



УКРАЇНА

(19) UA (11) 58563 (13) C2

(51) 7 C07D295/08, 295/22,  
C07C233/41, A61K31/535МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ПОХІДНІ ЦИКЛОПЕНТЕНУ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ ТА СПОСІБ  
ЛІКУВАННЯ

1

2

(21) 2000052778

(22) 27 10 1998

(24) 15 08 2003

(86) PCT/US98/22765, 27 10 1998

(31) 60/063,669

(32) 28 10 1997

(33) US

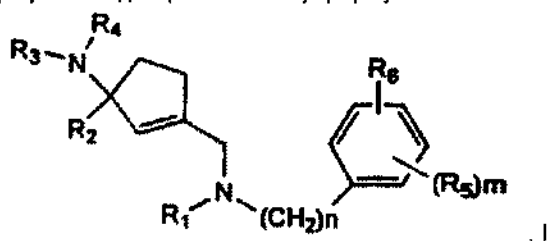
(46) 15 08 2003, Бюл. № 8, 2003 р

(72) Чен Роберт Х., US, Ксіанг Мін., US, Мур Джон  
Б., US, Біверс Мари Пет, US

(73) ОРТО-МАКНЕЙЛ ФАРМАЦЕВТИКАЛ, ІНК., US

(56) T.L. PEETERS OLD HERBORN UNIV SEMIN  
MONOGR., vol 9, 1997CHEMICAL ABSTRACTS, vol 112, no 5, 30 01 1995,  
Columbus, Ohio, USCHEMICAL ABSTRACTS, vol 120, no 17,  
25 04 1994, Columbus, Ohio, USDATABASE WPI, Week 9530, Derwent Publications  
Ltd., London, GB

(57) 1 Похідні циклопентену формули I



де

$R_1$  вибирається із водню,  $C_{1-5}$  алкілу, заміщеного  $C_{1-5}$  алкілу (де алкільними замісниками є один або більше галогенів), аміно  $C_{1-5}$  алкілу,  $C_{1-5}$  алкіламіно  $C_{1-5}$  алкілу, ді-  $C_{1-5}$  алкіламіно  $C_{1-5}$  алкілу,  $R_a R_b N$ - $C_{1-5}$  алкілу (де  $R_a$  та  $R_b$  вибираються незалежно із водню та  $C_{1-5}$  алкілу або беруться разом з утворенням морфоліну, піперазину, піперидину, або N-заміщеного піперидину, де N-замісник являє собою  $C_{1-5}$  алкіл або феніл  $C_{1-5}$  алкіл),  $C_{1-5}$  алкілкарбонілу,  $C_{1-5}$  алкоксикарбонілу, амінокарбонілу,  $C_{1-9}$  алкіламінокарбонілу, цикло  $C_{3-9}$  алкіламінокарбонілу, піридинілкарбонілу, заміщеного піридинілкарбонілу (де замісники піридинілу вибираються із групи, що складається з одного або більше галогенів та  $C_{1-5}$  алкілу), тіофенкарбонілу, заміщеного тіофенкарбонілу (де замісники тіофену вибираються із групи, що складається з одного або біль-

ше галогенів та  $C_{1-5}$  алкілу), фенілу, феніл  $C_{1-5}$  алкілу, феноксикарбонілу, фенілкарбонілу, дифенілметилкарбонілу, феніламінокарбонілу, фенілтіокарбонілу, феніламінотіокарбонілу, заміщеного фенілу, заміщеного феніл  $C_{1-5}$  алкілу, заміщеного феноксикарбонілу, заміщеного фенілкарбонілу, заміщеного феніламінокарбонілу, заміщеного дифенілметилкарбонілу, заміщеного фенілтіокарбонілу, та заміщеного феніламінотіокарбонілу (де замісники фенілу вибираються із групи, що складається з одного або більше галогенів,  $C_{1-5}$  алкілу, тригалометилу,  $C_{1-5}$  алкокси, аміно, нїтрилу, нїтро,  $C_{1-5}$  алкіламіно, ді-  $C_{1-5}$  алкіламіно, якщо є більше одного замісника, вони можуть братись разом із фенільним кільцем з утворенням злитого біциклічного 7-10 членного гетероциклічного кільця, що має один або два гетероатоми, вибрані з кисню, сірки або азоту, або дані замісники можуть братись разом з утворенням злитого біциклічного 7-10 членного ароматичного кільця,

$R_2$  вибирається із водню,  $C_{1-5}$  алкілу,  $C_{1-5}$  алкокси, фенілу, заміщеного фенілу (де замісники фенілу вибираються з однієї або більше груп, що складаються із галогену та  $C_{1-5}$  алкілу), феніл  $C_{1-5}$  алкілу, заміщеного феніл  $C_{1-5}$  алкілу (де замісники фенілу вибираються з однієї або більше груп, що складаються із галогену,  $C_{1-5}$  алкілу,  $C_{1-5}$  алкокси, гало та ді-  $C_{1-5}$  алкіламіно),

$R_3$  вибирається із водню,  $C_{1-5}$  алкілкарбонілу, заміщеного  $C_{1-5}$  алкілкарбонілу (де алкільні замісники вибираються з одного або більше галогенів), фенілкарбонілу, та заміщеного фенілкарбонілу (де замісники фенілу вибираються з однієї або більше груп, що складаються із галогену,  $C_{1-5}$  алкілу,  $C_{1-5}$  алкокси, аміно,  $C_{1-5}$  алкіламіно, та ді-  $C_{1-5}$  алкіламіно),

$R_4$  вибирається із водню,  $C_{1-5}$  алкілкарбонілу, заміщеного  $C_{1-5}$  алкілкарбонілу (де алкільні замісники вибираються з одного або більше галогенів), фенілкарбонілу, та заміщеного фенілкарбонілу (де замісники фенілу вибираються з однієї або більше груп, що складаються із галогену,  $C_{1-5}$  алкілу,  $C_{1-5}$  алкокси, аміно,  $C_{1-5}$  алкіламіно, та ді-  $C_{1-5}$  алкіламіно),

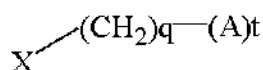
n дорівнює 0-3,

m дорівнює 1-5,

(13) C2

(11) 58563

(19) UA



$R_5$  є

де  $q$  дорівнює 0-2,  $t$  дорівнює 0-1,  $X$  являє собою кисень,  $CH_2$ , сірку, або  $NR_6$ , де  $R_6$  являє собою водень,  $C_{1-5}$  алкіл, морфоліно  $C_{1-5}$  алкіл, піперидиніл  $C_{1-5}$  алкіл,  $N$ -фенілметилпіперидиніл або піперазиніл  $C_{1-5}$  алкіл, за умови, що коли  $q$  та  $t$  дорівнюють 0, тоді  $X$  є гідрокси, тіол, або аміно,

$A$  являє собою  $C_{1-5}$  алкоксикарбоніл, фенілкарбоніл або  $R_7R_8N$ -, де  $R_7$  вибирається незалежно із водню,  $C_{1-5}$  алкілу, цикло  $C_{1-9}$  алкілу, або  $R_7$  береться разом з  $R_8$  з утворенням 5 або 6-членного гетероциклічного кільця з одним або більшою кількістю гетероатомів, котрі вибираються із групи, що складається з кисню, азоту або сірки та їх  $N$ -оксидів,  $R_8$  вибирається незалежно із водню,  $C_{1-5}$  алкілу, цикло  $C_{1-9}$  алкілу або береться разом з  $R_7$  з утворенням 5 або 6-членного гетероциклічного кільця з одним або більшою кількістю гетероатомів, котрі вибираються із групи, що складається з кисню, азоту, або сірки, та їх  $N$ -оксидів,  $R_6$  вибирається із водню, галогену,  $C_{1-5}$  алкокси,  $C_{1-5}$  алкіламіно, або ді- $C_{1-5}$  алкіламіно, або їх фармацевтично прийнятні солі

2 Сполука, згідно з п. 1, яка відрізняється тим, що

$R_1$  вибирається із феніламінокарбонілу, фенілкарбонілу, заміщеного феніламінокарбонілу, заміщеного фенілкарбонілу, та водню,

$R_2$  являє собою феніл  $C_{1-5}$  алкіл,

$R_3$  являє собою водень,

$R_4$  являє собою трифторометилацетил,

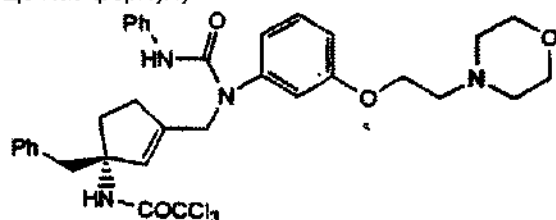
$R_5$  являє собою  $O-(CH_2)_2$ -морфолін-1-іл,

$R_6$  являє собою водень,

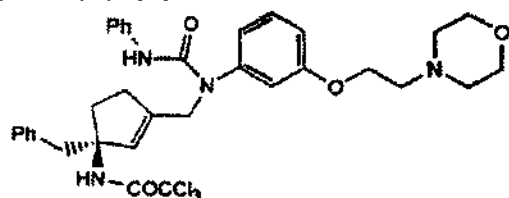
$n$  дорівнює 0,

та  $m$  дорівнює 1

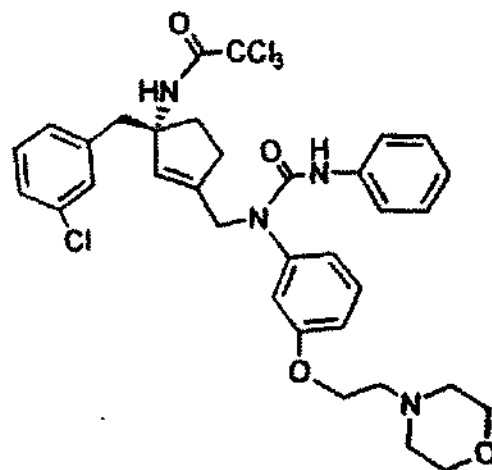
3 Сполука, згідно з п. 1, яка відрізняється тим, що має формулу



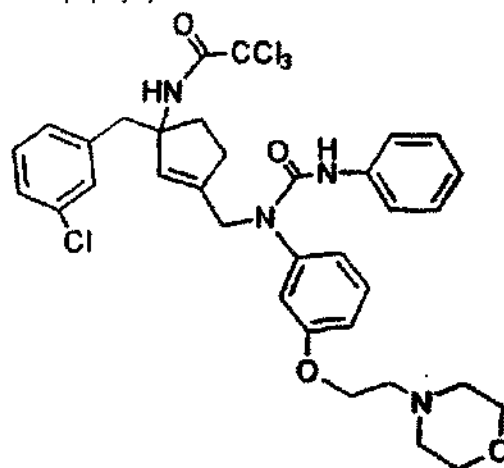
4 Сполука, згідно з п. 1, яка відрізняється тим, що має формулу



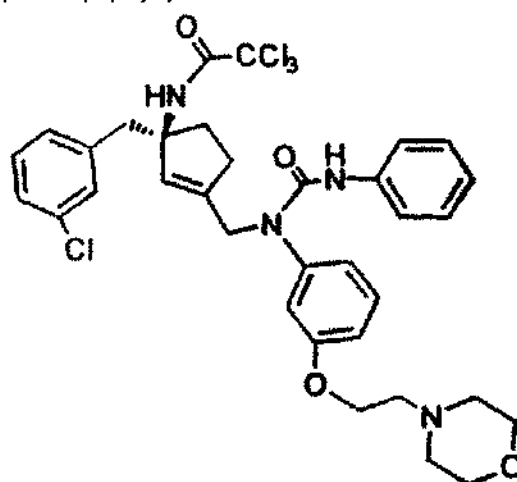
5 Сполука, згідно з п. 1, яка відрізняється тим, що має формулу



6 Сполука, згідно з п. 1, яка відрізняється тим, що має формулу



7 Сполука, згідно з п. 1, яка відрізняється тим, що має формулу



8 Фармацевтична композиція для лікування розладів, пов'язаних із мотиліновим рецептором, що включає ефективну кількість сполуки згідно з п. 1, сумісно з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних носіїв

9 Спосіб лікування розладів, пов'язаних із мотиліновим рецептором у людини, що включає призна-

чення пацієнту, котрий потребує такого лікування, ефективною кількості сполуки згідно з п. 1

Даним документом заявляється пріоритет попередньої заявки за серійним номером 80/0636, 669, поданої 28 жовтня 1997 року

Даний винахід стосується ряду нових похідних циклопентену, фармацевтичних композицій, що містять ці похідні, та проміжних продуктів, котрі використовуються при їх одержанні. Сполуки даного винаходу корисні як непептидильні антагоністи мотилінового рецептора. Крім того, дані сполуки виявляють ефективність та активність, порівнянні з відомими антагоністами мотиліну та еритроміцину.

Процеси перетравлення поживних речовин та видалення продуктів травлення у ссавців контролюються шлунково-кишковою системою. Щонайменше про цю систему можна сказати те, що вона є складною. Існує множина природних пептидів, лігандів, ферментів та рецепторів, котрі відіграють життєву роль у зазначеній системі і є потенційними мішенями для відкриття нових ліків. Модифікуючи продукування цих ендогенних речовин або реакції на них, можна впливати на такі фізіологічні реакції як діарея, нудота та черевні копоти. Одним із прикладів ендогенної речовини, котра впливає на шлунково-кишкову систему, є мотилін.

Мотилін являє собою пептид із 22 амінокислот, котрий продукується у шлунково-кишковій системі ряду видів. Хоча амінокислотна послідовність даного пептиду варіює від виду до виду, ці сполуки мають багато подібного. Наприклад, мотилін людини та свині ідентичний, тоді як мотилін, виділений із собаки та кроля, відрізняється, відповідно, на п'ять та чотири амінокислоти. Мотилін індукуює скорочення гладких м'язів у шлунковій тканині собак, кролів та людей, і так само в обох кишках кролів. Крім локальних шлунково-кишкових тканин мотилін та його рецептори були знайдені в інших ділянках організму. Наприклад, мотилін був знайдений у циркулюючій плазмі, де підвищення концентрації мотиліну асоціювалось із шлунковими ефектами, що мали місце у процесі голодування собак та людей. Itoh, Z. et al. *Scand J Gastroenterol* 11:93-110, (1976); Vantrappen, G. et al. *Dig Dis Sci* 24, 497-500 (1979). Крім того, при внутрішньовенному введенні мотиліну людині було знайдено, що він підсилює спорожнення шлунку та секрецію гормонів шлунково-кишкового тракту. Christofides, N.D. et al. *Gastroenterology* 76:903-907, 1-979.

Окрім самого мотиліну є й інші речовини, котрі мають спорідненість до мотилінового рецептора і викликають спорожнення шлунку. Одним із таких агентів є антибіотик еритроміцин. Незважаючи на те, що еритроміцин є корисним лікарським препаратом, у багатьох пацієнтів він викликає побічні шлунково-кишкові ефекти. Дослідження показали, що еритроміцин викликає біологічні реакції, котрі порівнянні з самим мотиліном, і тому він може бути корисним у лікуванні таких захворювань як хроніч-

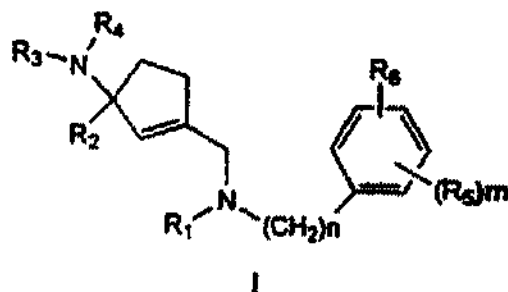
на ідіопатична кишкова псевдонепрохідність та гастропарез. Weber, F. et al., *The American Journal of Gastroenterology*, 88:4, 485-90 (1993).

Хоча мотилін та еритроміцин мають спорідненість до мотилінового рецептора, є також потреба і у антагоністах зазначеного рецептора. Нудота, черевні копоти та діарея, котрі асоціюються з агоністами мотиліну, не завжди є бажаними фізіологічними подіями. Підвищена перистальтика кишечника, індукована мотиліном, має відношення до таких хвороб як синдром подразненої товстої кишки та гастроєзофагіальний рефлюкс. Тому дослідники проводять пошук антагоністів мотиліну.

Одним із таких антагоністів є OHM-11526. Він являє собою пептид, одержаний із мотиліну свині, котрий конкурує як із мотиліном так і еритроміцином щодо мотилінового рецептора у ряді видів, включаючи кролів та людей. Крім того, даний пептид є антагоністом реакції скорочення гладких м'язів на еритроміцин та мотилін у *in vitro* моделі для кролів. Depoortere, I. et al., *European Journal of Pharmacology*, 286, 241-47, (1995). Хоча дана речовина є сильнодіючою у цій моделі ( $IC_{50}$  1,0 нм), вона є пептидом і тому у такому вигляді має невеликі перспективи як оральний препарат, оскільки піддається дії ферментів травного тракту. Zen Itoh, Motilin, xvi (1990). Тому бажано знайти інші агенти, потенційні антагоністи мотиліну, котрі не є пептидами. Сполуки даного винаходу являють собою саме такі агенти.

Сполуки даного винаходу є непептидильними антагоністами мотиліну, що мають ефективності та активності, порівнянні з відомими пептидильними антагоністами мотиліну. Дані сполуки конкурують з мотиліном та еритроміцином щодо мотилінового клітинного рецептора *in vitro*. Крім того, дані сполуки приглушують скорочення гладких м'язів, індуковане мотиліном та еритроміцином, з активністю та ефективністю, котрі можна порівняти з такими для OHM 11526 у *in vitro* моделі.

Даний винахід стосується сполук Формули I



де

$R_1$  являє собою водень,  $C_{1-5}$  алкіл, заміщений  $C_{1-5}$  алкіл (де алкільними замісниками є один або більше галогенів), аміно  $C_{1-5}$  алкіл,  $C_{1-5}$  алкіламіно  $C_{1-5}$  алкіл, ді- $C_{1-5}$  алкіламіно  $C_{1-5}$  алкіл,  $R_a R_b N-C_{1-5}$  алкіл (де  $R_a$  та  $R_b$  вибираються незалежно із вод-

ню та  $C_{15}$  алкилу, або беруться разом з утворенням морфоліну, піперазину, піперидину, або N-заміщеного піперидину, де N-замісник являє собою  $C_{15}$  алкіл або феніл  $C_{15}$  алкіл),  $C_{15}$  алкілкарбоніл,  $C_{15}$  алкоксикарбоніл, амінокарбоніл,  $C_{3-9}$  алкіламінокарбоніл, цикло  $C_{3-9}$  алкіламінокарбоніл, піридинілкарбоніл, заміщений піридинілкарбоніл (де замісники піридинілу вибираються із групи, що складається з одного або більше галогенів та  $C_{15}$  алкилу), тіофенкарбоніл, заміщений тіофенкарбоніл (де замісники тіофену вибираються із групи, що складається з одного або більше галогенів та  $C_{15}$  алкилу), феніл, феніл  $C_{15}$  алкіл, феноксикарбоніл, фенілкарбоніл, дифенілметилкарбоніл, феніламінокарбоніл, фенілтіокарбоніл, феніламінотіокарбоніл, заміщений феніл, заміщений феніл  $C_{15}$  алкіл, заміщений феноксикарбоніл, заміщений фенілкарбоніл, заміщений феніламінокарбоніл, заміщений дифенілметилкарбоніл, заміщений фенілтіокарбоніл, та заміщений феніламінотіокарбоніл (де замісники фенілу вибираються із групи, що складається з одного або більше галогенів,  $C_{15}$  алкилу, тригалометилу,  $C_{15}$  алкокси, аміно, нітрилу, нітро,  $C_{15}$  алкіламіно, ді- $C_{15}$  алкіламіно, якщо є більше одного замісника, вони можуть братись разом із фенільним кільцем з утворенням злитого біциклічного 7-10 членного гетероциклічного кільця, що має один або два гетероатома, вибрані з кисню, сірки або азоту, або дані замісники можуть братись разом з утворенням злитого біциклічного 7-10 членного ароматичного кільця,

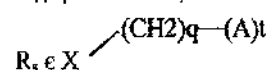
$R_2$  являє собою водень,  $C_{15}$  алкіл,  $C_{15}$  алкокси, феніл, заміщений феніл (де замісники фенілу вибираються з однієї або більше груп, що складаються із галогену та  $C_{15}$  алкилу), феніл  $C_{15}$  алкіл, заміщений феніл  $C_{15}$  алкіл (де замісники фенілу вибираються з однієї або більше груп, що складаються із галогену,  $C_{15}$  алкилу,  $C_{15}$  алкокси, гало та ді- $C_{15}$  алкіламіно),

$R_3$  являє собою водень,  $C_{15}$  алкілкарбоніл, заміщений  $C_{15}$  алкілкарбоніл (де алкільні замісники вибираються з одного або більше галогенів), фенілкарбоніл, та заміщений фенілкарбоніл (де замісники фенілу вибираються з однієї або більше груп, що складаються із галогену,  $C_{15}$  алкилу,  $C_{15}$  алкокси, аміно,  $C_{15}$  алкіламіно, та ді- $C_{15}$  алкіламіно),

$R_4$  являє собою водень,  $C_{15}$  алкілкарбоніл, заміщений  $C_{15}$  алкілкарбоніл (де алкільні замісники вибираються з одного або більше галогенів), фенілкарбоніл, та заміщений фенілкарбоніл (де замісники фенілу вибираються з однієї або більше груп, що складаються із галогену,  $C_{15}$  алкилу,  $C_{15}$  алкокси, аміно,  $C_{15}$  алкіламіно, та ді- $C_{15}$  алкіламіно)

n дорівнює 0-3,

m дорівнює 1-5,



де q дорівнює 0-2, t дорівнює 0-1, X являє собою кисень,  $\text{CH}_2$ , сірку, або  $\text{NR}_c$ , де  $R_c$  являє собою водень,  $C_{15}$  алкіл, морфоліно  $C_{15}$  алкіл, піперидиніл  $C_{15}$  алкіл, N-фенілметилпіперидиніл або піперазиніл  $C_{15}$  алкіл,

за умови, що коли q та t дорівнюють 0, тоді X є

гідрокси, тіол, або аміно,

A являє собою  $C_{15}$  алкоксикарбоніл, фенілкарбоніл, або  $R_7R_8N$ -, де  $R_7$  вибирається незалежно із водню,  $C_{15}$  алкилу, цикло  $C_{3-9}$  алкилу, або  $R_7$  береться разом з  $R_8$  з утворенням 5 або 6-членного гетероциклічного кільця з одним або більшою кількістю гетероатомів, котрі вибираються із групи, що складається з кисню, азоту або сірки та їх N-оксидів,  $R_8$  вибирається незалежно із водню,  $C_{15}$  алкилу, цикло  $C_{3-9}$  алкилу або береться разом з  $R_7$  з утворенням 5 або 6-членного гетероциклічного кільця з одним або більшою кількістю гетероатомів, котрі вибираються із групи, що складається з кисню, азоту, або сірки, та їх N-оксидів,

$R_6$  являє собою водень, галоген,  $C_{15}$  алкокси,  $C_{15}$  алкіламіно, або ді- $C_{15}$  алкіламіно, або їх фармацевтично прийнятні солі

Сполуки формули I корисні у лікуванні шлунково-кишкових розладів, пов'язаних із мотиліновим рецептором. Дані сполуки конкурують з еритроміцином та мотиліном щодо мотилінового рецептора. Крім того, дані сполуки є антагоністами реакції скорочення гладких м'язів на зазначені ліганди.

Даний винахід також включає фармацевтичні композиції, що містять одну або більше сполук формули I, та способи лікування розладів, котрі стосуються шлунково-кишкової системи і пов'язані з мотиліновим рецептором. Такі хвороби включають синдром подразненої товстої кишки, гастроезофагальний рефлюкс та побічні шлунково-кишкові ефекти еритроміцину.

Вирази та терміни, що застосовуються в описі даного винаходу, є загальновідомими для фахівців у даній галузі. Проте, тим виразами, що можуть мати інший сенс, надається окреме визначення. Під терміном "незалежно" мається на думці, що коли є більше одного замісника, то вони можуть бути різними. Термін "алкіл" стосується алкільних груп з нерозгалуженими, циклічними та розгалуженими ланцюгами, а "алкокси" стосується O-алкилу, де алкіл відповідає зазначеному вище. Символ "Ph" стосується фенілу, вираз "злита біциклічна ароматична сполука" включає злиті ароматичні кільця, такі як нафтил і подібне. Вираз "злитий біциклічний гетероцикл" включає бензодіоксоли і подібне.

Оскільки сполуки даного винаходу мають хіральний центр, деякі з них виділяють як енантіомери. У цих випадках передбачається визначення абсолютної стереохімії.

Коли сполуки містять основну складову, із них можуть бути одержані кислі солі приєднання з використанням хлористоводневої, бромистоводневої, йодистоводневої, перхлоратної, сірчаної, азотної, фосфорної, оцтової, пропіонової, гліколевої, молочної, пировиноградної, шавлевої, малінової, бурштинової, малеїнової, фумарової, яблучної, винної, лимонної, бензойної, коричної, мигдалевої, метансульфонової, p-толуолсульфокислоти, циклогексансульфамінової, саліцилової, 2-феноксibenзойної, 2-ацетоксibenзойної кислоти або сахарину і такого іншого. Такі солі можуть бути одержані шляхом реакції вільної основи сполук формули I з даною кислотою з наступним виділенням солі.

Сполуки даного винаходу можуть бути одер-

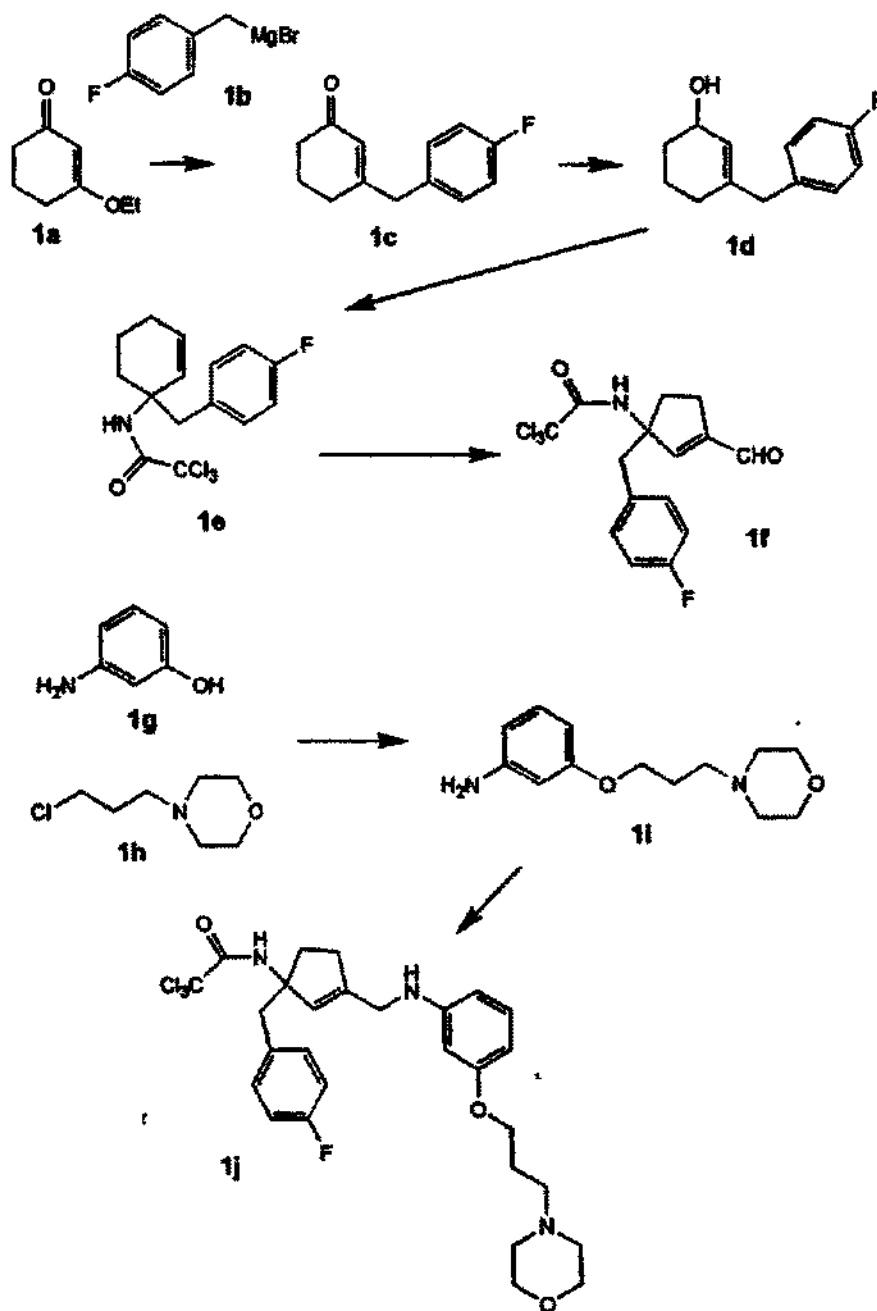
жани за наступними схемами, де деякі схеми дають кілька варіантів даного винаходу. У цих випадках вибір тієї чи іншої схеми зумовлюється можливостями фахівців у даній галузі.

Синтез сполук даного винаходу зображений на Схемі 1. По суті, на цій схемі дві половинки даної молекули збирають і потім сполучають. Для однієї половинки вихідним матеріалом, 1a, є 3-етокси-2-циклогексен-1-он. 1a обробляють реактивом Гріньяра, 1b, таким як 4-фторобензил магній бромід,

при кімнатній температурі в інертній атмосфері з використанням ефіру як розчинника, і в результаті одержують  $\alpha,\beta$ -ненасичену кетонну похідну 1c. Обробка 1c таким відновлюючим агентом як LAlH<sub>4</sub> при 0°C - кімнатній температурі протягом 16 годин дає спирт, 1d. Даний спирт обробляють сильною основою

Схема 1

**Scheme 1**



такою як NaN та трихлороацетонітрил, у температурному інтервалі від 0°C до кімнатної температури протягом 16 годин з одержанням аміду 1e. Даний шестичленний кільцевий амід обробляють

послідовно озonom при -78°C, диметилсульфідом та каталітичною кількістю такої кислоти як толуолсульфокислота. Після завершення додавання реактивів дану суміш підігрівають до кімнатної темпе-

ратури протягом 24 - 26 годин з одержанням п'яти-членного кільцевого альдегду 1f у вигляді рацемічної суміші

Для складання другої половинки ароматичний спирт 1g, такий як 3-гідроксианілін, обробляють м'якою основою, такою як  $K_2CO_3$ , у прийнятному розчиннику, такому як EtOH, при 60°C протягом 4 - 6 годин. Потім дану суміш обробляють галоїдною похідною 1h, такою як 3-хлоропропілморфолін, при кімнатній температурі з одержанням аміну 1i. Даний амін обробляють альдегдом 1f та  $NaCNBH_3$  у MeOH при кімнатній температурі протягом 30 хвилин з одержанням сполуки даного винаходу, 1j, у вигляді рацемічної суміші.

Якщо потрібні чисті енантіомери, їх можна одержати на будь-якій з трьох стадій синтезу. Спирт 1d, альдегд 1f та продукт 1j можна виділити методом високоефективної рідинної хроматографії з використанням хіральних колонок або інших ме-

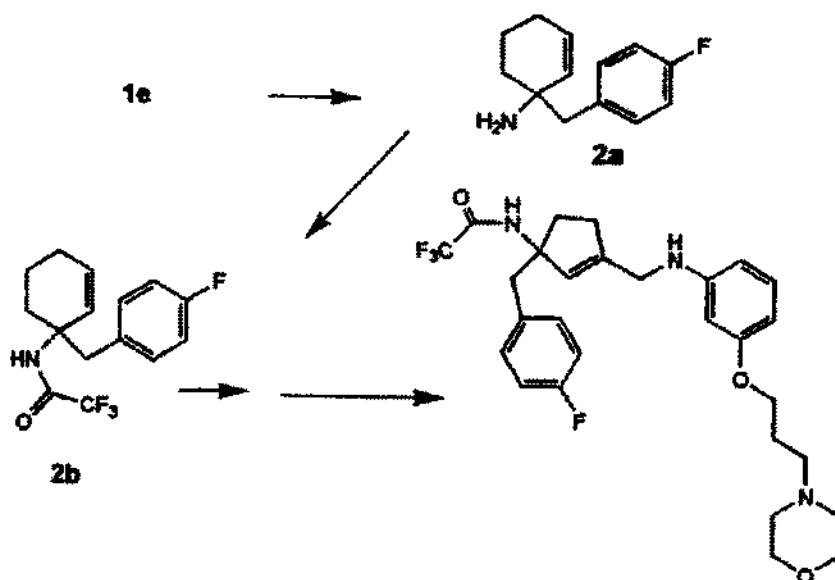
тодів, відомих фахівцям у даній галузі. Кожна із зазначених трьох сполук може піддаватись подальшій обробці для одержання інших сполук даного винаходу зі збереженням їх енантіомерної чистоти.

Дана схема може бути застосована для одержання інших сполук даного винаходу. Наприклад, для одержання сполук, де X являє собою сірку, реагент 1h просто замінюють ароматичним тіолом, таким як 3-амінотіофенол, і реалізують наступні стадії даної схеми.

Для одержання інших заміщень при  $R_3$  або  $R_4$  можуть бути використані деякі продукти схеми 1. Наприклад, для одержання сполуки, де  $R_3$  являє собою водень і  $R_4CH_3C(O)-$ , шестичленний кільцевий проміжний продукт 1e піддають обробці з обертанням холодильником у EtOH такою основою як гідроксид барію з одержанням вільного аміну 2a.

Схема 2

**Scheme 2**

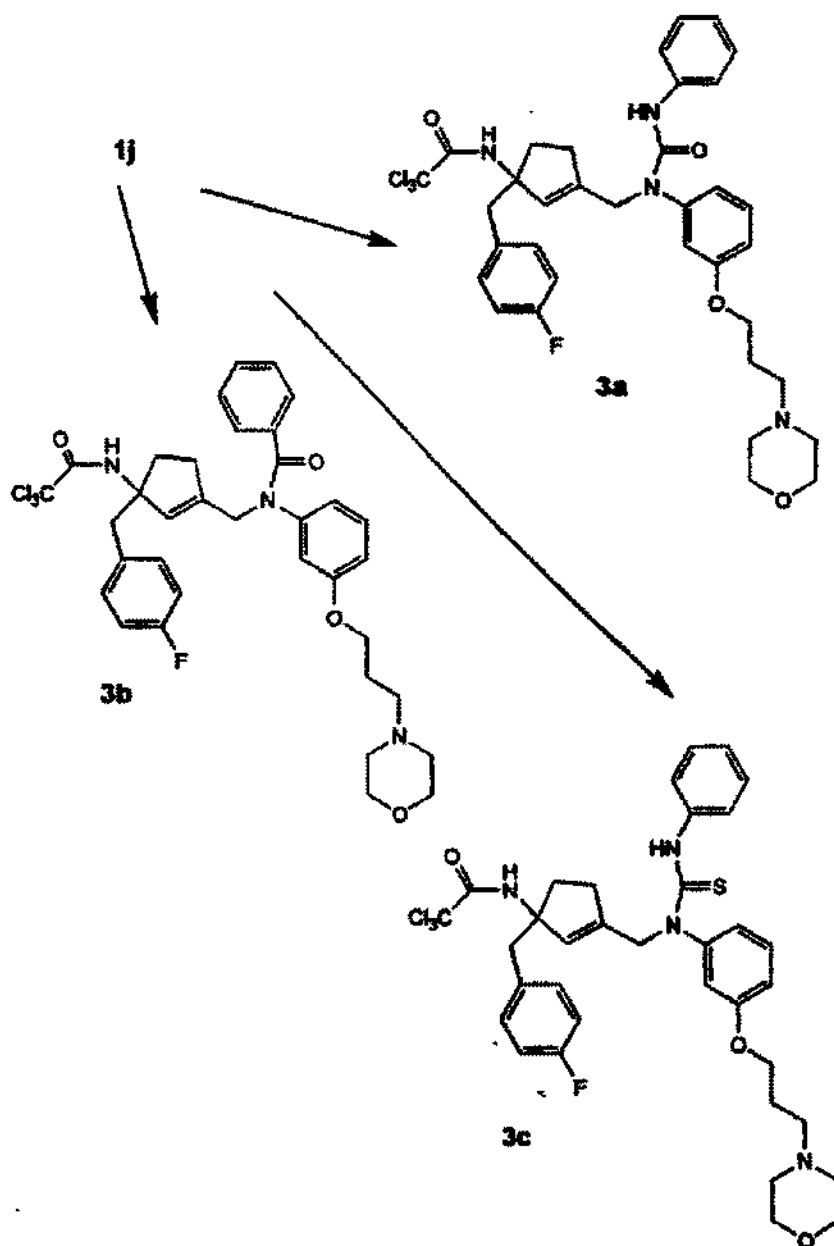


Потім даний амін обробляють таким ангідридом карбонової кислоти як трифтороцтовий ангідрид з утворенням 2b. З використанням стадій схе-

ми 1, що залишились, даний проміжний продукт перетворюють у потрібну сполуку.

Схема 3

## Scheme 3



Продукта схеми 1 можуть бути використані для одержання інших сполук даного винаходу. Наприклад, для одержання сполук типу 3a сполуку 1f обробляють фенолізоціанатом при кімнатній температурі протягом 24 годин. Для одержання сполук типу 3b 1f можна обробити ізоціанатами, такими як фенолізоціанат, при кімнатній температурі. Як було розглянуто вище, якщо є потреба у чистих енантіомерах, їх можна одержати хроматографією реагенту 1f або даних продуктів.

Проміжний продукт схеми 1 використовується також у іншій схемі (Схема 4). Обробка альдегду, 1f, похідною нітроаніліну 4a та  $\text{NaCNBH}_3$  при кімнатній температурі призводить до утворення спо-

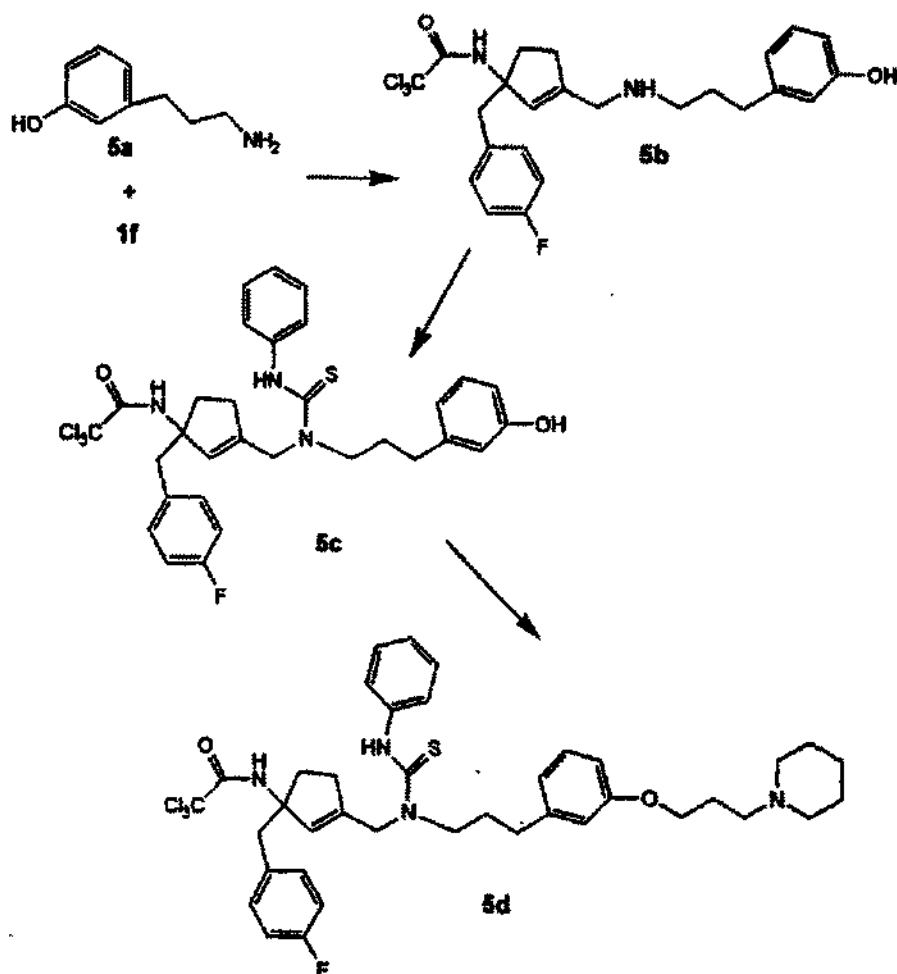
лученого проміжного продукту 4b. Даний проміжний продукт може бути підданий ацилюванню бензоїлхлоридом та такою м'якою основою як триетиламін з утворенням N-ацил проміжного продукту 4c. 4c може бути оброблений таким відновлюючим агентом як Pd/C з одержанням анілінової сполуки 4d. Остання може бути сполучена з галогеновою похідною 4e, такою як 3-хлоропропілпіперидин, з використанням DBU та спиртового розчинника за умови використання оберненого холодильника протягом 4 годин з одержанням суміші моно- та діамінових продуктів.

Схема 4



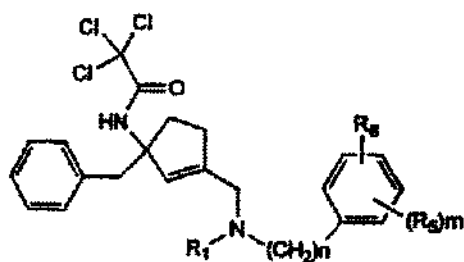


## Scheme 5



Сполуки даного винаходу випробувались на їх здатність конкурувати з міченим радіоактивним ізотопом мотиліном (свині) щодо мотилінових рецепторів, розміщених на ободовій кишці кролів зрілого віку. Ободова кишка ново-зеландських кролів зрілого віку була вилучена, відокремлена від слизової та серозної оболонок і посічена на невеликі частини. М'язова тканина була гомогенізована у 10 об'ємах буфера (50мм Tris-Cl (Tris-Cl), 10мм MgCl<sub>2</sub>, 0,1мг/мл бактрацину та 0,25мм Пефлаблосу (Peflabloc), pH 7,5) у Політроні (Polytron) (29000 обертів/хвилину, 4 x 15 с). Даний гомогенат був підданий центрифугуванню при 1000 xg протягом 15 хвилин, і надосадова рідина була вилучена. Перед суспендуванням у гомогенізуючому буфері осад після центрифугування промивали два рази. Потім даний неочищений гомогенат пропускали спочатку через голку розміром 19 і потім через голку розміром 23 для додаткового суспендування матеріалу і зберігали при -80°C. У загальному об'ємі 0,50мл проба на зв'язування містить наступні

компоненти, що додаються послідовно, буфер (50мм Tris-Cl (Tris-Cl), 10мм MgCl<sub>2</sub>, 1мм EDTA, 15мг/мл бичачого сироваткового альбуміну, 5 мкг/мл лейпептину, апротиніну та пепстатину, і 0,1 мг/мл бактрацину), <sup>125</sup> мотилін (Амершам (Amersham), приблизно 50000 - 70000 імпульсів на хвилину, 25 - 40пМ), випробуєму сполуку (первинна концентрація складала 2мМ/100% ДМСО, котру доводили водою до кінцевої концентрації 10мкМ) та мембранний білок (100 - 300мкг). Через 30 хвилин, при 30°C, даний матеріал охолоджували на льоду та піддавали центрифугуванню при 13000 xg протягом 1 хвилини. Осад після центрифугування промивали 1мл 0,9% сольового розчину та центрифугували при 13000 xg протягом 15 с. Даний осад знов промивали холодним сольовим розчином, і надосадову рідину вилучали. За допомогою гамма-лічильника визначали відсоток незв'язаного мотиліну і таким чином відсоток інгибування тестуємої сполуки. Для деяких сполук у стандартний спосіб визначали величини IC<sub>50</sub>.

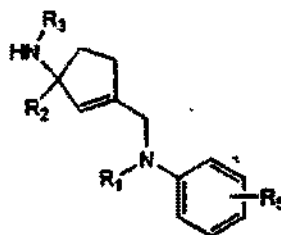


Таблиця А

RWJ/Спол.	R <sub>1</sub>	n	R <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	IC <sub>50</sub> /% Інгібування
8	фенілNH-C(O)	0	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл	H	20 нМ**
9	фенілNH-C(O)	0	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл	H	>300 нМ***
69	H	0	4-ОН	H	11% @ 10 мкМ
50	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	0	3-ОН	H	81% @ 10 мкМ
51	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	0	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	H	0,6% @ 10 мкМ
52	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	0	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> піперидин-1-іл	H	0,6
53	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	0	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл	H	0,3
54	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	0	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> піперидин-1-іл	H	0,9
55	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	0	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> піролідин-1-іл	H	0,9
70	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	0	2-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл	H	80% @ 10 мкМ
56	H	0	4-S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMc <sub>2</sub>	H	1,5
71	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	0	4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMc <sub>2</sub>	H	85% @ 10 мкМ

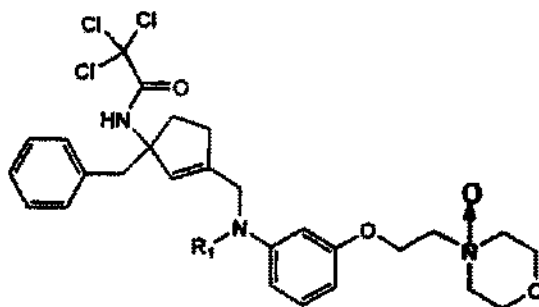
	21	58563	22
58	H	0 4-S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub> H	1,8
57	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - морфолін-1-іл	1 3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл H	0,7
72	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	0 2-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл H	0,9
73	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	0 2-OH H	84% @ 10 мкМ
74	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	0 4-OH H	81% @ 10 мкМ
75	H	0 3-NH <sub>2</sub> H	41% @ 10 мкМ
76	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	2 4-OH H	84% @ 10 мкМ
77	1-бензилпі- перидин-4-іл	1 3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub> H	0,8
58	H	0 3-S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub> H	61% @ 10 мкМ
78	CH <sub>3</sub> C(O)	0 3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл H	1,03
10	фенілC(O)	0 3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл H	0,3
6	H	0 3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл H	37% @ 10 мкМ
46	фенілC(O)	0 3-OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et H	51% @ 10 мкМ
79	фенілC(O)	0 3-S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub> H	98% @ 10 мкМ
22	фенілNH-C(O)	0 3-S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл H	83% @ 10 мкМ
80	4-F-феніл-C(O)	0 3-S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл H	79% @ 10 мкМ
81	H	2 3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл H	81% @ 10 мкМ
82	фенілC(O)	0 3-S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл H	80% @ 10 мкМ
83	фенілC(O)	1 3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub> H	100% @ 10 мкМ
84	4-CH <sub>3</sub> O-фенілC(O)	0 3-S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл H	59% @ 10 мкМ
85	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -морфолін-1-іл	2 3-O-C(O)феніл H	9% @ 2,0 мкМ
86	фенілC(O)	0 4-S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> H	49% @ 2,0 мкМ
40	H	0 3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл 4-OCH <sub>3</sub>	27% @ 10 мкМ
87	H	0 3-OH 4-OCH <sub>3</sub>	32% @ 10 мкМ
88	бензил	1 3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл H	94% @ 10 мкМ
89	4-CH <sub>3</sub> O-фенілNH-C(O)	0 3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл H	26% @ 5,0 мкМ
90	4-CH <sub>3</sub> O-фенілC(O)	0 3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл H	65% @ 0,5 мкМ
91	фенілC(O)	1 1-бензил-піперидин-4-аміно H	77% @ 10 мкМ
92	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	2 3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл H	95% @ 10 мкМ
32	фенілC(O)	1 3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл H	70% @ 10 мкМ
59	4-F-феніл-C(O)	0 3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл H	52 нМ
60	4-CH <sub>3</sub> O-феніл-C(O)	0 3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл H	90 нМ
7	фенілNH-C(O)	0 3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл H	45 нМ
93	бензил	0 3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл 4-OCH <sub>3</sub>	62% @ 10 мкМ
94	H	0 3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл 4-OCH <sub>3</sub>	48% @ 10 мкМ
41	фенілC(O)	0 3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл 4-OCH <sub>3</sub>	74% @ 10 мкМ
95	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -морфолін-1-іл	2 3-O-C(O)феніл 4-OCH <sub>3</sub>	22% @ 2,0 мкМ
34	фенілC(O)	2 3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл H	82% @ 10 мкМ
96	4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-фенілC(O)	2 3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл H	62% @ 1,0 мкМ
97	3,4-дихлорофенілC(O)	0 3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл H	260 нМ
98	4-F-фенілC(O)	0 3-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл H	17% @ 1,0 мкМ
99	3,5-ді-CF <sub>3</sub> -фенілC(O)	0 3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл H	28% @ 1,0 мкМ
100	2,3,4,5,6-пентафторо- фенілC(O)	0 3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл H	1000 нМ
19	феніл-NHC(O)	0 3-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл H	59% @ 1,0 мкМ
61	4-Br-фенілC(O)	0 3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл H	64% @ 0,05 мкМ
101	3-Br-фенілC(O)	0 3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл H	54% @ 0,1 мкМ
102	4-Cl-фенілC(O)	0 3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл H	61% @ 0,1 мкМ
103	3-CF <sub>3</sub> -фенілC(O)	0 3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл H	52% @ 0,1 мкМ





Таблиця С

Спол.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	IC <sub>50</sub> /%Інгібув.
131	H	бензил	CF <sub>3</sub> C(O)	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл	25% @ 10 мкМ
132	феніл-C(O)	бензил	CF <sub>3</sub> C(O)	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл	0,73 нМ
15	феніл-NH-C(O)	бензил	CH <sub>3</sub> C(O)	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл	40% @1,0 мкМ
133	4-F-феніл-C(O)	бензил	CH <sub>3</sub> C(O)	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл	51% @1,0 мкМ
134	феніл-NH-C(O)	бензил	CF <sub>3</sub> C(O)	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл	69% @ 1,0 мкМ
135	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> )CH	CCl <sub>3</sub> C(O)	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1,6 нМ



Таблиця D

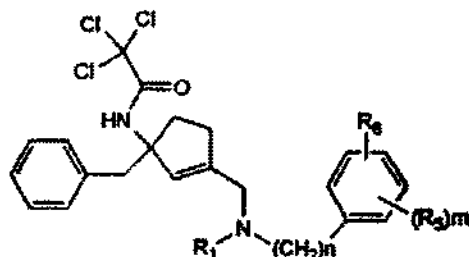
Спол.	R <sub>1</sub>	IC <sub>50</sub> /%Інгібування
136	феніл-NH-C(O)	57% @ 1,0 мкМ
137	4-Br-феніл-C(O)	50% @ 1,0 мкМ

Вибрані сполуки даного винаходу оцінювали на здатність інгібувати індуковані мотиліном та еритроміцином скорочення гладких м'язів дванадцятипалої кишки кролів. Кролі були піддані голодуванню протягом 24 - 48 годин і потім еутаназі. Був зроблений вентральний серединний розтин приблизно на 7,5 см вище пупка і до мечоподібного відростка груднини, котрий огопив верхню перитонеальну порожнину. Перші 8 см дванадцятипалої кишки, починаючи від пілоричного клапана, були швидко вилучені і поміщені у розчин Кребса (Krebs), що містив NaCl (120 мМ), KCl (4,7 мМ), MgSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O (1,2 мМ), CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (2,4 мМ), KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (1 мМ), D-глюкозу (10 мМ) та NaHCO<sub>3</sub> (24 мМ). Порожнина була промита розчином Кребса, і надлишок тканини вилучений. Дана тканина була розрізана у поздовжньому напрямку, вивернута поздовжніми м'язами догори, і шар поздовжніх м'язів був відокремлений від кругового шару м'язової оболонки та порізаний на смужки розміром 3 x 30 мм. Попередньо зв'язану 4-0 шовкову лігатуру

з петлею накладали на середину смужки, і дану смужку складали над петлею таким чином, що її довжина дорівнювала половині первинної довжини. Дані тканини розміщували у 10 мл тканинній бані (Radnotti Glass Technology, Inc, Monrovia, CA), що містила розчин Кребса, насичений 95% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub> при 37°C. Тканини приєднували до датчика силового зміщення (типу FT03, Grass Instruments, Quincy, MA), і величину натягу у стані спокою повільно підвищували до 1 г. Дані тканини зрівнювали протягом 60 - 90 хвилин при 2 - 3 циклах промивання. Тканини зрівнювали при двох первинних скороченнях, індукованих концентрацією ацетилхоліну (1 x 10<sup>-4</sup> М), що давала максимальне скорочення (0,1 мМ), із найбільшим, що бралось як 100% максимальне скорочення даної тканини. Базисний рівень та рівень реакції виражали у грамах розвинутого натягу та як відсоток реакції на ацетилхолін. Випробувані сполуки розчиняли у диметилсульфоксиді (DMSO) (2 мМ/100% DMSO) та наносили на вказані смужки за 5 - 10

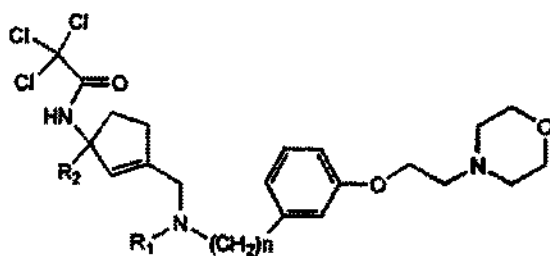
хвилин перед додаванням мотиліну свині. Після додавання протягом приблизно 5 хвилин проводили неперервний контроль натягу і фіксували мак-

симальний натяг. Відсоток скорочення вимірювали при чотирьох зростаючих концентраціях та при визначених відповідних величинах  $IC_{50}$ .



Таблиця А

RWJ/Спол.	$R_1$	n	$R_2$	$R_6$	$IC_{50}/\%$ Інгібування
8	фенілNH-C(O)	0	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл	H	280 нМ**
9	фенілNH-C(O)	0	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл	H	890 нМ***
50	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	0	3-OH	H	98% @ 20 мкМ
51	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	0	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	H	74% @ 5 мкМ
52	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	0	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> піперидин-1-іл	H	70% @ 10 мкМ
53	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	0	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл	H	3,93 мМ
54	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	0	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> піперидин-1-іл	H	24% @ 5 мкМ
55	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	0	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> піролідин-1-іл	H	43% @ 2 мкМ
56	H	0	4-S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	H	24% @ 2 мкМ
57	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -морфолін-1-іл	1	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл	H	1,06
58	H	0	4-S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	H	44% @ 2,0 мкМ
10	фенілC(O)	0	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл	H	393 нМ
59	4-F-феніл-C(O)	0	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл	H	54% @ 3,0 мкМ
60	4-CH <sub>3</sub> O-феніл-C(O)	0	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл	H	49% @ 10 мкМ
7	фенілNH-C(O)	0	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл	H	287 нМ
61	4-Br-фенілC(O)	0	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл	H	63% @ 1,0 мкМ
62	3,4-ді-F <sub>2</sub> -фенілC(O)	0	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл	H	65% @ 1,0 мкМ
63	3-F-феніл-NHC(O)	0	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолін-1-іл	H	63,8% @ 1,0 мкМ



Таблиця В

Спол.	$R_1$	n	$R_2$	$IC_{50}/\%$ Інгібування
65	4-F-феніл-C(O)	0	4-MeO-бензил	72% @ 1,0 мкМ
66	феніл-C(O)	0	4-MeO-бензил	58% @ 1,0 мкМ
67	феніл-NHC(O)	0	4-F-бензил	25,7% @ 1,0 мкМ
68	феніл-NHC(O)	0	3-Cl-бензил	51% @ 1,0 мкМ

Хоча дані заявлені сполуки корисні як модулятори мотилінового рецептора, деякі сполуки є більш активними, ніж інші. Цим сполукам віддається

особлива перевага.

Сполуки, яким віддається особлива перевага, є такими, де

$R_1$  являє собою феніламінокарбоніл, фенілкарбоніл, замщений феніламінокарбоніл, замщений фенілкарбоніл та водень,

$R_2$  являє собою феніл  $C_{15}$  алкіл,

$R_3$  є воднем,

$R_4$  являє собою трифторометилацетил,

$R_5$  являє собою  $O(CH_2)_2$ -морфолін-1-іл,

$R_6$  є воднем,

$n$  дорівнює 0, 1

$m$  дорівнює 1

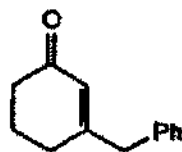
Для одержання фармацевтичних композицій даного винаходу одну або більше сполук, або їх солей, як активний інгредієнт, добре змішують з фармацевтичним носієм згідно зі звичайними методами приготування фармацевтичних композицій, де зазначений носій може мати широкий різновид форм у залежності від форми препарату, що бажана для застосування, наприклад, оральна або парентеральна. При приготуванні композицій у формі оральних доз може застосовуватись будь-яке фармацевтичне середовище. Так, для рідких оральних препаратів, таких, наприклад, як суспензії, еліксири та розчини прийнятні носії та добавки включають воду, гліколи, олії, спирти, ароматизатори, консерванти, барвники і таке інше, для твердих оральних препаратів, таких, наприклад, як порошки, капсули і таблетки прийнятні носії та добавки включають крохмалі, цукри, розріджувачі, гранулятори, мастила, зв'язуючі речовини, дезінтегратори і таке інше. Завдяки легкості уживання, таблетки та капсули є найбільш придатними оральними формами дозування, і в цьому випадку очевидним є застосування твердих фармацевтичних носіїв. При потребі таблетки можуть покриватись цукром або можуть мати ентеральне покриття, що роблять стандартними методами. Для парентеральних препаратів носій звичайно містить стерильну воду, проте, можуть включатись й інші інгредієнти, наприклад, такі, що полегшують розчинення або сприяють консервації. Можуть також виготовлятися суспензії для ін'єкцій, і в цьому випадку застосовують відповідні рідкі носії, суспендуючі агенти і таке інше. Фармацевтичні композиції даного винаходу містять, переважно, на одиничну дозу, наприклад, таблетку, капсулу, порошок, ін'єкцію, чайну ложку і таке інше, від приблизно 5 до приблизно 500мг активного інгредієнта, проте можуть застосовуватись й інші одиничні дози.

У терапевтичній практиці для лікування розладів шлунково-кишкової системи у ссавців сполуки даного винаходу можуть призначатись перорально у кількості від приблизно 0,5 до 100мг/кг 1 - 2 рази на день. Крім того, дані сполуки можуть призначатись у вигляді ін'єкцій при дозі 0,1 - 10мг/кг на добу. Визначення оптимальних доз для конкретної ситуації залежить від лікаря.

Наступні приклади включені для ілюстрації даного винаходу. Ці приклади не обмежують винаходу і призначені для ілюстрації, і пропонують також спосіб практичного застосування даного винаходу. Хоча є й інші можливості практичного застосування даного винаходу, вони, як вживається, входять у його обсяг.

Приклади

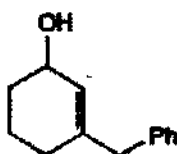
Приклад 1



Сполука 1

Розчин 3-етокси-2-циклогексен-1-ону (125г, 0,89 моль) в ефірі (500мл) додавали при кімнатній температурі до розчину 2М бензил магній хлориду (800мл) в атмосфері  $N_2$  і перемішували протягом 6 годин. Утворену в результаті суміш виливали у розчин 30%  $H_2SO_4$  та перемішували протягом 5 годин. Утворений в результаті органічний шар відокремлювали, і водний шар екстрагували кількома порціями ефіру. Комбінований органічний шар осушували ( $MgSO_4$ ) та концентрували під вакуумом з одержанням сполуки 1 (161г) у вигляді безбарвного масла. ЯМР ( $CDCl_3$ ) 3,45 (s, 2H, бензильні протони), 5,83 (bs, 1H, олефіновий протон), 7,22 (m, 5H, ароматичні протони).

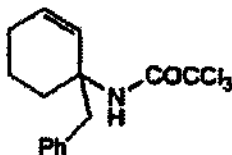
Приклад 2



Сполука 2

Розчин сполуки 1 (161г, 0,87 моль) в ефірі (700мл) повільно додавали до суспензії LAH (33г, 0,87 моль) та ефіру (100мл) при  $0^\circ C$  в атмосфері  $N_2$ . Утворену в результаті суміш перемішували на протязі ночі при кімнатній температурі та охолоджували до  $0^\circ C$ . Для гасіння надлишку LAH додавали насичений розчин  $K_2CO_3$ , дану суміш фільтрували через целп та промивали кількома порціями ефіру. Поєднані органічні шари осушували ( $MgSO_4$ ) та концентрували у вакуумі з одержанням сполуки 2 (150г) у вигляді безбарвного масла. ЯМР ( $CDCl_3$ ) 3,23 (s, 2H, бензильні протони), 4,20 (bs, 1H, CHOH), 5,52 (bs, 1H, олефіновий протон), 7,22 (m, 5H, ароматичні протони).

Приклад 3

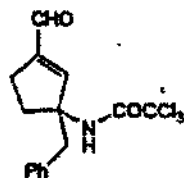


Сполука 3

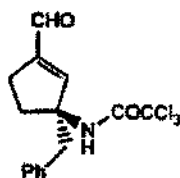
Розчин сполуки 2 (132г, 0,7 моль) в ефірі (500мл) додавали до суспензії промитого гексаном 60% NaH (27г, 0,7 моль) в ефірі (500мл) при  $0^\circ C$  в атмосфері  $N_2$  та перемішували протягом 1 години. Повільно додавали трихлороацетонітрил (115г, 0,8 моль), і утворену в результаті суміш підігрівали до кімнатної температури та перемішували на протязі ночі. Розчинник вилучали у вакуумі, додавали гексан (1л), і дану суміш охолоджували до  $0^\circ C$ . Додавали метанол (150мл), і одержану в результаті тверду речовину фільтрували через целп. Органічний розчинник вилучали у вакуумі з одержанням неочищеного проміжного продукту (215г). Даний

проміжний продукт розчиняли у ксилолі (1л) та нагрівали із оберненим холодильником протягом 3 годин в атмосфері  $N_2$ . Даний розчинник випучали у вакуумі, ефір (3л) та твердий осад відфільтровували з одержанням сполуки 3 (106г) у вигляді білих кристалів. Тпл = 105 - 06°C, ЯМР ( $CDCl_3$ ) 3,20 (Abq, J=8Гц, 2H), 5,92 (m, 2H, олефінові протони), 6,28 (bs, 1H, NH), 7,22 (m, 5H, ароматичні протони).

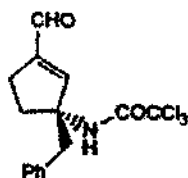
Приклад 4



Сполука 4



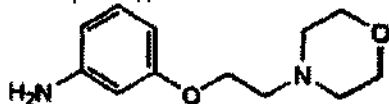
Сполука 4a



Сполука 4b

Розчин сполуки 3 (35г, ммоль) у метиленхлориді (500мл) обробляли озonom при -78°C, доки розчин не набував голубого кольору. Надлишок озону випучали потоком  $N_2$ , додавали диметилсульфід (5мл), і дану суміш підігрівали до кімнатної температури. Додавали  $TsOH \cdot H_2O$  (3,0г), і утворену в результаті суміш перемішували протягом 48 годин. Даний розчинник випучали у вакуумі, і залишок розчиняли у метиленхлориді та обробляли гексаном. Утворену в результаті суміш перемішували протягом 2 годин, і одержану тверду речовину відфільтровували. Дану тверду речовину промивали гексаном та висушували у вакуумній печі протягом ночі з одержанням сполуки 4 (21,8г) у вигляді рацемічної суміші. Тпл = 162°C. ЯМР ( $CDCl_3$ ) 3,20 (Abq, 23 J=8Гц, 2H), 6,85 (bs, 1H, NH), 7,05 (s, 1H, олефіновий протон), 7,22 (m, 5H, ароматичні протони), 9,92 (s, 1H, CHO). Сполука 4 була розділена на чисті енантіомери 4a та 4b з використанням хіральної колонки.

Приклад 5

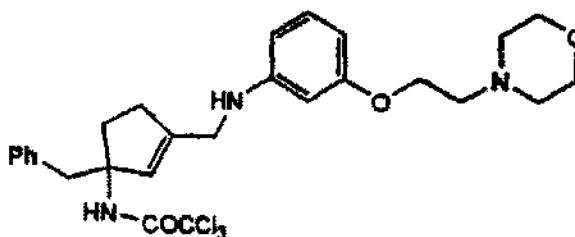


Сполука 5

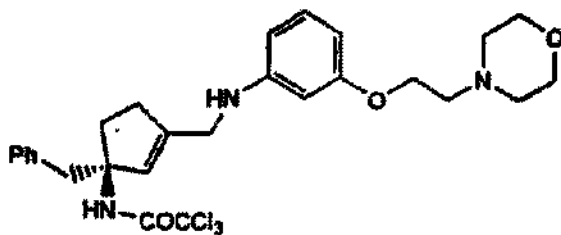
Суміш 3-гідроксианіліну (20,1г, 190 ммоль),  $K_2CO_3$  (38г) та EtOH (300мл) перемішували при 60°C протягом 6 годин у  $N_2$ . Дану суміш охолоджували до кімнатної температури, і додавали 2-хлороетилморфолін (16г, ммоль). Утворену в результаті суміш нагрівали із оберненим холодильником протягом 7 годин, охолоджували до кімнатної температури, фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали мето-

дом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням 3 MeOH/етил ацетату з одержанням сполуки 5 у вигляді коричневого масла (22,5г).

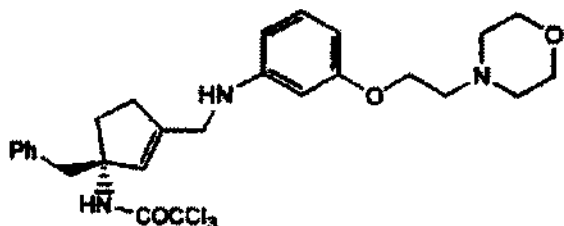
Приклад 6



Сполука 6



Сполука 6a



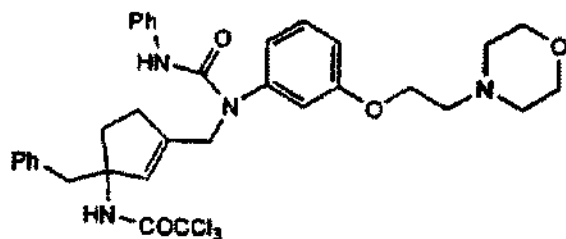
Сполука 6b

$NaCNBH_4$  (1,0г) додавали трьома порціями до розчину сполуки 4 (7,3г, 21,0 ммоль), сполуки 5 (6,2г, 279 ммоль), оцтової кислоти (5,5мл) у метанолі (300мл) при кімнатній температурі в атмосфері  $N_2$  та перемішували протягом 30 хвилин. Більшу частину метанолу випучали у вакуумі, і залишок розводили метиленхлоридом, промивали 1N NaOH та висушували. Даний розчинник випучали у вакуумі, і залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням етилацетат-гексан 9:1 з одержанням сполуки 6 (10,3г) у вигляді світло-коричневого масла. ЯМР ( $CDCl_3$ ) 3,20 (Abq, J=8Гц, 2H), 5,63 (s, 1H, олефіновий протон), 6,61 (bs, 1H, NH). Дану рацемічну суміш розділяли методом вискоєфективної рідинної хроматографії з використанням хіральної колонки (CHIRALCEL®OD™) та ізопропанолу і гексану (1:1) як елюенту на сполуки 6a та 6b. Оксалатна сіль рацемічної сполуки 6, Тпл = 90 - 92°C. МС ( $MH^+$  = 552).

Приклад 7

3-бензил-3-трихлороацетиламіно-1-(N-феніламінокарбоніл)-N-[(3-(2-морфоліноетокси)феніл)аміно]метилциклопентен





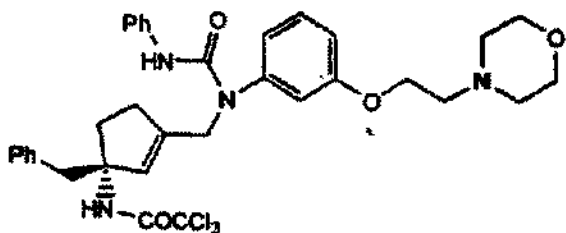
Сполука 7

До розчину сполуки 6 (10,1г) та триетиламіну (0,1мл) у метиленхлориді (300мл) додавали по краплях фенол ізоціанат (7,8г, ммоль) при кімнатній температурі в атмосфері  $N_2$ . Утворену в результаті суміш перемішували протягом 24 годин, і більша частина розчинника була вилучена у вакуумі. Маслянистий залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням етилацетат-гексану 95:5 як елюенту з одержанням масла (12,5г). ЯМР ( $CDCl_3$ ) 3,17 (Abq, J=8Гц, 2H), 3,73 (m, 4H,  $CH_2NCH_2$ ), 4,08 (t, 2H  $OCH_2$ -), 5,92 (m, 2H, олефінові протони), 6,28 (bs, 1H, NH), 7,22 (m, 5H, ароматичні протони).

Обробка даного масла 1N HCl в ефірі дає сполуку 7, титульну сполуку (12,2) у вигляді твердої речовини. Тпл = 70 - 73 (розклад). MS 657 ( $MH^+$ ).

Приклад 8

3-бензил-3-трихлороацетиламіно-1-(N-феніламінокарбоніл)-N-[(3-(2-морфоліноетокси)феніл)аміно]метилциклопентен

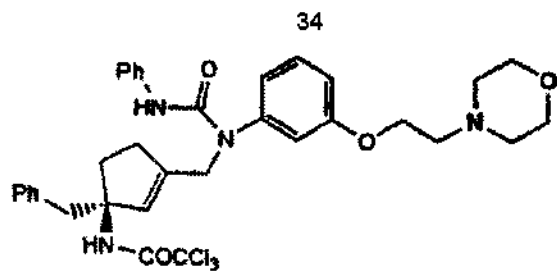


Сполука 8

До розчину сполуки 6b (15мг) та триетиламіну (1 крапля) у метиленхлориді (5мл) додавали по краплях фенол ізоціанат (16мг) при кімнатній температурі в атмосфері  $N_2$ . Утворену в результаті суміш перемішували протягом 24 годин, і більша частина розчинника була вилучена у вакуумі. Маслянистий залишок очищали методом препаративної тонкошарової хроматографії на силікагелі з використанням етилацетат-гексану 95:5 як елюенту з одержанням масла. Обробка даного масла щавлевою кислотою (або HCl) в ефірі дає сполуку 8, титульну сполуку (15мг) у вигляді твердої речовини. Тпл = 92 - 94°C. MS ( $MH^+$  = 671).

Приклад 9

3-бензил-3-трихлороацетиламіно-1-(N-феніламінокарбоніл)-N-[(3-(2-морфоліноетокси)феніл)аміно]метилциклопентен



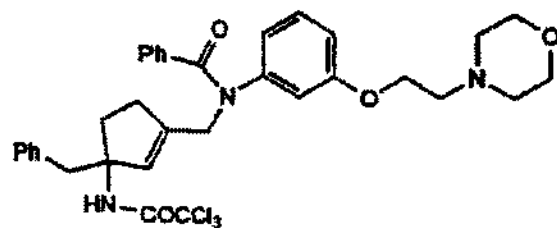
Сполука 9

До розчину сполуки 6a (14мг) та триетиламіну (1 крапля) у метиленхлориді (5мл) додавали по краплях фенол ізоціанат (14мг) при кімнатній температурі в атмосфері  $N_2$ . Утворену в результаті суміш перемішували протягом 24 годин, і більша частина розчинника була вилучена у вакуумі.

Маслянистий залишок очищали методом препаративної тонкошарової хроматографії на силікагелі з використанням етилацетат-гексану 95:5 як елюенту з одержанням масла. Обробка даного масла щавлевою кислотою в ефірі дає сполуку 9 (14мг) у вигляді твердої речовини.

Приклад 10

3-бензил-3-трихлороацетиламіно-1-(N-феніламінокарбоніл)-N-[(3-(2-морфоліноетокси)феніл)аміно]метилциклопентен

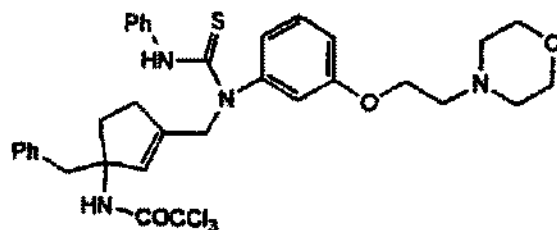


Сполука 10

Бензолхлорид (31мг) додавали до розчину сполуки 6 (55мг) та триетиламіну (0,3мл) у метиленхлориді (30мл) при кімнатній температурі в атмосфері  $N_2$  та перемішували протягом 2 годин. Більшу частину розчинника вилучали у вакуумі, і маслянистий залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням етилацетату як елюенту з одержанням світлокоричневого масла (53мг). Дане масло обробляли щавлевою кислотою в ефірі з одержанням титульної сполуки у вигляді білого порошку (47мг). Тпл = 79 - 81°C. MS ( $MH^+$  = 656).

Приклад 11

3-бензил-3-трихлороацетиламіно-1-(N-феніламіносультоніл)-N-[(3-(2-морфоліноетокси)феніл)аміно]метилциклопентен

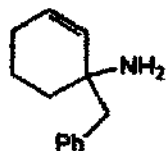


Сполука 11

Фенол ізоціанат (15мг) додавали по краплях до розчину сполуки 6 (30мг) та триетиламіну (1 крапля) у метиленхлориді (5мл) при кімнатній темпера-

турі в атмосфері  $N_2$  Утворену в результаті суміш перемішували протягом 24 годин, і більшу частину розчинника випучали у вакуумі Маслянистий залишок очищали методом препаративної тонкошарової хроматографії на силікагелі з використанням етилацетат-гексану 95/5 як елюенту з одержанням масла Обробка даного масла 1N HCl в ефірі дає сполуку 11, титольну сполуку (33мг), у вигляді твердої речовини Тпл = 105 - 108°C MS ( $MH^+$  = 687)

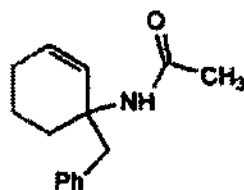
Приклад 11



### Сполука 11

Суміш сполуки 3 (3,5г), гідроксиду барію (4г) та EtOH (100мл) нагрівали із оберненим холодильником на протязі ночі Дану суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували та концентрували у вакуумі Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням 1% триетиламіні/етилацетату як елюенту з одержанням сполуки 11 у вигляді блідо-жовтого масла (1,1г) ЯМР  $2,72$  (Abq,  $J=8$ Гц, 2H, бензильні протони),  $5,54$  (bd,  $J=9$ Гц, 1H, олефіновий протон у положенні 2),  $5,63$  (dt, 1H, інший олефіновий протон),  $7,23$  (m, 5H, ароматичні протони)

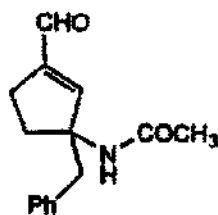
Приклад 12



### Сполука 12

Суміш сполуки 9 (має бути 11) (350мг), триетиламіну (200мг), оцтового ангдриду (200мг) та метиленхлориду (50мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері  $N_2$  протягом 3 годин Дану суміш розводили метиленхлоридом (50мл) і виливали у охолоджений до температури льоду 1N розчин NaOH (50мл) Органічний шар відокремлювали, осушували, і розчинник випучали у вакуумі з одержанням сполуки 12 (376мг) у вигляді блідо-жовтого масла ЯМР ( $CDCl_3$ )  $1,94$  (s, 3H, ацетил),  $3,10$  (Abq,  $J=8$ Гц, 2H),  $5,92$  (m, 2H, олефінові протони),  $6,28$  (bs, 1H, NH),  $7,22$  (m, 5H, ароматичні протони)

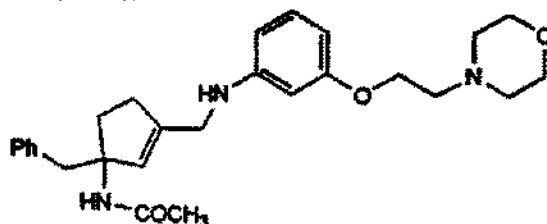
Приклад 13



### Сполука 13

Розчин сполуки 12 (376мг) у метиленхлориді (100мл) обробляли озоном при  $-78^\circ C$ , доки він не набував голубого кольору Надлишок озону випучали потоком  $N_2$ , додавали диметилсульфід (0,5г), і дану суміш підігрівали до кімнатної температури Додавали TsOH- $H_2O$  (100мг), і утворену в результаті суміш перемішували на протязі 4 днів Дану суміш виливали в охолоджений до температури льоду 1N розчин NaOH (50мл), і утворений в результаті органічний шар відокремлювали та очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням етилацетату та гексану (1/5) як елюенту з одержанням сполуки 13 (273мг) у вигляді масла ЯМР ( $CDCl_3$ )  $1,96$  (s, 3H, ацетил),  $3,20$  (Abq,  $J=8$ Гц, 2H),  $6,85$  (bs, 1H, NH),  $7,03$  (s, 1H, олефіновий протон),  $7,22$  (m, 5H, ароматичні протони),  $9,85$  (s, 1H, CHO)

Приклад 14



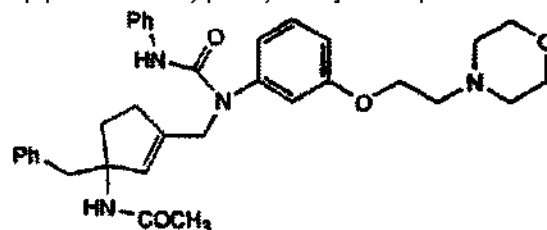
### Сполука 14

$NaCNBH_4$  (150мг) додавали трьома порціями до розчину сполуки 13 (273мг), сполуки 5 (297мг), оцтової кислоти (0,5мл) у метанолі (50мл) при кімнатній температурі в атмосфері  $N_2$  та перемішували протягом 30 хвилин Більшу частину метанолу випучали у вакуумі, і залишок розводили метиленхлоридом, промивали 1N NaOH та висушували Розчинник випучали у вакуумі, і залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням етилацетат

MeOH триетиламіну (100/1/0,5) з одержанням сполуки 14 (303мг) у вигляді світло-коричневого масла ЯМР  $1,88$  (s, 3H, ацетил),  $3,13$  (Abq,  $J=8$ Гц, 2H, бензильні протони),  $4,10$  (t,  $J=8$ Гц, 2H, феноксиметиленові протони),  $5,62$  (bs, 1H, олефіновий протон)

Приклад 15

3-бензил-3-ацетиламіно-1-(N-феніламінокарбоніл)-N-[(3-(2-морфолиноетоксифеніл)аміно)метил]циклопентен

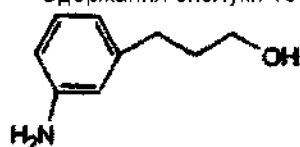


### Сполука 15

До розчину сполуки 14 (25мг) та триетиламіну (1 крапля) у метиленхлориді (5мл) додавали феніл ізоціанат (14мг) при кімнатній температурі в атмосфері  $N_2$  Утворену в результаті суміш перемішували протягом 24 годин, і більшу частину розчинника випучали у вакуумі Маслянистий залишок очищали методом препаративної тонкошарової

хроматографії на силікагелі з використанням етилацетат гексану 95:5 як елюенту з одержанням масла. Обробка даного масла щавлевою кислотою в ефірі дає сполуку 15, титуюльну сполуку (33мг), у вигляді твердої речовини. Тпл = 85 - 89 °C MS (M<sup>+</sup> = 569)

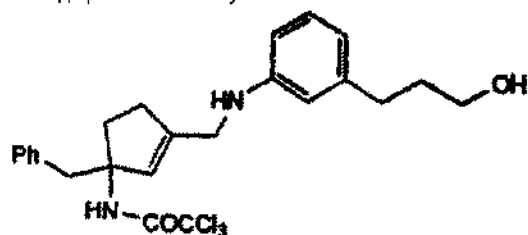
Приклад 16  
Одержання сполуки 16



## Сполука 16

Розчин 1N  $\text{BH}_3/\text{THF}$  (20мл) додавали до розчину 3-(3-амінофеніл)пропіонової кислоти (1 г) у  $\text{THF}$  (15мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфері  $\text{N}_2$ . Після додавання дану суміш підігрівали до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Обережно додавали 2N  $\text{NaOH}$ , утворену в результаті суміш перемішували протягом 4 годин, і більшу частину розчинника вилучали у вакуумі. Залишок екстрагували метиленхлоридом (200мл), і органічний шар висушували та концентрували у вакуумі з одержанням сполуку 16 у вигляді світло-жовтого масла (1,1г).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 3,71 (t, J=6Гц, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 6,72-7,13 (m, 4H, ароматичні протони).

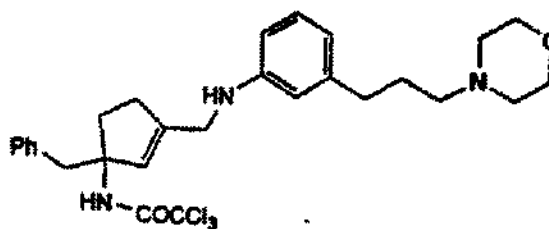
Приклад 17  
Одержання сполуки 17



## Спелука 17

NaCNBH<sub>4</sub> (30мг) додавали трьома порціями до розчину сполуки 4 (150мг), сполуки 18 (100мг) та оцтової кислоти (10 крапель) у метанолі (25мл) при кімнатній температурі в атмосфері N<sub>2</sub> та перемішували протягом 30 хвилин. Більшу частину метанолу вилучали у вакуумі, і залишок розводили метиленхлоридом, промивали 1N NaOH та висушували. Розчинник вилучали у вакуумі, і залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням етилацетат-гексану (1/1) з одержанням сполуки 15 (201мг) у вигляді блідо-жовтого масла. ЯМР(CDCl<sub>3</sub>) 3,16 (Abq, J=8Гц, 2H, бензильні протони), 3,72 (t, J=6Гц, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3,82 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N), 5,62 (s, 1H, олефіновий протон), 6,50-7,25 (m, 9H, ароматичні протони).

### Приклад 18



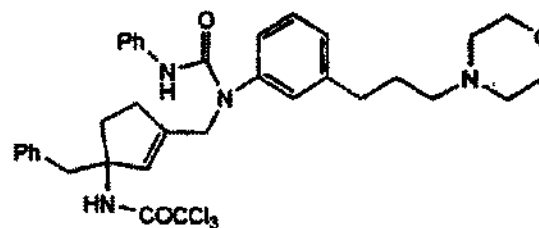
### Сполука 18

Мезил хлорид (46мг) додавали до розчину сполуки 17 (2,01мг) та триетиламіну (0,2мл) у метиленхлориді (50мл) при -5°C в атмосфері N<sub>2</sub>. Дану суміш перемішували протягом 5 хвилин, і потім додавали MeOH (2 краплі), і утворену в результаті суміш підігрівали до кімнатної температури та виливали у 1N NaOH (10мл). Органічний шар відокремлювали, висушували, і розчинник випучали у вакуумі з одержанням густого коричневого масла. Дане масло розчиняли у THF (10мл) та морфоліні (50мг), і утворену в результаті суміш нагрівали із оберненим холодильником протягом 16 годин.

Дану суміш охолоджували до кімнатної температури, і розчинник виплучали у вакуумі. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням етилацетат триетиламіну (100/0,5) з одержанням сполуки 18 (85mg) у вигляді блідо-жовтого масла ЯМР ( $CDCl_3$ ) 3,18 (Abq, J=8Гц, 2H, бензильні протони), 3,82 (s, 2H,  $CH_2N$ ), 5,62 (s, 1H, олефіновий протон), 6,50-7,25 (m, 9H, ароматичні протони)

### Приклад 19

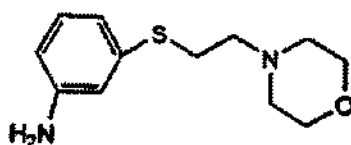
3-бензил-3-трихлороацетиламіно-1-(N-феніламінокарбоніл)-N-[(3-(3-морфолінопропіл)феніл)аміно]метилциклопентен



### Сполука 19

До розчину сполуки 18 (32мг) та триетиламіну (1 крапля) у метиленхлориді (5мл) додавали по краплях фенол ізоціанат (25мг) при кімнатній температурі в атмосфері  $N_2$ . Утворену в результаті суміш перемішували протягом 24 годин, і більшу частину розчинника випували у вакуумі. Маслянистий залишок очищали методом препаративної тонкошарової хроматографії на силікагелі з використанням етилацетат-гексану 95:5 як елюенту з одержанням масла (41мг). Обробка даного масла щавлевою кислотою в ефірі дає сполуку 19, титульну сполуку (40мг), у вигляді твердої речовини.  $T_{пл} = 85 - 88^{\circ}C$   $MS (MH^+ = 669)$

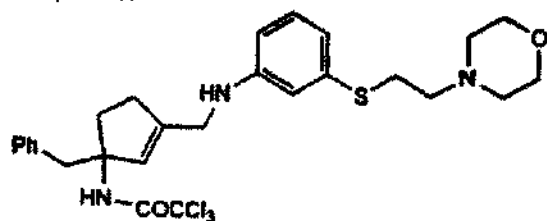
### Приклад 20



## Сполукса 20

Суміш 3-амінофенолу (1,25г, 10,0 ммоль), 2-хлороетилморфоліну (2,3г, 12,0 ммоль) та  $K_2CO_3$  (1,8г) у THF (150мл) нагрівали із оберненим холодильником протягом 8 годин. Утворену в результаті суміш фільтрували та розподіляли між  $H_2O$  та етилацетатом. Водний шар промивали кількома порціями етилацетату, і об'єднані органічні екстракти осушували  $Na_2SO_4$  та концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням 10% MeOH/етилацетату як елюенту з одержанням сполуки 20 у вигляді масла (600mg) ЯМР ( $CDCl_3$ ) 2,60 (t, J=8Гц, 2H,  $CH_2N$ ), 3,02 (t, J=6Гц, 2H,  $CH_2S$ ), 6,44-7,06 (m, 4H, ароматичні протони)

### Приклад 21

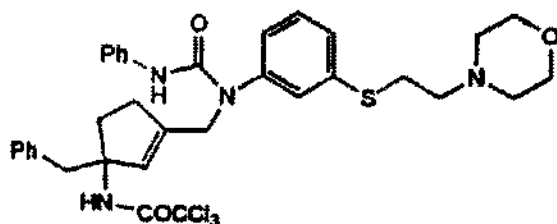


## Сполука 21

NaCNBH<sub>4</sub> (300мг) додавали трьома порціями до розчину сполуки 4 (800мг, сполуки 20 (600мг) та оцтової кислоти (2,0мл) у метанолі (100мл) при кімнатній температурі в атмосфері N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин, більшу частину метанолу вилучали у вакуумі. Залишок розводили метиленхлоридом, промивали 1N NaOH та висушували. Розчинник вилучали у вакуумі, і залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням етилацетат/MeOH триетиламіну (100/20/1) з одержанням сполуки 21 (735мг) у вигляді блідо-жовтого масла ЯМР(CDCl<sub>3</sub>) 3,18 (Abq, J=8Гц, 2H, бензильні протони), 3,82 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N), 5,62 (s, 1H, олефіновий протон), 6,50-7,25 (m, 9H, ароматичні протони) MS (MH<sup>+</sup> = 568)

### Приклад 22

3-бензил-3-трихлороацетиламіно-1-(N-  
феніламінокарбоніл)-N-[(3-(2-  
морфоліноетил)феніл)тіо]метилциклопентен



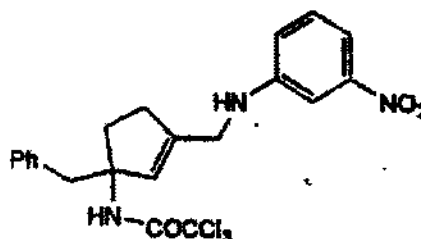
### Сполука 22

До розчину сполуки 18 (53мг) та триетиламіну (1 крапля) у метиленхлориді (30мл) додавали по

краплях фенол ізоціанат (38мг) при кімнатній температурі в атмосфері  $N_2$  Утворену в результаті суміш перемішували протягом 24 годин, і більшу частину розчинника виплучали у вакуумі. Маслянистий залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням етилацетат триетиламіну (100 0,2) як елюенту з одержання масла (55мг) Обробка даного масла щавлевою кислотою в ефірі дає сполуку 19, титульну сполуку (57мг), у вигляді білої твердої речовини  $T_{пл} = 88 - 92^{\circ}C$   $MS(MH^+) = 687$

### Приклад 23

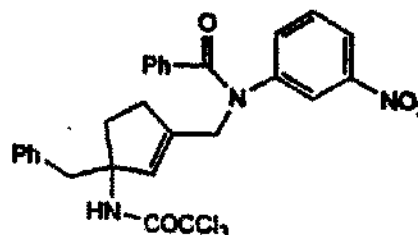
### Example 23



### Сполука 23

NaCNBH<sub>4</sub> (589мг) додавали трьома порціями до розчину сполуки 4 (2,0г), 3-нітроаніліну (1,59г, 11,5 ммоль) та оцтової кислоти (2мл) у метанолі (100мл) при кімнатній температурі в атмосфері N<sub>2</sub> та перемішували протягом ночі. Більшу частину метанолу вилучали у вакуумі, і залишок розводили метиленхлоридом, промивали 1N NaOH та висушували. Розчинник вилучали у вакуумі, і залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням етилацетат-гексану 1:1 з одержанням сполуки 23 (2,0г) у вигляді блідо-жовтого масла ЯМР(CDCl<sub>3</sub>) 3,18 (Abq, J=8Гц, 2H, бензильні протони), 3,85 (d, J=6Гц, 2H, CH<sub>2</sub>N), 5,62 (s, 1H, олефіновий протон), 8,80-7,44 (m, 9H, ароматичні протони)

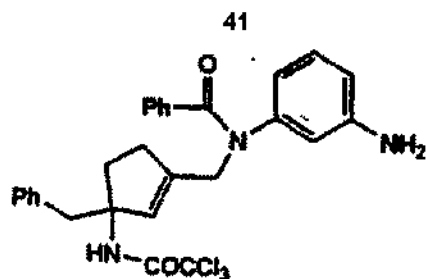
### Приклад 24



## Сполука 24

Бензоїлхлорид (125мг, 0,89 ммоль) додавали до розчину сполуки 23 (350мг, 0,748 ммоль) та триетиламіну (1,3мг) у метиленхлориді (30мл) при кімнатній температурі в атмосфері  $N_2$ , і дану суміш перемішували протягом 2 годин. Більшу частину розчинника вилучали у вакуумі, і маслянистий залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням етилацетат-гексану (1/4) як елюенту з одержанням сполуки 24 у вигляді світло-коричневого масла (350мг) ЯМР ( $CDCl_3$ ), 3,18 (Abq, J=8Гц, 2H, бензильні протони), 4,65 (d, J=8Гц, 2H,  $CH_2N$ ), 5,62 (s, 1H, олефіновий протон), 6,08-8,01 (m, 14H, ароматичні протони)

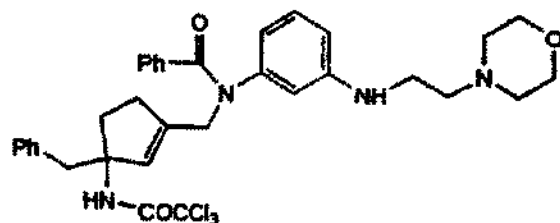
### Приклад 25



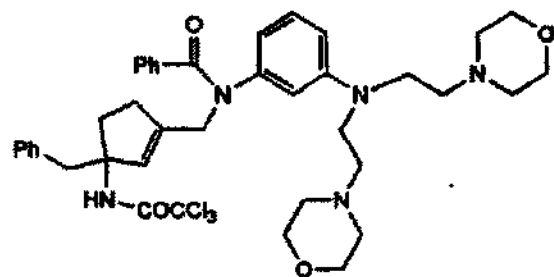
**Сполука 25**

Суміш сполуки 24 (350мг, 0,61 ммоль), 10% Pd/C (5мг) та оцтової кислоти (2 краплі) у EtOH (20мл) піддавали підруванню при 50 фунт/кв дюйм при кімнатній температурі протягом 8 годин. Утворену в результаті суміш фільтрували через целіт та концентрували у вакуумі. Залишок обробляли метиленхлоридом (300мл), промивали водою, осушували, і розчинник вилучали у вакуумі. Даний залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням етилацетату як елюенту з одержанням сполуки 25 (200мг) у вигляді масла. ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) 3,18 (Abq, J=8Гц, 2H, бензильні протони), 4,58 (d, J=8Гц, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 5,62 (s, 1H, олефіновий протон), 6,28 - 7,41 (m, 14H, ароматичні протони).

Приклад 26



**Сполука 23a**



**Сполука 23b**

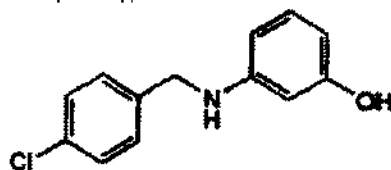
Розчин сполуки 25 (160мг, 0,3 ммоль), хлороетилморфоліну (82мг, 0,44 ммоль) та DBU (101мг) у 2-пропанолі (25мл) нагрівали із оберненим холодильником протягом 2 днів. Розчинник вилучали у вакуумі, і залишок обробляли 0,5N NaOH (100мл) та екстрагували кількома порціями етилацетату. Органічний шар осушували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі. Біс-алкіловану сполуку (84мг) елюювали етилацетат. MeOH 95:5. Дану сполуку обробляли щавлевою кислотою та ефіром з одержанням сполуки 23a (70мг) у вигляді твердої речовини. Т пл = 86 - 92°C MS ( $\text{MH}^+$  = 655).

Продовжували елюювання метиленхлорид MeOH триетиламіном 85:10:5 з одержанням моноалкілизованого продукту 23b, котрий був переведений в оксалатну сіль щавлевою кислотою та

58563

42

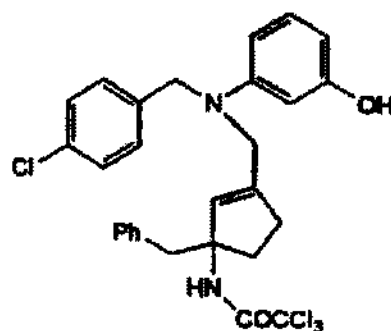
ефіром (40мг) Т пл = 88 - 96°C MS ( $\text{MH}^+$  = 768)  
Приклад 27



**Сполука 27**

NaCNBH<sub>4</sub> (146мг) додавали трьома порціями до розчину 4-хлоробензальдегду (308мг, 2,2 ммоль), 3-амінофенолу (200мг, 1,83 ммоль) та оцтової кислоти (1,0мл) у метанолі (100мл) при кімнатній температурі в атмосфері N<sub>2</sub> та перемішували протягом 30 хвилин. Більшу частину метанолу вилучали у вакуумі, і залишок розводили метиленхлоридом, промивали 1N NaOH та осушували. Розчинник вилучали у вакуумі, і залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням етилацетату з одержанням сполуки 27 (230мг) у вигляді блідо-жовтого масла. ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) 4,26 (s, 2H, бензильні протони), 6,10-7,24 (m, 8H, ароматичні протони) MS ( $\text{MH}^+$  = 234).

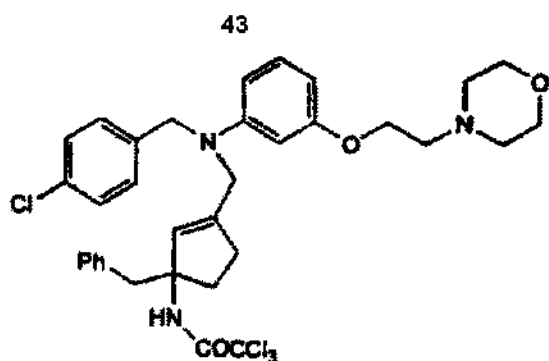
Приклад 28



**Сполука 28**

NaCNBH<sub>4</sub> (80мг) додавали трьома порціями до розчину сполуки 4 (259мг), сполуки 27 (230мг) та оцтової кислоти (1,0мл) у метанолі (50мл) при кімнатній температурі в атмосфері N<sub>2</sub> та перемішували протягом 16 годин. Більшу частину метанолу вилучали у вакуумі, і залишок розводили метиленхлоридом, промивали 1N NaOH та осушували. Розчинник вилучали у вакуумі, і залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням сполуки 28 (100мг) у вигляді масла. ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) 3,18 (Abq, J=8Гц, 2H, бензильні протони), 4,00 (d, J=8Гц, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4,42 (s, 2H, 4-хлоробензильні протони), 5,42 (s, 1H, олефіновий протон), 6,21-7,25 (m, 13H, ароматичні протони).

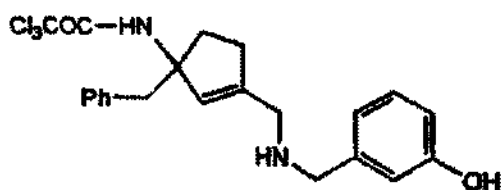
Приклад 29



Сполука 29

Розчин сполуки 28 (100мг, 0,18 ммоль), хлороетилморфоліну (100мг, 0,6 ммоль) та DBU (115мг) у 2-пропанолі (50мл) нагрівали із оберненим холодильником протягом 2 днів. Розчинник вилучали у вакуумі, і залишок обробляли 0,5N NaOH (100мл) та екстрагували кількома порціями етилацетату. Органічний шар осушували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням етилацетат-гексану (1:1) з одержанням масла (95мг). Обробка даного масла щавлевою кислотою та ефіром дає сполуку 29, титульну сполуку у вигляді твердої речовини. Тпл = 134 - 136°C MS (MH<sup>+</sup> = 676).

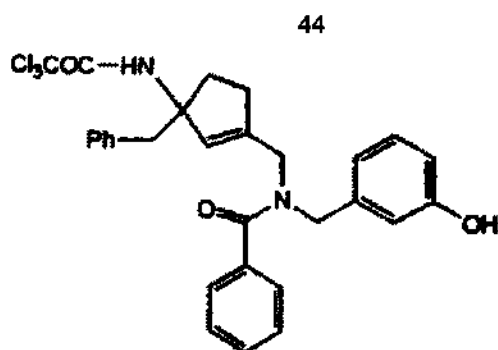
Приклад 30



Сполука 30

NaCNBH<sub>4</sub> (35,3мг) додавали трьома порціями до розчину сполуки 4 (150мг, 0,43 ммоль), 3-гідроксибензиламіну (104,8мг, 0,87 ммоль) та оцтової кислоти (1,0мл) у метанолі (50мл) при кімнатній температурі в атмосфері N<sub>2</sub> та перемішували протягом 16 годин. Більшу частину метанолу вилучали у вакуумі, і залишок розводили метиленхлоридом, промивали 1N NaOH та осушували. Розчинник вилучали у вакуумі, і залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням сполуки 30 (160 мг) у вигляді масла. ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 3,18 (Abq, J=8Гц, 2H, бензильні протони), 3,38 (s, 2H, 3-гідроксибензильні протони), 3,72 (d, J=8Гц, 2H, CH<sub>2</sub>N), 5,62 (s, 1H, олефіновий протон), 6,68-7,25 (m, 9H, ароматичні протони).

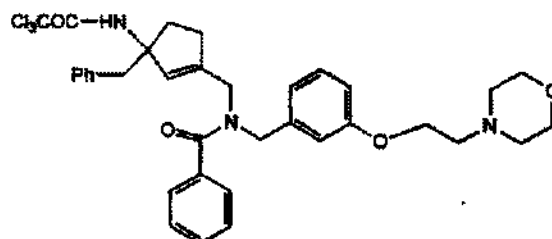
Приклад 31



Сполука 31

Бензоілхлорид (69мг, 0,5 ммоль) додавали до розчину сполуки 30 (150мг, 0,33 ммоль) та триетиламіну (1,0мл) у метиленхлориді (20мл) при кімнатній температурі в атмосфері N<sub>2</sub> і перемішували протягом 16 годин. Більшу частину розчинника вилучали у вакуумі, і маслянистий залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням етилацетат-гексану 1:4 як елюенту з одержанням сполуки 31 у вигляді світло-коричневого масла (220мг). ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 3,18 (Abq, J=8Гц, 2H, бензильні протони), 5,59 та 5,62 (обидва s, 1H сумарний, олефіновий протон, два ротамери ?), 6,60-8,15 (m, 14H, ароматичні протони).

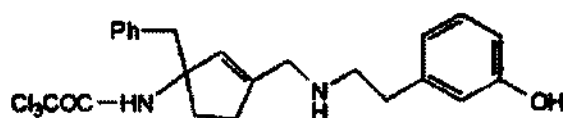
Приклад 32



Сполука 32

Розчин сполуки 31 (220мг, 0,4 ммоль), хлороетилморфоліну (280мг, 1,4 ммоль) та DBU (120мг) у 2-пропанолі (100мл) нагрівали із оберненим холодильником протягом 16 годин. Розчинник вилучали у вакуумі, і залишок обробляли 0,5N NaOH (100мл) та екстрагували кількома порціями етилацетату. Органічний шар випарювали до сухого стану у вакуумі. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням етилацетат-MeOH (9:1) з одержанням масла (95мг). Обробка даного масла щавлевою кислотою та ефіром дає сполуку 32, титульну сполуку у вигляді твердої речовини. Тпл = 90 - 95°C MS (MH<sup>+</sup> = 670).

Приклад 33

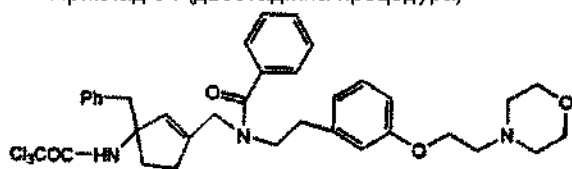


Сполука 33

Бензоілхлорид (280мг) додавали до розчину сполуки 24 (300мг) та триетиламіну (2,0мл) у метиленхлориді (30мл) при кімнатній температурі в атмосфері N<sub>2</sub> і перемішували протягом 2 годин.

Більшу частину розчинника вилучали у вакуумі, і маслянистий залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням етилацетат-гексану 1:4 як елюенту з одержанням сполуки 33 у вигляді світло-коричневого масла (265мг) ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) 3,18 (Abq,  $J=8\text{Гц}$ , 2H, бензильні протони), 3,30 (s, 2H, алільні метиленові протони), 5,61 (s, 1H сумарний, олефіновий протон), 6,60-7,23 (m, 9H, ароматичні протони) MS ( $\text{MH}^+$  = 467)

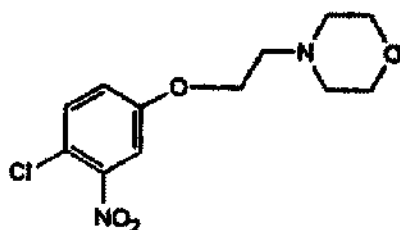
Приклад 34 (двостадійна процедура)



Сполука 34

Розчин сполуки 33 (265мг, 0,46 ммоль), хлороетилморфоліну (173мг, 0,8 ммоль) та DBU (107мг) у 2-пропанолі (50мл) нагрівали із оберненим холодильником протягом 16 годин. Розчинник вилучали у вакуумі, і залишок обробляли 0,5N NaOH (100мл) та екстрагували кількома порціями етилацетату. Органічний шар випарювали до сухого стану у вакуумі. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням етилацетат-MeOH (95:5) з одержанням масла (165мг). Обробка даного масла щавлевою кислотою та ефіром дає сполуку 34, титульну сполуку у вигляді твердої речовини. Тпл = 126 - 128°C MS ( $\text{MH}^+$  = 684)

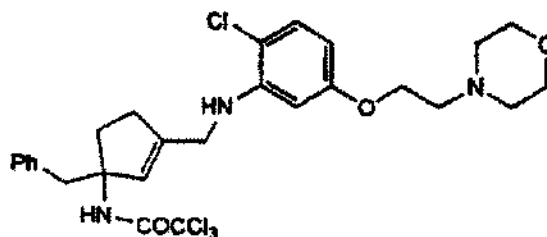
Приклад 35



Сполука 35

Розчин 4-хлоро-3-нітрофенолу (2,0г, 11,53 ммоль), хлороетилморфоліну (2,57г, 13,8 ммоль) та  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5,0г) у 2-пропанолі (200мл) нагрівали із оберненим холодильником протягом 16 годин. Розчинник вилучали у вакуумі, і залишок обробляли 0,5N NaOH (100мл) та екстрагували кількома порціями етилацетату. Органічний шар осушували та концентрували у вакуумі з одержанням сполуки 35 у вигляді масла. ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) 4,18 (t,  $J=6\text{Гц}$ , 2H, феноксиметиленові протони), 7,09-7,44 (m, 3H, ароматичні протони)

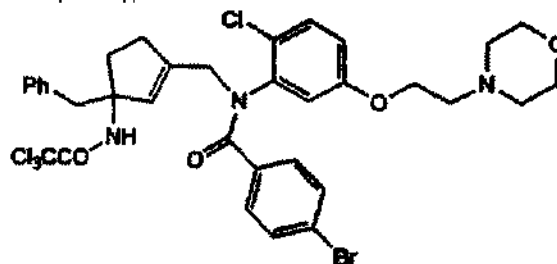
Приклад 36



Сполука 37

$\text{NaCNBH}_4$  (53мг) додавали трьома порціями при кімнатній температурі в атмосфері  $\text{N}_2$  до розчину сполуки 4 (243мг, 0,7 ммоль), сполуки 36 (200мг, 0,78 ммоль) та оцтової кислоти (2,0мл) у метанолі (75мл). Дану суміш перемішували протягом 16 годин, і більшу частину метанолу вилучали у вакуумі. Залишок розводили метиленхлоридом, промивали 1N NaOH та осушували. Розчинник вилучали у вакуумі, і залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням етилацетат-MeOH (95:5) як елюенту з одержанням сполуки 37 (250мг) у вигляді масла. ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) 3,18 (Abq,  $J=8\text{Гц}$ , 2H, бензильні протони), 4,08 (t,  $J=6\text{Гц}$ , 2H, феноксиметиленові протони), 5,62 (s, 1H, олефіновий протон), 6,22-7,30 (m, 8H, ароматичні протони)

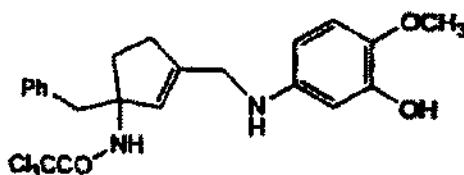
Приклад 38



Сполука 38

4-бромобензоїлхлорид (25мг) додавали до розчину сполуки 37 (45мг) та триетиламіну (1,0мл) у метиленхлориді (25мл) при кімнатній температурі в атмосфері  $\text{N}_2$ . Дану реакційну суміш перемішували протягом 16 годин, і більшу частину розчинника вилучали у вакуумі. Маслянистий залишок очищали методом препаративної тонкошарової хроматографії з використанням етилацетату як елюенту з одержанням масла (25мг). Обробка даного масла щавлевою кислотою в ефірі дає сполуку 38 (20мг) MS ( $\text{MH}^+$  = 768)

Приклад 39

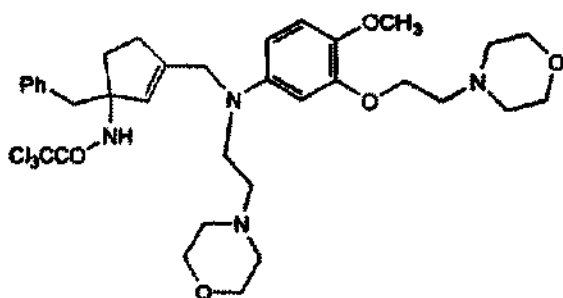


Сполука 39

$\text{NaCNBH}_4$  (204мг) додавали трьома порціями при кімнатній температурі в атмосфері  $\text{N}_2$  до розчину сполуки 4 (1,04г, 3,0 ммоль), 3-гідрокси-4-метоксианіліну (835мг, 6,1 ммоль) та оцтової кислоти (2,0мл) у метанолі (100мл). Дану реакційну суміш перемішували протягом 6 годин, і більшу

частину метанолу вилучали у вакуумі. Залишок розводили метиленхлоридом, промивали 1N NaOH та осушували. Розчинник вилучали у вакуумі, і залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням етилацетат-гексану (1:1) як елюенту з одержанням сполуки 39 (1,2г) у вигляді масла. ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) 3,18 (Abq,  $J=8\text{Гц}$ , 2H, бензильні протони), 4,79 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 5,62 (s, 1H, олефіновий протон), 6,12-7,32 (m, 8H, ароматичні протони).

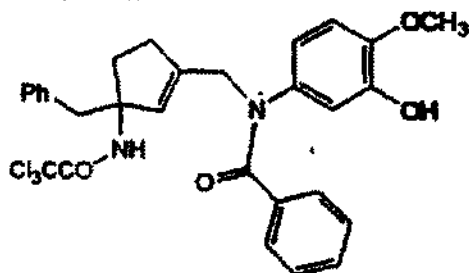
Приклад 40



Сполука 40

Розчин сполуки 39 (500мг, 1,08 ммоль), хлороетилморфоліну (394мг, 2,12 ммоль) та DBU (490мг) у 2-пропанолі (100мл) нагрівали із оберненим холодильником протягом 16 годин. Розчинник вилучали у вакуумі, і залишок обробляли 0,5N NaOH (100мл) та екстрагували кількома порціями етилацетату. Органічний шар випарювали до сухого стану у вакуумі. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням етилацетат-MeOH триетиламіну (85:10:5) з одержанням масла. Обробка даного масла щавлевою кислотою та ефіром дає сполуку 40, титульну сполуку у вигляді твердої речовини. Тпл = 92 - 95°C. MS ( $\text{MH}^+$ ) = 695.

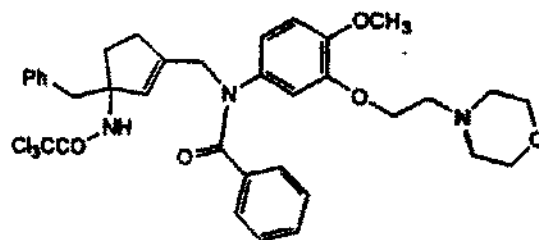
Приклад 41



Сполука 41

Бензоілхлорид (43мг, 0,3 ммоль) додавали до розчину сполуки 40 (120мг, 0,26 ммоль) та триетиламіну (1,0мл) у метиленхлориді (50мл) при кімнатній температурі в атмосфері  $\text{N}_2$ . Дану суміш перемішували протягом 6 годин, виливали у 1N NaOH та екстрагували метиленхлоридом. Органічні екстракти поєднували, осушували та концентрували у вакуумі. Маслянистий залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням етилацетат-гексану (1:1) як елюенту з одержанням сполуки 41 у вигляді масла (100мг). ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) 3,18 (Abq,  $J=8\text{Гц}$ , 2H, бензильні протони), 3,81 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4,60 (d,  $J=8\text{Гц}$ ,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 5,62 (s, 1H, олефіновий протон), 6,60-7,38 (m, 13H, ароматичні протони).

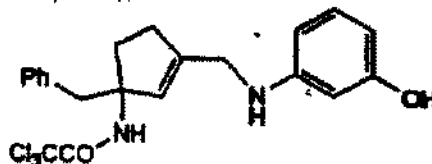
Приклад 42



Сполука 41

Розчин сполуки 41 (100мг, 0,17 ммоль), хлороетилморфоліну (64,7мг, 35 ммоль) та DBU (300мг) у 2-пропанолі (50мл) нагрівали із оберненим холодильником протягом 16 годин. Розчинник вилучали у вакуумі, і залишок обробляли 0,5N NaOH (100мл) та екстрагували кількома порціями етилацетату. Органічний шар випарювали до сухого стану у вакуумі. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням етилацетат-MeOH (9:1) з одержанням масла. Обробка даного масла щавлевою кислотою та ефіром дає сполуку 42, титульну сполуку у вигляді твердої речовини. Тпл = 85 - 91°C. MS ( $\text{MH}^+$ ) = 686.

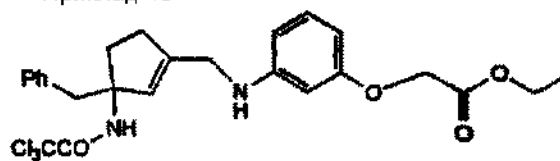
Приклад 42



Сполука 42

$\text{NaCNBH}_4$  (250мг) додавали трьома порціями при кімнатній температурі в атмосфері  $\text{N}_2$  до розчину сполуки 4 (510мг, 1,6 ммоль), 3-амінофенолу (515мг, 4,9 ммоль) та оцтової кислоти (1,0мл) у метанолі (200мл). Дану реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин, і більшу частину метанолу вилучали у вакуумі. Залишок розводили метиленхлоридом, промивали 1N NaOH, осушували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням етилацетат-гексану (1:2) як елюенту з одержанням сполуки 42 (385мг) у вигляді блідо-жовтого масла. ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) 3,18 (Abq,  $J=8\text{Гц}$ , 2H, бензильні протони), 3,80 (Abq,  $J=8\text{Гц}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 5,62 (s, 1H, олефіновий протон), 6,21-7,25 (m, 9H, ароматичні протони).

Приклад 43



Сполука 43

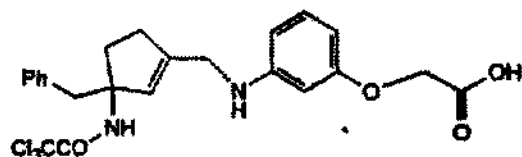
Суміш сполуки 42 (251мг),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,1г), етилбромоацетату (200мг) у THF (70мл) нагрівали до 50°C протягом 8 годин. Утворену в результаті суміш фільтрували через целіт та концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням етилацетат-гексану (1:3) з одержанням сполуки 43 у



49

вигляді блідо-жовтого масла (263мг) Обробка даного масла концентрованою HCl та MeOH дає сполуку 43 у вигляді білої піни (89мг) Тпл = 64 - 66°C MS (MH<sup>+</sup> = 525)

Приклад 45



**Сполука 45**

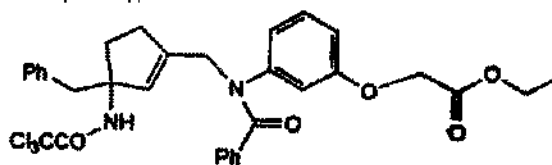
Розчин сполуки 43а (59мг), 1N NaOH (1мл) у MeOH (5мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері N<sub>2</sub> протягом 3 годин. Більшу частину MeOH вилучали у вакуумі, і залишок розводили H<sub>2</sub>O (10мл). Дану суміш підкислювали до pH 4 з використанням 0,1N HCl, та екстрагували метипенхлоридом. Об'єднані органічні екстракти осушували та концентрували у вакуумі з одержанням сполуки 45, титольної сполуки у вигляді світло-коричневого порошку (35мг) Тпл = 70 - 73°C

58563

50

MS (MH<sup>+</sup> = 497)

Приклад 46



**Сполука 46**

Бензоілхлорид (31мг) додавали до розчину сполуки 43а (45мг) та триетиламіну (0,1мл) у метипенхлориді (30мл) при кімнатній температурі в атмосфері N<sub>2</sub> і перемішували протягом 5 годин. Утворену в результаті суміш виливали у 1N NaOH та екстрагували метипенхлоридом. Об'єднані органічні екстракти поєднували, осушували та концентрували у вакуумі. Більшу частину розчинника вилучали у вакуумі, і маслянистий залишок очищали з використанням етилацетат-гексану (3/5) як елюенту з одержанням сполуки 46 у вигляді блідо-жовтого масла (100мг) MS (MH<sup>+</sup> = 629)