



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **77405** (13) **C2**
(51) **МПК**

A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
C07D 261/20 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

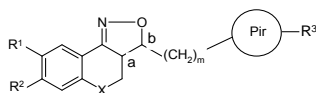
ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ІЗОКСАЗОЛІНУ ЯК АНТИДЕПРЕСАНТИ

1

2

(21) 2003065928
(22) 13.02.2002
(24) 15.12.2006
(86) PCT/EP02/01567, 13.02.2002
(31) 01200611.0
(32) 21.02.2001
(33) EP
(31) 01201264.7
(32) 05.04.2001
(33) EP
(46) 15.12.2006, Бюл. № 12, 2006 р.
(72) Андрес-Жиль Хосе Ігнасіо, ES, Фернандес-Гедеа Франциско Хав'єр, ES, Альказар-Вака Мануель Хесус, ES, Сід-Нанес Хосе Марія, ES, Пастор-Фернандес Хоакін, ES, Мегенс Антоніус Адріанус, NL, Хейлен Годлів Ірма, BE, Ленглоіс Ксав'є Жан, FR, Бейкер Маргарета Хенріка, NL, Стеклер Томас Хорст, DE
(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., BE
(56) EP 0 361 577
EICHINGER K ET AL: "A CONVENIENT SYNTHESIS OF 3- AND 3,4-SUBSTITUTED 4,5-DIHYDROISOXAZOLE-5-ACETIC ACIDS" SYNTHETIC COMMUNICATIONS, MARCEL DEKKER, INC., BASEL, CH, vol. 27, no. 16, 1997, pages 2733-2742, XP 001006906
(57) 1. Сполука загальної формули (I)

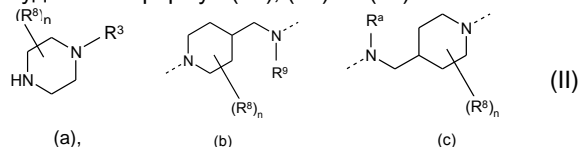


(I)

її фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти чи основи, її стереохімічно ізомерні форми та її N-оксидна форма, де:
X означає CH₂, N-R⁷, S чи O,
R⁷ вибирають з групи, що складається з гідрогену, алкілу, фенілу, фенілалкілу, алкілкарбонілу, алкілоксикарбонілу і моно- та діалкіламінокарбонілу, причому фенільна та алкільна групи є необов'язково заміщеними одним чи кількома атомами галоїду,
кожен з R¹ та R², незалежно один від одного, вибирають з групи, що складається з гідрогену, гідрокси, ціано, галоїду, OSO₂H, OSO₂CH₃, фенілу, фенілалкілу, алкілокси, алкілоксіалкілокси, алкілоксіалкілоксіалкілокси, тетрагідрофуранілокси, алкілкарбонілокси, алкілтіо, алкілоксіалкілкарбонілокси, піридинілкарбонілокси, алкілкарбонілоксіалкілокси, алкілоксикарбонілокси, алкенілокси, алкенілкарбонілокси і моно- та діалкіламіноалкілокси, причому алкільний та арильний радикали є необов'язково заміщеними одним чи кількома гідроксилами чи атомами галоїдів чи аміногрупами, або
R¹ та R² можуть разом утворювати бівалентний радикал -R¹-R²-, який вибирають з групи, що складається з -CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O-, -CH₂-O-CH₂- та -O-CH₂-CH₂-O-,
а та b є центрами асиметрії,
(CH₂)_m означає лінійний вуглеводневий ланцюг з m атомів карбону, де m є цілим числом в діапазоні від 1 до 4,

(13) **C2**(11) **77405**(19) **UA**

Pir означає необов'язково заміщений радикал будь-якої з формул (IIa), (IIb) чи (IIc)

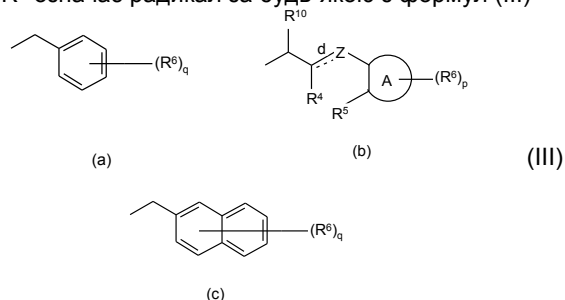


де:

кожен з R^8 , незалежно один від одного, вибирають з групи, що складається з гідрогену, гідрокси, аміно, нітро, ціано, галоїду та алкілу, n означає ціле число від 1 до 5,

R^9 вибирають з групи, що складається з гідрогену, алкілу та формілу, i

R^{10} означає радикал за будь-якою з формул (III)



де:

d означає простий зв'язок, а Z означає бівалентний радикал, вибраний з групи, що складається з $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-CH(OH)-$, $-C(=N-OH)-$, $-CH(\text{алкіл})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-NH-$, або d означає подвійний зв'язок, а Z означає тривалентний радикал формули $=CH-$ чи $=C(\text{алкіл})-$,

A означає 5- чи 6-членне ароматичне гомоциклічне чи гетероциклічне кільце, вибране з групи, що складається з фенілу, піранілу, піридинілу, піразинілу, піримідинілу, піридазинілу, тієнілу, ізотіазолілу, піролілу, імідазолілу, піразолілу, фуранілу, оксадіазолілу та ізоксазолілу,

r означає ціле число від 0 до 4,

q означає ціле число від 0 до 7,

R^4 вибирають з групи, що складається з гідрогену, алкілу, фенілу, біфенілу, нафтілу, галоїду та ціано, причому алкільний та арильний радикали є необов'язково заміщеними одним чи кількома гідроксилами чи атомами галоїдів чи аміногрупами, R^5 дорівнює R^4 , або

R^4 та R^5 можуть разом утворювати бівалентний радикал $-R-R^5-$, який вибирають з групи, що складається з $-CH_2-$, $-CH-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH-CH-$, $-O-$, $-NH-$, $-N-$, $-S-$, $-CH_2N(\text{алкіл})-$, $-CH=N-$, $-CH_2O-$ та $-OCH_2-$,

кожен з R^6 , незалежно один від одного, вибирають з групи, що складається з гідрогену, гідроксилу, аміно, нітро, ціано, галоїду, карбоксилу, алкілу, фенілу, алкілокси, фенілокси, алкілкарбонілокси, алкілкарбоніламіно, алкілтіо, моно- та діалкіламіно, алкілкарбоніламіно, моно- та діалкіламінокарбонілу, моно- та діалкіламінокарбонілокси, моно- та діалкіламіноалкілокси, причому алкільний та арильний радикали є необов'язково заміщеними одним чи кількома гідроксилами чи атомами галоїдів чи аміногрупами, або

два віцинальні радикали R^6 можуть разом утворювати бівалентний радикал $-R^6-R^6-$, який вибирають з групи, що складається з $-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$

CH_2- , $-O-CH_2-C(=O)-$, $-O-CH_2-O-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH=CH-CH=N-$, $-CH=CH-N=CH-$, $-CH=N-CH=CH-$, $-N=CH-CH=CH-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-C(O)-$ та $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, і

R^{10} вибирають з групи, що складається з гідрогену, алкілу, фенілалкілу та фенілу.

2. Сполука за п.1, яка відрізняється тим, що $X = O$ чи NH , R^1 та R^2 обидва означають алкілокси, m = 1, Pir означає радикал формули (IIa), у якому R^8 означає гідроген і n = 4, R^3 означає радикал формули (IIIb), у якому Z означає $=CH-$, d означає подвійний зв'язок, A означає фенільне кільце, R^4 означає алкіл і R^{10} є гідрогеном.

3. Сполука за будь-яким з пп.1-2, призначена для застосування як лікарський засіб.

4. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій та, як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп.1-2.

5. Спосіб одержання фармацевтичної композиції за п. 4, який відрізняється тим, що змішують сполуку за будь-яким з пп.1-2 та фармацевтично прийнятний носій.

6. Застосування сполуки за будь-яким з пп.1-2 для виробництва лікарського засобу для лікування депресії, тривоги та розладів ваги тіла.

7. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій та, як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп.1-2 та одну чи кілька інших сполук, вибраних з групи, що складається з антидепресантів, анксиолітичних та антипсихотичних засобів.

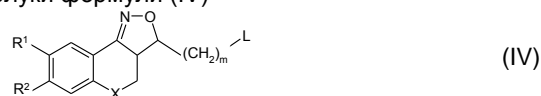
8. Застосування фармацевтичної композиції за п.7 для виробництва лікарського засобу, призначеного для поліпшення ефективності та/або початку дії при лікуванні депресії, тривоги та розладів ваги тіла.

9. Спосіб лікування депресії, тривоги та розладів ваги тіла, при якому вводять терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп.1-2 та однієї чи кількох інших сполук, вибраних з групи, що складається з антидепресантів, анксиолітичних та антипсихотичних засобів разом чи послідовно та у будь-якому порядку.

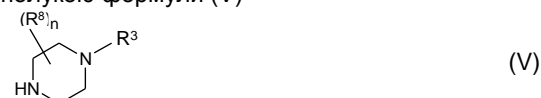
10. Застосування фармацевтичної композиції за п. 7 при лікуванні депресії, тривоги та розладів ваги тіла.

11. Спосіб одержання фармацевтичної композиції за п. 7, який відрізняється тим, що змішують сполуку за будь-яким з пп.1-2 та сполуку, вибрану з групи, що складається з антидепресантів, анксиолітичних та антипсихотичних засобів, і фармацевтично прийнятний носій.

12. Спосіб одержання сполуки за будь-яким з пп.1-2, який відрізняється тим, що проводять реакцію сполуки формули (IV)



зі сполукою формули (V)



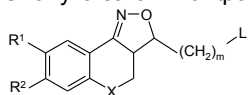
чи формули (VII)



(VII)

де R^1 , R^2 , R^3 , R^8 , X , m та n мають значення, визначені у пункті 1, а L означає відхідну групу.

13. Сполука загальної формули (IV)



(IV)

Даний винахід стосується заміщених ізоксазолінових похідних, що мають антидепресивну активність та/або анксиолітичну активність та/або активність з контролю ваги тіла, способів їхнього одержання, фармацевтичних композицій, що їх містять, та їхнього використання як лікарських засобів, зокрема, для лікування депресії, тривоги, стрес-споріднених розладів, асоційованих з депресією та/або тривогою і розладів ваги тіла, включаючи нервово-психічну анорексію та булімію.

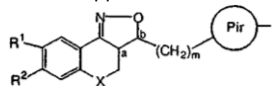
Винахід також стосується нових комбінацій заміщених ізоксазолінових похідних, що мають антидепресивну активність та/або анксиолітичну активність та/або активність з контролю ваги тіла, з антидепресантами, анксиолітичними та/або антипсихотичними засобами.

Тетрагідронафталінові та інданові похідні, що виявляють антидепресивну активність, відомі [з EP-361577 B1]. Ці сполуки є типовими блокаторами повторного поглинання моноаміну з додатковою активністю антагоністів α_2 -адренорецепторів і виявляють антидепресивну активність без седативного ефекту.

Проблеми, асоційовані з цими сполуками у відомому рівні техніки, полягають в тому, що ці сполуки викликають значні побічні ефекти, такі як нудота, збудження, підвищена частота серцевих скорочень та зниження сексуальної функції. Крім того, потрібний тривалий час, зокрема, 3-4 тижні, до початку відповідної реакції.

Метою даного винаходу є створення нових похідних сполук, що виявляють антидепресивну та/або анксиолітичну активність та/або активність з контролю ваги тіла, зокрема, сполук, які не мають вищезгаданих недоліків.

Даний винахід стосується нових ізоксазолінових похідних загальної формули (I)



(I)

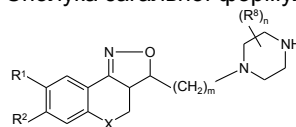
їхніх фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти чи основи, їхніх стереохімічно ізомерних форм та їхньої N-оксидної форми, де:

X позначає CH_2 , $N-R^7$, S чи O ;

R^7 вибирають з групи, що складається з гідрогену, алкілу, фенілу, фенілалкілу, алкілкарбонілу, алкілоксикарбонілу та моно- і діалкіламінокарбонілу, причому фенільні та алкільні групи є необов'язково заміщеними одним чи кількома атомами галогену;

де R^1 , R^2 , X та m мають значення, вказані у пункті 1, і L вибирають з групи, що складається з $OSO_2C_6H_4(CH_3)$, OSO_2CH_3 , Cl , Br та I , за винятком 3,3а,4,5-тетрагідронафто[1,2-с]ізоксазол-3-оцтової кислоти.

14. Сполука загальної формули (VIII)



(VIII)

де R^1 , R^2 , X , m , R^8 та n мають значення, вказані у пункті 1.

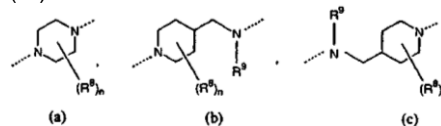
кожен з R^1 та R^2 , незалежно один від одного, вибирають з групи, що складається з гідрогену, гідроксиду, ціано, галоїду, OSO_2H , OSO_2CH_3 , фенілу, фенілалкілу, алкілокси, алкілоксикарбонілокси, алкілоксикарбонілокси, тетрагідрофуранілокси, алкілкарбонілокси, алкілтію, алкілоксикарбонілокси, піридинілкарбонілокси, алкілкарбонілоксикарбонілокси, алкілоксикарбонілокси, алкенілокси, алкенілкарбонілокси та моно- і діалкіламіноалкілокси, причому алкільні та арилні радикали є необов'язково заміщеними одним чи кількома гідроксилами чи атомами галоїдів чи аміногрупами; або

R^1 та R^2 можуть разом утворювати бівалентний радикал $-R^1-R^2-$, який вибирають з групи, що складається з $-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$, $-CH_3-O-CH_2-$ та $-O-CH_2-CH_2-O-$;

а та b є центрами асиметрії;

$(CH_2)_m$ позначає лінійний вуглеводневий ланцюг, що складається з m атомів карбону, де m є цілим числом від 1 до 4;

Pir позначає необов'язково заміщений радикал, що відповідає будь-якій з формул (IIa), (IIb) чи (IIc)



(II)

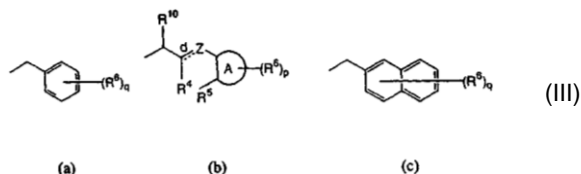
де:

кожен з R^8 , незалежно один від одного, вибирають з групи, що складається з гідрогену, гідроксиду, аміно, нітро, ціано, галоїду та алкілу; n позначає ціле число в інтервалі від 1 до 5;

R^9 вибирають з групи, що складається з гідрогену, алкілу та формули; і

R^3 позначає необов'язково заміщену ароматичну гомоциклічну чи гетероциклічну кільцеву систему разом з необов'язково заміщеним та частково чи повністю гідронованим вуглеводневим ланцюгом довжиною від 1 до 6 атомів, за допомогою якого вказана кільцева система приєднується до радикала Pir , причому один чи кілька з цих атомів можуть бути гетероатомами, вибраними з O , N та S .

Конкретніше, винахід стосується сполук формули (I), у якій R позначає радикал, що відповідає будь-якій з формул (IIIa), (IIIb) та (IIIc)



де:

d позначає простий зв'язок, якщо Z позначає бівалентний радикал, вибраний з групи, що складається з $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{алкіл})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{NH}-$; або d позначає подвійний зв'язок, якщо Z позначає тривалентний радикал формули $=\text{CH}-$ чи $=\text{C}(\text{алкіл})-$;

A позначає 5- чи 6-членне ароматичне гомоциклічне чи гетероциклічне кільце, вибране з групи, що складається з фенілу, піранілу, піридинілу, піразинілу, піримідинілу, піридазинілу, тієнілу, ізотіазолілу, піролілу, імідазолілу, піразолілу, фуранілу, оксадіазолілу та ізоксазалилу;

р позначає ціле число в інтервалі від 0 до 4;

q позначає ціле число від 0 до 7;

R^4 вибирають з групи, що складається з гідрогену, алкілу, фенілу, біфенілу, нафтилу, галоїду та ціано, причому алкільний та арильний радикали є необов'язково заміщеними одним чи кількома гідроксилами чи атомами галоїдів чи аміногрупами;

R^5 дорівнює R^4 ; або

R^4 та R^5 можуть разом утворювати бівалентний радикал $-\text{R}^4-\text{R}^5-$, вибраний з групи, що складається з $-\text{CH}_2-$, $=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $=\text{N}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{алкіл})-$, $-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$ та $-\text{OCH}_2-$;

кожен з R^6 , незалежно один від одного, вибирають з групи, що складається з гідрогену, гідроксилу, аміно, нітро, ціано, галоїду, карбоксилу, алкілу, фенілу, алкілокси, фенілокси, алкілкарбонілокси, алкілоксикарбонілу, алкілтію, моно- та діалкіламіно, алкілкарбоніламіно, моно- та діалкіламінокарбонілу, моно- та діалкіламінокарбонілокси, моно- та діалкіламіноалкілокси, причому алкільний та арильний радикали є необов'язково заміщеними одним чи кількома гідроксилами чи атомами галоїдів чи аміногрупами; або

два віцинальні радикали R^6 можуть разом утворювати бівалентний радикал $-\text{R}^6-\text{R}^6-$, вибраний з групи, що складається з $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ та $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; і

R^{10} вибирають з групи, що складається з гідрогену, алкілу, фенілалікілу та фенілу.

Краще, винахід стосується тих сполук, у яких $\text{X}=\text{O}$ чи NH ; R^1 та R^2 обидва позначають алкілокси; $m=1$; R^3 позначає радикал формули (IIa), де R^8 є гідрогеном і $n=4$; R^3 позначає радикал формули (IIIb), де Z позначає $=\text{CH}-$, d є подвійним зв'язком, A позначає фенільне кільце, R^4 позначає алкіл і R^{10} є гідрогеном.

Ще краще, винахід стосується сполук, у яких $\text{X}=\text{O}$, R^1 та R^2 обидва позначають метокси; $m=1$; R^3 позначає радикал формули (IIa), у якому R^8 є гідрогеном і $n=4$; R^3 позначає радикал формули (IIIb), у якому Z позначає $=\text{CH}-$, d позначає подвійний зв'язок, A позначає фенільне кільце, R^4 є метилом і R^{10} є гідрогеном.

В рамках даної заявки, алкіл позначає лінійні чи розгалужені насичені вуглеводневі радикали, що мають від 1 до 6 атомів карбону, наприклад, метил, етил, пропіл, бутіл, 1-метилпропіл, 1,1-диметилетил, пентил, гексил; або алкіл позначає циклічні насичені вуглеводневі радикали, що мають від 3 до 6 атомів карбону, наприклад, циклопропіл, метилциклопропіл, циклобутил, циклопентил та циклогексил. Галоїд (галоген) є родовою назвою флуору, хлору, бромов та йоду. Алкільні радикали, необов'язково заміщені одним чи кількома атомами галоїдів, є наприклад, полігалоїдалкільними радикали, наприклад, дифлуорметилом та трифлуорметилом.

Вважається, що фармацевтично прийнятні солі включають терапевтично активні нетоксичні форми кислот-адитивних солей, які сполуки формули (I) є здатними утворювати. Такі солі можуть бути одержані шляхом обробки основної форми сполук формули (I) відповідними кислотами, наприклад, неорганічними кислотами, наприклад, галоїдводневою кислотою, зокрема, хлористоводневою кислотою, бромистоводневою кислотою, сірчаною кислотою, азотною кислотою та фосфорною кислотою; органічними кислотами, наприклад, оцтовою кислотою, гліколевою кислотою, пропіоновою кислотою, молочною кислотою, пірвиноградною кислотою, щавлевою кислотою, маліновою кислотою, бурштиновою кислотою, малеїновою кислотою, фумаровою кислотою, яблучною кислотою, винною кислотою, лимонною кислотою, метансульфоною кислотою, етансульфоною кислотою, бензолсульфоною кислотою, п-толуолсульфоною кислотою, циклоамовою кислотою, саліциловою кислотою, р-аміносаліциловою кислотою та памоевою кислотою.

Сполуки формули (I), що містять кислотні протони, також можуть бути перетворені на їхні терапевтично активні нетоксичні форми солей приєднання металів чи амінів шляхом обробки відповідними органічними та неорганічними основами. Відповідні форми солей основ включають, наприклад, солі амонію, солі лужних та лужноземельних металів, зокрема, солі літію, натрію, калію, магнію та кальцію, солі з органічними основами, наприклад, бензатином, N-метил-О-глюкаміном, солі гібраміну та солі з амінокислотами, наприклад, аргініном та лізином.

Навпаки, вказані сольові форми можуть бути перетворені на вільні форми шляхом обробки відповідною основою чи кислотою.

Термін "адитивна сіль" ("сіль приєднання") у тому значенні, що використовується в рамках даної заявки, включає також сольвати, які можуть утворювати сполуки формули (I), а також їхні солі. Такими сольватами є, наприклад, гідрати та алколяти.

Вважається, що N-оксидні форми сполук формули (I) включають такі сполуки формули (I), у яких один чи кілька атомів нітрогену є окисненими до так званого N-оксиду, зокрема, такі N-оксиди, у яких N-окисненими є один чи кілька нітрогенів піперазинільного радикала.

Термін "стереохімічно ізомерні форми" у тому значенні, що використовується тут, визначає усі

можливі ізомерні форми, які можуть мати сполуки формули (I). Якщо не буде вказано чи визначено інше, хімічні назви сполук позначають суміш усіх можливих стереохімічно ізомерних форм, причому вказані суміші містять усі діастереомери та енантіомери основної молекулярної структури. Конкретніше, стереогенні центри можуть мати R- чи S-конфігурацію; замісники на бівалентних циклічних (частково) насичених радикалах можуть мати цис- або транс-конфігурацію. Сполуки, що мають подвійні зв'язки, можуть мати E чи Z-стереохімічні форми стосовно вказаного подвійного зв'язку. Стереохімічно ізомерні форми сполук формули (I), безсумнівно, вважаються такими, що входять до обсягу даного винаходу.

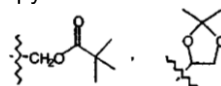
Згідно з номенклатурними правилами CAS, якщо у молекулі присутні два стереогенні центри з відомою абсолютною конфігурацією, то дескриптор R чи S присвоюється (на основі правила послідовності Кана-Інгольда-Прелога (Cahn-Ingold-Prelog)) хіральному центру з меншим номером - опорному центру. Конфігурація другого стереогенного центра вказується за допомогою відносних дескрипторів $[R^*, R^*]$ чи $[R^*, S^*]$, де R^* завжди визначається як опорний центр і $[R^*, R^*]$ позначає центри з однаковою хіральністю, а $[R^*, S^*]$ позначає центри з різною хіральністю. Наприклад, якщо хіральний центр з меншим номером у молекулі має S-конфігурацію, а другий центр - R, то стереодескриптор буде визначений як S- $[R^*, S^*]$. Якщо використовуються позначки " α " та " β ": положення старшого замісника на асиметричному атомі карбону у кільцевій системі, який має менший номер у кільці, завжди позначається як " α "-положення середньої площини, що визначається кільцевою системою. Положення старшого замісника на другому асиметричному атомі карбону у кільцевій системі (атома гідрогену у сполуках формули(I)) стосовно положення старшого замісника на опорному атомі позначається як " α ", якщо він знаходиться з того ж боку середньої площини, визначеної кільцевою системою, або " β ", якщо він знаходиться з другого боку середньої площини, визначеної кільцевою системою.

Сполуки формули (I) та деякі з проміжних сполук мають у своїй структурі щонайменше два стереогенні центри, які відповідно позначаються а та b у формулі (I). Завдяки шляху синтезу, за яким проводять синтез трициклічної системи, конфігурація цих двох асиметричних центрів а та b є попередньо визначеною таким чином, що відносно конфігурацією центра а є S^* , а центра b- R^* .

Винахід також включає похідні сполуки (які звичайно називають "проліками") фармакологічно-активних сполук за винаходом, які деградують *in vivo* з утворенням сполук за винаходом. Проліки звичайно (але не завжди) мають нижчу активність щодо цільового рецептора, ніж сполуки, до яких вони деградують. Проліки є особливо корисними, коли бажана сполука має хімічні чи фізичні властивості, які роблять її введення складним чи неефективним. Наприклад, бажана сполука може бути малорозчинною, вона може погано переноситися крізь епітелій слизової, або вона може мати небажано короткий час напіввиведення з плазми. Додаткове обговорення проліків можна знайти [у

Stella, V.J. et al., "Prodrugs", Drug Delivery Systems, 1985, pp.112-176, та Drugs, 1985, 29, pp.455-473].

Фармакологічно активні сполуки за винаходом у формі проліків загалом будуть сполуками формули (I), їхніми фармацевтично прийнятними солями приєднання кислоти чи основи, їхніми стереохімічно ізомерними формами та їхніми N-оксидними формами, які мають етерифіковану чи амідовану кислотну групу. Такі етерифіковані кислотні групи є групами формули $-COOR^x$, де R^x позначає C_{1-6} -алкіл, феніл, бензил чи одну з таких груп:



Амідовані групи включають групи формули $-CONR^yR^z$, де R^y позначає H, C_{1-6} -алкіл, феніл чи бензил і R^z позначає -OH, H, C_{1-6} -алкіл, феніл чи бензил.

Сполуки за винаходом, що мають аміногрупу, можуть бути дериватизовані кетоном чи альдегідом, таким як формальдегід, з утворенням основи Манніха. Ця основа буде гідролізуватися у водно-молу розчині з кінетикою першого порядку.

Сполуки формули (I), одержувані способами, описаними нижче, можуть бути синтезовані у формі рацемічних сумішей енантіомерів, які можуть бути відокремлені один від одного за допомогою відомих фахівцям процедур розділення. Рацемічні сполуки формули (I) можуть бути перетворені на відповідні діастереомерні сольові форми шляхом проведення реакції з придатною хіальною кислотою. Вказані діастереомерні сольові форми згодом розділяють, наприклад, шляхом селективної чи фракційної кристалізації, і енантіомери вивільняють з них за допомогою лугів. Альтернативний спосіб розділення енантіомерних форм сполук формули (I) включає рідинну хроматографію з використанням хіальної нерухої фази. Вказані чисті стереохімічно ізомерні форми можуть бути також одержані з відповідних чистих стереохімічно ізомерних форм відповідних вихідних матеріалів, за умови, що реакція відбувається стереоспецифічно. Якщо потрібний конкретний стереоізомер, то вказана сполука краще буде синтезована стереоспецифічними методами синтезу. У цих методах краще, використовуються енантіомерно чисті вихідні матеріали.

Було несподівано показано, що сполуки за винаходом мають активність селективного інгібітора повторного поглинання серотоніну (5-HT) у комбінації з додатковою активністю антагоніста α_2 -адренорецепторів та виявляють сильну антидепресивну та/або анксіолітичну активність та/або активність щодо контролю ваги тіла без седативного ефекту. Крім того, з урахуванням своєї активності селективного інгібітора повторного поглинання серотоніну (5-HT), а також антагоніста α_2 -адренорецепторів, сполуки за винаходом є також придатними для лікування та/або профілактики хвороб, при яких будь-яка одна з активностей чи комбінація вказаних активностей можуть мати терапевтичне застосування. Зокрема, сполуки за винаходом можуть бути придатними для лікування та/або профілактики таких хвороб:

- розлади центральної нервової системи,

включаючи:

- розлади настрою, включаючи особливо великий депресивний розлад, депресію з психотичними ознаками, кататонічними ознаками, меланхолічними ознаками, атиповими ознаками післяпологових нападів чи без таких ознак і, у випадку рецидивних епізодів, із сезонним характером виявів чи без них, дистимічний розлад, біполярний розлад типу I, біполярний розлад типу II, циклотимічний розлад, рецидивний короткий депресивний розлад, змішаний афективний розлад, біполярний розлад, який не було визначено інакше, розлад настрою внаслідок загального медичного стану, речовина-індукований розлад настрою, розлад настрою, який не було визначено інакше, сезонний афективний розлад та передменструальні дисфоричні розлади,

- тривожні розлади, включаючи напад паніки, агорафобію, панічний розлад без агорафобії, агорафобію без історії панічного розладу, специфічну фобію, соціальну фобію, нав'язливо-компульсивний розлад, посттравматичний стрес-розлад, гострий стрес-розлад, генералізований тривожний розлад, тривожний розлад внаслідок загального медичного стану, речовина-індукований тривожний розлад та тривожний розлад, який не було визначено інакше,

- стрес-споріднені розлади, асоційовані з депресією та/або тривогою, включаючи гостру стресову реакцію, регульовані розлади (коротка депресивна реакція, пролонгована депресивна реакція, змішана тривожна та депресивна реакція, регульований розлад з переважним порушенням інших емоцій, регульований розлад з переважним порушенням поведінки, регульований розлад зі змішаним порушенням емоцій та поведінки, регульовані розлади з іншими визначеними переважними симптомами) та інші реакції на сильний стрес,

- деменцію, амнезичні розлади та розлади пізнавальної здатності, які не було визначено інакше, особливо деменцію, спричинену дегенеративними розладами, ушкодженнями, травмами, інфекціями, судинними розладами, токсинами, аноксією, авітамінозом чи ендокринними розладами, або амнезичні розлади, спричинені алкоголем чи іншими причинами тіамінової недостатності, двостороннім ушкодженням скроневі частки внаслідок енцефаліту, спричиненого Herpes simplex, та інших лімбічних енцефалітів, втратою нейронів внаслідок аноксії / гіпоглікемії / тяжких конвульсій та хірургії, дегенеративних розладів, судинних розладів чи колошлуночкової патології типу III,

- розлади пізнавальної здатності внаслідок порушення пізнавальної здатності, спричиненого іншими медичними станами, розлади особистості, включаючи параноїдальний розлад особистості, шизоїдний розлад особистості, шизотиповий розлад особистості, антисоціальний розлад особистості, граничний розлад особистості, гістрійонний розлад особистості, нарцисичний розлад особистості, унікний розлад особистості, залежний розлад особистості, нав'язливо-компульсивний розлад особистості та розлад особистості, який не було визначено інакше,

- шизоафективні розлади, що виникли з різних

причин, включаючи шизоафективні розлади маніакального типу, депресивного типу, змішаного типу, параноїдну, несистематизовану, кататонічну, недиференційовану та резидуальну шизофренію, шизофренія-подібний розлад, шизоафективний розлад, маячний розлад, короткий психотичний розлад, розділений психотичний розлад, речовина-індукований психотичний розлад та психотичний розлад, який не було визначено інакше,

- акінезію, акінетично-ригідні синдроми, дискінезію та індукований лікарськими засобами паркінсонізм, синдром Жіль де ла Туретта та його симптоми, тремор, хорею, міоклонус, сіпання та дистонію,

- розлад дефіциту уваги / гіперактивності (ADHD),

- хворобу Паркінсона, індукований лікарськими засобами паркінсонізм, пост-енцефалітичний паркінсонізм, прогресивний надядерний параліч, множинну системну атрофію, короткобазальну дегенерацію, комплекс паркінсонізм-деменція внаслідок бічного аміотрофічного склерозу (ALS) та кальцифікацію базальних ядер,

- деменцію типу Альцгеймера, з раннім чи пізнім початком, з депресивним настроєм,

- порушення поведінки та розлади поведінки у осіб з деменцією та розумово відсталих, включаючи дисфорію та ажитацію,

- екстрапірамідальні розлади руху,

- синдром Дауна,

- акатизію,

- розлади харчування, включаючи нервово-психічну анорексію, атипову нервово-психічну анорексію, нейрогенну булімію, атипову нейрогенну булімію, переїдання, асоційоване з іншими психологічними порушеннями, блювоту, асоційовану з іншими психологічними порушеннями, та неспецифічні розлади харчування,

- СНІД-асоційовану деменцію,

- стани хронічного болю, включаючи нейропатичний біль, запальний біль, біль при раку та післяопераційний біль після хірургії, включаючи стоматологічну хірургію. Ці показання можуть також включати гострий біль, біль скелетних м'язів, біль у нижній частині спини, біль у верхніх кінцівках, синдроми фіброміалгії та міофасціального болю, орофасціальний біль, черевний біль, фантомний біль, тригемінальну невралгію та атиповий біль обличчя, пошкодження нервових корейців та арахноїдит, геріатричний біль, центральний біль та запальний біль,

- нейродегенеративні хвороби, включаючи хворобу Альцгеймера, хорею Гентингтона, хворобу Крейцфельда-Якоба, хворобу Піка, розлади демієлінізації, такі як розсіяний склероз та бічний аміотрофічний склероз (ALS), інші невропатії та невралгію, розсіяний склероз, бічний аміотрофічний склероз, інсульт та травму голови,

- розлади адикції, включаючи:

- залежність від речовини чи зловживання речовинами з фізіологічною залежністю чи без неї, особливо у тих випадках, коли речовина позначає алкоголь, амфетаміни, амфетамін-подібні речовини, кофеїн, марихуану, кокаїн, галюциногени, засоби для інгаляції, нікотин, опіоїди, фенциклідин, фенциклідин-подібні сполуки, седативно-гіпнотичні

засоби, бензодіазепіни та/або інші речовини, особливо, придатні для лікування припинення приймання вказаних вище речовин та делірій внаслідок припинення вживання алкоголю,

- розлади настрою, індуковані, зокрема, алко-голем, афетамінами, кофеїном, марихуаною, кокаїном, галюциногенами, засобами для інгаляції, нікотинном, опіоїдами, фенциклідинном, седативними засобами, гіпнотичними засобами, анксіолітиками та іншими речовинами,

- тривожні розлади, індуковані, зокрема, алко-голем, афетамінами, кофеїном, марихуаною, кокаїном, галюциногенами, засобами для інгаляції, нікотинном, опіоїдами, фенциклідинном, седативними засобами, гіпнотичними засобами, анксіолітиками та іншими речовинами і регульовані розлади з тривогою,

- припинення куріння,
- контроль ваги тіла, включаючи ожиріння,
- розлади та порушення сну, включаючи:
- дисомнії та/або парасомнії, такі як первинні розлади сну, розлади сну, пов'язані з іншим розумовим розладом, розлад сну внаслідок загального медичного стану та речовина-індукований розлад сну, розлади циркадних ритмів, поліпшення якості сну,

- сексуальну дисфункцію, включаючи розлади сексуального бажання, розлади сексуального збудження, оргазмічні розлади, сексуальні больові розлади, сексуальну дисфункцію внаслідок загального медичного стану, речовина-індуковану сексуальну дисфункцію та сексуальну дисфункцію, яку не було визначено інакше.

Таким чином, даний винахід також стосується сполук формули (I), визначених вище, їхніх фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти чи основи, їхніх стереохімічно ізомерних форм, їхньої N-оксидної форми, а також їхніх проліків, придатних для використання як лікарський засіб. Крім того, даний винахід також стосується використання сполуки формули (I), її фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти чи основи, її стереохімічно ізомерних форм, її N-оксидної форми, а також її проліків для виробництва лікарського засобу для лікування депресії, тривоги та розладів ваги тіла чи загалом будь-якої з названих вище хвороб.

Сполуки за винаходом можуть також бути придатними для застосування як допоміжне лікування та/або профілактика при названих вище хворобах у комбінаціях з антидепресантами, анксіолітичними та/або антипсихотичними засобами, відомими зараз або такими, що зараз розробляються чи з'являться у майбутньому, для поліпшення ефективності та/або початку дії. Це оцінюється на моделях гризунів, для яких було продемонстровано активність антидепресантів, анксіолітичних та/або антипсихотичних засобів. Наприклад, сполуки оцінюються у комбінації з антидепресантами, анксіолітичними та/або антипсихотичними засобами для полегшення стану стрес-індукованої гіпертермії.

Таким чином, винахід також стосується фармацевтичної композиції, що включає сполуки за винаходом та одну чи кілька інших сполук, вибраних з групи, що складається з антидепресантів,

анксіолітичних та антипсихотичних засобів, а також використання такої композиції для виробництва лікарського засобу, призначеного для поліпшення ефективності та/або початку дії при лікуванні депресії та/або тривоги.

Для оцінки даних сполук за показниками *in vitro* антагоністичної активності щодо α_2 -адренорецепторів та активності інгібування повторного поглинання серотоніну (5-HT) можуть бути використані дослідження зв'язування рецепторів та нейротрансмітерних транспортерів і трансдукції сигналів. Як показники центральної penetрації та дієвості щодо блокування α_2 -адренорецепторів та транспортерів серотоніну, відповідно, може бути використане визначення *ex vivo* зайнятості α_2 -адренорецепторів та транспортерів серотоніну. Як показник *in vivo* антагонізму α_2 -адренорецепторів може бути використане обернення втрати рефлексу випрямлення, що спостерігається у пацюків після підшкірної ін'єкції чи орального прийому дози сполуки перед внутрішньовенним введенням медетомідину пацюкам (медетомідиновий тест). Як показник активності інгібування повторного поглинання серотоніну (5-HT) може бути використане інгібування сніпання голови та збудження у пацюків, яке спостерігається після підшкірної ін'єкції чи орального прийому дози сполуки перед підшкірним введенням п-хлорамфетаміну пацюкам (pCA-тест).

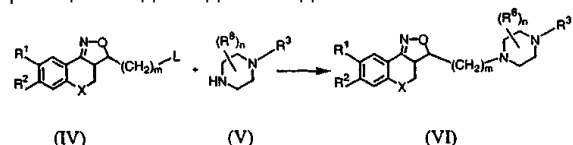
Винахід також стосується композиції, що включає фармацевтично прийнятний носій та, як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість сполуки за винаходом. Сполуки за винаходом чи будь-яка їхня підгрупа можуть бути включені до рецептур різних фармацевтичних форм з метою введення. Як відповідні композиції, можна назвати всі композиції, що звичайно використовуються для системного введення ліків. Для виготовлення фармацевтичних композицій за даним винаходом, ефективну кількість конкретної сполуки, необов'язково, у формі адитивної солі, як активний інгредієнт, ретельно перемішують до однорідного стану з фармацевтично прийнятним носієм, який може мати різноманітні форми, у залежності від бажаної для введення форми препарату. Ці фармацевтичні композиції, бажано, виготовляють як дозовані лікарські форми, придатні, зокрема, для введення орально, ректально, підшкірно, шляхом парентеральної ін'єкції чи інгаляції. Наприклад, при виготовленні композицій у виді дозованих форм для орального введення, може бути використане будь-яке звичайне фармацевтичне середовище, таке як, наприклад, вода, гліколі, масла, спирти і т.п. у випадку рідких препаратів для орального введення, таких як суспензії, сиропи, еліксири, емульсії та розчини; або тверді носії, такі як крохмалі, цукри, каолін, розріджувачі, зм'ягчувальні речовини, зв'язуючі речовини, розпушувальні речовини і т.п., у випадку порошків, пілюль, капсул та таблеток. Завдяки зручності введення, таблетки та капсули є найкращими дозованими лікарськими формами для орального введення, для яких, зрозуміло, використовують тверді фармацевтичні носії. Для парентеральних композицій, носій буде звичайно включати стерильну воду, принаймні здебільшого, хоч можуть бути включені інші інгредієнти, напри-

клад, для поліпшення розчинності. Можуть бути виготовлені, наприклад, розчини для ін'єкцій, у яких носій включає сольовий розчин, розчин глюкози чи суміш сольового та глюкозного розчинів. Можуть бути також виготовлені суспензії для ін'єкцій, у яких можуть бути використані відповідні рідкі носії, суспендувальні агенти і т.п. Включені також препарати у виді твердих форм, які призначені для перетворення, незабаром перед використанням, на препарати у рідкій формі. У композиціях, придатних для підшкірного введення, носій необов'язково включає агент поліпшення penetрації та/або придатний змочувальний агент, необов'язково, у поєднанні з невеликою кількістю придатних домішок будь-якої природи, що не виявляють суттєвого шкідливого ефекту щодо шкіри. Вказані домішки можуть сприяти введенню до шкіри та/або можуть бути корисними при виготовленні бажаних композицій. Ці композиції можуть бути введені різними шляхами, наприклад, як трансдермальний пластр, як точковий пластр, як мазь.

Особливо кращим є складання вищевказаних фармацевтичних композицій у виді дозованих лікарських форм для зручності введення та однаковості доз. Дозовані лікарські форми у тому значенні, що використовується тут, позначають фізично окремі порції, придатні для застосування як разові дози, причому кожна порція містить попередньо визначену кількість активного інгредієнта, розраховану на створення бажаного терапевтичного ефекту, у поєднанні з потрібним фармацевтичним носієм. Прикладами таких дозованих лікарських форм є таблетки (включаючи таблетки з надрізом чи таблетки з покриттям), капсули, пілюлі, порошки у пакетиках, облатки, супозиторії, розчини чи суспензії для ін'єкцій і т.п., та їхні відокремлені кратні частки.

Сполуки за винаходом можуть бути загалом одержані за допомогою послідовності стадій, кожна з яких є відомою фахівцям.

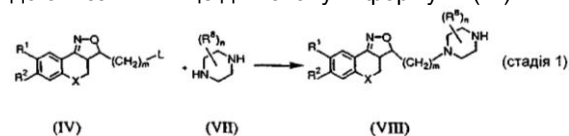
Зокрема, сполуки формули (I) з R¹-радикалом формули (IIa) можуть бути одержані шляхом проведення реакції нуклеофільного заміщення проміжної сполуки формули (IV) із заміщеним піперазином формули (V). Ці реакції можуть бути проведені у розчиннику, інертному щодо реакції, такому як діоксан, метилізобутилкетон чи N,N'-диметилформамід, у присутності придатної основи, такої як карбонат калію, карбонат натрію чи триетиламін, або навіть без основи, з використанням у цьому останньому випадку надлишку реагента формули (V). Зручний інтервал температур реакції складає від 100°C до 150°C.



У сполуці (IV), L позначає будь-яку придатну реакційноздатну відхідну групу, зокрема, галоїд, такий як хлор, бром чи йод, або сульфонілоксигрупу, таку як метилсульфонілокси чи 4-метилбензолсульфонілокси.

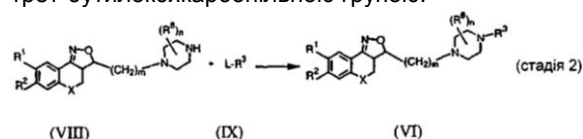
Сполуки формули (I) з R¹-радикалом формули (IIa) можуть бути також одержані за схемою 2-стадійної реакції, у якій проміжну сполуку формули

(IV) спочатку вводять у реакцію із заміщеним піперазином формули (VII), після чого у молекулу вводять радикал R³. Реакційні умови є аналогічними до описаних вище для сполуки формули (VI).



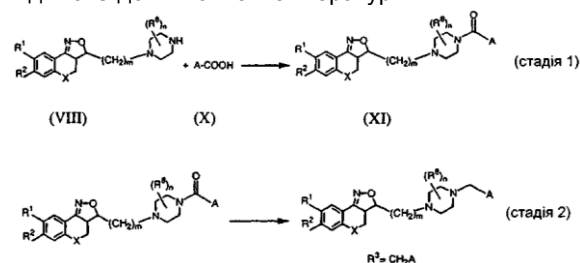
У сполуці (IV), L позначає будь-яку придатну реакційноздатну відхідну групу, зокрема, галоїд, такий як хлор, бром чи йод, або сульфонілоксигрупу, таку як метилсульфонілокси чи 4-метилбензолсульфонілокси.

У проміжній сполуці (VII), одна з нітрогенових функцій може також бути захищеною, наприклад, трет-бутилоксикарбонільною групою.



У сполуці (IX), L позначає будь-яку придатну реакційноздатну відхідну групу, зокрема, галоїд, такий як хлор, бром чи йод, або сульфонілоксигрупу, таку як метилсульфонілокси чи 4-метилбензолсульфонілокси. Як сполука (IX) може бути використана також R³CHO.

Сполуки формули (I) з R¹-радикалом формули (IIa) можуть бути також одержані за 2-стадійною схемою реакції, у якій проміжну сполуку формули (VIII) вводять у реакцію з кислотою формули (X), з наступним відновленням карбонільної функції проміжної сполуки (XI). Реакції стадії 1 можуть бути проведені у розчиннику, інертному щодо реакції, такому як хлороформ, дихлорметан, тетрагідрофуран, диметилформамід чи їхня суміш, з використанням будь-яких методів, відомих фахівцям, із застосуванням реагентів для проведення конденсації, таких як 1,1'-карбонілдімідазол, N,N'-дициклогексилкарбодіімід чи шляхом попереднього перетворення карбонової кислоти формули (X) на її відповідний хлорангідрид. Реакції, зображені на стадії 2, можуть бути здійснені з використанням придатного відновного агента, такого як гідрид літію-алюмінію чи гідрид алюмінію, у придатному розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані. Загалом, ці реакції проводять в інтервалі температур від -20°C до кімнатної температури.

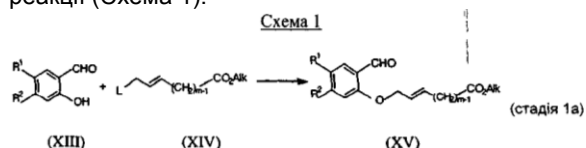


У проміжних сполуках (XI) та (XII), група А позначає необов'язково заміщену ароматичну гомоциклічну чи гетероциклічну кільцеву систему, включаючи частково чи повністю гідрогенований вуглеводневий ланцюг довжиною не більше 5 атомів, з яких один чи кілька атомів карбону можуть бути заміщені одним чи кількома атомами, вибраними з групи, що складається з кисню,

нітрогену та сульфуру, за допомогою якого кільцева система приєднується до радикала R_1 , який було визначено вище.

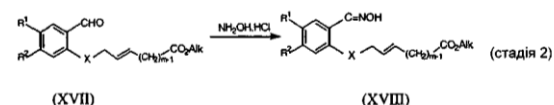
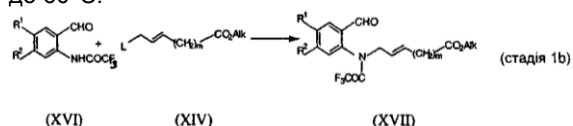
Замісники R^1 та R^2 можуть бути замінені чи перетворені один на інший методами, добре відомими фахівцям, такими як деметилування, ацилювання, етерифікація, амінування та амідування.

Вихідні матеріали та деякі з проміжних сполук є сполуками, що можуть бути придбані на ринку чи можуть бути одержані звичайними методами проведення реакцій, загальновідомими фахівцям. Наприклад, проміжні сполуки формули (IV), у якій $X=O$, можуть бути одержані згідно з такою схемою реакції (Схема 1):



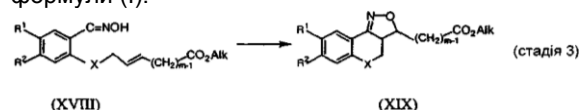
У проміжній сполуці (XIV), L позначає будь-яку придатну реакційноздатну відхідну групу, зокрема, галогід, такий як хлор, бром чи йод, або сульфонілоксигрупу, таку як метилсульфонілокси чи 4-метилбензолсульфонілокси. Крім того, Alk у проміжній сполуці (XIV) позначає будь-яку C_{1-6} -алкілну групу, зокрема, етильну групу, а m визначений у формулі (I).

Проміжні сполуки формули (IV), у яких $X=NH$, можуть бути також одержані у спосіб, еквівалентний стадії 1 вище, за умови, що проміжну сполуку (XIII) замінюють на її амінований аналог (XVI), краще, з аміногрупою, захищеною, наприклад, групою $COCF_3$. Стадія алкілювання може бути проведена у розчиннику, інертному щодо реакції, наприклад, тетрагідрофурані чи диметилформаміді, у присутності сильної основи, такої як гідрид натрію чи калію, та при додаванні краун-ефіру, такого як 18-краун-6 чи 15-краун-5. Зручним є інтервал температур реакції від кімнатної температури до $60^\circ C$.

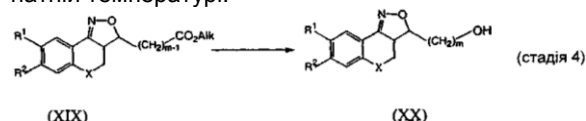


Проміжні сполуки формули (XVII) перетворюють на оксими формули (XVIII) з використанням відомих у техніці методів, таких як з використанням хлориду гідроксиламонію у присутності $NaHCO_3$ чи піридину у розчиннику, інертному щодо реакції, наприклад, етанолі. Проміжна сполука (XVIII) окиснюється до її нітрильного оксиду та зазнає *in situ* внутрішньомолекулярного циклоприєднання з утворенням сполуки формули (XIX). Це окиснення може бути проведене з використанням розчину гіпохлориту натрію у присутності триетиламіну у інертному розчиннику, такому як дихлорметан, при кімнатній температурі. Окиснення може бути також здійснене з використанням хлораміну Т (натрієва сіль N-хлор-4-метилбензолсульфонаміду), при перемішуванні та

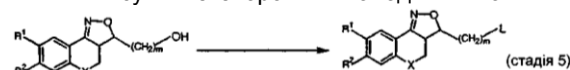
нагріванні у розчиннику, такому як киплячий під зворотним холодильником етанол. На цій стадії утворюються два стереоцентри а та b сполуки формули (I).



Одержання сполуки формули (XX) може бути здійснене з використанням відомих у техніці методів, наприклад, шляхом відновлення карбонільної сполуки формули (XIX) у присутності придатного відновного агента, наприклад, натрійборгідриду, у придатному розчиннику, такому як вода, спирт, тетрагідрофуран чи їхня суміш, звичайно, при кімнатній температурі.



Проміжна сполука формули (IV) може бути одержана з проміжної сполуки формули (XX) з використанням стандартних методів. Так, реакція з метансульфонілхлоридом чи 4-метилбензолсульфонілхлоридом у присутності основи, такої як триетиламін, у розчиннику, інертному щодо реакції, наприклад, дихлорметані, при температурі реакції в інтервалі від $0^\circ C$ до кімнатної температури, дає відповідне сульфонілоксидне похідне проміжної сполуки (IV). Може бути також одержане відповідне галогеноване похідне, наприклад, шляхом обробки проміжної сполуки формули (XX) трифенілфосфіном у присутності тетрахлорметану у розчиннику, інертному щодо реакції, такому як тетрагідрофуран, при перемішуванні та кип'ятінні суміші зі зворотним холодильником.

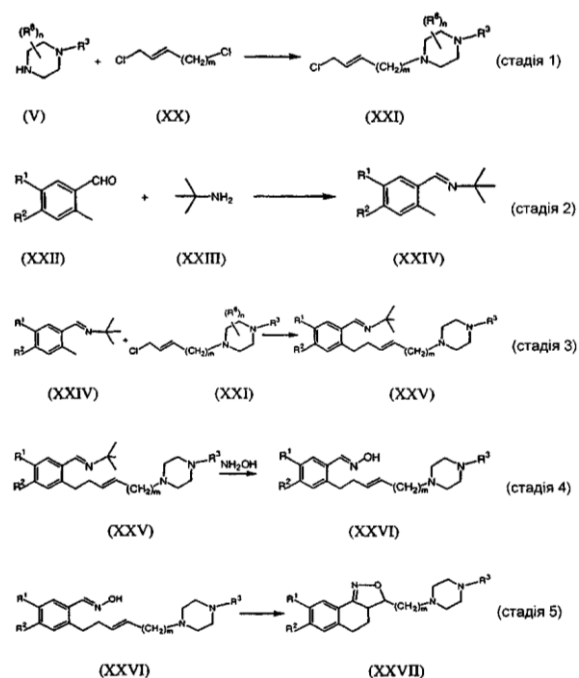


Зрозуміло, що у наведених вище та далі реакціях продукти реакції можуть бути ізолювані від реакційного середовища і, якщо треба, додатково очищені методами, загальновідомими у техніці, такими як екстракція, кристалізація та хроматографія. Крім того, зрозуміло, що продукти реакції, які існують у більш ніж одній енантімерній формі, можуть бути виділені з їхньої суміші відомими методами, зокрема, препаративною хроматографією, такою як препаративна ВЕРХ. Типово, проміжні сполуки (IV) та кінцеві сполуки формули (I) можуть бути розділені на їхні енантімерні форми.

Сполуки за винаходом, у яких $X=CH_2$, можуть бути одержані у відповідності до наведеної далі схеми реакції (Схема 2), у якій проміжну сполуку формули (V) спочатку N-алкілюють дигалогідпохідним формули (XX) з використанням стандартних методів, у присутності основи чи без неї та у інертному щодо реакції розчиннику, такому як хлороформ, дихлорметан чи 1,2-дихлопентан, та при температурі реакції в інтервалі від кімнатної температури до $80^\circ C$, одержуючи проміжну сполуку формули (XXI). Проводять реакцію альдегіду формули (XXII) з трет-бутиламином у апротонному розчиннику, такому як толуол, перемішуючи та

нагріваючи до температури кипіння зі зворотним холодильником при видаленні води за допомогою стандартного пристрою, такого як пастка Діна-Старка, одержуючи імін формули (XXIV). С-алкілювання проміжної сполуки формули (XXIV) проміжною сполукою формули (XXI) можуть бути здійснене у присутності похідного алкіллітію, такого як *n*-бутиллітій, під інертною атмосферою та у сухому інертному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при низьких температурах в інтервалі від -78°C до 0°C, з одержанням проміжної сполуки формули (XXV). Проміжна сполука формули (XXV) може бути одержана шляхом проведення реакції сполуки формули (XXV) з гідроксиламіном у присутності основи, такої як бікарбонат натрію, у розчиннику, такому як нижчий алкільний спирт, такий як етанол, звичайно, при кімнатній температурі. Зрештою, окиснення оксимного похідного формули (XXVI) до його нітрильного оксиду та подальше *in situ* циклоприсоединення з утворенням сполуки формули (XXVII), можуть бути здійснені аналогічними стандартними методами, такими як описані вище для проміжної сполуки формули (XVIII), з утворенням сполук формули (XIX).

Схема 2



Зрозуміло, що розкриті вище стадії реакції можуть бути адаптовані до конкретних продуктів реакції. Описані стадії реакції можуть бути здійснені у будь-який спосіб, відомий фахівцям, включаючи реакції у розчині чи твердофазові реакції, при яких продукти реакції є зв'язаними з матеріалом смоли і - на останній стадії розщеплення - вивільняються з матеріалу смоли. Приклади таких варіантів втілення та удосконалень описані як Приклади далі у цій заявці.

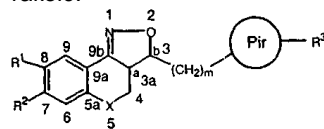
Сполука 3,3a,4,5-тетрагідронафто[1,2-с]ізоксазол-3-оцтова кислота (формула (IV)), у якій кожен з R^1 та R^2 позначає H, $m=0$, $X=CH_2$ і $L=COOH$ була розкрита у Synthetic Communications, 27(16), 2733-2742 (1997) як проміжна сполука для синтезу протизапальних, ана-

гезивних та антипіретичних сполук і виключена з патентного захисту.

Наведені далі приклади ілюструють даний винахід, не обмежуючи його.

Експериментальна частина

Система нумерації вуглецевого кільця сполуки формули (I), що використовується у даній заявці, є такою:



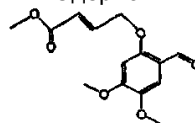
Для деяких сполук абсолютну стереохімічну конфігурацію стереогенного атома (атомів) карбону не було визначено експериментально. У цих випадках стереохімічно ізомерна форма, яку була виділено першою, позначається як "A", а друга - як "B", без додаткових посилань на справжню стереохімічну конфігурацію. Однак, вказані ізомерні форми "A" та "B" можуть бути однозначно охарактеризовані фахівцем за допомогою відомих у техніці методів, таких як, наприклад, рентгенівська дифракція. Стереогенні центри а та b у формулі (I) мають, відповідно, номери у кільці 3a та 3.

Тут та надалі, "ДМФ" позначає N,N-диметилформамід, "DIPE" позначає діізопропіловий ефір, і "ТГФ" позначає тетрагідрофуран.

Одержання проміжних сполук

Приклад A1. а

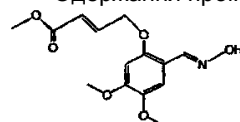
Одержання проміжної сполуки 1



Розчин метилового складного ефіру 4-бром-2-бутенової кислоти (0,1647моль) у ДМФ (50мл) додають по краплях до суміші 2-гідрокси-4,5-диметокси-бензальдегіду (0,0823моль) та K_2CO_3 (0,1647моль) у ДМФ (200мл). Реакційну суміш перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі, фільтрують і фільтрат випарюють до сухого залишку. Залишок промивають у 10% водному розчині NaOH, а потім екстрагують CH_2Cl_2 . Відокремлений органічний шар осушають (Na_2SO_4), фільтрують і розчинник випарюють. Залишок промивають діетиловим ефіром, а потім висушують. Одержують: 20г проміжної сполуки 1 (87%).

Приклад A1.b

Одержання проміжної сполуки 2

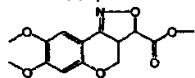


Гідроксиламін (0,045моль) додають до розчину проміжної сполуки 1 (0,041моль) у етанолі (150мл). Додають піридин (57мл). Реакційну суміш перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі, а потім виливають у воду та підкислюють концентрованою HCl. Цю суміш екстрагують CH_2Cl_2 . Відокремлений органічний шар осушають (Na_2SO_4), фільтрують і розчинник випарюють. Одержують: 11,7г (96%, вихід неочищеної речовини). Зразок (2г) очищують вискоєфективною рідинною хроматографією на силікагелі (елюент: CH_2Cl_2/CH_3OH 95/5). Чисті фракції збирають і роз-

чинник випарюють. Залишок промивають діетиловим ефіром, а потім висушують. Одержують: 0,9г проміжної сполуки 2.

Приклад A1.c

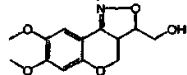
Одержання проміжної сполуки 3



NaOCl, 5% (130мл) додають по краплях до суміші проміжної сполуки 2 (0,037моль) та Et₃N (1мл) у CH₂Cl₂ (220мл). Реакційну суміш перемішують протягом 4 годин при кімнатній температурі, а потім промивають водою, осушають (Na₂SO₄), фільтрують і фільтрат випарюють. Залишок очищають хроматографією на короткій відкритій колонці із силікагелем (елюент: CH₂Cl₂/2-пропанон 100/0 та 95/5). Потрібні фракції збирають і розчинник випарюють. Одержують: 5,8г (54%, використовують на наступній стадії ланцюжка без додаткової очистки). Зразок (2г) перекристалізують з EtOAc. Осад відокремлюють на фільтрі та висушують. Одержують: 1,7г проміжної сполуки 3.

Приклад A1.d

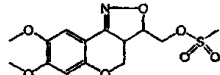
Одержання проміжної сполуки 4



NaBH₄ (0,043моль) додають порціями до розчину проміжної сполуки 3 (0,017моль) у ТГФ (50мл) та H₂O (5мл), перемішують та охолоджують на льодяній бані. Одержану реакційну суміш перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі. Додають 2-пропанон при перемішуванні на протязі 30хв. Реакційну суміш промивають водою та екстрагують CH₂Cl₂. Відокремлений органічний шар промивають розсолон, осушають (Na₂SO₄), фільтрують і розчинник випарюють. Залишок очищають хроматографією на короткій відкритій колонці із силікагелем (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 95/5) та вискоєфективною рідинною хроматографією на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2). Чисті фракції збирають і розчинник випарюють. Зразок (1,8г) обробляють діетиловим ефіром, а потім висушують. Одержують: 1,2г проміжної сполуки 4 (59%).

Приклад A1. e

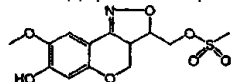
Одержання проміжної сполуки 5



Et₃N (0,016моль) додають до розчину проміжної сполуки 4 (одержаної згідно з A3) (0,0109моль) у CH₂Cl₂ (60мл). Суміш охолоджують на льодяній бані. Додають метансульфонілхлорид (0,012моль) і одержану реакційну суміш перемішують протягом 30хв. Потім суміш промивають водою, осушають (Na₂SO₄), фільтрують і розчинник випарюють. Одержують: 3,5г проміжної сполуки 5 (82%, використовують на наступній стадії реакції без додаткової очистки).

Приклад A1.f

Одержання проміжної сполуки 6

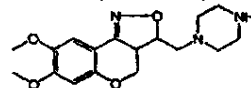


Реакція під атмосферою N₂. BBr₃

(0,04368моль) додають по краплях до перемішаного розчину проміжної сполуки 5 (одержаної згідно з A1.e) (0,00873моль) у CH₂Cl₂ (100мл), охолодженого до -78°C. Реакційній суміші дають нагрітися до -40°C і продовжують перемішування протягом 2 годин при -40°C. Потім суміш виливають у воду з льодом та екстрагують CH₂Cl₂. Відокремлений органічний шар осушають (MgSO₄), фільтрують і розчинник випарюють. Залишок очищають флеш-хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 97/3), а потім ВЕРХ (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 99,5/0,5 до 90/10). Збирають дві групи фракцій з продуктом та розчинник випарюють. Вихід: 0,750г проміжної сполуки 6 (26%).

Приклад A1.g

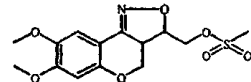
Одержання проміжної сполуки 7



Суміш проміжної сполуки 5 (одержаної згідно з A1.d) (0,0422моль) та піперазину (0,1267моль) у 1,4-діоксані (15мл) перемішують протягом 2 годин при 100°C. Розчинник упарюють. Залишок промивають водою та екстрагують CH₂Cl₂. Відокремлений органічний шар осушають (Na₂SO₄), фільтрують і розчинник випарюють. Одержують: 13г проміжної сполуки 7 (ЯМР: 85%).

Приклад A1.h

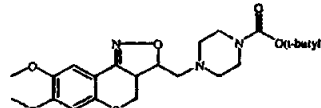
Одержання проміжної сполуки 8



Проміжну сполуку 5 (одержану згідно з A1.e) (200г, 0,58моль) розділяють на її енантіомери методом хіральної хроматографії на колонці LC110-2 з нерухомою фазою CHIRALPAK-AD (2000г, тиск набивання: 45бар, діапазон детектування: 2,56, довжина хвилі: 240нм, температура: 30°C; розчин, що вводиться: 200г у 8,4л CH₃CN; потім додають 19,6л метанолу (+2% етанолу) та фільтрують; об'єм для інжектування: 700мл; елюент: CH₃OH/CH₃CN 70/30 (об./об.)). Збирають дві групи фракцій продукту і розчинник випарюють. Вихід: 95г проміжної сполуки 8.

Приклад A1.i

Одержання проміжної сполуки 9

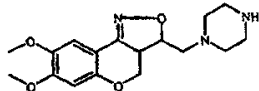


Суміш проміжної сполуки 8 (одержаної згідно з A1.h) (0,0728моль) та 1-(трет-бутилоксикарбоніл)піперазину (0,087моль) у діоксані (500мл) перемішують та кип'ять зі зворотним холодильником протягом 48 годин. Розчинник випарюють і додають CH₂Cl₂. Додають також H₂O та NaOH (50%) і суміш екстрагують CH₂Cl₂. Відокремлений органічний шар осушають (MgSO₄) і розчинник випарюють під вакуумом. Одержують проміжну сполуку 9.

Приклад A1.j

Одержання проміжної сполуки 10

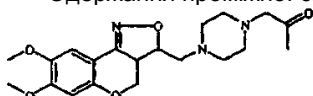
23



Суміш проміжної сполуки 9 (0,00318моль) та 2,2,2-трифлуороцтової кислоти (189мл) у CH_2Cl_2 (500мл) перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. Розчинник випарюють і залишок розчиняють у CH_2Cl_2 . Додають NaOH (50%) і суміш екстрагують. Відокремлений органічний шар осушають (MgSO_4), фільтрують і розчинник випарюють під вакуумом. Залишок очищають хроматографією на короткій колонці із силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{MeOH}/\text{NH}_3)$ 100/0; 95/5). Чисті фракції збирають і розчинник випарюють. Вихід: 14,32г проміжної сполуки 10 (59%).

Приклад A1.k

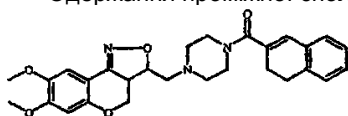
Одержання проміжної сполуки 11



Суміш проміжної сполуки 10 (0,00599моль), 1-хлор-2-пропанону (0,00599моль) та K_2CO_3 (0,01199моль) у ДМФ (200мл) перемішують протягом 24 годин при кімнатній температурі. Розчинник випарюють. Залишок розчиняють у CH_2Cl_2 . Органічний розчин промивають водою, осушають (MgSO_4), фільтрують і розчинник випарюють під вакуумом. Вихід: (кількісний вихід) проміжної сполуки 11.

Приклад A1.l

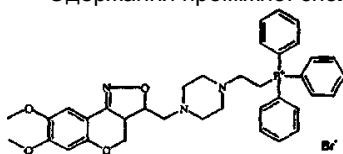
Одержання проміжної сполуки 12



Реакція під атмосферою N_2 . Суміш 3,4-дигідро-2-нафталінкарбонової кислоти (0,0043моль) та 1,1'-карбонілбіс[1H-імідазолу] (0,0047моль) у сухому CH_2Cl_2 перемішують протягом однієї години при кімнатній температурі. Додають розчин проміжної сполуки 7 (одержаної згідно з A1.g) (0,0043моль) у сухому CH_2Cl_2 і одержаний реакційний розчин перемішують протягом приблизно 24 годин при кімнатній температурі. Розчин промивають водою, а потім екстрагують CH_2Cl_2 . Відокремлений органічний шар осушають (Na_2SO_4), фільтрують і розчинник випарюють. Залишок очищають хроматографією на короткій відкритій колонці із силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97/3). Чисті фракції збирають і розчинник випарюють. Вихід: 0,4г проміжної сполуки 12 (22%).

Приклад A1.m

Одержання проміжної сполуки 13



Етенілтрифенілфосфонійбромід (0,0025моль) додають до розчину проміжної сполуки 7 (одержаної згідно з A1.g) (0,003моль) у CH_2Cl_2 (20мл). Реакційну суміш перемішують протягом 4 годин при кімнатній температурі. Розчинник випарюють при

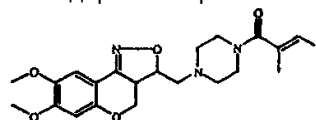
77405

24

зниженому тиску. Вихід: 2.2г проміжної сполуки 13, використовується на наступній стадії реакції без додаткової очистки.

Приклад A1.n

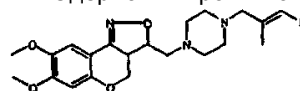
Одержання проміжної сполуки 14



До розчину (E)-3-йод-2-метилпропенової кислоти (0,009моль) у сухому CH_2Cl_2 (100мл) при кімнатній температурі у потоці N_2 додають 1,1'-карбонілбіс[1H-імідазол] (0,0099моль). Суміш перемішують протягом 1 години, а потім додають проміжну сполуку 7 (одержану згідно з A1.g) (0,009моль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин, промивають H_2O та розсолем, осушають (Na_2SO_4) і розчинник випарюють при зниженому тиску. Залишок (біла піна) очищають хроматографією на короткій відкритій колонці із силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1). Чисті фракції збирають і розчинник випарюють. Вихід: 3,82г проміжної сполуки 14 (біла тверда речовина, 81%).

Приклад A1.o

Одержання проміжної сполуки 15

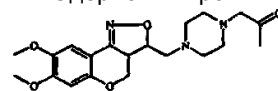


[3o(E),3A a]

Розчин LiAlH_4 , 1,0М/ТГФ (0,00848моль) у ТГФ (100мл) перемішують зі зрошенням у потоці N_2 при -20°C . Додають однією порцією AlCl_3 (0,0093моль) і одержану суміш перемішують при -20°C протягом 10 хвилин. Додають по краплях розчин проміжної сполуки 14 (одержаної згідно з A1.n) (0,0077моль) у ТГФ (100мл) і одержану суміш перемішують при -20°C протягом 1 години. Додають по краплях насичений 20% розчин NH_4Cl при -10°C і реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури. Додають до суспензії H_2O і екстрагують CH_2Cl_2 . Відокремлений органічний шар осушають (Na_2SO_4) і розчинник випарюють при зниженому тиску. Залишок обробляють Et_2O та висушують. Вихід: 3,73г проміжної сполуки 15 (біла тверда речовина, 94%).

Приклад A1.p

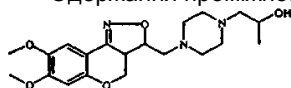
Одержання проміжної сполуки 16



Суміш проміжної сполуки 7 (одержаної згідно з A1.g) (0,015моль), 1-хлор-2-пропанону (0,015моль) та K_2CO_3 (0,030моль) у CH_3CN (60мл) перемішують протягом 24 годин при кімнатній температурі. Розчинник випарюють. Залишок розділяють між водою та CH_2Cl_2 . Відокремлений органічний шар осушають (Na_2SO_4), фільтрують і розчинник випарюють. Залишок очищають хроматографією на короткій відкритій колонці із силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5). Чисті фракції збирають і розчинник випарюють. Вихід: 4,79г проміжної сполуки 16 (82%).

Приклад A1.q

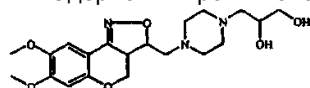
Одержання проміжної сполуки 17



NaBH₄ (0,0128моль) додають порціями до розчину проміжної сполуки 16 (одержаної згідно з A1.p) (0,0051моль) та H₂O (3,2мл) у ТГФ (40,5мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі, а потім обробляють 10% водн. розчином NH₄Cl. Цю суміш екстрагують CH₂Cl₂. Відокремлений органічний шар осушають, фільтрують і розчинник випарюють. Залишок очищують хроматографією на короткій відкритій колонці із силікагелем (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 97/3). Потрібні фракції збирають і розчинник випарюють. Вихід: 1,6г проміжної сполуки 17 (80%).

Приклад A1.r

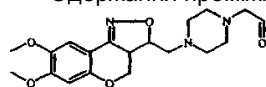
Одержання проміжної сполуки 18



Проміжну сполуку 7 (одержану згідно з A1.g) (0,03моль) розчиняють у CH₃CN (200мл) і додають K₂CO₃ (0,27мл). Додають оксиранметанол (0,27моль) і реакційну суміш перемішують протягом вихідних при 60°C. Розчинник випарюють під вакуумом. Залишок розділяють між водою та CH₂Cl₂. Органічний шар відокремлюють, осушають (Na₂SO₄), фільтрують і розчинник випарюють при зниженому тиску. Залишок очищують препаративною ВЕРХ ((1) елюент: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 95/5, потім (2) елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 90/10). Фракції продукту збирають і розчинник випарюють. Вихід: 7,5г (61%) чистої проміжної сполуки 18 та 3,5г суміші вихідного матеріалу/цільової сполуки 1/1.

Приклад A1.s

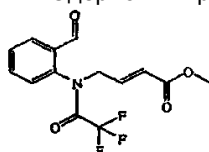
Одержання проміжної сполуки 19



Проміжну сполуку 18 (одержану згідно з A1.r) (0,0012моль) розчиняють у CH₂Cl₂ (20мл). Додають розчин натрієвої солі періодної кислоти (0,0024моль) у NaHCO₃/H₂O (достатня кількість (q.s.)) і одержану реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2 годин. Суміш розділяють між водою та CH₂Cl₂. Відокремлений органічний шар промивають розсолем, осушають (Na₂SO₄), фільтрують і розчинник випарюють під вакуумом. Вихід: 0,430г проміжної сполуки 19 (кількісний вихід; використовують на наступній стадії реакції без додаткової очистки).

Приклад A2.a

Одержання проміжної сполуки 20

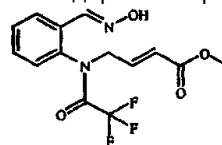


Реакція під атмосферою N₂. Розчин 2,2,2-трифлуор-N-(2-формілфеніл)-ацетаміду (0,1869моль) у ДМФ (375мл) додають по краплях до NaH (0,2055моль) у ДМФ (375мл). Суміш пере-

мішують протягом 30хв. при кімнатній температурі. Додають по краплях розчин метилового складного ефіру 4-бром-3-бутенової кислоти (0,2803моль) у ДМФ (200мл). Потім додають 18-краун-6 (каталітична кількість). Одержану реакційну суміш перемішують протягом 2 годин при 60°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випарюють. Залишок промивають у воді та екстрагують CH₂Cl₂. Відокремлений органічний шар осушають (Na₂SO₄), фільтрують і розчинник випарюють. Залишок очищують хроматографією на відкритій колонці з силікагелем (елюент: CH₂Cl₂/гексан 90/10, 100/0 та CH₂Cl₂/2-пропанон 96/4, 90/10 та 80/20). Чисті фракції збирають і розчинник випарюють. Одержують: 44,37г проміжної сполуки 20 (75%, використовують на наступній стадії реакції без додаткової очистки).

Приклад A2.b

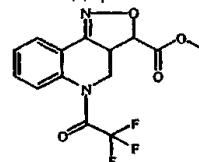
Одержання проміжної сполуки 21



Гідроксиламін (0,169моль) та піридин (0,211моль) додають до розчину проміжної сполуки 20 (одержаної згідно з A2.a) (0,1407моль) у етанолі (450мл) і одержану реакційну суміш перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі. Суміш промивають 10% розчином лимонної кислоти, а потім екстрагують CH₂Cl₂. Відокремлений органічний шар осушають (Na₂SO₄), фільтрують і розчинник випарюють. Одержують: 45,76г проміжної сполуки 21 (98%, використовують на наступній стадії реакції без додаткової очистки).

Приклад A2.c

Одержання проміжної сполуки 22

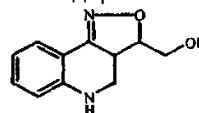


Суміш проміжної сполуки 21 (одержаної згідно з A2.b) (0,0658моль) та натрієвої солі N-хлор-4-метилбензолсульфонаміду (0,0658моль) у етанолі (500мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміш концентрують під вакуумом, фільтрують крізь дікаліт і фільтрат промивають водою та розсолем, а потім екстрагують CH₂Cl₂. Відокремлений органічний шар осушають (Na₂SO₄), фільтрують і розчинник випарюють. Залишок очищують хроматографією на відкритій колонці з силікагелем (елюент: CH₂Cl₂/2-пропанон 100/0, 96/4, 90/10 та 80/20). Потрібні фракції збирають і розчинник випарюють.

Залишок (сироп) кристалізують з гексану, а потім промивають DIPE та висушують. Одержують: 12,32г проміжної сполуки 22 (57%).

Приклад A2.d

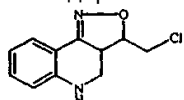
Одержання проміжної сполуки 23



NaBH_4 (0,0289моль) додають порціями до суміші проміжної сполуки 22 (одержаної згідно з A2.c) (0,0116моль) у ТГФ (81мл) та H_2O (6.8мл), перемішують та охолоджують на льодяній бані. Одержану реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш обробляють насиченим водним розчином NH_4Cl , а потім екстрагують EtOAc . Відокремлений органічний шар осушають (Na_2SO_4), фільтрують і розчинник випарюють. Залишок промивають CH_2Cl_2 , а потім перекристалізують з EtOAc . Осад відокремлюють на фільтрі та висушують. Одержують: 0,9г проміжної сполуки 23 (38%).

Приклад A2.e

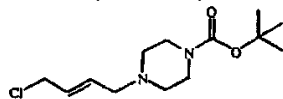
Одержання проміжної сполуки 24



Суміш проміжної сполуки 23 (одержаної згідно з A2.d) (0,001468моль) та трифенілфосфіну (0,001909моль) у тетрагидрометані (30мл) та ТГФ (20мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Розчинник випарюють до сухого залишку. Залишок очищають хроматографією на короткій відкритій колонці із силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{гексан}$ 90/10, потім 100/0). Потрібні фракції збирають і розчинник випарюють. Залишок кристалізують з метанолу. Осад відокремлюють на фільтрі та висушують. Одержують: 2,6г проміжної сполуки 24 (79%).

Приклад A3.a

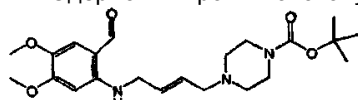
Одержання проміжної сполуки 25



1,1-Диметилетил-1-піперазинкарбоксилат (0,02моль) додають порціями до розчину 1,4-дихлор-2-бутену (0,025моль) у CHCl_3 (60мл). Реакційну суміш перемішують протягом 24 годин при кімнатній температурі, а потім перемішують і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Реакцію гасять насиченим водним розчином NaHCO_3 , осушають (Na_2SO_4), фільтрують і розчинник випарюють. Залишок очищають хроматографією на короткій відкритій колонці із силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$). Чисті фракції збирають і розчинник випарюють. Одержують: 2,2 г проміжної сполуки 25 (40%).

Приклад A3.b

Одержання проміжної сполуки 26

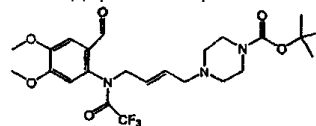


Реакцію проводять у потоці N_2 . Суміш NaNH , 60%, (0,0579моль) та 18-краун-6 (кат.кільк.) у ТГФ (25мл) охолоджують. Додають порціями суміш 2-аміно-4,5-диметоксибензальдегіду (0,0579моль) у ТГФ (50мл). Реакцію перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв. Додають порціями суміш проміжної сполуки 25 (одержаної згідно з A3.a) (0,0386моль) у ТГФ (50мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 днів, а потім обробляють NH_4Cl (10%). Суміш екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлюють, осу-

шають, фільтрують і розчинник випарюють до сухого залишку. Залишок очищають хроматографією на короткій відкритій колонці (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1 та 98/2). Чисті фракції збирають і розчинник випарюють. Вихід: 5,5г проміжної сполуки 26 (23%).

Приклад A3.c

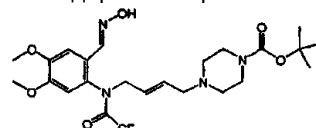
Одержання проміжної сполуки 27



Реакцію проводять у потоці N_2 . Суміш проміжної сполуки 26 (одержаної згідно з A2.b) (0,02моль) у ТГФ (80мл) та 18-краун-6 (кат.кільк.) додають порціями до суміші NaNH , 60%, (0,03моль) у ТГФ (20мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20 хв. і додають порціями ангідрид трифлуороцтової кислоти (0,022моль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин, обробляють розчином NH_4Cl (20%), а потім екстрагують CH_2Cl_2 і розчинник випарюють до сухого залишку. Залишок очищають хроматографією на короткій відкритій колонці з силікагелем ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1 та 98/2). Чисті фракції збирають і розчинник випарюють. Вихід: 5,3г проміжної сполуки 27 (58%).

Приклад A3.d

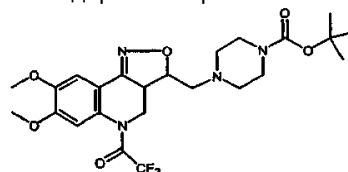
Одержання проміжної сполуки 28



Суміш проміжної сполуки 27 (одержаної згідно з A3.c) (0,0115моль), гідроксиламіну (0,0126моль) та NaHCO_3 (0,023моль) у абс. етанолі (60мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин, фільтрують і розчинник випарюють до сухого залишку. Вихід: 5,8г проміжної сполуки 28 (95%).

Приклад A3.e

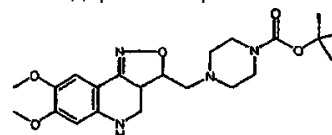
Одержання проміжної сполуки 29



1-Хлор-2,5-піролідиндіон (0,0272моль) додають порціями до розчину проміжної сполуки 28 (одержаної згідно з A3.d) (0,0109моль) у CH_2Cl_2 (100мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додають по краплях Et_3N (0,0272моль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, гасять 10% розчином K_2CO_3 , а потім екстрагують і розчинник випарюють до сухого залишку. Вихід: проміжна сполука 29.

Приклад A3.f

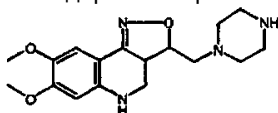
Одержання проміжної сполуки 30



Суміш проміжної сполуки 29 (одержаної згідно з А3.е) (0,0109моль) та LiOH (0,0119моль) у H₂O (17,5мл) та 1,4-діоксані (70мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш обробляють розчином NaOH (2Н), а потім екстрагують CH₂Cl₂. Розчинник випарюють до сухого залишку. Залишок очищають хроматографією на короткій відкритій колонці (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2). Чисті фракції збирають і розчинник випарюють. Вихід: 2,07г проміжної сполуки 30 (45%).

Приклад А3.г

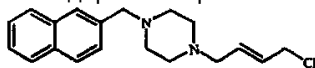
Одержання проміжної сполуки 31



Трифлуороцтову кислоту (7,9мл) додають по краплях до розчину проміжної сполуки 30 (0,0047моль) у CH₂Cl₂ (33мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин, охолоджують та підлюговують 50% розчином NaOH. Суміш екстрагують і розчинник випарюють до сухого залишку. Вихід: 1,6г сполуки 31 (100%).

Приклад А4.а

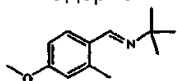
Одержання проміжної сполуки 32



1,4-Дихлор-2-бутен (0,03моль) додають до суміші 1-(2-нафтилметил)піперазину (0,025моль) та NaHCO₃ (0,025моль) у CH₂Cl₂ (75мл). Реакційну суміш перемішують протягом 24 годин при кімнатній температурі. Тверду речовину збирають на фільтрі, промивають додатково кількістю CH₂Cl₂ і органічний розчин промивають 10% розчином Na₂CO₃, осушають (Na₂SO₄), фільтрують і розчинник випарюють. Залишок очищають хроматографією на короткій відкритій колонці із силікагелем (елюент: CH₂Cl₂/EtOAc/2-пропанон). Чисті фракції збирають і розчинник випарюють. Вихід: 3,4г проміжної сполуки 32 (43%).

Приклад А4.б

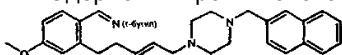
Одержання проміжної сполуки 33



Розчин NS (0,0546моль) та трет-бутиламіну (0,0983моль) у толуолі (75мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 24 годин з використанням пастки Діна-Старка. Розчинник упарюють. Залишок очищають дистиляцією (т.кип. при 0,5мм рт.ст.: 75°C). Одержують: 8,1г проміжної сполуки 33 (72%).

Приклад А4.с

Одержання проміжної сполуки 34

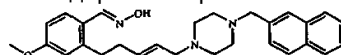


Реакція під атмосферою N₂. До розчину проміжної сполуки 33 (одержаної згідно з А4.а) (0,0125моль) та 2,2,6,6-тетраметилпіперидину (0,0012моль) у сухому ТГФ (25мл) додають по краплях n-BuLi (0,014моль), перемішують при -78°C. Суміш перемішують протягом 3 годин при -10°C. Розчин проміжної сполуки 32 (одержаної згідно з А4.б) (0,0083моль) у сухому ТГФ (25мл) додають

порціями при -10°C. Реакційну суміш перемішують протягом 24 годин при кімнатній температурі, потім гасять NH₄Cl (10%) і органічний шар відокремлюють. Водний шар екстрагують CH₂Cl₂. Об'єднані органічні шари осушають (Na₂SO₄), фільтрують і розчинник випарюють. Одержують: 5,6г проміжної сполуки 34 (100%).

Приклад А4.д

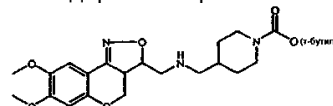
Одержання проміжної сполуки 35



NaHCO₃ (0,015моль) та гідроксиламін (0,0125моль) додають до розчину проміжної сполуки 34 (одержаної згідно з А4.с) (0,0083моль) у абс. етанолі (50мл). Реакційну суміш перемішують протягом 24 годин при кімнатній температурі. Додають CH₂Cl₂ і тверду речовину збирають на фільтрі та промивають CH₂Cl₂. Розчинник випарюють. Залишок розводять CH₂Cl₂ і промивають 10% Na₂CO₃ та розсол. Органічний шар відокремлюють, осушають (Na₂SO₄), фільтрують і розчинник випарюють. Залишок очищають хроматографією на короткій відкритій колонці із силікагелем (елюент: CH₂Cl₂/EtOAc/2-пропанон). Потрібні фракції збирають і розчинник випарюють. Одержують: 0,9г проміжної сполуки 35 (24%).

Приклад А5.а

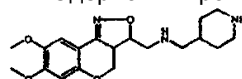
Одержання проміжної сполуки 36



Суміш А (0,029моль) та проміжної сполуки 5 (одержаної згідно з А1.е) (0,0058моль) у 1,4-діоксані (5мл) перемішують протягом 6 годин при 100°C. Розчинник випарюють. Залишок очищають хроматографією на короткій відкритій колонці із силікагелем (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2-97/3). Фракції продукту збирають і розчинник випарюють. Вихід: 3,3г проміжної сполуки 36.

Приклад А5.б

Одержання проміжної сполуки 37

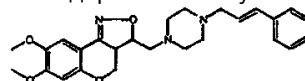


Трифлуороцтову кислоту (11,7мл) додають по краплях до розчину проміжної сполуки 36 (одержаної згідно з А5.ф) (0,0071моль) у CHCl₃ (50мл) і одержану реакційну суміш перемішують протягом 3 годин при ±10°C. Реакційну суміш охолоджують, а потім додатково підлюговують 50% NaOH. Цю суміш екстрагують і випарюють розчинник з екстракту. Вихід: 2,5г проміжної сполуки 37 (кількісний вихід; використовують на наступній стадії реакції без додаткової очистки).

А. Одержання кінцевих сполук

Приклад В1.а

Одержання сполуки 1

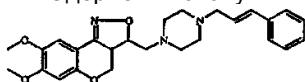


Суміш проміжної сполуки 5 (одержаної згідно з А1.е) (0,0291моль) та 1-(3-феніл-2-пропеніл)піперазину (0,0582моль) нагрівають протягом 2 годин при 100°C. Сирову реакційну суміш промивають водою та екстрагують CH₂Cl₂. Відокремлюють органічний шар, осушають (Na₂SO₄), фільтрують і розчинник випарюють. Залишок очищають хроматографією на короткій відкритій колонці із силікагелем (елюент: CH₂Cl₂/EtOAc/2-пропанон). Потрібні фракції збирають і розчинник випарюють. Одержують: 0,9г проміжної сполуки 35 (24%).

кремлений органічний шар осушають (Na_2SO_4), фільтрують і розчинник випарюють. Залишок очищають хроматографією на короткій відкритій колонці із силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5) та ВЕРХ на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 80/20). Чисті фракції збирають і розчинник випарюють. Цю фракцію розділяють на її оптичні енантиомери методом хіральної хроматографії на колонці з Chiralpak AD (елюент: $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$ 90/10). (В)-Енантиомерні фракції збирають і розчинник випарюють. Залишок розчиняють у метанолі та перетворюють на сіль хлористоводневої кислоти (1:2). Осад відокремлюють на фільтрі та висушують. Одержують: 2,47г сполуки 1.

Приклад В1.b

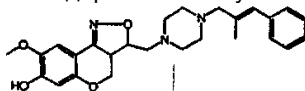
Одержання сполуки 2



Суміш проміжної сполуки 5 (одержаної згідно з А1.е) (0,0044моль) та (3-феніл-2-пропеніл)піперазину (0,0087моль) перемішують протягом 2 годин при 100°C . Реакційну суміш очищають хроматографією на короткій відкритій колонці із силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5), а потім високоефективною рідинною хроматографією на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 96/4). Чисті фракції збирають і розчинник випарюють. Залишок (1,4г) обробляють діетиловим ефіром, а потім висушують. Одержують: 1,2г сполуки 2 (60%).

Приклад В1.c

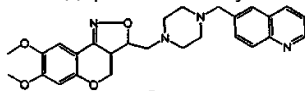
Одержання сполуки 3



Суміш проміжної сполуки 6 (0,00227моль), (Е)-1-(2-метил-3-феніл-2-пропеніл)піперазину (0,00273моль) та NaHCO_3 (0,00455моль) у діоксані (30мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 48 годин. Розчинник випарюють. Залишок розчиняють у CH_2Cl_2 . Органічний розчин промивають водою, осушають (MgSO_4), фільтрують і розчинник випарюють. Залишок очищають хроматографією на короткій відкритій колонці із силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 99/1), а потім ВЕРХ (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99,5/0,5 до 98/2). Потрібні фракції збирають і розчинник випарюють. Вихід: 0,17г сполуки 3.

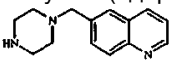
Приклад В1.d

Одержання сполуки 4



В-цис

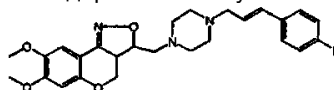
Суміш проміжної сполуки 8 (одержаної згідно з

А1.г) (0,0058моль) та  (0,0116моль) у діоксані (10мл) перемішують та кип'ятять із зворотним холодильником протягом 8 годин, потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі, а потім перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Суміш обробляють H_2O та екстрагують CH_2Cl_2 . Розчинник відокремленого органічного шару випарюють. Залишок очищають хроматографією на короткій від-

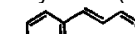
критій колонці (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97/3). Бажані фракції збирають і розчинник випарюють. Залишок обробляють діетиловим ефіром, а потім висушують. Вихід: 0,9г сполуки 4 (33%).


Приклад В1.e

Одержання сполуки 5



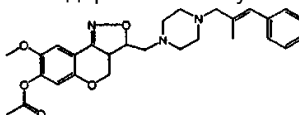
Суміш проміжної сполуки 10 (одержаної згідно



з А1.і) (0,0029моль),  (0,0058моль), AcOH (0,48г) та $(\text{AcO})_3\text{BHNu}$ (0,4г) у 1,2-дихлорпентані (20мл) перемішують та кип'ятять із зворотним холодильником протягом ночі. Суміш обробляють H_2O та екстрагують. Розчинник відокремленого органічного шару випарюють. Залишок очищають хроматографією на короткій відкритій колонці із силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97/3). Потрібні фракції збирають і розчинник випарюють. Залишок обробляють діетиловим ефіром, а потім висушують. Вихід: 1,07г сполуки 5 (82%).

Приклад В1.f

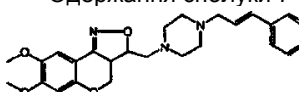
Одержання сполуки 6



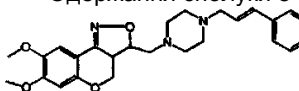
Суміш сполуки 3 (одержаної згідно з Пр.В1) (0,00020моль), ацетилхлориду (0,00024моль) та Et_3N (0,00061моль) у хлороформі (10мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додають воду і цю суміш екстрагують CH_2Cl_2 . Відокремлений органічний шар осушають (MgSO_4), фільтрують і розчинник випарюють під вакуумом. Залишок очищають хроматографією на колонці / ТШХ (CC-TLC) на Chromatotron (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97/3; потім 99/1). Потрібні фракції збирають і розчинник випарюють. Вихід: 0,022г сполуки 6.

Приклад В1.g

Одержання сполуки 7



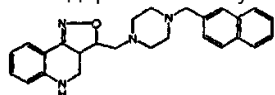
Одержання сполуки 8



Сполуку 2 (одержану згідно з В1.b) (0,0022моль) виділяють та розділяють на її оптичні енантиомери методом хіральної хроматографії на колонці Chiralpak AD (елюент: $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$ 90/10). Збирають дві групи фракцій і розчинник випарюють. Одержують: $\pm 1,5\text{г}$ фракції 1 (чистота LCI : >99,5%) та $\pm 1,5\text{г}$ фракції 2 (чистота LCI : >99,5%). Фракцію 1 кристалізують шляхом обробки гексаном при перемішуванні протягом ночі. Осад відокремлюють на фільтрі та висушують. Одержують: 1,08г сполуки 7 (жироподібна тверда речовина). Фракцію 2 кристалізують шляхом обробки EtOAc при перемішуванні протягом ночі. Осад відокремлюють на фільтрі та висушують. Одержують: 0,54г 8 (жироподібна тверда речовина).

Приклад В2.а

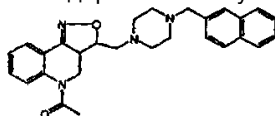
Одержання сполуки 9



Суміш проміжної сполуки 24 (одержаної згідно з А2.е) (0,0022моль), 1-(2-нафталенілметил)піперазину, (0,0044моль) та KI (каталітична кількість) у 1,4-діоксані (2,5мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш промивають водою і цю суміш екстрагують CH_2Cl_2 . Залишок очищають хроматографією на короткій відкритій колонці із силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2), а потім ВЕРХ (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 96/4). Чисті фракції збирають і розчинник випарюють. Залишок обробляють DIPE, збирають на фільтрі та висушують. Вихід: 0,3г сполуки 9 (30%).

Приклад В2.б

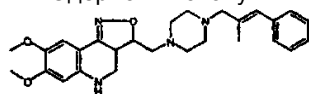
Одержання сполуки 10



Реакція під атмосферою N_2 . Розчин сполуки 9 (одержаної згідно з В2.а) (0,0012моль) у сухому ТГФ (3мл) та 18-краун-6 (каталітична кількість) повільно додають до розчину NaNH , 60%, (0,0018моль) у сухому ТГФ (2мл). Реакційну суміш перемішують протягом 30хв. при кімнатній температурі, додають по краплях ацетилхлорид (0,0013моль) і реакційну суміш перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш обробляють водним NH_4Cl та екстрагують CH_2Cl_2 . Відокремлений органічний шар осушають, фільтрують і розчинник випарюють. Залишок очищають хроматографією на короткій відкритій колонці із силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2), а потім ВЕРХ (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 98/2). Чисті фракції збирають і розчинник випарюють. Вихід: 0,26г сполуки 10 (52%).

Приклад В3.а

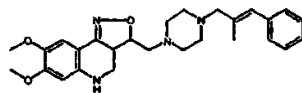
Одержання сполуки 11



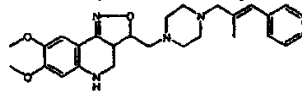
Суміш проміжної сполуки 31 (одержаної згідно з А3.г) (0,0045моль), (Е)-(3-хлор-2-метил-1-пропеніл)бензолу (0,0037моль) та K_2CO_3 (0,0037моль) у ДМФ (15мл) перемішують при 70°C протягом 2 годин. Суміш промивають водою, а потім екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлюють, осушають, фільтрують і розчинник випарюють. Залишок очищають хроматографією на короткій відкритій колонці з силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2). Потрібні фракції збирають і розчинник випарюють. Залишок знов очищають методом ВЕРХ (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 98/2). Чисті фракції збирають і розчинник випарюють. Залишок обробляють DIPE. Осад відокремлюють на фільтрі та висушують. Вихід: 0,34г сполуки 11 (20%).

Приклад В3.б

Одержання сполуки 12



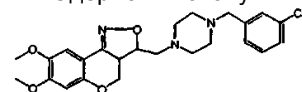
Одержання сполуки 13



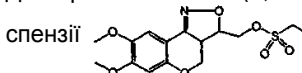
Сполуку 11 (одержану згідно з В3.а) (0,00605моль) очищають високоефективною рідинною хроматографією на Chiralcel OJ (елюент: гексан/MeOH/EtOH 20/24/56). Потрібні фракції збирають і розчинник випарюють. Вихід: фракції А та В. Фракцію А очищають високоефективною рідинною хроматографією на RP BDS C18 (елюент: (0,5% NH_4OAc у $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (90/10))/MeOH 70/30). Чисті фракції збирають та органічний розчинник випарюють. Водний шар екстрагують CH_2Cl_2 . Відокремлений органічний шар осушають (MgSO_4), фільтрують і розчинник випарюють. Залишок перемішують у гексані та осад відокремлюють на фільтрі. Вихід: 0,69г сполуки 12. Фракцію В очищають високоефективною рідинною хроматографією на RP BDS C18 (елюент: (0,5% NH_4OAc у $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (90/10))/MeOH 70/30). Чисті фракції збирають та органічний розчинник випарюють. Водний шар екстрагують CH_2Cl_2 . Відокремлений органічний шар осушають (MgSO_4), фільтрують і розчинник випарюють. Залишок перемішують у гексані та осад відокремлюють на фільтрі. Вихід: 0,67г сполуки 13.

Приклад 4

Одержання сполуки 14



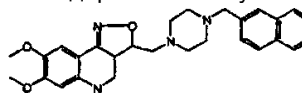
Реакція проводиться у твердій фазі з використанням синтезатора Quest 210 (Argonaut Technologies, San Carlos, USA). N,N-Діізопропілетиламін (0,0036моль) додають до суспензії



нітрилі (4мл). Додають 1-(2-хлорфенілметил)піперазин (0,0012моль) і одержану реакційну суміш перемішують протягом 20 годин при 80°C. Після цього кожен реакційну посудину фільтрують і фільтрат випарюють. Залишок очищають методом ВЕРХ. Чисті фракції збирають і розчинник випарюють. Вихід: 0,102г сполуки 14.

Приклад В5.а

Одержання сполуки 15

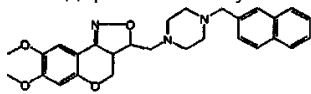


Суміш проміжної сполуки 7 (одержаної згідно з А1.г) (0,0036моль), 2-(бромметил)нафталіну (0,0055моль) та K_2CO_3 (0,0055моль) у МІК (15мл) перемішують протягом ± 24 годин при 100°C. Сирову реакційну суміш промивають водою, а потім екстрагують CH_2Cl_2 . Відокремлений органічний шар осушають (Na_2SO_4), фільтрують і розчинник випарюють. Залишок очищають високоефективною рідинною хроматографією на силікагелі (2х) (I) елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5; (II) елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 98/2). Чисті фракції збирають і

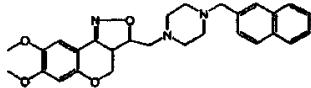
розчинник випарюють. Одержують: 0,2г сполуки 15(11%).

Приклад B5.b

Одержання сполуки 16



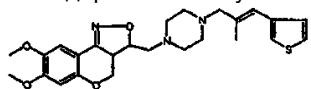
Одержання сполуки 17



Сполуку 15 (одержану згідно з B5.a) (0,0106моль) розділяють на її енантіомери хроматографією на колонці (елюент: гексан/С₂Н₅ОН, градієнт від 30/70 до 0/100; колонка: CHIRALPAK AD 1000 Å 20мкм DIACEL). Збирають дві чисті фракції та випарюють з них розчинник. Залишок розчиняють у СН₃ОН та перетворюють на сіль хлористоводневої кислоти (1:2). Осад відокремлюють на фільтрі та висушують. Одержують: 2,08г сполуки 16 (36%) та 2,19г сполуки 17 (38%).

Приклад B6

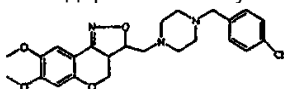
Одержання сполуки 18



Суміш проміжної сполуки 7 (одержаної згідно з A1.g) (0,0045моль), 2-метил-3-(3-тієніл)-2-пропеналю (0,00675моль), NaBH(OAc)₃ (0,00675моль) та НОАс (2 краплі) у 1,2-дихлоретані (30мл) перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Додають насичений водний розчин NH₄Cl і цю суміш екстрагують СН₂Cl₂. Відокремлений органічний шар осушають (MgSO₄), фільтрують і розчинник випарюють під вакуумом. Залишок очищають флеш-хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: СН₂Cl₂/(СН₃ОН/НН₃) 97/3), а потім ВЕРХ (елюент: СН₂Cl₂/(СН₃ОН/НН₃) 99/1 до 98/2). Фракції продукту збирають і розчинник випарюють. Вихід: 0,965г сполуки 18 (46%; містить також 3% ізомеру (Z)!).

Приклад B7

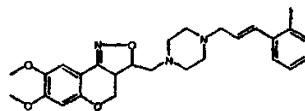
Одержання сполуки 19



Суміш проміжної сполуки 10 (одержаної згідно з A1.j) (0,003моль), 4-хлорбензальдегіду (0,0045моль) та (AcO)₃BHNa (0,0045моль) у 1,2-дихлопентані (30мл) перемішують зі зрошенням протягом 2 годин при кімнатній температурі. Додають насичений водний розчин NH₄Cl і суміш екстрагують СН₂Cl₂. Відокремлений органічний шар осушають (MgSO₄), фільтрують і розчинник випарюють під вакуумом. Залишок очищають хроматографією на короткій відкритій колонці із силікагелем (елюент: СН₂Cl₂/(MeOH/НН₃) 97/3). Потрібні фракції збирають і розчинник випарюють. Залишок осаджують з DIPE. Вихід: 1,180г сполуки 19 (57%).

Приклад B8

Одержання сполуки 20

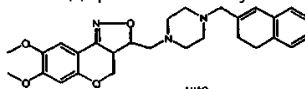


Суміш (0,00036моль), 2-

метилбензальдегіду (0,00108моль) та NaOCH₃, 30% у СН₃ОН, (0,00108моль) у сухому СН₃ОН (8мл) перемішують протягом 16 годин при 65°C (реакція проводиться у твердій фазі з використанням синтезатора Quest 210 (Argonaut Technologies, San Carlos, USA)). Суміші фільтрують і фільтрат очищають методом ВЕРХ (елюент: СН₂Cl₂/(СН₃ОН/НН₃) 98/2). Потрібні фракції збирають і розчинник випарюють. Вихід: 0,032г сполуки 20.

Приклад B9

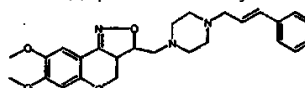
Одержання сполуки 21



Реакція під атмосферою N₂. Розчин LiAlH₄, 1М/ТГФ (0,8мл) перемішують при -20°C. Додають однією порцією AlCl₃ (0,0009моль). Одержаний розчин перемішують протягом 10хв. при -20°C. Додають по краплях розчин проміжної сполуки 12 (одержаної згідно з A1.l) (0,0008моль) у сухому ТГФ (5мл) і одержану реакційну суміш перемішують протягом однієї години при -20°C. Потім обережно додають насичений водний розчин NH₄Cl. Реакційну суміш промивають водою, а потім екстрагують СН₂Cl₂. Відокремлений органічний шар осушають (Na₂SO₄), фільтрують і розчинник випарюють. Залишок обробляють ефіром. Залишок (0,13г) очищають за допомогою СС-TLC Chromatotron (елюент: СН₂Cl₂/СН₃ОН 97/3). Чисті фракції збирають і розчинник випарюють. Вихід: 0,09г сполуки 21 (30%).

Приклад B10

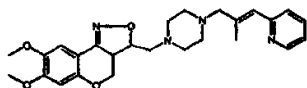
Одержання сполуки 22



Реакція у потоці N₂. Суміш проміжної сполуки 13 (одержаної згідно з A1.m) (0,001моль) у сухому СН₃ОН (20мл) перемішують при кімнатній температурі. Додають NaOCH₃, 30%, у СН₃ОН (0,002моль). Додають 5-інданкарбоксальдегід (0,002моль) і одержану реакційну суміш перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Реакційній суміші дають охолонути до кімнатної температури. Додають 20% NH₄Cl і цю суміш екстрагують СН₂Cl₂. Відокремлений органічний шар промивають водою, розсолом, осушають (Na₂SO₄), фільтрують і розчинник випарюють при зниженому тиску. Залишок очищають хроматографією на короткій відкритій колонці та СС-TLC (елюент: СН₂Cl₂/СН₃ОН 98/2). Фракції продукту збирають і розчинник випарюють. Вихід: 0,035г сполуки 22 (7,2%, світло-коричнева тверда речовина).

Приклад B11

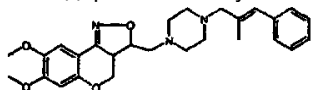
Одержання сполуки 23



Суміш проміжної сполуки 15 (одержаної згідно з A1.o) (0,00136моль), 2-(триметилстаніл)піридину (0,0027моль) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,00013моль) у толуолі (20мл) нагрівають до 100°C . Реакційну суміш перемішують протягом 16 годин і залишають охолонути до кімнатної температури. Додають H_2O і суміш екстрагують CH_2Cl_2 . Відокремлений органічний шар збирають, промивають H_2O та розсоллом, осушають (Na_2SO_4) і розчинник випарюють при зниженому тиску. Залишок очищають хроматографією на короткій відкритій колонці із силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2). Чисту фракцію збирають і розчинник випарюють. Одержаний залишок очищають методами CC-TLC на Chromatotron (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2). Збирають чисті фракції і розчинник випарюють. Вихід: 0,044г сполуки 23 (світло-коричнева тверда речовина, 7%).

Приклад B12

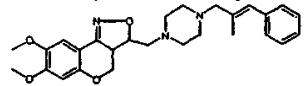
Одержання сполуки 24



Реакція під атмосферою N_2 . $n\text{-BuLi}$, 2,5М/гексани (0,0062моль) додають по краплях до перемішаного розчину (п-флуорбензил)трифенілфосфоніохлориду (0,0062моль) у ТГФ (20мл). Суміш перемішують протягом 15хв. Додають по краплях розчин проміжної сполуки 11 (одержаної згідно з A1.k) (0,00514моль) у ТГФ (20мл). Реакційну суміш перемішують протягом 16 годин при 50°C . Додають воду і цю суміш екстрагують Et_2O . Відокремлений органічний шар осушають (MgSO_4), фільтрують і розчинник випарюють під вакуумом. Залишок очищають хроматографією на короткій відкритій колонці із силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97/3), а потім ВЕРХ (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 99/1) для розділення (E)/(Z) ізомерів. Збирають дві групи фракцій продуктів і випарюють з них розчинник. Вихід: 0,651г сполуки 24 (26%, (E)).

Приклад B13

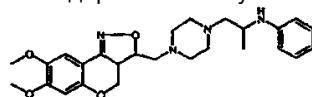
Одержання сполуки 25



Смолу (0,0016моль; 1,5ммоль/г) суспендують у ТГФ. Додають 1,6М BuLi (0,0015моль) і суміш перемішують протягом 15хв. Суміш фільтрують і залишок на фільтрі (смола) промивають безводним ТГФ (3х). Смола знов суспендують у ТГФ (5мл). Додають проміжну сполуку 19 (одержану згідно з A1.s) (0,0004моль) і реакційну суміш перемішують протягом ночі при 100°C . Суміш охолоджують, фільтрують і фільтрат випарюють під вакуумом. Залишок очищають препаративною ВЕРХ (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 97/3). Фракції продукту збирають і розчинник випарюють. Вихід: 0,168г сполуки 25.

Приклад B14

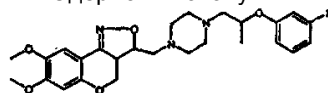
Одержання сполуки 26



Суміш проміжної сполуки 16 (одержаної згідно з A1.p) (0,0025моль), бензоламіну (0,0028моль) та NaBH_4 (0,0028моль) у HOAc (50мл) перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі. Додають водний розчин NH_4OH . Цю суміш екстрагують CH_2Cl_2 . Відокремлений органічний шар осушають (MgSO_4), фільтрують і розчинник випарюють під вакуумом. Залишок очищають хроматографією на короткій відкритій колонці із силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 99/1), а потім флеш-хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 98/2). Фракції продукту збирають і розчинник випарюють. Вихід: 0,181г сполуки 26 (15%).

Приклад B15

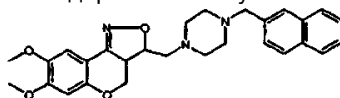
Одержання сполуки 27



Додають по краплях (0,0018моль) до розчину проміжної сполуки 17 (одержаної згідно з A1.q) (0,0012моль), 3-флуорфенолу (0,0018моль) та PPh_3 , pol. (0,0024моль) у сухому ТГФ (10мл) під атмосферою N_2 . Реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш фільтрують, промивають CH_2Cl_2 та CH_3OH і розчинник випарюють. Залишок очищають хроматографією на короткій відкритій колонці із силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 2/1 та $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 96/4), а потім флеш-хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97/3). Фракції продукту збирають і розчинник випарюють. Вихід: 0,29г сполуки 27 (50%).

Приклад B16

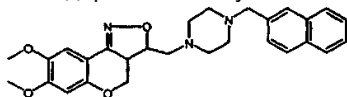
Одержання сполуки 28



NaClO (4%) (0,005моль) додають до розчину проміжної сполуки 35 (одержаної згідно з A4.d) (0,002моль) у CH_2Cl_2 (10мл). Реакційну суміш перемішують протягом 4 годин при кімнатній температурі. Додають Et_3N (0,004моль) і реакційну суміш перемішують протягом 24 годин при кімнатній температурі. Органічний шар відокремлюють, промивають Na_2SO_3 (10%), осушають (Na_2SO_4), фільтрують і розчинник випарюють. Залишок очищають хроматографією на короткій відкритій колонці із силікагелем (елюент: EtOAc та $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5). Потрібні фракції збирають і розчинник випарюють. Залишок розводять діетиловим ефіром, а потім фільтрують крізь дікаліт і фільтрат випарюють. Залишок розчиняють у діетиловому ефірі та перетворюють на сіль хлористоводневої кислоти (1:2). Осад відокремлюють на фільтрі, промивають 2-пропанолом та діетиловим ефіром і висушують. Вихід: 0,15г сполуки 28 (15%).

Приклад В17

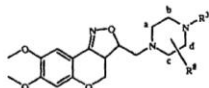
Одержання сполуки 29



Суміш проміжної сполуки 37 (одержаної згідно з А5.г) (0,006моль) та 2-(бромметил)нафталіну (0,003моль) у діоксані (40мл) перемішують при 100°C протягом 6 годин, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш обробляють 10% водним розчином K_2CO_3 , а потім екстрагують CH_2Cl_2 . Відокремлений органічний шар випарюють. Залишок очищують хроматографією на короткій відкритій колонці із силікагелем (елюент: CH_2Cl_2/CH_3OH 95/5 та 90/10 та $CH_2Cl_2/(CH_3OH/NH_3)$ 95/5). Фракції продукту збирають і розчинник випарюють. Залишок (1,49г) обробляють діетиловим ефіром, а потім висушують. Вихід: 0.8г сполуки 29 (53%).



























У наведених далі таблицях (Таблиці 1-5) вказано ряд сполук, які були одержані згідно з будь-яким з Прикладів вище. Усі сполуки були також випробувані на фармакологічну активність.

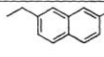
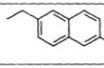
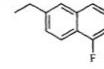
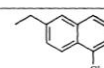
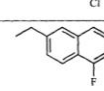
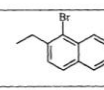
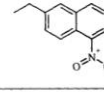
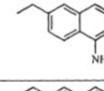
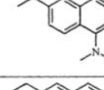
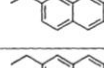
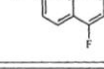
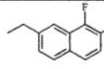
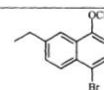
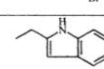
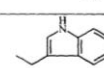
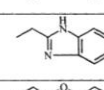
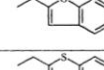

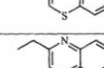
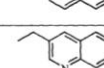
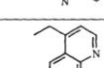
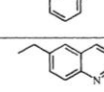

Таблиця 1:

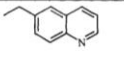
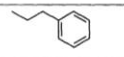
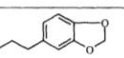
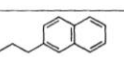
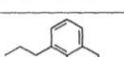

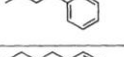
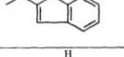
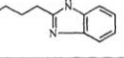
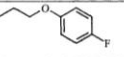
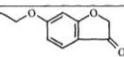
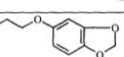
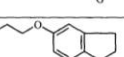
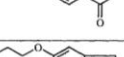
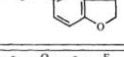
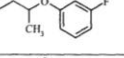
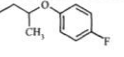
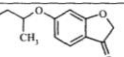
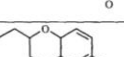
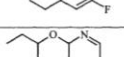
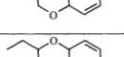
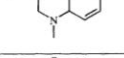
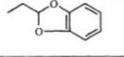
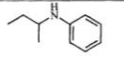
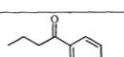


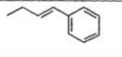
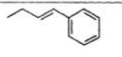
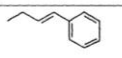
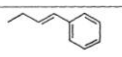
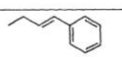
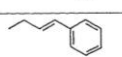
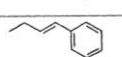
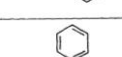
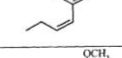
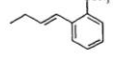
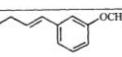
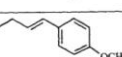
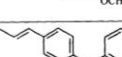
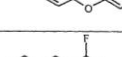
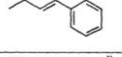
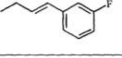
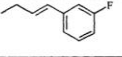
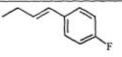
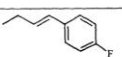
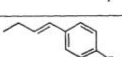
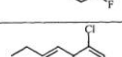
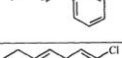
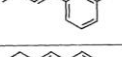
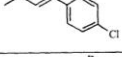
Сп. №	Пр. №	R ^a				R ^b	Фізичні дані та стереохімія
		a	b	c	d		
31	B1a/B1b	H	H	H	H		цис
79	B4	H	H	H	H		
85	B4	H	H	H	H		
89	B4	H	H	H	H		
80	B4	H	H	H	H		
14	B4	H	H	H	H		
86	B7	H	H	H	H		цис
19	B7	H	H	H	H		(В-цис)
84	B4	H	H	H	H		

90	B4	H	H	H	H		
91	B4	H	H	H	H		
285	B4	H	H	H	H		В-цис
286	B4	H	H	H	H		В-цис ·HCl(1:2)-гідрат(1:1)
287	B4	H	H	H	H		В-цис
81	B4	H	H	H	H		
83	B4	H	H	H	H		
94	B4	H	H	H	H		
87	B4	H	H	H	H		
88	B4	H	H	H	H		
82	B4	H	H	H	H		
99	B4	H	H	H	H		
93	B4	H	H	H	H		
97	B4	H	H	H	H		
98	B4	H	H	H	H		
57	B1a/B1b	H	H	H	H		цис
95	B4	H	H	H	H		
96	B4	H	H	H	H		
288	B4	H	H	H	H		цис
289	B4	H	H	H	H		цис
290	B4	H	H	H	H		цис
291	B5b	H	H	H	H		цис
128	B5b	H	H	H	H		цис
292	B5b	H	H	H	H		цис
149	B5b	H	H	H	H		цис

293	B5b	H	H	H	H		цис
294	B5b	H	H	H	H		цис
295	B5b	H	H	H	H		цис
296	B5b	H	H	H	H		цис
141	B5b	H	H	H	H		цис
138	B5b	H	H	H	H		цис
297	B5b	H	H	H	H		цис
298	B5b	H	H	H	H		цис
299	B5b	H	H	H	H		цис
300	B5b	H	H	H	H		цис
15	B5b	H	H	H	H		цис
34	B5b	H	H	H	H		[3α(R),3αα]; ·HCl(1:2)·H ₂ O(1:2)
36	B1a/B1b	H	H	H	H		цис; ·HCl(1:2)
16	B5b	H	H	H	H		[A-[3α,3αα]]; ·HCl(1:2)
17	B5b	H	H	H	H		[B-[3α,3αα]]; ·HCl(1:2)
131	B5b	H	CH ₃	H	CH ₃		[3α(R*,S*),3αα]
132	B5b	CH ₃	H	H	CH ₃		[3α(R*,S*),3αα]; ·H ₂ O(1:1)
133	B5b	H	CH ₃	H	H		[3α,3αα]
92	B4	H	H	H	H		
52	B1a/B1b	H	H	H	H		цис; ·HCl(1:2)
75	B5a	H	H	H	H		цис
62	B5b	H	H	H	H		цис
71	B5b	H	H	H	H		цис
117	B5b	H	H	H	H		цис
72	B5b	H	H	H	H		цис
74	B1a/B1b	H	H	H	H		цис

135	B5b	H	H	H	H		цис
76	B5b	H	H	H	H		цис
136	B5b	H	H	H	H		цис
301	B5b	H	H	H	H		цис
302	B5b	H	H	H	H		A-цис
77	B5a	H	H	H	H		цис
303	B5b	H	H	H	H		B-цис
304	B5b	H	H	H	H		B-цис
305	B5b	H	H	H	H		B-цис
140	B5b	H	H	H	H		цис
193	B5b	H	H	H	H		цис
206	B5b	H	H	H	H		цис
123	B5b	H	H	H	H		цис
51	B1a/B1b	H	H	H	H		цис
306	B5b	H	H	H	H		цис
37	B5b	H	H	H	H		цис; ·HCl(1:2)·H ₂ O(1:3)
54	B5b	H	H	H	H		цис; ·HCl(1:2)
49	B1a/B1b	H	H	H	H		цис; ·HCl(1:2)
204	B5b	H	H	H	H		цис
45	B1a/B1b	H	H	H	H		
61	B1a/B1b	H	H	H	H		цис
59	B1a/B1b	H	H	H	H		цис; ·HCl(1:2)·H ₂ O(1:2)
58	B1a/B1b	H	H	H	H		цис

4	B1d/B1e	H	H	H	H		(В-цис)
33	B5b	H	H	H	H		цис
47	B1a/B1b	H	H	H	H		цис; ·HCl(1:2)
50	B5b	H	H	H	H		цис; ·HCl(1:2)
53	B5b	H	H	H	H		цис; ·HCl(1:2)
32	B1a/B1b	H	H	H	H		цис
191	B5b	H	H	H	H		цис
56	B1a/B1b	H	H	H	H		цис
48	B1a/B1b	H	H	H	H		цис; ·HCl(1:2)
67	B5b	H	H	H	H		цис
73	B5b	H	H	H	H		цис
78	B5b	H	H	H	H		цис
68	B5b	H	H	H	H		цис
27	B15	H	H	H	H		
147	B15	H	H	H	H		цис
142	B	H	H	H	H		цис
35	B5b	H	H	H	H		[3α(S),3αα]
307	B5b	H	H	H	H		цис
308	B5b	H	H	H	H		цис
66	B5a	H	H	H	H		цис
26	B14	H	H	H	H		[3α,3αα]
309	B14	H	H	H	H		В-цис
310	B14	H	H	H	H		В-цис
311	B14	H	H	H	H		В-цис
312	B1a/B1b	H	H	H	H		[B-[3α(E),3αα]]

2	B1a/B1b	H	H	H	H		[3α(E),3αα]
7	B1g	H	H	H	H		[A-[3α(E),3αα]]
8	B1g	H	H	H	H		[B-[3α(E),3αα]]
1	B1a/B1b	H	H	H	H		[B-[3α(E),3αα]]; ·HCl(1:2)·H ₂ O(1:1)
30	B1a/B1b	H	H	H	H		[3α(E),3αβ]
46	B1a/B1b	H	H	H	H		[A-[3α(E),3αα]]; ·HCl(1:2)
116	B8	H	H	H	H		цис
64	B10	H	H	H	H		[3α(Z),3αα]
41	B1a/B1b	H	H	H	H		[3α(E),3αα]; ·HCl(1:2)
38	B1a/B1b	H	H	H	H		[3α(E),3αα]; ·HCl(1:2)
39	B1a/B1b	H	H	H	H		[3α(E),3αα]; ·HCl(1:2)
102	B8	H	H	H	H		цис
44	B1a/B1b	H	H	H	H		[3α(E),3αα]
42	B1a/B1b	H	H	H	H		[3α(E),3αα]
189	B13B	H	H	H	H		цис
43	B1a/B1b	H	H	H	H		[3α(E),3αα]; ·HCl(1:2)
313	B1a/B1b	H	H	H	H		[A-[3α(E),3αα]]
5	B1d/B1e	H	H	H	H		[B-[3α(E),3αα]]
100	B8	H	H	H	H		цис
108	B8	H	H	H	H		цис
113	B8	H	H	H	H		цис
105	B8	H	H	H	H		цис
106	B8	H	H	H	H		цис
107	B8	H	H	H	H		цис

111	B8	H	H	H	H		цис
101	B8	H	H	H	H		цис
103	B8	H	H	H	H		цис
112	B8	H	H	H	H		цис
104	B8	H	H	H	H		цис
182	B13	H	H	H	H		цис
109	B8	H	H	H	H		цис
180	B13	H	H	H	H		цис
20	B8	H	H	H	H		цис
110	B8	H	H	H	H		цис
114	B8	H	H	H	H		цис

175	B13	H	H	H	H		цис
176	B13	H	H	H	H		цис
115	B8	H	H	H	H		цис
177	B13	H	H	H	H		цис
184	B13	H	H	H	H		(B)
172	B13	H	H	H	H		(A)
185	B13	H	H	H	H		(B)
173	B13	H	H	H	H		(A)
186	B13	H	H	H	H		(B)
167	B13	H	H	H	H		цис
170	B13	H	H	H	H		цис

171	B13	H	H	H	H		цис
168	B13	H	H	H	H		цис
174	B13	H	H	H	H		(A)
187	B13	H	H	H	H		(B)
169	B13	H	H	H	H		цис
22	B10	H	H	H	H		[3α(E),3αα]
118	B7	H	H	H	H		цис
119	B7	H	H	H	H		цис
120	B6	H	H	H	H		цис
124	B6	H	H	H	H		[3α(E),3αα]
125	B6	H	H	H	H		[3α(E),3αα]

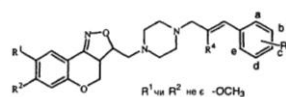
179	B13	H	H	H	H		цис
159	B8	H	H	H	H		цис
314	B8	H	H	H	H		[A-[3α(E),3αα]]
315	B8	H	H	H	H		[B-[3α(E),3αα]]
160	B8	H	H	H	H		цис
161	B8	H	H	H	H		цис
158	B8	H	H	H	H		цис
163	B8	H	H	H	H		цис
164	B8	H	H	H	H		цис
165	B8	H	H	H	H		цис
181	B13	H	H	H	H		цис
55	B5a	H	H	H	H		[3α(E),3αα]; ·HCl(1:2)

162	B8	H	H	H	H		цис
166	B8	H	H	H	H		цис
178	B13	H	H	H	H		(A)
188	B13	H	H	H	H		(B)
316	B13	H	H	H	H		[B-[3α(E),3α]]
60	B5a	H	H	H	H		[3α(E),3α]
70	B5b	H	H	H	H		[B-[3α(E),3α]]; ·HCl(1:2)·H ₂ O(1:1)
69	B5b	H	H	H	H		[3α(E),3α]
126	B5b	H	H	H	H		[A-[3α(E),3α]]
129	B5b	H	H	H	H		[A-[3α(E),3α]]; ·(E)-2-бутендіолат (1:2)
134	B5a	CH ₃	H	H	CH ₃		[3α(R*,S*)(E),3α]
137	B5a	H	CH ₃	H	CH ₃		[3α(R*,S*)(E),3α]
139	B1a/B1b	CH ₃	H	CH ₃	H		[3α(R*,S*)(E),3α]
148	B1f	H	H	H	H		[3α(Z),3α]
190	B13	H	H	H	H		
151	B13	H	H	H	H		(A)
183	B13	H	H	H	H		(B)
152	B13	H	H	H	H		цис
153	B13	H	H	H	H		цис
154	B13	H	H	H	H		цис
192	B5a	H	H	H	H		[3α(E),3α]




143	B5a	H	H	H	H		[3α(Z),3α]
144	B5a	H	H	H	H		[3α(Z),3α]
146	B5a	H	H	H	H		[3α(Z),3α]
150	B5a	H	H	H	H		[3α(Z),3α]
317	B5a	H	H	H	H		[B-[3α(Z),3α]]
155	B13	H	H	H	H		цис
156	B13	H	H	H	H		цис
200	B12	H	H	H	H		[3α(Z),3α]
207	B12	H	H	H	H		[B-[3α(Z),3α]]
194	B12	H	H	H	H		[3α(Z),3α]
195	B12	H	H	H	H		[3α(E),3α]
196	B12	H	H	H	H		[3α(E),3α]
318	B12	H	H	H	H		[A-[3α(E),3α]]
24	B5a	H	H	H	H		[B-[3α(E),3α]]
201	B12	H	H	H	H		[3α(E),3α]
197	B12	H	H	H	H		[3α(E),3α]
198	B12	H	H	H	H		[3α(Z),3α]
199	B12	H	H	H	H		[3α(E),3α]
202	B12	H	H	H	H		[3α(Z),3α]
203	B12	H	H	H	H		[3α(E),3α]
157	B13	H	H	H	H		цис

65	B9	H	H	H	H		цис
21	B9	H	H	H	H		цис
25	B13	H	H	H	H		цис
205	B5b	H	H	H	H		[3α(E),3αα]
319	B5b	H	H	H	H		[A-[3α(E),3αα]]
320	B5b	H	H	H	H		[B-[3α(E),3αα]]
321	B5b	H	H	H	H		[B-[3α(E),3αα]]
322	B5b	H	H	H	H		[B-[3α(E),3αα]]
323	B6	H	H	H	H		[B-[3α(E),3αα]]
130	B6	H	H	H	H		[3α(E),3αα]
18	B6	H	H	H	H		[3α(E),3αα]
324	B6	H	H	H	H		[B-[3α(E),3αα]]
325	B6	H	H	H	H		[3α(Z),3αα]
121	B6	H	H	H	H		[3α(E),3αα]
23	B11	H	H	H	H		[3α(Z),3αα]
208	B7	H	H	H	H		[B-[3α(E),3αα]]
326	B6	H	H	H	H		[B-[3α(E),3αα]]
145	B6	H	H	H	H		цис
122	B6	H	H	H	H		цис
63	B5a	H	H	H	H		цис
40	B5a	H	H	H	H		цис
327	B6	H	H	H	H		[B-[3α(E),3αα]]
127	B9	H	H	H	H		[A-[3α(E),3αα]]

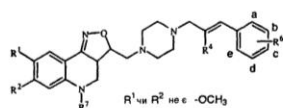
Таблиця 2А:





Сп. №	Пр. №	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	Фізичн. дані
209	B1a/B1b	H	H	H		цис, E
263	B1a/B1b	H	H	H	c-COOMe	[3α(E),3αα]
254	B1a/B1b	H	F	CH ₃		[3α(E),3αα]
232	B1f	H	OH	H		[3α(E),3αα]
237	B1f	H	OH	CH ₃		[3α(E),3αα]
217	B1a/B1b	H	OCH ₃	H		[3α(E),3αα]
229	B1g	H	OCH ₃	H		[A-[3α(E),3αα]]; -HCl(1:2)
230	B1g	H	OCH ₃	H		[B-[3α(E),3αα]]; -HCl(1:2)
328	B1g	H	OCH ₃	CH ₃		[3α(E),3αα]
239	B1f	H	OC ₂ H ₄ OCH ₃	CH ₃		[3α(E),3αα]
231	B1a/B1b	H	OCH ₂ OC ₂ H ₄ OCH ₃	H		[3α(E),3αα]
236	B1a/B1b	H	OCH ₂ OC ₂ H ₄ OCH ₃	CH ₃		[3α(E),3αα]
247	B1f	H	OC ₂ H ₄ OC ₂ H ₄ OC ₂ H ₄	CH ₃		[3α(E),3αα]; -HCl(1:2)
238	B1f	H	O(C=O)NHC ₂ H ₅	CH ₃		[3α(E),3αα]
233	B1f	H	O(C=O)CH ₃	H		[3α(E),3αα]
240	B1f	H	O(C=O)CH ₃	CH ₃		[3α(E),3αα]
248	B1f	H	O(C=O)C ₂ H ₅	CH ₃		[3α(E),3αα]
249	B1f	H	O(C=O)CH ₂ OCH ₃	CH ₃		[3α(E),3αα]
250	B1f	H		CH ₃		[3α(E),3αα]
329	B1f	H	OC(=O)C(CH ₃) ₃ O	CH ₃		[3α(E),3αα]
251	B1f	H		CH ₃		[3α(E),3αα]
243	B1f	H		CH ₃		[3α(E),3αα]
330	B1f	H		CH ₃		[3α(E),3αα]
242	B1f	H	OC ₂ H ₄ N(CH ₃) ₂	CH ₃		[3α(E),3αα]
260	B1f	H	OSO ₂ H	CH ₃		[3α(E),3αα]
211	B1a/B1b	Cl	H	H		[3α(E),3αα]
246	B1a/B1b	Cl	OCH ₃	CH ₃		[3α(E),3αα]
212	B1a/B1b	Br	H	H		[3α(E),3αα]
214	B1g	Br	H	H		[A-[3α(E),3αα]]
215	B1g	Br	H	H		[B-[3α(E),3αα]]
235	B1a/B1b	F	F	CH ₃		[3α(E),3αα]
241	B1f	F	OCH ₃	CH ₃		[3α(E),3αα]
216	B1f	феніл	H	H		[3α(E),3αα]
219	B1a/B1b	CH ₃	H	H		[3α(E),3αα]
244	B1f	F	SCH ₃	CH ₃		[3α(E),3αα]
331	B1f	OH	OH	CH ₃		[B-[3α(E),3αα]]; -HCl(1:2)
255	B1c	OH	OCH ₃	CH ₃		[3α(E),3αα]
257	B1f	O(C=O)CH ₃	OCH ₃	CH ₃		[3α(E),3αα]
332	B1f	OC ₂ H ₄ OC(=O)CH ₃	OCH ₃	CH ₃		[3α(E),3αα]
333	B1f	O(C=O)CH ₃	OCH ₃	CH ₃		[B-[3α(E),3αα]]

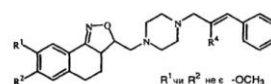
213	B1a/B1b	OCH ₃	H	H		[3α(E),3αα]
3	B1c	OCH ₃	OH	CH ₃		[3α(E),3αα]
6	B1f	OCH ₃	O(C=O)CH ₃	CH ₃		[3α(E),3αα]
334	B1f	OCH ₃	O(C=O)CH ₃	CH ₃	b-F	[B-[3α(E),3αα]]
335	B1f	OCH ₃	O(C=O)CH ₃	CH ₃	c-F	[B-[3α(E),3αα]]
336	B1f	OCH ₃	O(C=O)CH ₃	H	c-F	[B-[3α(E),3αα]]
337	B1f	OCH ₃		CH ₃	c-F	[B-[3α(E),3αα]]
338	B1f	OCH ₃		CH ₃		[B-[3α(E),3αα]]
339	B1f	OCH ₃		CH ₃		[B-[3α(E),3αα]]
340	B1f	OCH ₃	OC(=O)NHC ₂ H ₅	CH ₃		[B-[3α(E),3αα]]
341	B1f	OCH ₃	OC ₂ H ₅ N(CH ₃) ₂	CH ₃		[B-[3α(E),3αα]]
342	B1f	OCH ₃	OCH ₂ OC ₂ H ₄ OCH ₃	CH ₃		[B-[3α(E),3αα]]
343	B1f	OCH ₃	OC(=O)OCH ₃	CH ₃		[B-[3α(E),3αα]]
344	B1f	OCH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃		[B-[3α(E),3αα]]
345	B1f	OCH ₃	OCH ₂ CH ₂ OH	CH ₃		[B-[3α(E),3αα]] ·HCl(1:2)
346	B1f	OCH ₃	OSO ₂ -CH ₃	CH ₃		[B-[3α(E),3αα]]
348	B1f	OCH ₃	H	CH ₃		[3α(E),3αα]
349	B1f	OCH ₃	феніл	CH ₃		[3α(E),3αα]
350	B1f	OCH ₃	SCH ₃	CH ₃		[3α(E),3αα] ·трифлуорацетат (1:1)

Таблиця 2В:



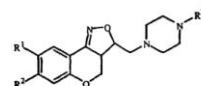
Сп. №	Пр. №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Фізичні дані
210	B2a	H	H	H	H		[3α(E),3αα]
234	B2a	H	H	H	CH ₃		[3α(E),3αα]
256	B1a/B1b	H	OCH ₃	OCH ₃	H		[3α(E),3αα]
351	B1a/B1b	H	OCH ₃	OCH ₃	H	b-F	[3α(E),3αα]
352	B1a/B1b	H	OCH ₃	OCH ₃	H	b-F	[A-[3α(E),3αα]]
353	B1a/B1b	H	OCH ₃	OCH ₃	H	b-F	[B-[3α(E),3αα]]
354	B1a/B1b	H	OCH ₃	OCH ₃	H	c-F	[3α(E),3αα]
258	B1a/B1b	H	OCH ₃	OCH ₃	H		[3α(E),3αα]
12	B3b	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃		[A-[3α(E),3αα]]
253	B3b	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃		[B-[3α(E),3αα]]
11	B3a	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃		[3α(E),3αα]
223	B16	H	OCH ₃	OCH ₃	H		[3α(E),3αα]
261	B1f	H	H	OCH ₃	CH ₃		[3α(E),3αα]
228	B2b	CH ₃	H	H	H		[3α(E),3αα]
252	B3a	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃		[3α(E),3αα]
259	B1a/B1b	бензил	H	OCH ₃	CH ₃		[3α(E),3αα]
222	B16	C(=O)CF ₃	OCH ₃	OCH ₃	H		[3α(E),3αα]
224	B2b	C(=O)CF ₃	H	H	H		[3α(E),3αα]
225	B2b	C(=O)CH ₃	H	H	H		[3α(E),3αα]
226	B2b		H	H	H		[3α(E),3αα]
227	B2b		H	H	H		[3α(E),3αα]




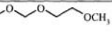




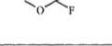

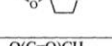










Таблиця 2С:



Сп. №	Пр. №	R ¹	R ²	R ³	Фізичні дані
220	B16	H	OCH ₃	H	[3α(E),3αα]·HCl(1:2)
218	B5a	H	H	H	[3α(E),3αα]

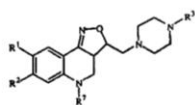
Таблиця 3А:



Сп. №	Пр. №	R ¹	R ²	R ³	Фізичні дані
262	B1a/B1b	H	H		цис
264	B1a/B1b	H	H		цис
265	B1a/B1b	H	OCH ₃		цис; ·HCl(1:2)
267	B1a/B1b	H			цис
268	B1f	H	ОН		цис
269	B1f	H			цис
270	B1f	H			цис
271	B1f	H			[3α(E),3αα]
273	B1f	H	O(C=O)CH ₃		цис
355	B1f	OCH ₃	O(C=O)CH ₃		В-цис
357	B1f	OCH ₃	O(C=O)CH ₃		[B-[3α(E),3αα]]
358	B1f	OCH ₃	O(C=O)CH ₃		[B-[3α(E),3αα]]
359	B1f	OCH ₃	OCH ₃		[B-[3α(E),3αα]]
360	B1f	OCH ₃	OCH ₃		[B-[3α(E),3αα]]
361	B1f	OCH ₃	OCH ₃		[B-[3α(E),3αα]]
362	B1f	OCH ₃	OCH ₃		[B-[3α(E),3αα]]
363	B1f	OCH ₃	OCH ₃		[B-[3α(E),3αα]]

364	B1f	OCH ₃	OCH ₃		[B-[3α(E),3αα]]
365	B1f	OCH ₃	OCH ₃		[B-[3α(E),3αα]]
366	B1f	OCH ₃	OCH ₃		[B-[3α(E),3αα]]
367	B1f	OCH ₃	OCH ₃		[B-[3α(E),3αα]]
368	B1f	OCH ₃	OCH ₃		[B-[3α(E),3αα]]
369	B1f	OCH ₃	OCH ₃		[B-[3α(E),3αα]]
370	B1f	OCH ₃	OCH ₃		[B-[3α(E),3αα]]
371	B1f	OCH ₃	OCH ₃		[B-[3α(E),3αα]]
372	B1f	OCH ₃	OCH ₃		[B-[3α(E),3αα]] ·HCl (1:2)
373	B1f	OCH ₃	OCH ₃		[B-[3α(E),3αα]]
374	B1f	OCH ₃	OCH ₃		[B-[3α(E),3αα]]
375	B1f	OCH ₃	OCH ₃		[B-[3α(E),3αα]]
376	B1f	OCH ₃	OCH ₃		[B-[3α(E),3αα]]
377	B1f	OCH ₃	OCH ₃		[B-[3α(E),3αα]]
378	B1f	OCH ₃	OCH ₃		[B-[3α(E),3αα]]

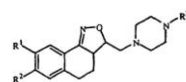
Таблиця 3В:



Сп. №	Пр. №	R ¹	R ²	R ³	Фізичні дані
275	B5a	H	OCH ₃	OCH ₃	цис
274	B5a	H	OCH ₃	OCH ₃	цис
379	B1f	H	OCH ₃	OCH ₃	[3α(E),3αα]

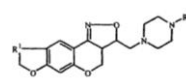
380	B1f	H	OCH ₃	OCH ₃		[3α(E),3αα]
272	B5a	H	OCH ₃	OCH ₃		цис
276	B5a	H	OCH ₃	OCH ₃		цис
381	B5a	H	OCH ₃	OCH ₃		цис
382	B5a	H	OCH ₃	OCH ₃		цис
9	B2a	H	H	H		цис
10	B2b	C(=O)CH ₃	H	H		цис
266	B2b	CH ₃	H	H		цис

Таблиця 3С:



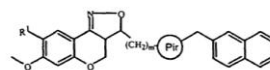
Сп. №	Пр. №	R ¹	R ²	R ³	Фізичні дані
28	B16	H	OCH ₃		цис; ·HCl(1:2)

Таблиця 4:



Сп. №	Пр. №	R ¹	R ²	Фізичні дані
277	B1a/B1b	O		цис; ·HCl(1:2)
278	B1a/B1b	O		[3α(E),3αα]; ·HCl(1:2)
279	B1a/B1b	CH ₂		[3α(E),3αα]

Таблиця 5:



Сп. №	Пр. №	R ¹	m	Ріг	Фізичні дані
280	B1a/B1b	H	2		транс
29	B17	OCH ₃	1		цис
281	B17	OCH ₃	1		цис
282	B17	OCH ₃	1		цис
283	B17	OCH ₃	1		цис

С. Фармакологічні приклади

Приклад СІ: Експерименти зі зв'язування α₂-адренергічних рецепторів та 5-НТ транспортера
Загальні відомості

Взаємодію сполук формули (І) з hα₂-рецепторами та h5-НТ-транспортерами оцінювали за допомогою in vitro експериментів зі зв'язування радіоліганду. Загалом, низьку концентрацію радіоліганду з високою спорідненістю зв'язування до певного рецептора чи транспортера інкубують зі зразком препарату тканини, збагаченого на певний рецептор чи транспортер, або з препаратом клітин, що експресують клоновані рецептори людини,

у забуференому середовищі. Під час інкубування, радіоліганд зв'язується з рецептором чи транспортером. Після досягнення рівноваги зв'язування зв'язану рецептором радіоактивність відокремлюють від незв'язаної радіоактивності і підраховують рецептор- чи транспортер-зв'язану активність. Взаємодію тестових сполук з рецептором оцінюють за допомогою експериментів з конкурентного зв'язування. Різні концентрації випробовуваної сполуки додають до суміші для інкубації, що містить препарат рецептора чи транспортера та радіоліганд. Тестова сполука інгібує зв'язування радіоліганду пропорційно її спорідненості до зв'язування та її концентрації. Як радіоліганд для зв'язування $h\alpha_{2A}$, $h\alpha_{2B}$ та $h\alpha_{2C}$ -рецепторів використовували [3H]-раувольсцин, а для $h5$ -НТ-транспортера - [3H]-пароксетин.

Клітинна культура та препарат мембран

Клітини яєчника китайського хом'ячка (CHO), стабільно трансфектовані кДНК адренергічного α_{2A} , α_{2B} чи α_{2C} -рецептора людини, культивували на середовищі Ігла, модифікованого за Дульбекко (OMEM)/суміші живильних речовин Ham's F12 (співвідношення 1:1) (Gibco, Gent-Belgium) з додавкою 10% термоінактивованої сироватки плоду корови (Life Technologies, Merelbeke-Belgium) та антибіотиків (100МО/мл пеніциліну G, 100мкг/мл стрептоміцину сульфату, 110мкг/мл піровиноградної кислоти та 100мкг/мл L-глутаміну). За день до збирання клітини індукували 5мМ бутирату натрію. При ступені злиття 80-90%, клітини зіскрібають у фосфатно-сольовому буфері без Ca^{2+} та Mg^{2+} і збирають центрифугуванням при 1500хg протягом 10 хв. Клітини гомогенізують у Трис-НСІ 50мМ за допомогою гомогенізатора Ultraturax та центрифугують протягом 10хв. при 23500хg. Осад промивають один раз ресуспендуванням та регомогенізацією і кінцевий осад ресуспендують у Трис-НСІ, розділяють на аліквоти 1мл та зберігають при -70°C.

Експерименти зі зв'язування субтипів α_2 -адренергічних рецепторів

Мембрани відтаюють та регомогенізують у буфері для інкубування (гліцилгліцин 25мМ, рН8,0). У загальному об'ємі 500мкл, 2-10мкг протеїну інкубують з [3H]раувольсцином (NET-722) (New England Nuclear, USA) (кінцева концентрація 1нМ) з конкурентним агентом чи без нього протягом 60хв. при 25°C з подальшою швидкою фільтрацією крізь фільтр GF/B за допомогою харвестера Filtermatel96 (Packard, Meriden, CT). Фільтри промивають великою кількістю охолодженого льодом буфера для промивання (Трис-НСІ, 50мМ, рН7,4). Зв'язану на фільтрі радіоактивність визначають за допомогою сцинтиляційного лічильника у пристрої Торскаунт (Packard, Meriden, CT) і результати виражають в імпульсах за хвилину (срт). Неспецифічне зв'язування визначають у присутності 1мкМ оксиметазоліну для $h\alpha_{2A}$ - та $h\alpha_{2B}$ -рецепторів і 1мкМ спіроксатрину для $h\alpha_{2C}$ -рецепторів.

Експерименти зі зв'язування 5-НТ транспортера

Мембрани тромбоцитів людини (Oceanix Biosciences Corporation, Hanover, MD, USA) відтаюють, розводять буфером (Трис-НСІ 50мМ, 120мМ NaCl і 5мМ KCl) та швидко (макс. 3с) гомогенізують

за допомогою гомогенізатора Ultraturax. У загальному об'ємі 250мкл, 50-100мкг протеїну інкубують з [3H]пароксетином (NET-869) (New England Nuclear, USA) (кінцева концентрація 0,5нМ) з конкурентним агентом чи без нього протягом 60хв. при 25°C. Інкубування припиняють швидкою фільтрацією інкубованої суміші крізь фільтри GF/B, попередньо змочені 0,1% поліетиленаміном, за допомогою харвестера Filtermatel96 (Packard, Meriden, CT). Фільтри промивають великою кількістю охолодженого льодом буфера і радіоактивність на фільтрі підраховують за допомогою рідинного сцинтиляційного лічильника Торскаунт (Packard, Meriden, CT). Дані виражають в імпульсах за хвилину (срт). Для визначення неспецифічного зв'язування використовують іміпрамін (у кінцевій концентрації 1мкМ).

Аналіз даних та результати

Дані аналізів у присутності сполуки обчислюють в процентах від загального зв'язування, виміряного за відсутності тестової сполуки. Криві інгібування, які є графіками залежності частки загального зв'язування від логарифмічного значення концентрації тестової сполуки, генерувалися автоматично, і сигмоїдальні криві інгібування апроксимують методом нелінійної регресії. Значення pIC_{50} тестових сполук обчислюють з індивідуальних кривих.

Усі сполуки формули (I) спричинювали більш ніж 50% інгібування (pIC_{50}) принаймні сайта $h\alpha_{2A}$ (але часто також і сайтів $h\alpha_{2B}$ та $h\alpha_{2C}$) і одночасно сайта 5-НТ транспортера при випробуваннях концентраціях в інтервалі від 10^{-6} М до 10^{-9} М у концентрація-залежний спосіб. Для ряду вибраних сполук, що охоплює більшість різних варіантів формули (I), результати досліджень in vitro наведені у Таблиці 6.

Таблиця 6

Деякі результати експериментів in vitro (значення pIC_{50}) н.в.: не визначено

Сполука №	$h\alpha_{2A}$	$h\alpha_{2B}$	$h\alpha_{2C}$	5-НТТ
1	8,20	8,49	8,96	8,29
3	8,63	8,59	8,73	7,79
8	8,34	8,14	7,92	7,75
9	7,99	8,33	6,97	8,80
14	6,37	6,19	6,58	6,44
15	7,90	7,84	7,94	7,77
16	8,27	8,21	8,17	8,43
21	8,79	7,73	8,98	8,92
24	7,86	8,41	8,54	8,26
26	6,28	6,99	6,61	6,17
27	8,39	8,22	8,81	7,74
28	8,11	7,74	7,15	8,36
29	6,33	6,66	6,72	8,26
31	6,10	6,20	6,00	6,30
32	7,90	7,84	7,94	7,77
41	7,80	8,30	7,90	8,50
43	6,99	7,19	6,86	7,80
45	7,24	7,15	7,36	7,16
47	6,18	6,35	6,07	7,30
48	7,88	8,24	8,36	6,90
54	7,72	7,42	7,44	7,38
65	7,88	7,74	8,29	8,29
72	7,33	6,75	7,18	8,16
76	7,14	7,05	7,60	8,80
79	6,00	6,00	6,00	6,00
81	6,00	6,00	6,00	6,84
90	6,71	6,00	7,04	6,52
97	6,00	6,00	6,00	6,45

ПО	7,16	6,95	7,46	7,52
125	7,25	6,85	7,46	7,87
127	6,85	6,91	7,59	7,20
129	7,91	8,01	8,17	8,55
143	7,11	7,60	7,63	7,62
154	7,27	7,39	7,06	7,05
157	7,87	7,28	7,13	7,48
181	6,55	6,11	6,49	7,63
185	6,84	7,11	7,53	7,90
195	8,34	8,80	8,68	8,70
196	7,84	8,44	8,09	8,41
199	8,92	9,00	8,78	7,89
201	8,36	8,49	8,34	8,12
217	8,78	8,21	7,85	7,27
218	6,74	6,88	5,90	6,34
220	8,12	7,85	7,36	7,18
224	6,96	7,66	7,13	7,31
226	6,85	7,09	6,96	8,08
233	8,33	8,20	7,94	7,36
234	8,57	8,88	8,41	7,71
237	9,11	8,90	8,93	7,94
238	8,56	8,62	8,59	8,07
239	9,31	8,62	9,54	7,85
241	7,78	8,13	8,20	7,01
242	9,49	9,44	8,97	7,95
243	8,27	7,77	8,29	6,75
244	8,42	8,13	8,87	6,90
246	7,55	7,90	7,86	7,50
250	8,40	8,17	8,48	7,09
251	8,43	8,31	8,26	6,89
253	8,24	7,94	7,98	6,60
257	7,52	8,37	8,65	7,46
260	8,61	8,21	8,59	7,22
265	8,46	7,68	7,56	7,83
266	7,84	7,80	7,45	8,88
267	8,49	7,90	8,55	8,30
268	9,00	8,26	8,05	8,24
271	8,41	7,86	7,37	8,53
272	6,50	7,57	6,87	8,32
273	8,11	7,68	7,51	7,88
211	8,61	8,10	7,77	6,97
278	8,49	8,14	8,16	6,61
279	8,45	8,03	8,24	7,45
280	7,04	6,35	6,42	8,09
281	7,05	7,19	7,31	7,25
282	7,66	7,26	7,64	8,06
283	7,00	7,33	7,13	8,89
285	6,22	6,24	6,44	6,59
291	6,07	6,00	6,00	6,00
296	6,12	6,39	6,14	6,06
300	6,46	6,03	6,20	6,14
304	7,71	7,23	7,19	7,41
309	7,30	н.в.	7,23	6,41
310	6,67	н.в.	7,19	6,06
312	8,08	н.в.	8,20	7,62
314	7,95	8,16	8,19	8,06
316	7,98	6,76	6,92	6,39
320	8,23	7,70	8,17	7,49
323	8,21	н.в.	8,02	7,82
329	7,70	7,56	7,74	7,48
332	8,35	н.в.	9,22	7,23
333	8,32	8,42	8,33	7,52
334	8,57	н.в.	8,64	7,58
337	7,68	н.в.	7,88	7,88
340	9,00	н.в.	8,42	7,64
341	8,44	н.в.	8,91	8,66
342	8,07	н.в.	9,79	7,76
343	8,63	н.в.	8,91	7,43
344	8,45	н.в.	8,68	8,00
346	8,65	н.в.	8,91	8,37
348	8,92	н.в.	8,88	7,75
350	8,39	н.в.	8,68	7,69
351	7,95	8,16	8,19	8,06
355	8,29	н.в.	8,15	7,87
358	8,83	н.в.	8,49	7,43
359	8,10	н.в.	8,46	7,35
361	7,90	н.в.	8,51	8,38
366	7,89	н.в.	8,48	7,94
379	7,56	7,71	7,39	7,46
380	7,78	8,35	7,99	7,63

Приклад С2: Експерименти in vivo з визначення антагонізму щодо α_2 -адренорецептора та інгібуючої активності повторного поглинання серотоніну (5-HT)

А. Медетомідиновий тест

Початок та закінчення медетомідин-індукованої (0,10мг/кг, внутрішньовенно (i.v.)) втрати рефлексу випрямлення реєстрували для самців пацюків Wiga, які голодували протягом ночі (200-250г). Інтенсивність втрати рефлексу випрямлення оцінювали у балах: 0= нормальна поведінка, 1= легка атаксія, 2= виражена атаксія, 3= втрата рефлексу випрямлення на період <5хв., 4= втрата рефлексу випрямлення на період >5хв. За стандартних умов, тестову сполуку чи розчинник вводили (підшкірно (s.c.) чи перорально (p.o.)) за 1год. медетомідину. Критерії індукованого лікарським засобом антагонізму: (1) антагонізм втрати рефлексу випрямлення: тривалість =0хв. (1,4% хибного позитивного контролю; n=74) (2) обернення атаксії: бальний показник <2 (0% хибних позитивних результатів). Критерій індукованого лікарським засобом потенціювання: втрата рефлексу випрямлення на період більше 120хв. (0% хибних позитивних результатів). Антагоністи α_2 -адренорецепторів чи стимулятори поведінки центральної дії антагонізують втрату рефлексу випрямлення; сполуки із седативною дією можуть привести до збільшення тривалості.

Були зроблені такі спостереження: початок втрати рефлексу випрямлення (хв.), закінчення втрати рефлексу випрямлення (хв.) та інтенсивність втрати рефлексу випрямлення (у балах, 0-4). Спостереження проводили через 1год. після введення підшкірно (s.c.) (розчини) чи перорально (p.o.) (суспензії), відповідно. Початкова доза становила 10мг/кг [Посилання: Berger, U.V., Grzanna, R., Molliver, M.E., Exp. Neurol. 103, 111-115 (1989); Fuller, R.W., Perry, K.W., Molloy, B.B. Eur. J. Pharmacol. 33, 119-124 (1975); та Lassen, B.J., Psvchopharmacol. 57, 151-153 (1978)].

В. рСА-тест

Використовували самців пацюків Wiga (вага тіла: 200±20г). Через одну годину після введення тестової сполуки чи розчиннику, робили підшкірну ін'єкцію розчину рСА (5мг/кг; 10мл/кг). Через сорок п'ять хвилин після ін'єкції рСА підраховують зіпання голови (HTW) та оцінюють у балах збудження (EXC) на протязі трьох послідовних інтервалів часу по 5хв. (починаючи через 45, 50 та 55 хвилин після введення рСА). Бальні оцінки визначав тренований спостерігач за такою шкалою інтенсивності: 0= відсутнє чи сумнівне, 1= має місце, 2= виражене, 3= максимальне. Для статистичного аналізу підсумовують зіпання голови, підраховані протягом 15хв. спостереження. Для інших явищ використовують середнє значення для трьох 5-хвилинних інтервалів часу.

Стандартні спостереження проводять через 1год. після підшкірного (s.c.) чи перорального (p.o.) введення. Початкова доза звичайно становить 10мг/кг. Спочатку вводять дози 2 тваринам. Якщо у обох тварин виявляли активність принаймні за одним зі спостережуваних показників, то сполука вважалась активною і тестування повторювали

при зменшеній у 4 рази дозі. Якщо активність спостерігалася лише у одній з двох тварин, проводили тестування на додатковій тварині. Якщо активність була виявлена у цієї додаткової тварини, то сполука також вважалася активною і тестування повторювали при зменшеній у 4 рази дозі. В усіх інших випадках сполука вважалася неактивною для даної комбінації часу-шляху-дозы [Посилання: Janssen, P.A.J., Niemegeers, C.J.E., Awouters, F., Schellekens, K.H.L., Megens, A.A.H.P., Meert, T.F. J. Pharmacol. Exp. Therap. 244, 685-693 (1988)].

Результати

Велика кількість сполук за винаходом виявляє центральну активність (мінімальна ефективна доза) як у медетомідиновому тесті, так і у рСА-тесті при 10мг/кг чи менше.

Приклад С3: Аналіз зв'язування [³⁵S]GTPyS

Мембрани лінії клітин яєчників китайського хом'ячка (CHO), що експресує hα_{2A}-адренорецептор, відносять та регомогенізують у

20мМ Hepes буфері. Середовище для інкубування складається з: буфера Hepes 20мМ, pH7,5, 1мкМ GDP, 3мМ MgCl₂, 100мМ NaCl, 0,25нМ [³⁵S]GTPyS та 10мкг протеїну на лунку у 96-лунковому планшеті. Антагоністи та еталонний агоніст норадреналін (3пМ) додають за 20хв. до [³⁵S]GTPyS. Інкубування (20хв., 37°C) закінчують швидкою фільтрацією крізь фільтри GF/B і зв'язування визначають кількісно за допомогою рідинного сцинтиляційного лічильника.

Результати

Усі сполуки за винаходом, випробувані в аналізі на зв'язування GTPyS, не виявили істотного підвищення зв'язування [³⁵S]GTPyS з рецептором hα_{2A} У концентраціях до 10мкМ. Усі сполуки, випробувані цим методом, були здатними інгібувати норадреналін-індуковане підвищення зв'язування [³⁵S]GTPyS, що підтверджує їхній антагоністичний характер щодо цього рецептора.