-піrido[1,2-а]піримідин-4-он (0,012моль),  $Na_2CO_3$  (0,015моль) та KI (каталітична кількість) у 2-бутаноні (100мл) перемішували та нагрівали протягом ночі з оберненим холодильником. Реакційну суміш відфільтрували у гарячому стані та фільтрат випарували. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $CH_2Cl_2$  /  $(CH_3OH/NH_3)$  від 98/2 до 97/3). Чисті фракції зібрали та розчинник випарували. Залишок розчинили у 2-пропанолі та додали (Е)-2-бутендіонову кислоту (1г.). Суміш кип'ятили та потім перемішали при кімнатній температурі. Осад відфільтрували та висушили, що дало 2,00г. (61%) 3-[2-(3,4-дигідро-бензофуоро[2,3-с]піридин-2(1Н)-іл)етил]-2-метил-4Н-піrido[1,2-а]піримідин-4-он (Е)-2-бутендіоату (2:1) (сполука 1).

##### Приклад Вb

Суміш 6-хлоро-1,2,3,4-тетрагідро-[1]бензотієно[2,3-с]піридин гідрохлориду (1:1) (0,01моль), 1-(4-хлоробутил)-1,3-дигідро-3-(1-метилетенил)-2Н-бензімідазол-2-он (0,01моль),  $Na_2CO_3$  (3,5г.) та KI (0,1г.) у 2-бутаноні (200мл) перемішували та нагрівали з оберненим холодильником протягом ночі, потім охолодили, відфільтрували та фільтрат випарували. Залишок очистили методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $CH_2Cl_2/(CH_3OH/NH_3)$  95/5). Бажані фракції були зібрані та розчинник випарували. Залишок перемішали у киплячому HCl/2-пропанолі. Додали ДІПЕ та суміш перемішали. Осад відфільтрували, промили ДІПЕ та висушили. Цю фракцію перетворили у вільну основу, потім екстрагували  $CH_2Cl_2$ . Виділений органічний шар висушили, відфільтрували та розчинник випарували. Залишок розчинили у 2-пропаноні та перетворили у сіль (Е)-2-бутендіонової кислоти (1:1). Осад відфільтрували, промили ДІПЕ, та висушили, що дало 0,82г. 1-[4-(6-хлоро-3,4-дигідробензотієно[2,3-с]піридин-2(1Н)-іл)бутил]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он (Е)-2-бутендіоат (1:1) (сполука 21).

##### Приклад В2

Суміш 1,2,3,4-тетрагідро-[1]бензотієно[2,3-с]піридин гідрохлориду (1:1) (0,00057моль), 7-(2-хлороетил)-1,3-диметил-7Н-пурін-2,6-(1Н,3Н)-діон (0,100г.) та  $Na_2CO_3$  (0,100г.) у 2-бутаноні (2мл) перемішували протягом суботи та неділі при температурі  $100^\circ C$ . Бажану сполуку відокремили та очистили за допомогою

високоєфективної рідинної хроматографії на немодифікованому силікагелі типу Kromasil Spherical (55 $\mu$ , 60 Å, 5мкм) (колонка: 2 см I.D.; елюент:  $CH_2Cl_2/(CH_2Cl_2/CH_3OH$  90/10)/ $CH_3OH$  (0 хвилин) 100/0/0, (10,50 хвилин) 0/100/0, (12,50 хвилин) 50/0/50, (14,00 хвилин) 0/0/100, (15,01-20,00 хвилин) 100/0/0). Чисті фракції зібрали та розчинник випарували, що дало 0,070г. 7-[2-(3,4-дигідробензотієно[2,3-с]піридин-2(1Н)-іл)етил]-1,3-диметил-1Н-пурін-2,6-(3Н,7Н)-діону (сполука 7).

##### Приклад В3

Суміш проміжної сполуки (9) (0,007моль), 2-хлоробензотіазолу (0,01моль) та  $Na_2CO_3$  (2г.) у 2-етоксигетанолі (50мл) перемішували та нагрівали з оберненим холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш охолодили, відфільтрували та фільтрат випарували. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $CH_2Cl_2/CH_3OH$  96/4). Чисті фракції зібрали та розчинник випарували. Залишок розтерли у порошок під ДІПЕ/ $CH_3CN$ , відфільтрували, промили ДІПЕ та висушили, що дало 1,75г. N-2-бензотіазоліл-6-хлоро-3,4-дигідро-бензо[1]тієно[2,3-с]піридин-2(1Н)-бутанаміну (58,3%) (сполука 64).

##### Приклад В4

Суміш 3,4-дигідро-7-метоксибензофуоро[2,3-с]піридин-2(1Н)-бутанаміну (0,0055моль), 3-хлоро-1,2-бензісотіазол (0,0089моль) та  $NaHCO_3$  (0,01моль) перемішували протягом 1,5 години при температурі  $120^\circ C$  (розплав). Додали 1-бутанол (0,5мл). Реакційну суміш охолодили, потім розчинили у  $CH_2Cl_2$  та очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $CH_2Cl_2/(CH_3OH/NH_3)$  98/2). Бажані фракції зібрали та розчинник випарували. Залишок розчинили у 2-пропаноні, та перетворили у сіль соляної кислоти (1:2) HCl/2-пропанолом. Суміш перемішували при кімнатній температурі. Осад відфільтрували та висушили, що дало 1,60г. N-(1,2-бензісотіазол-3-іл)-3,4-дигідро-7-метоксибензофуоро[2,3-с]піридин-2(1Н)-бутанамін моногідроклорид моногідрату (61%) (сполука 55).

##### Приклад В5

Оцтову кислоту (0,005моль) додали до 1,2,3,4-тетрагідро-7-метоксибензофуоро[2,3-с]піридин гідрохлорид моногідрату (0,005моль) у 1,2-дихлороетані (30мл). Проміжну сполуку (15) (0,005моль) додали та суміш перемішували до повного розчинення.  $NaBH(OAc)_3$  (0,005моль) додали та реакційну суміш перемішували протягом суботи та неділі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавили  $CH_2Cl_2$  (100мл), промили 10% водним розчином NaOH, потім висушили ( $MgSO_4$ , відфільтрували та розчинник випарували). Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $CH_2Cl_2/(CH_3OH/NH_3)$  98/2). Бажані фракції зібрали та розчинник випарували. Залишок розчинили у 2-пропаноні, та перетворили у сіль (Е)-2-бутендіонової кислоти (2:1) за допомогою (Е)-2-бутендіонової кислоти (0,8г.). Суміш прокип'ятили, та потім

дозволили охолонути до кімнатної температури протягом перемішування. Осад відфільтрували та висушили, що дало 1,50г. N-(1,2-бензісоксазол-3-іл)-3,4-дигідро-7-метоксибензофуоро[2,3-с]піридин-2(1H)-бутанаміну (68%) (сполука 65).

#### Приклад B6

Суміш проміжної сполуки (7) (0,015моль), 2-хлоробензотіазолу (0,015моль),  $\text{Na}_2\text{CO}_2$  (3г.) та KI (каталітична кількість) у метилбензол (150мл) перемішували та нагрівали з оберненим холодильником протягом ночі, потім охолодили до 50°C. Реакційну суміш відфільтрували та фільтрат випарували. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  95/5). Чисті фракції зібрали та розчинник випарували. Залишок кристалізували з  $\text{CH}_3\text{CN}$ , відфільтрували та висушили, що дало 2,4г. N-2-бензотіазоліл-3,4-дигідробензотієно[2,3-с]піридин-2(1H)-бутанаміну (сполука 25).

#### Приклад B7

1,2,3,4-тетрагідробензофуоро[2,3-с]піридин гідрохлорид (1:1) (0,01моль) перетворили у його вільну основу за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}.\text{NH}_4\text{OH}$ . Суміш згаданої вільної основи, проміжної сполуки (2) (0,019моль) та триетиламіну (0,015моль) у N,N-диметилацетаміді (50мл) перемішували при температурі 70°C протягом 48 годин. Розчинник випарували. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$  98/2). Бажані фракції зібрали та розчинник випарували. Залишок розчинили у 2-пропанолі та обробили (E)-2-бутендіоною кислотою (1г.). Суміш прокіп'ятили, потім перемішували при кімнатній температурі. Розчинник випарували. Залишок розчинили у 2-пропанолі, підкислили  $\text{HCl}/2$ -пропанолом, перемішали та результуючий осад відфільтрували та висушили, що дало 0,7г. (16%) N-1,2-бензісоксазол-3-іл-3,4-дигідробензофуоро[2,3-с]піридин-2(1H)-бутанамін моногідрохлориду (сполука 36).

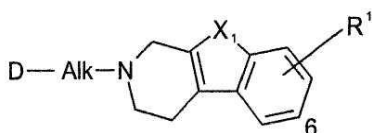
#### Приклад B8

Початкову сполуку 1,2,3,4-тетрагідробензофуоро[2,3-с]піридин гідрохлорид (1:1) (0,01моль) підлучили, екстрагували та розчинник випарували, для отримання вільної основи (1,4г., 0,008моль). Суміш згаданої вільної основи та 4-феноксibenзалдегіду (0,01моль) у метанолі (150мл) гідрогенізували 10%-ним паладієм на вуглиці (1г.) як каталізатором у присутності тіофену 4% (1мл). Після поглинання  $\text{H}_2$  каталізатор відфільтрували та фільтрат випарували. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$  98/2). Бажані фракції зібрали та розчинник випарували. Залишок розчинили у 2-пропанолі, та перетворили у сіль (E)-2-бутендіоною кислоти (1:1) за допомогою (1,2г.) (E)-2-бутендіоною кислоти. Суміш прокіп'ятили, та потім дозволили охолонути до кімнатної температури протягом перемішування. Осад відфільтрували та висушили, що дало 1,8г. (49%) 1,2,3,4-тетрагідро-2-[(4-феноксифеніл)метил]бензофуоро[2,3-с]піридин (E)-2-бутендіоату (1:1) (сполука 33).

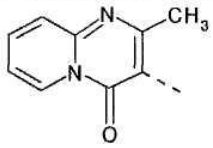
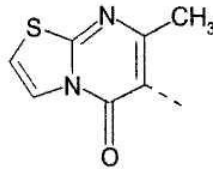
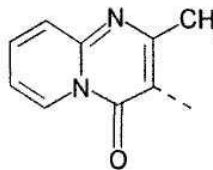

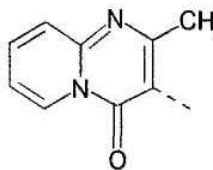
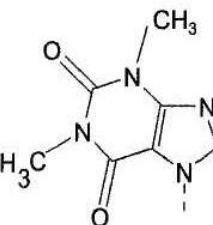
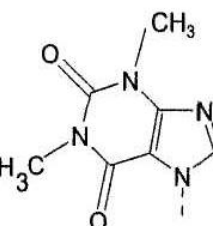
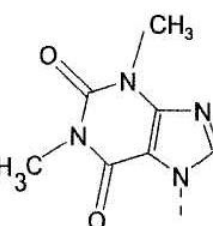
#### Приклад B9

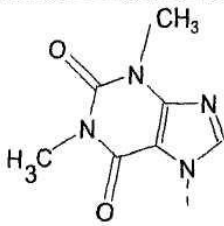
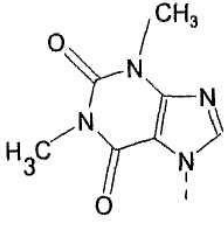

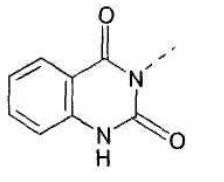
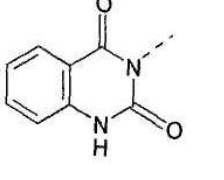
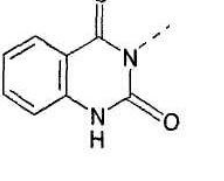
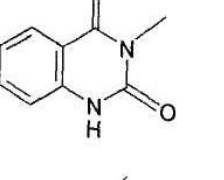
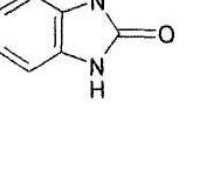
Суміш 1,2,3,4-тетрагідро-[1]бензотієно[2,3-с]піридин гідрохлориду (1:1) (0,01моль) та феноксibenзалдегіду (0,01моль) у метанолі (150мл) була гідрогенізована при температурі 50°C 10%-ним паладієм на вуглиці (1г.) як каталізатором у присутності ацетату калію (2г.) та тіофену 4% (1мл). Після поглинання  $\text{H}_2$  каталізатор відфільтрували та фільтрат випарували. Залишок кристалізували з  $\text{CH}_3\text{CN}$ , відфільтрували та висушили. Цю фракцію (3г.) перемішали у воді з невеликою кількістю  $\text{NH}_4\text{OH}$ , та цю суміш екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Розділений органічний шар висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували та розчинник випарували. Залишок кристалізували з  $\text{CH}_3\text{CN}$ , відфільтрували та висушили, що дало 2,7г. 1,2,3,4-тетрагідро-2-[(4-феноксифеніл)метил]бензотієно[2,3-с]піридин (сполука 34).

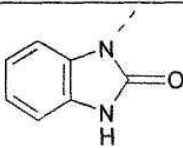
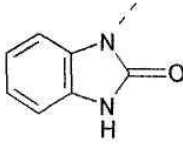
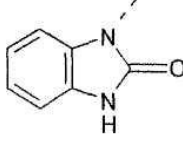
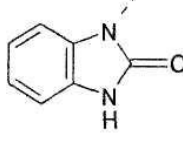
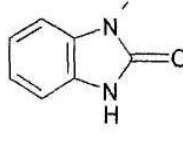
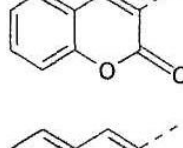
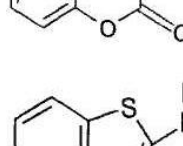
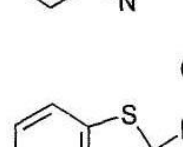

В таблиці 1 надано перелік сполук формули (I), що були отримані у відповідності з одним з вищенаведених прикладів.

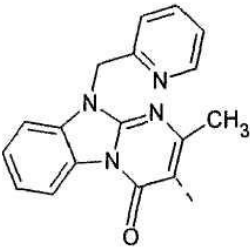
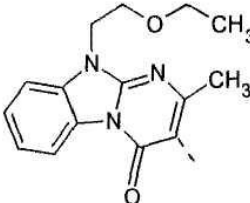
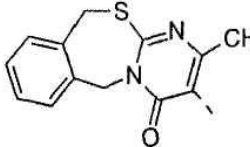

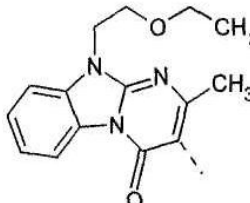
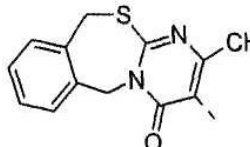
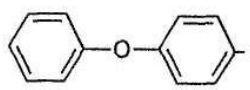
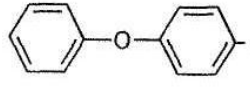


Сп. №	Прикл. №	$\text{R}^1$	$\text{X}_1$	Alk	D	Форма солі
1	B1	H	O	$(\text{CH}_2)_2$		(E)-2-бутендіоат (2:1)

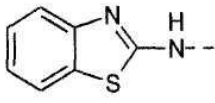
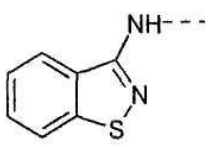
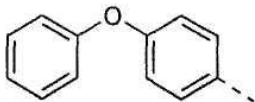
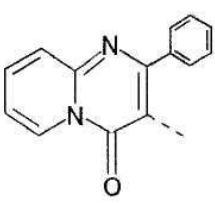
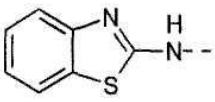
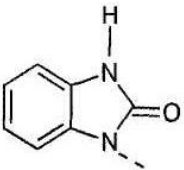
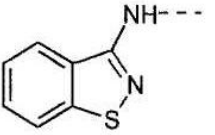
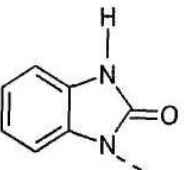
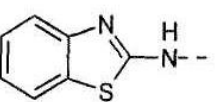
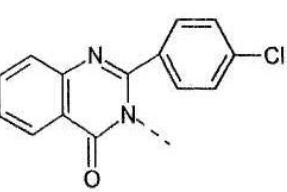
Сп. №	Прикл. №	R <sup>1</sup>	X <sub>1</sub>	Alk	D	Форма солі
2	B1	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		(E)-2-бутендіоат (1:1)
3	B1	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		(E)-2-бутендіоат (2:1)
4	B1	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
5	B1	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
6	B1	6-CH <sub>3</sub>	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		(E)-2-бутендіоат (2:1)
7	B2	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
8	B2	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		
9	B2	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		

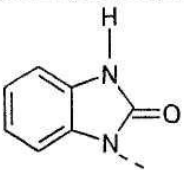
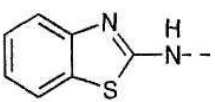
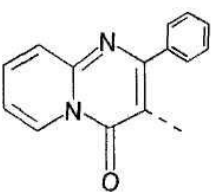
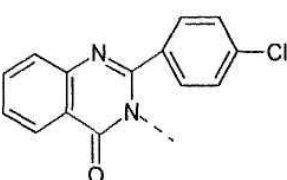
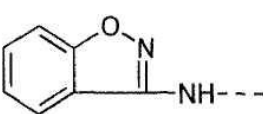
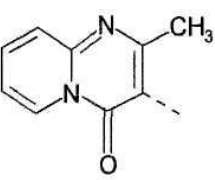
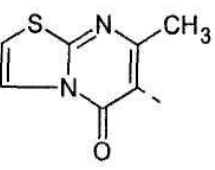
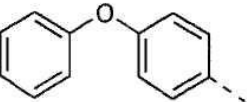
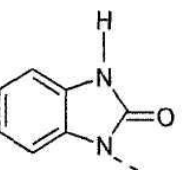
Сп. №	Прикл. №	R <sup>1</sup>	X <sub>1</sub>	Alk	D	Форма солі
10	B2	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		
11	B2	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		
12	B2	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		
13	B2	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		
14	B2	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
15	B2	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		
16	B2	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		
17	B2	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		

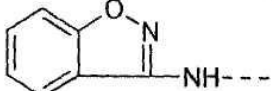
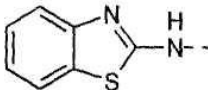
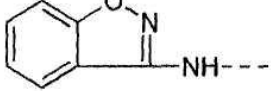
Сп. №	Прикл. №	R <sup>1</sup>	X <sub>1</sub>	Alk	D	Форма солі
18	B2	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		HCl (1:1)  (E)-2-бутендіоат (1:1)
19	B2	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		
20	B1	6-CH <sub>3</sub>	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		
21	B1b	6-Cl	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		
22	B2	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		
23	B2	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
24	B2	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
25	B6	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		
26	B2	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>		

Сп. №	Прикл. №	R <sup>1</sup>	X <sub>1</sub>	Alk	D	Форма солі
27	B2	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
28	B2	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
29	B2	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
30	B2	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
31	B2	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
32	B2	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
33	B8	H	O	CH <sub>2</sub>		(E)-2-бутендіоат (1:1)
34	B9	H	S	CH <sub>2</sub>		

Сп. №	Прикл. №	R <sup>1</sup>	X <sub>1</sub>	Alk	D	Форма солі
35	B9	6-CH <sub>3</sub>	O	CH <sub>2</sub>		(E)-2-бутендіоат (1:1)
36	B7	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		HCl (1:1)
37	B1	6-CH <sub>3</sub>	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		(E)-2-бутендіоат (2:1)
38	B1	6-Cl	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
39	B1	6-Cl	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
40	B1	6-F	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		HCl (1:1)
41	B1	6-F	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		
42	B1	7-OCH <sub>3</sub>	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
43	B1	7-OCH <sub>3</sub>	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		

Сп. №	Прикл. №	R <sup>1</sup>	X <sub>1</sub>	Alk	D	Форма солі
44	B2	6-CH <sub>3</sub>	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		(E)-2-бутендіоат (2:5)
45	B2	6-CH <sub>3</sub>	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		HCl (1:2)
46	B9	7-OCH <sub>3</sub>	O	CH <sub>2</sub>		(E)-2-бутендіоат (1:1)
47	B1	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		(E)-2-бутендіоат (2:1)
48	B2	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		(E)-2-бутендіоат (1:1)
49	B2	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
50	B4	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		HCl (1:2)
51	B1	7-OCH <sub>3</sub>	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		HCl (1:1); H <sub>2</sub> O (1:1)
52	B2	7-OCH <sub>3</sub>	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		(E)-2-бутендіоат (1:1)
53	B2	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		(E)-2-бутендіоат (2:1)

Сп. №	Прикл. №	R <sup>1</sup>	X <sub>1</sub>	Alk	D	Форма солі
54	B2	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
55	B4	7-OCH <sub>3</sub>	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		HCl (1:1); H <sub>2</sub> O (1:1)
56	B1	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
57	B2	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		(E)-2-бутендіоат (2:1)
58	B5	6-CH <sub>3</sub>	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		(E)-2-бутендіоат (1:1)
59	B1	7-Cl	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		(E)-2-бутендіоат (1:1)
60	B1	7-Cl	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		(E)-2-бутендіоат (1:1)
61	B9	7-Cl	O	CH <sub>2</sub>		(E)-2-бутендіоат (1:1)
62	B1	7-Cl	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		HCl (1:1)

Ст. №	Прикл. №	R <sup>1</sup>	X <sub>1</sub>	Alk	D	Форма солі
63	B5	7-Cl	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		HCl (1:2)
64	B3	6-Cl	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		
65	B5	7-OCH <sub>3</sub>	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		(E)-2-бутендіоат (2:1)

#### С. Фармакологічні приклади

Приклад С.1: In vitro зв'язувальна афінність для  $\alpha_2$  рецепторів

Взаємодія сполук формули (I) з  $\alpha_2$  рецепторами була оцінена у in vitro експериментах на зв'язування радіолігандом.

Загалом, низька концентрація радіоліганду, з високою зв'язувальною афінністю для конкретного рецептору, була інкубована разом з препаратом тканини, збагаченої конкретним рецептором або препаратом клітин, що експресують клоновані людські рецептори у буферному середовищі. Протягом інкубації, рецептор зв'язується радіолігандом. При досягненні рівноважного зв'язування, радіоактивність, зв'язана з рецептором, відділяється від незв'язаної, та активність зв'язування рецептору вираховується. Взаємодія сполук, що випробовуються, з рецептором оцінюється у експериментах по конкурентному зв'язуванню.

Різноманітні концентрації сполуки, що випробовується, додавали до інкубаційної суміші, що містила препарат рецептору та радіоліганд. Зв'язування радіолігандом буде інгібуватися сполукою, що випробовується, пропорційно до його зв'язувальної афінності та концентрації цієї сполуки.

Радіоліганд, що використовувався для зв'язування  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$  та  $\alpha_{2C}$  рецепторів, є <sup>3</sup>H-рауволскін, та препарат рецептору, що використовувався, - це клітина Chinese Hamster Ovary (CHO), що експресує клоновані людські  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$  та  $\alpha_{2C}$  рецептори.

Із досліджених сполук сполуки за номерами 1, 5, 7, 8, 11, 12, 13, 16, 17, 19, 24, 28, 29, 20, 32, 33 та 36 інгібували кожний з трьох рецепторів у більше ніж 50%, при тестових концентраціях, що коливалися між 10<sup>-6</sup>М та 10<sup>-9</sup>М.

#### D. Приклади фармацевтичної композиції

«Активний інгредієнт» (A.I.), який використовується у цих прикладах, стосується сполук формули (I), або їх фармацевтично прийнятних адитивних солей чи стереохімічних ізомерних форм.

##### Приклад D.1: Капсули

20г. A.I., 6г. лаурилсульфата натрію, 56г. крохмалю, 56г. лактози, 0,8г. колоїдного діоксиду кремнію, та 1,2г. стеарата магнію разом енергійно перемішали. Результуючою сумішшю були послідовно заповнені 1000 відповідних твердих желатинових капсул, кожна з яких містить 20мг A.I..

##### Приклад D.2: Таблетки, що покриті оболонкою

###### Одержання серцевини таблеток

Суміш 100г. A.I., 570г. лактози та 200г. крохмалю добре змішали та потім зволожували розчином, що містив 5г. додецилсульфату та 10г. полівінілпіролідону приблизно у 200мл води. Вологу порошкову суміш просіяли, висушили та просіяли знову. Потім додали до неї 100г. мікрокристалічної целюлози та 15г. гідрогенізованої рослинної олії. Усю масу добре перемішали та спресували у таблетки, що дало 10000 таблеток, кожна містила 10мг активного інгредієнту.

###### Одержання покриття

До розчину 10г. метилцелюлози у 75мл денатурованого етилового спирту додали розчин, що містив 5г. етилцелюлози у 150мл дихлорметану. Потім додали 75мл дихлорметану та 2,5мл 1,2,3-пропантриолу. 10г. поліетиленгліколю розплавляли та розчинили у 75мл дихлорметану. Цей розчин додали до вищезгаданого розчину та потім додали 2,5г магнію октадеканоату, 5г. полівінілпіролідону та 30мл концентрованої забарвленої суспензії та суміш гомогенізували. Серцевина таблеток була покрита цією одержаною сумішшю у апараті для нанесення покриття.

##### Приклад D.3: Оральний розчин

9г. метил 4-гідроксибензоату та 1г. пропил 4-гідроксибензоату розчинили у 4 літрах кип'яченої очищеної води. У 3 літрах цього розчину розчинили перші 10 грамів 2,3-дигідроксибутандіонової кислоти та після цього, 20 грамів A.I. Останній розчин об'єднали з залишеною частиною колишнього розчину та 12 літрів 1,2,3-пропантриолу та 3 літра 70% розчину сорбіту були додатково додані. 40 грамів сахарину натрію розчинили у 0,5 літрах води та додали 2мл малини та 2мл екстракту аг'русу. Останній розчин об'єднали з попереднім, та додали води q.s. до об'єму у 20 літрів, що забезпечує оральний розчин, що містить 5 мг активного інгредієнту на повну чайну ложку (5мл). Результуючим розчином заповнили прийнятні контейнери.

##### Приклад D.4: Розчин для ін'єкцій

1,8г. метил 4-гідроксибензоату та 0,2г. пропил 4-гідроксибензоату розчинили у приблизно 0,5 літрах кип'яченої води для ін'єкцій. Після охолодження приблизно до 50°C, перемішуючи додали 4г. молочної кислоти, 0,05г. пропіленгликолю та 4г. А.І.. Розчин охолодили до кімнатної температури та додали води для ін'єкцій q.s. до 1 літру, що дало розчин, що містить 4мг/мл А.І.. Розчин стерилізували шляхом фільтрації та наповнили їм стерильні контейнери.