



УКРАЇНА

(19) UA (11) 51702 (13) C2

(51) 6 C07D207/02, A61K31/40,

C07D213/40, 403/06, C07C235/34, 69/602

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

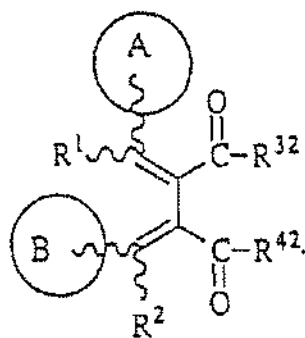
ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ БУТАДІЕНУ ТА СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ

1

2

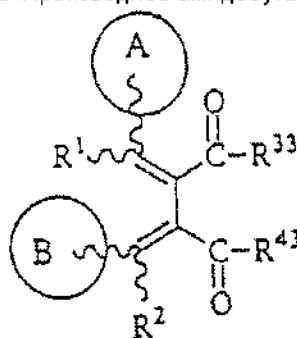
(21) 98105630
(22) 26 03 1997
(24) 16 12 2002
(86) PCT/JP97/01017, 26 03 1997
(31) 8/77866
(32) 29 03 1996
(33) JP
(31) 9/28581
(32) 13 02 1997
(33) JP
(46) 16 12 2002, Бюл. № 12, 2002 р
(72) Охміцу Хіросі, JP, Охтани Акіо, JP, Охпку Тсуйосі, JP, Саі Хіросі, JP, Мураками Дзун, JP
(73) ТАНАБЕ СЕЙЯКУ КО, ЛТД, JP
(56) EP 0563798 A, 6 October 1993
US 4343796, 10 August 1982
(57) 1 Производное бутадиена формулы (I-a)



(I-a),

где кольцо А представляет замещенную или незамещенную гетероциклическую группу или бензольное кольцо, которое может быть необязательно замещено одной-тремя группами, выбранными из C_{1-6} алкильной группы, C_{1-20} алкоксигруппы, C_{3-10} циклоалкилоксигруппы, нитрогруппы, гидроксигруппы, замещенной или незамещенной аминогруппы и атома галоида, кольцо В представляет замещенную или незамещенную гетероциклическую группу или бензольное кольцо, которое может быть необязательно замещено одной-тремя группами, выбранными из C_{1-6} алкоксигруппы, C_{1-4} алкилендиоксигруппы и ди- C_{1-8} алкиламиногруппы, R^1 и R^2 одинаковы или различны, и каждый представляет атом водорода или C_{1-6} алкильную группу, одна из групп $-COR^{32}$ и $-COR^{42}$ представляет кар-

боксильную группу, а другая представляет карбоксильную группу, которая эстерифицирована, при условии, что (а) оба кольца А и В одновременно не являются незамещенными бензольными кольцами, и (b) если кольцо А представляет три- C_{1-6} алкоксибензольное кольцо, тогда кольцо В представляет замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, или, по крайней мере, один из R^1 и R^2 представляет C_{1-6} алкильную группу, или его фармацевтически приемлемые соли
2 Производное амидобутадиена формулы (I-b)



(I-b),

где кольцо А представляет замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, или бензольное кольцо, которое может быть необязательно замещено одной-тремя группами, выбранными из C_{1-6} алкильной группы, C_{1-20} алкоксигруппы, C_{3-10} циклоалкилоксигруппы, нитрогруппы, гидроксигруппы, замещенной или незамещенной аминогруппы и атома галоида, кольцо В представляет замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, или бензольное кольцо, которое может быть необязательно замещено одной-тремя группами, выбранными из C_{1-6} алкоксигруппы, C_{1-4} алкилендиоксигруппы и ди- C_{1-8} алкиламиногруппы, R^1 и R^2 одинаковы или различны, и каждый представляет атом водорода или C_{1-6} алкильную группу, одна из групп $-COR^{33}$ и $-COR^{43}$ представляет амидированную карбоксильную группу, а другая представляет карбоксильную группу, которая может быть необязательно эстерифицированной, при условии, что (а) оба кольца А и В одновременно не являются незамещенными бензольными кольцами, и (b) если кольцо А представляет три- C_{1-6}

(13) C2

(11) 51702

(19) UA

алкоксибензольное кольцо, тогда кольцо В представляет замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, или, по крайней мере, один из R^1 и R^2 представляет C_{1-6} алкильную группу, или его фармацевтически приемлемая соль

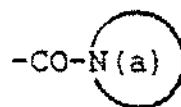
3 Соединение по п. 2, отличающееся тем, что группа $-COR^{33}$ представляет эстерифицированную карбоксильную группу, а группа $-COR^{43}$ представляет амидированную карбоксильную группу, или его фармацевтически приемлемая соль

4 Соединение по любому из пп. 2 и 3, отличающееся тем, что группа $-COR^{43}$ представляет карбамоильную группу, которая может быть необязательно замещена 1 или 2 группами, выбранными из замещенной или незамещенной C_{1-20} алкильной группы, замещенной или незамещенной фенильной группы, замещенной или незамещенной аминогруппы и замещенной или незамещенной азотсодержащей гетероциклической группы, или его фармацевтически приемлемая соль

5 Соединение по любому из пп. 2, 3 и 4, отличающееся тем, что кольцо А представляет бензольное кольцо, замещенное одной-тремя группами, выбранными из C_{1-20} алкоксигруппы, C_{3-10} циклоалкилоксигруппы, нитрогруппы, гидроксигруппы, ди- C_{1-6} алкиламиногруппы и атома галоида, кольцо В представляет азотсодержащую гетеромоноциклическую группу, бензольное кольцо или C_{1-4} алкилендиоксизамещенное бензольное кольцо, или его фармацевтически приемлемая соль

6 Соединение по любому из пп. 2, 3, 4 и 5, отличающееся тем, что кольцо А представляет бензольное кольцо, замещенное двумя или тремя группами, выбранными из C_{1-6} алкоксигруппы, C_{3-10} циклоалкилокси, нитрогруппы, гидроксигруппы, ди- C_{1-6} алкиламиногруппы и атома галоида, кольцо В представляет пиридиновое кольцо, бензольное кольцо или C_{1-4} алкилендиоксизамещенное бензольное кольцо,

R^1 представляет C_{1-6} алкильную группу, R^2 представляет атом водорода, а группа $-COR^{33}$ представляет C_{2-7} алкоксикарбонильную группу или C_{1-6} алкоксизамещенную, C_{2-7} алкоксикарбонильную группу, группа $-COR^{43}$ представляет карбамоильную группу, которая может быть необязательно замещена одной группой, выбранной из пиридинильной группы, оксозамещенной пиридинильной группы, аминозамещенной пиридинильной группы, C_{1-6} алкоксизамещенной пиридинильной группы, C_{1-6} алкилзамещенной пиперидинильной группы, C_{1-6} алкилзамещенной пиперазинильной группы, пиперазинильной группы, замещенной C_{1-6} алкильной группой, и оксогруппы, C_{1-6} алкилзамещенной изоксазолильной группы, пиазолильной группы, триазиольной группы, пиридилзамещенной C_{1-6} алкильной группы, оксозамещенной пиридил- C_{1-6} алкильной группы, ди- C_{1-6} алкилфенильной группы, морфолинофенильной группы, C_{1-6} алкилпиперазинилкарбонилфенильной группы, гидроксиди- C_{1-6} алкильной группы и ди- C_{1-6} алкиламиногруппы или группы формулы

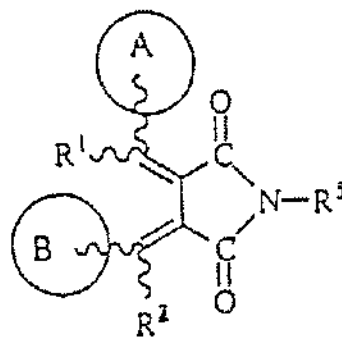


в которой кольцо (a) представляет замещенную или незамещенную 5- или 6-членную азотсодержащую гетеромоноциклическую группу, или его фармацевтически приемлемые соли

7 Соединение по любому из пп. 2, 3, 4, 5 и 6, отличающееся тем, что кольцо А представляет бензольное кольцо, замещенное двумя или тремя группами, выбранными из метоксигруппы, циклопентилоксигруппы, нитрогруппы, гидроксигруппы, диметиламиногруппы и атома хлора, R^1 представляет метильную группу, группа $-COR^{33}$ представляет метоксикарбонильную группу, изопропилоксикарбонильную группу или 2-метоксиэтоксикарбонильную группу, группа $-COR^{43}$ представляет карбамоильную группу, необязательно замещенную одной группой, выбранной из пиридилметильной группы, 2-аминопиридинильной группы, пиридинильной группы, 1-оксопиридинильной группы, 4-метилпиперазинильной группы, 4-метил-4-оксопиперазинильной группы, 1-метилпиперидинильной группы, 5-метилизоксазолильной группы, 3-пиазолильной группы, 1,3,4-триазиольной группы, 1-оксопиридилметильной группы, диметиламиноэтильной группы, гидроксиди- C_{1-6} алкильной группы и диметиламиногруппы,

или его фармацевтически приемлемые соли

8 Производное пирропидина формулы (2)



(2)

где кольцо А представляет замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, или бензольное кольцо, которое может быть необязательно замещено одной-тремя группами, выбранными из C_{1-6} алкильной группы, C_{1-20} алкоксигруппы, C_{3-10} циклоалкилоксигруппы, нитрогруппы, гидроксигруппы, замещенной или незамещенной аминогруппы и атома галоида, кольцо В представляет замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, или бензольное кольцо, которое может быть необязательно замещено одной-тремя группами, выбранными из C_{1-6} алкоксигруппы, C_{1-4} алкилендиоксигруппы и ди- C_{1-6} алкиламиногруппы, R^1 и R^2 одинаковы или различны, и каждый представляет атом водорода или C_{1-6} алкильную группу,

R^5 представляет атом водорода, замещенную или незамещенную C_{1-20} алкильную группу, замещен-

ную или незамещенную аминогруппу, или замещенную или незамещенную азотсодержащую гетероциклическую группу, при условии, что (а) оба кольца А и В одновременно не представляют незамещенное бензольное кольцо, и (b) когда кольцо А представляет три-С₁₆ алкоксибензольное кольцо, тогда кольцо В представляет замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, или, по крайней мере, один из R¹ и R² представляет С₁₆ алкильную группу, или

его фармацевтически приемлемая соль

9 Соединение по п 8, отличающееся тем, что кольцо А представляет бензольное кольцо, замещенное одной-тремя группами, выбранными из С₁₂₀ алкоксигруппы, С₃₋₁₀ циклоалкилокси, нитрогруппы, гидроксигруппы, ди-С₁₆ алкиламиногруппы и атома галоида, кольцо В представляет азотсодержащую гетероциклическую группу, бензольное кольцо или С₁₄ алкилендиоксизамещенное бензольное кольцо,

или его фармацевтически приемлемые соли

10 Соединение по любому из пп 8 и 9, отличающееся тем, что кольцо А представляет бензольное кольцо, замещенное двумя или тремя группами, выбранными из С₁₆ алкоксигруппы, С₃₋₁₀ циклоалкилокси, нитрогруппы, гидроксигруппы, ди-С₁₆ алкиламиногруппы и атома галоида, кольцо В представляет пиридиновое кольцо, бензольное кольцо или С₁₄ алкилендиоксизамещенное бензольное кольцо,

R¹ представляет С₁₆ алкильную группу, R² представляет атом водорода, R⁵ представляет пиридилзамещенную С₁₆ алкильную группу, ди-С₁₆ алкиламино-С₁₆ алкильную группу, гидроксид-С₁₆ алкильную группу, ди-С₁₆ алкиламиногруппу или С₁₆ алкилзамещенную пиперазинильную группу, или его фармацевтически приемлемые соли

11 Соединение по любому из пп 8, 9 и 10, отличающееся тем, что кольцо А представляет бензольное кольцо, замещенное двумя или тремя группами, выбранными из метоксигруппы, циклопентилоксигруппы, нитрогруппы, гидроксигруппы, диметиламиногруппы и атома хлора, R¹ представляет собой метильную группу, R⁵ представляет атом водорода, пиридилметильную группу, диметиламиноэтильную группу, гидроксидэтильную группу, диметиламиногруппу или 4-метилпиперазинильную группу, или его фармацевтически приемлемые соли

12 Соединение по любому из пп 2, 3, 4, 5, 6 и 7, отличающееся тем, что конфигурация относительно двойной связи, связанной с кольцом В, является транс(Е)-конфигурацией, а конфигурация относительно двойной связи, связанной с кольцом А, является цис(З)-конфигурацией, или его фармацевтически приемлемые соли

13 Соединение по любому из пп 8, 9, 10 и 11, отличающееся тем, что конфигурация относительно двойной связи, связанной с кольцом В, является транс(Е)-конфигурацией, или его фармацевтически приемлемые соли

14 Соединение по п 2, выбранное из (1Z,3E)-1-метил-1-(3,5-диметоксифенил)-2-метоксикарбонил-3-[N-(4-метилпиперазин-1-ил)аминокарбонил]-4-фенилбутадиена,

(1Z,3E)-1-метил-1-(3,5-диметоксифенил)-2-метоксикарбонил-3-[N-(4-пиридил)аминокарбонил]-4-(3,4-метилендиоксифенил)бутадиена,

(1Z, 3E)-1-метил-1-(3,5-диметоксифенил)-2-метоксикарбонил-3-[N-(4-пиридилметил)аминокарбонил]-4-фенилбутадиена,

(1Z, 3E)-1-метил-1-(3-хлор-4,5-диметоксифенил)-2-метоксикарбонил-3-[N-(3-пиридилметил)аминокарбонил]-4-фенилбутадиена и

(1Z, 3E)-1-метил-1-(3-хлор-4,5-диметоксифенил)-2-метоксикарбонил-3-аминокарбонил-4-(4-пиридил)бутадиена,

или его фармацевтически приемлемые соли

15 Соединение по пункту 2, которое представляет собой (1Z, 3E)-1-метил-1-(3,5-диметоксифенил)-2-метоксикарбонил-3-[N-(4-метилпиперазин-1-ил)аминокарбонил]-4-фенилбутадиена, или его фармацевтически приемлемая соль

16 Соединение по пункту 2, которое представляет собой (1Z, 3E)-1-метил-1-(3,5-диметоксифенил)-2-метоксикарбонил-3-[N-(4-пиридил)аминокарбонил]-4-(3,4-метилендиоксифенил)бутадиена, или его фармацевтически приемлемые соли

17 Соединение по п 8, которое выбирают из (3Z, 4E)-3-(3,5-диметокси-α-метилбензилиден)-4-бензилиден-1-(4-пиридилметил)пирролидин-2,5-диона,

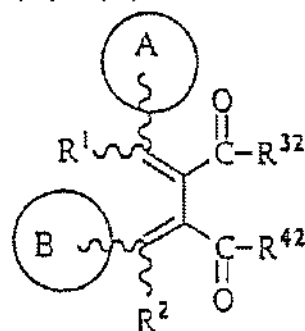
(3Z, 4E)-3-(3-хлор-4,5-диметокси-α-метилбензилиден)-4-(4-пиридилметилиден)пирролидин-2,5-диона,

(3Z, 4E)-3-(3-метокси-4-циклопентилокси-α-метилбензилиден)-4-(4-пиридилметилиден)пирролидин-2,5-диона,

(3Z, 4E)-3-(3-циклопентилокси-4-метокси-α-метилбензилиден)-4-(4-пиридилметилиден)пирролидин-2,5-диона, и

(3Z, 4E)-3-(3,5-диметокси-α-метилбензилиден)-4-(4-пиридилметилиден)пирролидин-2,5-диона, или их фармацевтически приемлемые соли

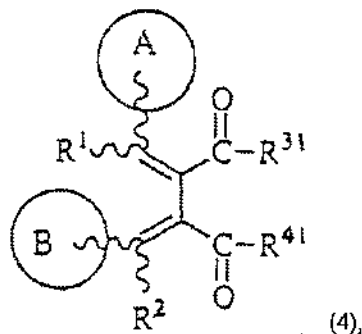
18 Способ получения производного бутадиена формулы (I-a)



(I-a),

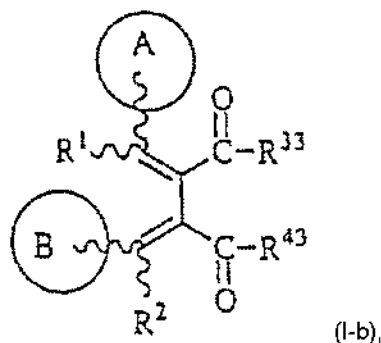
где кольцо А представляет замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, или бензольное кольцо, которое может быть необязательно замещено одной-тремя группами, выбранными из С₁₆ алкильной группы, С₁₋₂₀ алкоксигруппы, С₃₋₁₀ циклоалкилоксигруппы, нитрогруппы, гидроксигруппы, замещенной или незамещен-

ной аминогруппы и атома галоида, кольцо В представляет замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, или бензольное кольцо, которое может быть необязательно замещенным одной-тремя группами, выбранными из C_{1-6} алкоксигруппы, C_{1-4} алкилендиоксигруппы и ди- C_{1-6} алкиламиногруппы, R^1 и R^2 , одинаковы или различны, и каждый представляет атом водорода или C_{1-6} алкильную группу, одна из групп $-COR^{32}$ и $-COR^{42}$ представляет карбоксильную группу, а другая представляет карбоксильную группу, которая может быть необязательно эстерифицирована, при условии, что (а) оба кольца А и В не являются одновременно незамещенными бензольными кольцами, и (b) если кольцо А представляет три- C_{1-6} алкоксибензольное кольцо, тогда кольцо В представляет замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, или, по крайней мере, один из R^1 и R^2 представляет C_{1-6} алкильную группу, или его фармацевтически приемлемую соль, который включает обработку диэфирного соединения формулы (4)



где кольцо А, кольцо В, R^1 и R^2 имеют указанные ранее значения, а группы $-COR^{31}$ и $-COR^{41}$ одинаковы или различны, и каждая представляет эстерифицированную карбоксильную группу кислотой или основанием, и при необходимости с последующим превращением продукта в его фармацевтически приемлемую соль

19 Способ получения производного амидобутадиена формулы (1-b)



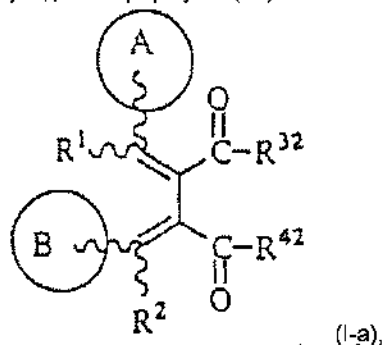
где кольцо А представляет замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, или бензольное кольцо, которое может быть необязательно замещено группой, выбранной из C_{1-6} алкильной группы, C_{1-20} алкоксигруппы, C_{3-10} циклоалкоксигруппы, нитрогруппы, гидроксигруппы, замещенной или незамещенной аминогруппы и атома галоида, кольцо В представляет замещенную или незаме-

щенную гетероциклическую группу или бензольное кольцо, которое может быть необязательно замещено группой, выбранной из C_{1-6} алкоксигруппы, C_{1-4} алкилендиоксигруппы и ди- C_{1-6} алкиламиногруппы,

R^1 и R^2 одинаковы или различны, и каждый представляет атом водорода или C_{1-6} алкильную группу,

одна из групп $-COR^{33}$ и $-COR^{43}$ представляет амидированную карбоксильную группу, а другая – карбоксильную группу, которая может быть необязательно эстерифицированной,

при условии, что (а) оба кольца А и В, одновременно не представляют бензольное кольцо, и (b) если кольцо А представляет три- C_{1-6} алкоксибензольное кольцо, тогда кольцо В представляет замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, или, по крайней мере, один из R^1 и R^2 представляет C_{1-6} алкильную группу, или его фармацевтически приемлемой соли, который включает осуществление взаимодействия соединения бутадиена формулы (1-a)

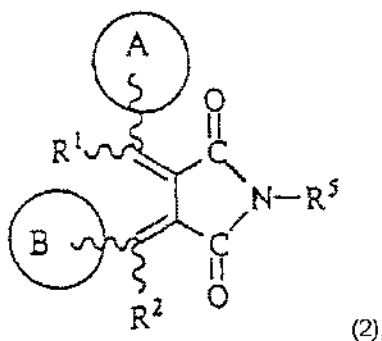


где кольцо А, кольцо В, R^1 и R^2 имеют указанные ранее значения, одна из групп $-COR^{32}$ и $-COR^{42}$ представляет карбоксильную группу, а другая представляет карбоксильную группу, которая эстерифицирована, или его соли, или его реакционно-способного производного, с соединением формулы (5)

$H-R^{40}$ (5),

где R^{40} представляет замещенную или незамещенную аминогруппу, и при необходимости с последующим превращением продукта в его фармацевтически приемлемую соль

20 Способ получения производного пирролидина формулы (2)



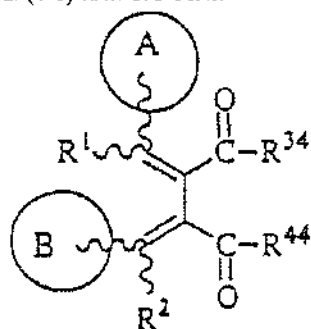
в котором кольцо А представляет замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, или бензольное кольцо, которое может быть необязательно замещено одной-тремя группами, выбранными из C_{1-6} алкильной группы, C_{1-20} алкоксигруппы,

пы, C_{3-10} циклоалкилокси группы, нитро группы, гидроксигруппы, замещенной или незамещенной аминогруппы и атома галоида, кольцо В представляет замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, или бензольное кольцо, которое может быть необязательно замещено одной-тремя группами, выбранными из C_{1-6} алкоксигруппы, C_{1-4} алкилендиоксигруппы и ди- C_{1-6} алкиламиногруппы,

R^1 и R^2 одинаковы или различны, и каждый представляет атом водорода или C_{1-6} алкильную группу,

R^5 представляет атом водорода, замещенную или незамещенную C_{1-20} алкильную группу, замещенную или незамещенную аминогруппу, или замещенную или незамещенную азотсодержащую гетероциклическую группу,

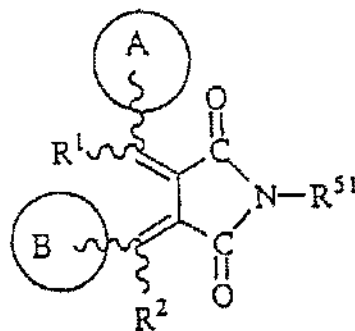
при условии, что (а) оба кольца А и В одновременно не представляют незамещенное бензольное кольцо, и (b) если кольцо А представляет три- C_{1-6} алкоксибензольное кольцо, тогда кольцо В представляет замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, или, по крайней мере, один из R^1 и R^2 представляет C_{1-6} алкильную группу, или его фармацевтически приемлемой соли, который включает осуществление реакции внутримолекулярной циклизации соединения формулы (1-с) или его соли



(1-с),

где кольцо А, кольцо В, R^1 и R^2 имеют указанные ранее значения, одна из групп $-COR^{34}$, $-COR^{44}$ представляет карбоксильную группу, которая может быть необязательно эстерифицирована, а другая представляет карбамоильную группу или замещенную замещенным или незамещенным C_{1-20} алкилом карбамоильную группу, замещенную замещенным или незамещенным амином карбамоильную группу, или замещенную замещенной или незамещенной азотсодержащей гетероциклической группой карбамоильную группу, и при необходимости с последующим превращением полученного продукта в его фармацевтически приемлемую соль

21 Способ получения производного пирролидина формулы (2-b)

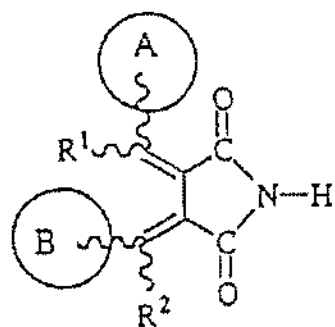


(2-b),

где кольцо А представляет замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, или бензольное кольцо, которое может быть необязательно замещено одной-тремя группами, выбранными из C_{1-6} алкильной группы, C_{1-20} алкоксигруппы, C_{3-10} циклоалкилокси группы, нитро группы, гидроксигруппы, замещенной или незамещенной аминогруппы и атома галоида,

кольцо В представляет замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, или бензольное кольцо, которое может быть необязательно замещено одной-тремя группами, выбранными из C_{1-6} алкоксигруппы, C_{1-4} алкилендиоксигруппы и ди- C_{1-6} алкиламиногруппы, R^1 и R^2 одинаковы или различны, и каждый представляет атом водорода или C_{1-6} алкильную группу,

R^5 представляет замещенную или незамещенную C_{1-20} алкильную группу, замещенную или незамещенную аминогруппу, или замещенную или незамещенную азотсодержащую гетероциклическую группу, при условии, что (а) оба кольца А и В одновременно не представляют незамещенное бензольное кольцо, и (b) если кольцо А представляет три- C_{1-6} алкоксибензольное кольцо, тогда В представляет замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, или, по крайней мере, один из R^1 и R^2 представляет C_{1-6} алкильную группу, или его фармацевтически приемлемую соль, который включает осуществление взаимодействия соединения формулы (2-a)



(2-a),

где кольцо А, кольцо В, R^1 и R^2 имеют указанные ранее значения, или его соли, с соединением формулы (3)

$R^{51}-X$ (3),

где R^{51} имеет указанные ранее значения, а X представляет реакционно-способный остаток, и при необходимости с последующим превращением полученного продукта в его фармацевтически приемлемую соль

Настоящее изобретение относится к новым производным бутадиена и новым производным пирролидина, которые оба обладают превосходной активностью в отношении ингибирования активности или образования ингибитора активатора плазминогена типа I (PAI-I) в живом организме, и могут использоваться в качестве антитромботических агентов, а также к способам их получения.

Тромбоз обозначает условия коагуляции крови в сердце и кровеносных сосудах в живом организме, в результате чего кровеносные сосуды сужаются или закупориваются, а затем возникающее нарушение циркуляции в тканях, окружающих указанный кровеносный сосуд, приводит к образованию некроза или отека в этих тканях. В результате возникают различные артериальные и тромботические заболевания, такие, как инфаркт миокарда, тромбы внутри предсердия, приводящие к мерцанию предсердий, артериальный склероз, грудная жаба, удар, инфаркт легких, тромбы глубоких вен (DVT), синдром диссеминированного внутрисосудистого коагулирования (ДС), диабетические осложнения, рестеноз после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (PTCA) и т.д.

Рассматриваются различные факторы, принимающие участие в образовании тромбов, например, изменение состояния стенок кровеносных сосудов, изменение скорости потока крови и изменение в компонентах плазмы. Компонентами тромба являются, например, тромбоциты, эритроциты, лейкоциты, фибрин и т.д.

Во многих случаях фибринолиз (фибринолитическая система) вторично активируется в живом организме для осуществления лизиса микротромбов, образующихся в живом организме. Так, например, плазминоген, неактивный предшественник, превращается в активный плазмин (протеазу, существующую, главным образом, в плазме) под действием активатора плазминогена, специфического для его активных сайтов (РА, активатора тканевого плазминогена (t-РА), активатора плазминогена урокиназы (u-РА) и т.д.), и активированный плазмин может нарушить лизиновую связь полипептидной цепи фибрина, за счет чего происходит лизис тромба. С другой стороны, активность РА регулируется его специфическим ингибитором, ингибитором активатора плазминогена типа I (PAI-I).

Поэтому активность фибринолиза определяется балансом между количеством РА и PAI-I, причем оба они секретируются эндотелиальными клетками сосудов, и увеличение или уменьшение PAI-I продуцирования в клетках, или изменение активности самих PAI-I молекул немедленно влияет на фибринолиз в крови.

Другими словами, может оказаться возможным предотвращать или лечить различные тромботические заболевания, представленные вышеперечисленными заболеваниями, за счет непосредственного воздействия на эндотелиальные клетки сосудов и ингибирования PAI-I активности или их продуцирования и за счет повышения активности РА.

С учетом вышеизложенного ранее широко использовали ферментные препараты, такие, как активатор тканевого плазминогена, урокиназа, стрептокиназа и т.д. для лизиса и предотвращения образования тромбов. Однако эти лекарства имеют ряд недостатков, например, они быстро инактивируются в крови, и в результате очень быстро теряют свои фармакологические активности или их можно вводить только парентерально, но не перорально.

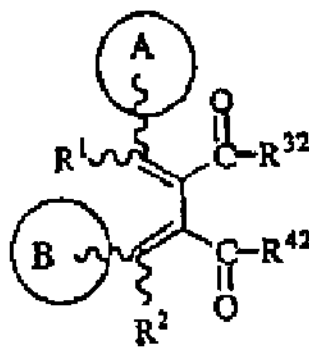
С другой стороны, в EP-A-563798 в качестве антитромботического агента раскрыт 3[(E)-бензилиден]-4-[(E)-3,4,5-триметоксибензилиден]-2,5-пирролидиндион и сложный метиловый эфир (E)-2-[(E)-3,4,5-триметоксибензилиден]-3-карбокси-4-фенил-3-бутеновой кислоты, но эти соединения также обладают некоторыми недостатками, такими, как недостаточно высокие биодоступность, безопасность в качестве лекарственного препарата, и стабильность, например, (1) низкая стабильность в воде, (2) быстрый метаболизм в печени, (3) токсичность в отношении печени и хромосом и т.д.

Кроме того, в Nouveau Journal De Chimie Vol 1, №5, p 413-418 (1977) раскрыта бензилиденантарная кислота в качестве продукта восстановления электролитов, но ее фармакологические активности до сих пор не были раскрыты.

Задачей настоящего изобретения является создание новых производных бутадиена и новых производных пирролидина, которые не имели бы вышеперечисленных недостатков обычных антитромботических агентов, которые можно было бы вводить перорально или парентерально, и которые демонстрировали бы высокую антитромботическую активность. Другой задачей настоящего изобретения является создание способа получения этих соединений.

Авторы настоящего изобретения провели интенсивные исследования и нашли новое производное бутадиена и новое производное пирролидина, которые обладают превосходной антитромботической активностью благодаря ингибированию продуцирования PAI-I, что и составляет суть настоящего изобретения.

Таким образом, настоящее изобретение относится к производному бутадиена формулы (1-a)



где кольцо А представляет замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, или

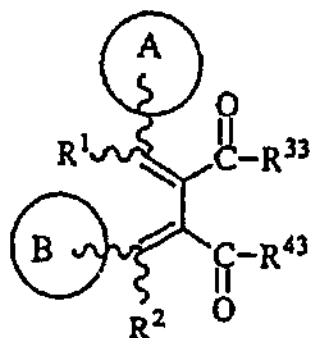
бензольное кольцо, которое может быть необязательно замещено группой, выбранной из низшей алкильной группы, алкоксигруппы, нитрогруппы, гидроксильной группы, замещенной или незамещенной аминогруппы и атомов галоидов

Кольцо В представляет замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, или бензольное кольцо, которое может быть необязательно замещено группой, выбранной из низшей алкоксигруппы, низшей алкилендиоксигруппы и ди-низшей алкиламиногруппы,

R^1 и R^2 одинаковы или различны, и каждый представляет атом водорода или низшую алкильную группу,

одна из групп $-COR^{32}$ и $-COR^{42}$ представляет карбоксильную группу, а другая представляет карбоксильную группу, которая может быть необязательно превращена в сложный эфир, при условии, что оба кольца А и В не являются одновременно незамещенным бензольным кольцом, и что если кольцо А представляет три-(низшая алкокси)бензольное кольцо, тогда кольцо В представляет замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, или, по крайней мере, один из R^1 и R^2 представляет низшую алкильную группу, или его фармацевтически приемлемой соли

В настоящем изобретении предложено также производное амидобутадиена формулы (1-b)



где кольцо А представляет замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, или бензольное кольцо, которое может быть необязательно замещено группой, выбранной из низшей алкильной группы, алкоксигруппы, нитрогруппы, гидроксигруппы, замещенной или незамещенной аминогруппы и атомов галоидов

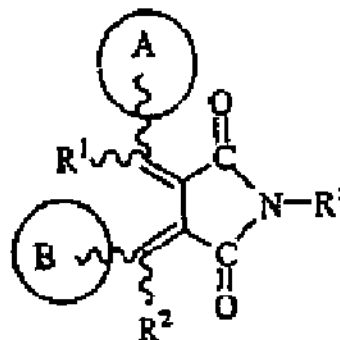
Кольцо В представляет замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, или бензольное кольцо, которое может быть необязательно замещено группой, выбранной из низшей алкоксигруппы, низшей алкилендиоксигруппы и ди-(низший алкил)аминогруппы,

R^1 и R^2 одинаковы или различны, и каждый представляет атом водорода или низшую алкильную группу,

одна из групп $-COR^{33}$ и $-COR^{43}$ представляет амидированную карбоксильную группу, а другая представляет карбоксильную группу, которая может быть необязательно эстерифицированной или амидированной карбоксильной группой, при условии, что оба кольца А и В одновременно не являются незамещенным бензольным кольцом, и если

кольцо А представляет три-(низшая алкокси)бензольное кольцо, тогда кольцо В представляет замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, или, по крайней мере, один из R^1 и R^2 представляет низшую алкильную группу, или его фармацевтически приемлемая соль

Далее в настоящем изобретении предложено производное пирролидина формулы(2)



где кольцо А представляет замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, или бензольное кольцо, которое может быть необязательно замещено группой, выбранной из низшей алкильной группы, алкоксигруппы, нитрогруппы, гидроксильной группы, замещенной или незамещенной аминогруппы и атомов галоидов

Кольцо В представляет замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, или бензольное кольцо, которое может быть необязательно замещено группой, выбранной из низшей алкоксигруппы, низшей алкилендиоксигруппы и ди-(низший алкил)аминогруппы,

R^1 и R^2 одинаковы или различны, и каждый представляет атом водорода или низшую алкильную группу,

R^5 представляет атом водорода, замещенную или незамещенную алкильную группу, замещенную или незамещенную аминогруппу, или замещенную или незамещенную азотсодержащую гетероциклическую группу,

при условии, что оба кольца А и В не являются одновременно незамещенным бензольным кольцом, и если кольцо А представляет три (низший алкокси)бензольное кольцо, тогда кольцо В представляет замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, или, по крайней мере, один из R^1 и R^2 представляет низшую алкильную группу, или его фармацевтически приемлемая соль

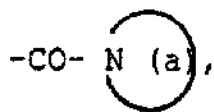
Гетероциклическая группа в кольце А и кольце В производного бутадиена (1-a), производного амидобутадиена (1-b) и производного пирролидина (2) включает, например, 5- или 6-членную азотсодержащую гетеромоноциклическую группу, такую, как пиридиновое кольцо, пиримидиновое кольцо и т.д., Кроме того, указанная гетероциклическая группа может быть необязательно замещена, например, оксогруппой, гидроксильной группой, низшей алкоксигруппой, атомом галоида и т.д.

Среди заместителей бензольного кольца для кольца А в качестве низшей алкильной группы может быть метил, этил, пропил, бутил и т.д., в качестве алкоксигруппы может быть низшая алкоксигруппа (например, метокси, этокси, бутокси и т.д.), низшая алкилендиоксигруппа (например, метилендиокси и т.д.), циклоалкилоксигруппа (например, циклопропилокси, циклопентилокси и т.д.), и метокси и циклопентилокси предпочтительны. Замещенные или незамещенные аминоксигруппы включают ди-(низший алкил) аминоксигруппу, такую, как диметиламино, диэтиламино и т.д., а атомом галоида является фтор, хлор, бром, йод, причем атом хлора предпочтителен.

Низшая алкоксигруппа на бензольном кольце кольца В представляет метокси, этокси, пропилокси, бутокси и т.д., причем метокси предпочтительна. Низшая алкилендиоксигруппа на бензольном кольце кольца В представляет метилендиокси, этилендиокси и т.д., а ди-(низший алкил) аминоксигруппа представляет диметиламино, диэтиламино и т.д.

Низшая алкильная группа в R^1 или R^2 представляет метил, этил, пропил, изопропил, бутил и т.д., причем метил предпочтителен.

Если группы $-COR^{32}$, $-COR^{42}$, $-COR^{33}$ и COR^{43} представляют эстерифицированную карбоксильную группу, указанные сложноэфирные остатки включают, например, низшую алкильную группу (например, метил, этил, изопропил, пропил, бутил, и т.д.) низшей алкокси замещенную низшую алкильную группу (например, метоксиметил, 2-метоксиэтил, и т.д.), причем метил, изопропил и 2-метоксиэтил предпочтительны, особенно предпочтителен метил. Если группа $-COR^{33}$ или группа $-COR^{43}$ представляет амидированную карбоксильную группу, такая группа включает, например, карбамоильную группу, которая может быть необязательно замещена одной или двумя группами, выбранными из замещенной или незамещенной алкильной группы, замещенной или незамещенной фенильной группы, замещенной или незамещенной аминоксигруппы и замещенной или незамещенной азотсодержащей гетероциклической группы, или группы формулы



где кольцо (а) представляет замещенную или незамещенную 5- или 6-членную азотсодержащую гетеромоноциклическую группу.

Замещенная или незамещенная алкильная группа для групп $-COR^{33}$, $-COR^{43}$ и R^5 включает, например, низшую алкильную группу (например, метил, этил, изопропил, бутил и т.д.), пиридил- или 1-оксопиридил-низшую алкильную группу (например, пиридилметил, пиридилэтил, 1-оксопиридилметил и т.д.), пиперазинил-низшую алкильную группу (например, пиперазинилметил и т.д.), пиперидил-низшую алкильную группу (например, пиперидилметил), гидрокси-низшую алкильную группу (например, гидроксиэтил и т.д.), ди-(низший алкил)амино-низшую алкильную груп-

пу (например, диметиламиноэтил, диэтиламинометил, диэтиламиноэтил и т.д.), и т.д., и замещенная или незамещенная фенильная группа включает, например, фенил, ди-(низший алкил)аминофенильную группу (например, диметиламинофенил, и т.д.), морфолинофенильную группу, (низший алкил)пиперазинилкарбонилфенильную группу (например, метилпиперазинилкарбонилфенил, и т.д.) и т.д. Замещенная или незамещенная аминоксигруппа включает, например, аминоксигруппу, ди-(низший алкил)аминоксигруппу (например, диметиламино, диэтиламино и т.д.), морфолино-(низший-алкил) аминоксигруппу (например, морфолинометиламино и т.д.) и замещенная или незамещенная азотсодержащая гетероциклическая группа включает, например, 5- или 6-членную азотсодержащую гетеромоноциклическую группу, такую, как пиридиновое кольцо, которое может быть необязательно замещено аминоксигруппой, низшей алкоксигруппой или оксогруппой, пиперазиновое кольцо, которое может быть необязательно замещено группой, выбранной из оксогруппы и низшей алкильной группы, пиперидиновое кольцо, которое может быть необязательно замещено низшей алкильной группой, изоксазольное кольцо, которое может быть необязательно замещено низшей алкильной группой, пиразольное кольцо, триазольное кольцо или пиримидиновое кольцо.

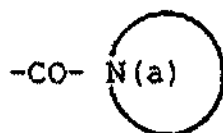
Азотсодержащая гетеромоноциклическая группа кольца (а) включает 5- или 6-членную азотсодержащую гетеромоноциклическую группу, такую, как пиперазинильная группа, пиперидильная группа, морфолинильная группа, пиразолильная группа, причем эти группы могут быть необязательно замещены низшей алкильной группой или аминоксигруппой и т.д.

Предпочтительные соединения (1-а) представляют соединения формулы (1-а), в которых группа $-COR^{32}$ представляет эстерифицированную карбоксильную группу, а группа $-COR^{42}$ представляет карбоксильную группу. Предпочтительные соединения формулы (1-б) представляют соединения формулы (1-б), в которых группа $-COR^{33}$ представляет эстерифицированную карбоксильную группу, а группа $-COR^{43}$ представляет амидированную карбоксильную группу.

Другими предпочтительными соединениями (1-а), (1-б) и (2) являются соединения, в которых в формулах (1-а), (1-б) и (2) кольцо А представляет бензольное кольцо, замещенное группой, выбранной из алкоксигруппы, нитрогруппы, гидроксильной группы, ди-(низший алкил)аминоксигруппы и атомов галоидов, кольцо В представляет 5- или 6-членную азотсодержащую гетеромоноциклическую группу, бензольное кольцо или низшей алкилендиокси-замещенное бензольное кольцо, и более предпочтительно, такие соединения, в которых в этих формулах кольцо А представляет бензольное кольцо, замещенное двумя или тремя группами, выбранными из низшей алкоксигруппы, нитрогруппы, гидроксильной группы, ди-(низший алкил) аминоксигруппы и атома галоида, кольцо В представляет пиридиновое кольцо, бензольное кольцо или низшей алкилендиокси-замещенное бензольное кольцо, R^1 представляет низшую ал-

кильную группу, а R^2 представляет атом водорода

Предпочтительными соединениями формулы (1-b) являются соединения, в которых в формуле (1-b) группа $-COR^{33}$ представляет низшую алкоксикарбонильную группу или низшей алкокси замещенную низшую алкоксикарбонильную группу, а группа $-COR^{43}$ представляет карбамоильную группу, замещенную одной группой, выбранной из пиридилльной группы, оксозамещенной пиридилльной группы, амино-замещенной пиридилльной группы, низшей алкокси-замещенной пиридилльной группы, низшим алкилом замещенной пиперидилльной группы, низшим алкилом замещенной пиперазинильной группы, пиперазинильной группы, замещенной низшей алкильной групп и оксогруппы, низшим алкилом замещенной изоксазолилльной группы, пиазолилльной группы, триазолилльной группы, пиридил-замещенной низшей алкильной группы, оксо-замещенной пиридил-низшей алкильной группы, ди-(низший алкил)-фенильной группы, морфолино-фенильной группы, (низший алкил) пиперазинил-карбонилфенильной группы, гидроксид-низшей алкильной группы и ди-(низший алкил)аминогруппы, или группы формулы



где кольцо (a) представляет замещенную или незамещенную 5-или 6-членную азотсодержащую гетеромоноциклическую группу

Далее, предпочтительными соединениями (2) являются соединения формулы (2), в которых R^5 представляет пиридилзамещенную низшую алкильную группу, ди-(низший алкил)амино-низшую алкильную группу, гидроксид-низшую алкильную группу, ди-(низший алкил)аминогруппу, или низшим алкилом замещенную пиперазинильную группу

Более предпочтительными соединениями (1-a), (1-b) и (2) являются соединения формулы (1-a), (1-b) и (2), в которых кольцо А представляет бензольное кольцо, замещенное двумя или тремя группами, выбранными из метоксигруппы, циклопентилоксигруппы, нитрогруппы, гидроксигруппы, диметиламиногруппы и атома хлора, а R^1 представляет метильную группу

Наиболее предпочтительными соединениями (1-b) являются соединения формулы (1-b), в которых группа $-COR^{33}$ представляет метоксикарбонильную группу, изопропилокси-карбонильную группу или 2-метоксиэтоксикарбонильную группу, а группа $-COR^{43}$ представляет незамещенную карбамоильную группу или карбамоильную группу, замещенную одной группой, выбранной из пиридилметильной группы, 2-аминопиридилльной группы, пиридилльной группы, 1-оксопиридилльной группы, 4-метилпиперазинильной группы, 4-метил-4-оксопиперазинильной группы, 1-метилпиперидилльной группы, 5-метилизоксазолилльной группы, 3-пиазолилльной

группы, 1,3,4-триазолилльной группы, 1-оксопиридилметильной группы, диметиламино-этильной группы, гидроксидэтильной группы и диметиламиногруппы. Наиболее предпочтительными соединениями (2) являются соединения формулы (2), в которых R^5 представляет атом водорода, пиридилметильную группу, диметиламиноэтильную группу, гидроксидэтильную группу, диметиламиногруппу или 4-метилпиперазинильную группу

Желательные соединения (1-a), (1-b) и (2) настоящего изобретения имеют четыре изомера благодаря их двум двойным связям, соответственно также имеют оптические изомеры благодаря асимметричному атому углерода, и настоящее изобретение также включает эти изомеры и их смеси

Среди этих четырех изомеров предпочтительными изомерами являются те, в которых существует транс(Е)конфигурация, относительно двойной связи, связывающей кольцо В, а среди этих изомеров, более предпочтительными являются изомеры, с цис(З)-конфигурацией относительно двойной связи, связывающей кольцо А

Среди целевых соединений настоящего изобретения предпочтительными являются соединения (1-b) и (2), а среди них более предпочтительными являются соединения (1-b)

Предпочтительными соединениями (1-b) настоящего изобретения являются следующие

(1Z,3E)-1-метил-1-(3,5-диметоксифенил)-2-метоксикарбонил-3-[N-(4-метилпиперазин-1-ил)аминокарбонил]-4-фенилбутадиеп,

(1Z,3E)-1-метил-1-(3,5-диметоксифенил)-2-метоксикарбонил-3-[N-(4-пиридил)аминокарбонил]-4-(3,4-метилендиоксифенил) бутадиеп,

(1Z,3E)-1-метил-1-(3,5-диметоксифенил)-2-метоксикарбонил-3-[N-(4-пиридилметил)аминокарбонил]-4-фенилбутадиеп,

(1Z,3E)-1-метил-1-(3-хлор-4,5-диметоксифенил)-2-метоксикарбонил-3-[N-(3-пиридилметил)аминокарбонил]-4-фенилбутадиеп,

(1Z,3E)-1-метил-1-(3-хлор-4,5-диметоксифенил)-2-метоксикарбонил-3-аминокарбонил-4-(4-пиридил)бутадиеп,

или их фармацевтически приемлемые соли, и т д

Предпочтительными соединениями (2) настоящего изобретения являются

(3Z,4E)-3-(3,5-диметокси-α-метилбензилиден)-4-бензилиден-1-(4-пиридилметил)пирролидин-2,5-дион,

(3Z,4E)-3-(3-хлор-4,5-диметокси-α-метилбензилиден)-4-(4-пиридилметилен)пирролидин-2,5-дион,

(3Z,4E)-3-(3-метокси-4-циклопентилокси-α-метилбензилиден)-4-(4-пиридилметилен)пирролидин-2,5-дион,

(3Z,4E)-3-(3-циклопентилокси-4-метокси-α-метилбензилиден)-4-(4-пиридилметилен)пирролидин-2,5-дион,

(3Z,4E)-3-(3,5-диметокси-α-метилбензилиден)-4-(4-пиридилметилен)пирролидин-2,5-дион,

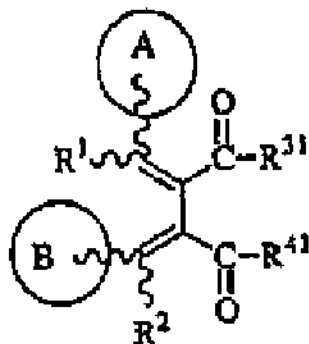
или их фармацевтически приемлемые соли, и т д

Целевые соединения (1-a), (1-b) и (2) настоящего изобретения можно использовать в клиниках либо в свободной форме, либо в форме их фармацевтически приемлемых солей. Фармацевтически приемлемые соли включают, например, соли неорганических кислот (например, гидрохлорид, сульфат, гидробромид и т.д.), соли органических кислот (например, ацетат, фумарат, оксалат, метансульфонат и т.д.). Если у целевого соединения настоящего изобретения имеется такой заместитель, как карбоксильная группа, имидная группа и т.д., эти соединения можно использовать в форме их основных солей, таких, как соли щелочных металлов (например, натриевая соль, калиевая соль и т.д.), или соли щелочноземельных металлов (например, соль кальция и т.д.). Соединения настоящего изобретения и их фармацевтически приемлемые соли включают также их гидраты и сольваты.

Целевые соединения (1-a), (1-b) и (2) настоящего изобретения и их фармацевтически приемлемые соли можно вводить перорально или парентерально, или их можно вводить в форме фармацевтических препаратов, таких, как, таблетки, гранулы, капсулы, порошки, растворы для инъекций, ингаляции и т.д.

Дозы целевых соединений (1-a), (1-b) и (2) настоящего изобретения и их фармацевтически приемлемых солей могут меняться в зависимости от способа введения, возраста, веса и состояния пациента, или тяжести заболевания, подлежащего лечению, но обычно находятся в интервале от около 0,1 до 100 мг/кг/день в случае перорального приема. В случае парентерального введения интервал соответствует от около 0,01 до 10 мг/кг/день.

Целевое соединение (1-a) настоящего изобретения можно получить, обрабатывая диэфир соединения формулы (4)



где группа $-COR^{31}$ и группа $-COR^{41}$ одинаковы или различны, и каждая представляет эстерифицированную карбоксильную группу, а кольцо A, кольцо B, R^1 и R^2 имеют указанные ранее значения, кислотой или основанием.

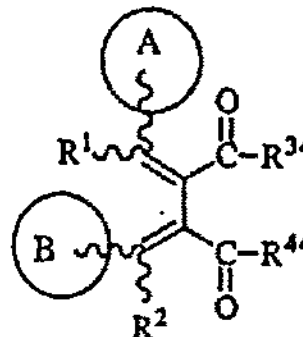
Целевое соединение (1-b) настоящего изобретения можно получить, осуществляя реакцию соединения (1-a) или его соли, или его реакционно-способного производного с соединением формулы (5)



(5)

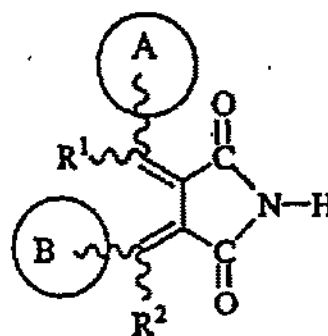
где R^{40} представляет замещенную или незамещенную аминогруппу.

Цепевое соединение (2) настоящего изобретения можно получить, подвергая соединение формулы (1-c)



где одна из групп $-COR^{34}$ и $-COR^{44}$ представляет карбоксильную группу, которая может быть необязательно эстерифицирована, а другая представляет карбамоильную группу, карбамоильную группу, замещенную замещенной или незамещенной алкильной группой, карбамоильную группу замещенную замещенной или незамещенной аминогруппой, или карбамоильную группу, замещенную замещенной или незамещенной азотсодержащей гетероциклической группой, кольцо A, кольцо B, R^1 и R^2 имеют указанные ранее значения или его соли, реакции внутримолекулярной циклизации.

Целевое соединение (2), в котором R^5 представляет замещенную или незамещенную алкильную группу, замещенную или незамещенную аминогруппу, или замещенную, или незамещенную азотсодержащую гетероциклическую группу, можно получить, осуществляя взаимодействие соединения формулы (2-a)



где кольцо A, кольцо B, R^1 и R^2 имеют указанные ранее значения или его соли с соединением формулы (3)



где R^{51} представляет замещенную или незамещенную алкильную группу, замещенную или незамещенную аминогруппу, или замещенную или незамещенную азотсодержащую гетероциклическую группу, а X представляет реакционно-способный остаток.

Обработку диэстер-соединения 4 кислотой или основанием осуществляют в подходящем растворителе или без растворителя

Растворителем может служить любой инертный растворитель, который не мешает реакции, например, такой органический растворитель, как этиленгликоль, N,N-диметилформамид, гексаметилфосфорамид, бензол, тетрагидрофуран, диоксан, толуол, этилацетат, низший спирт (метанол, этанол и т.д.), дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ, четыреххлористый углерод, 1,3-диметил-2-имидазолидинон, диэтиловый эфир, диметоксиэтан, диметилсульфоксид, сероуглерод, ацетон и т.д. или смеси этих растворителей и воды

Основания включают, например, щелочные металлы, гидроксиды щелочных металлов, гидриды щелочных металлов, алкоксиды щелочных металлов, алкиламиды щелочных металлов (например, литийдиизопропиламид (LDA), и т.д.), низшие алкилы щелочных металлов (например, н-бутиллитий и т.д.), или такие органические амины, как три-(низший) алкиламин, 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундека-7-ен, и т.д. Кислоты включают либо обычные протонированные кислоты, либо обычные кислоты Льюиса

Реакцию, предпочтительно, ведут при охлаждении или при нагревании, например, при температуре от -60°C до 150°C , предпочтительно, при температуре от 15°C до температуры кипения растворителя

Реакцию конденсации соединения (1-а) или его соли с соединением (5) ведут в присутствии дегидратирующего агента в подходящем растворителе

Дегидратирующие агенты включают, например, 1,3-дихлорогексилкарбодиимид (DCC), карбонилдиимидазол (CDI) и т.д.

Солями соединения (1-а) могут быть такие обычные соли, как соли щелочных или щелочно-земельных металлов и т.п. Эти соли можно, предпочтительно, превратить заранее в свободные соединения, а затем использовать в реакции с соединением (5)

Реакцию конденсации реакционно-способного производного соединения (1-а) и соединения (5) осуществляют в присутствии акцептора кислоты в подходящем растворителе

Реакционно-способным производным может быть любое обычное производное, которое пригодено для образования связи кислота-амид, например, галоид ангидриды, смешанные ангидриды кислот, активные сложные эфиры и т.д.

Акцептор кислоты включает, например, гидроксиды щелочных металлов, карбонаты щелочных металлов, бикарбонаты щелочных металлов, триалкил-амины, N,N-диалкиланилины, пиридин, и т.д.

Растворители включают, например, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, толуол, бензол и т.д.

Соединение (5) используют в количестве от 1 до 3 моль, предпочтительно, в количестве от 1,1-1,3 моль до 1 моль соединения (1-а) или его соли, или его реакционно-способного производного

Реакцию внутримолекулярной циклизации соединения (1-с), предпочтительно, ведут в присутствии основания или кислоты в подходящем растворителе, или без растворителя

Растворителем может быть любой инертный растворитель, который не мешает реакции, например, такой органический растворитель, как этиленгликоль, N,N-диметилформамид, гексаметилфосфорамид, бензол, тетрагидрофуран, диоксан, толуол, этилацетат, низший спирт (например, метанол, этанол и т.д.), дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ, четыреххлористый углерод, 1,3-диметил-2-имидазолидинон, диэтиловый эфир, диметоксиэтан, диметилсульфоксид, сероуглерод, ацетон и т.д., или смеси этих органических растворителей и воды

Основания включают, например, щелочные металлы, гидроксиды щелочных металлов, гидриды щелочных металлов, алкоксиды щелочных металлов, алкиламиды щелочных металлов (например, литийдиизопропиламид (LDA), (низшие)алкилы щелочных металлов (например, н-бутиллитий, и т.п.) или такие органические амины, как три-(низший алкил)амин, 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундека-7-ен, и т.д. Кислоты включают обычные протонированные кислоты или обычные кислоты Льюиса

Реакцию ведут при охлаждении или при нагревании, например, при температуре от -60°C до 150°C , предпочтительно, при температуре от 15°C до температуры кипения растворителя

Реакцию конденсации соединения (2-а) или его соли и соединения (3) осуществляют в присутствии акцептора кислоты в подходящем растворителе

Соль соединения (2-а) является, например, солью щелочного металла, и т.п.

Акцептором кислоты может быть любой обычный акцептор, и они включают, например, гидриды щелочных металлов (например, гидрид натрия), гидроксиды щелочных металлов (например, гидроксид натрия), карбонаты щелочных металлов (например, карбонат калия), алкоксиды щелочных металлов (например, метоксид натрия), алкиламиды щелочных металлов (например, литийдиизопропиламид) или щелочные металлы, например, натрий

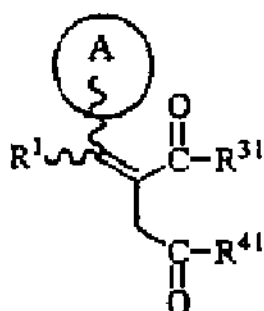
Реакционно-способный осадок X включает, например, атом галоида (например, атом хлора, брома, йода и т.д.), сульфонилокси группу (например, трифторметансульфонилокси, толуолсульфонилокси, метансульфонилокси и т.д.), и т.д.

Растворитель включает, например, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, этиленгликоль, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, толуол, бензол и т.д.

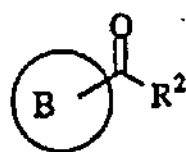
Реакцию конденсации ведут при охлаждении или при нагревании, например, при температуре от -60°C до 100°C , предпочтительно, при температуре от -60°C до 20°C

Соединение (3) используют в этой реакции в количестве от 1 до 5 моль, на 1 моль соединения (2-а) или его соли

Исходное соединение (4) можно получить при взаимодействии соединения формулы (6)

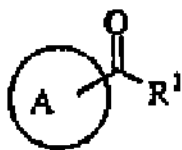


где кольцо A, R^1 , $-COR^{31}$ и COR^{41} имеют указанные ранее значения, с соединением формулы (7)

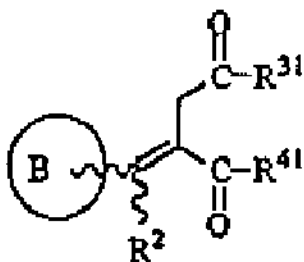


где кольцо B и R^2 имеют указанные ранее значения

Исходное соединение (4) можно также получить при взаимодействии соединения формулы (8)



где кольцо A и R^1 имеют указанные ранее значения, с соединением формулы (9)

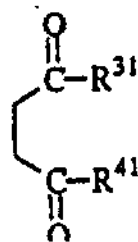


где кольцо B, R^2 , $-COR^{31}$ и $-COR^{41}$ имеют указанные ранее значения. Реакцию конденсации соединения (6) и соединения (7) или соединения (8) и соединения (9) осуществляют в присутствии основания в подходящем растворителе. Эти основания включают алкоксиды щелочных металлов или алкиламиды щелочных металлов, такие как трет-бутоксид калия, метоксид натрия, литийдиизопропиламид (LDA) и т.д. Растворители включают, например, низшие спирты (например, метанол, этанол, трет-бутанол и т.д.), дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, этиленгликоль, N,N-

диметилформамид, диметилсульфоксид, толуол, бензол и т.д.

Реакцию ведут при охлаждении или при нагревании, например, при температуре от -30°C до температуры кипения растворителя, который используют, более предпочтительно, при температуре от 15°C до 80°C .

Среди исходных соединений (6) его транс(E)-изомер можно получить, например, в результате конденсации соединения (8) с соединением формулы (10)



где $-COR^{31}$ и $-COR^{41}$ имеют указанные ранее значения, в присутствии основания, в подходящем растворителе.

Среди исходных соединений (6), его цис(Z)-изомер можно получить в реакции присоединения и элиминирования соответствующего транс(E)-изомера, например, добавляя нуклеофильный реагент (например, тиофенол) к транс(E)-изомеру соединения (6) с последующим элиминированием нуклеофила из полученного аддукта в присутствии основания.

В описании и в формуле изобретения термин алкильная группа и алкоксильная группа относятся к группам, содержащим от 1 до 20 атомов углерода, предпочтительно, от 1 до 10 атомов углерода, и более предпочтительно к группам, содержащим от 1 до 6 атомов углерода, соответственно. Термины низшая алкильная группа и низшая алкоксигруппа относятся к группам, содержащим от 1 до 6 атомов углерода, предпочтительно, от 1 до 4 атомов углерода, соответственно.

Термин циклоалкильная группа означает группу, содержащую от 3 до 10 атомов углерода, предпочтительно, от 5 до 8 атомов углерода. Термин низшая алкилендиоксигруппа означает группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода.

Предпочтительный вариант осуществления изобретения

Настоящее изобретение иллюстрируется более подробно следующими примерами, но ими не ограничивается.

Пример 1

(1) К раствору ванилина (50г) в N,N-диметилформамиде (600мл) добавляют 62,5% гидрида натрия (13,9г) и циклопентилбромид (38,8мл) при охлаждении льдом, и полученную смесь перемешивают при 90°C в течение ночи. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении для удаления N,N-диметилформамида, а к остатку добавляют воду. Полученную смесь экстрагируют этилацетатом, а экстракт промывают, сушат и концентрируют при пониженном давлении для удаления растворите-

ля. Полученный остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем (элюент гексан этилацетат = 3:1) до получения 4-циклопентилокси-3-метоксибензальдегида (65г) Выход 90%

ИК 2960, 1683, 1583, 1506, 1266, 1135, 730см⁻¹

(2) Раствор вышеуказанного продукта (10г) и диметилсукцината (8,0г) в трет-бутиловом спирте (20мл) добавляют к раствору трет-бутоксид калия (5,1г) в трет-бутиловом спирте (50мл), и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение часа. Реакционную смесь выливают в смесь лед-вода и полученную смесь промывают диизопропиловым эфиром. pH смеси доводят до pH1 соляной кислотой, и полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Полученный экстракт промывают, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток растворяют в дихлорметане (100мл), и к этому добавляют диизопропилэтиламин (11,8мл) и метоксиметилхлорид (3,9мл) при охлаждении льдом, и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа. К этой смеси добавляют воду, и полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем (элюент гексан этилацетат = 3:1) до получения метил (E)-3-(4-циклопентилокси-3-метоксифенил)-2-(метоксиметоксикарбонилметил)акрилата (10,9г) Выход 63%

ИК 2957, 1741, 1710, 1599, 1513, 1256, 1145см⁻¹

(3) К раствору тифенола (5,9мл) в 50мл тетрагидрофурана добавляют 15% раствор н-бутиллития в гексане (2,2 л) при 0°C в атмосфере азота, и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. К этой смеси добавляют раствор соединения, полученного в (2) (13,4г) в 100мл тетрагидрофурана, и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь экстрагируют этилацетатом, и экстракт промывают, сушат и концентрируют при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем (элюент гексан этилацетат = 3:1) до получения метил (2R*, 3S*)-3-(4-циклопентилокси-3-метоксифенил)-2-метоксиметоксикарбонилметил-3-фенилтиопропионата (14,5г) Выход 84%

ИК 2957, 1736, 1585, 1512, 1265, 1143см⁻¹

(4) К раствору вышеуказанного продукта (14,5г) в 300мл хлороформа добавляют порциями 3-хлорпербензойную кислоту (5,1г) при 0°C. Полученную смесь перемешивают при той же температуре в течение 30 минут. К смеси добавляют гидроксид кальция (10г), и полученную смесь перемешивают, фильтруют, и полученный фильтрат концентрируют при пониженном давлении. К остатку добавляют толуол (300мл), и полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 30 минут. Эту смесь концентрируют при пониженном давлении, а полученный остаток очищают

на хроматографической колонке с силикагелем (элюент гексан этилацетат = 3:1) до получения метил(Z)-3-(4-циклопентилокси-3-метоксифенил)-2-(метоксиметоксикарбонилметил)-акрилата (9,0г) Выход 67%

ИК 2956, 1744, 1718, 1600, 1511, 1144см⁻¹

(5) Раствор полученного ранее продукта (10,3г) в 100мл тетрагидрофурана прикапывают к раствору литийдиизопропиламида, который получают из диизопропиламина (4,6мл) и н-бутиллития (20мл) в тетрагидрофуране (60мл) при -78°C в атмосфере азота, и полученную смесь перемешивают при той же температуре в течение 30 минут. К этой смеси прикапывают раствор бензальдегида (3,5г) в 30мл тетрагидрофурана при -100°C, и полученную смесь перемешивают при той же температуре в течение 20 минут. К этой смеси добавляют водный раствор аммонийхлорида, и полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Этот экстракт промывают, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в дихлорметане (50мл), и к этому добавляют триэтиламин (11мл) и метансульфонилхлорид (2,5мл) при 0°C, и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа. К смеси добавляют воду, и полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Этот экстракт промывают, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем (элюент гексан этилацетат = 3:1) до получения (1Z,3E)-1-(4-циклопентилокси-3-метоксифенил)-2-метоксикарбонил-3-метоксиметоксикарбонил-4-фенилбутadiена (7,3г) Выход 58%

ИК 2957, 1717, 1597, 1509, 1264, 1160, 696см⁻¹

(6) К раствору вышеуказанного продукта (7,3г) в 50мл тетрагидрофурана добавляют концентрированную соляную кислоту (5мл), и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа. К этой смеси добавляют насыщенный водный раствор натрия хлорида, и полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Этот экстракт сушат, концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем (элюент хлороформ метанол = 20:1) до получения (1Z,3E)-1-(4-циклопентилокси-3-метоксифенил)-2-метоксикарбонил-3-карбокси-4-фенилбутadiена (6,1г) Выход 92%

ИК 3500-3000(шир), 2958, 1712, 1690, 1600, 1509, 1270, 694см⁻¹

(7) К раствору вышеуказанного продукта (0,75г) в 20мл тетрагидрофурана добавляют карбонилдиимидазол (0,35г), и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. К раствору добавляют 28% водный аммиак (0,7мл), и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. К этой смеси добавляют воду, и полученную смесь экстрагируют хлороформом. Экстракт сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем (элюент хлороформ ацетон = 5:1) до получения (1Z,3E)-1-(4-циклопентилокси-3-метоксифенил)-2-

метоксикарбонил-3-аминокарбонил-4-фенилбутадиена (0,48г) Его строение и физические свойства представлены в таблице1 Выход 64% Т плавления 158-159°C

Пример 2

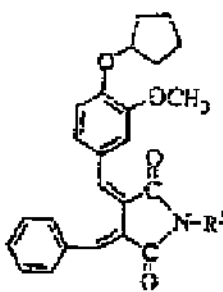



(1) К раствору соединения, полученного в примере 1-(6), (0,3г) в 10мл дихлорметана добавляют триэтиламин (0,15мл) и изобутилхлорформат (0,14мл) при 0°C, и полученную смесь перемешивают в течение 30 минут К этому раствору добавляют 4-пикопиламин (0,11мл), и полученную смесь перемешивают в течение 30 минут К смеси добавляют воду и полученную смесь экстрагируют хлороформом Этот экстракт сушат, концентрируют при пониженном давлении, и остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем (элюент хлороформ метанол =50 1) до получения (1Z,3E)-1-(3-метокси-4-циклопентилоксифенил)-2-метоксикарбонил-3-(4-пиридилметиламинокарбонил)-4-фенилбутадиена (0,29г) Выход 80%

(2) К полученному ранее продукту (0,29г) добавляют 4н раствор хлористого водорода в этилацетате, и полученную смесь тщательно растирают с эфиром до получения (1Z,3E)-1-(3-метокси-4-циклопентилоксифенил)-2-метоксикарбонил-3-(4-пиридилметиламинокарбонил)-4-фенилбутадиенгидрохлорида (0,29г) Его структура и физические свойства представлены в таблице1 Выход 93% Т пл 105-130°C

Примеры 3-4

Соответствующие исходные соединения обрабатывают согласно способу примера2, получая соединения, перечисленные в таблице1

Таблица 1

Ex №		
	-R	физические свойства
1	-H	Т пл 158–159°C
2		Т пл 105–130°C моногидрохлорид
3		Т пл 85–115°C мо- ногидрохлорид
4		Т пл 80–115°C мо- ногидрохлорид

Пример 5

К раствору соединения, полученного в примере1-(7), (0,28г) в 10мл тетрагидрофурана добавляют 2н водный раствор гидроксида натрия (1мл) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут Полученную смесь нейтрализуют 2н соляной кислотой и экст-

рагируют хлороформом Полученный экстракт сушат, концентрируют при пониженном давлении, а остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем (элюент гексан этилацетат =2 1) до получения (3Z,4E)-4-бензилиден-3-(4-циклопентилокси-3-метоксибензилиден)-пирролидин-2,5-диона (0,24г) Его структура и физические свойства представлены в таблице2 Выход 93% Т плавления 203-204°C

Пример 6

(1) К раствору соединения, полученного в примере 2-(2), (0,25г) в 10мл тетрагидрофурана добавляют 2н водный раствор гидроксида натрия (1,1мл), и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре К этой смеси добавляют воду, и смесь экстрагируют хлороформом Экстракт сушат и концентрируют при пониженном давлении для удаления растворителя Остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем (элюент этилацетат гексан =1 1) до получения (3Z,4E)-3-(4-циклопентилокси-3-метоксибензилиден)-4-бензилиден-1-(4-пиридилметил)пирролидин-2,5-диона (0,12г) Выход 55%

(2) К вышеуказанному продукту (0,12г) добавляют 4н раствор хлористого водорода в диоксане и полученную смесь тщательно растирают с эфиром до получения (3Z,4E)-3-(4-циклопентилокси-3-метокси-бензилиден)-4-бензилиден-1-(4-пиридилметил)-пирролидин-2,5-дионгидрохлорида (90мг) Структура и физические свойства его представлены в таблице2 Выход 76% Т плавления 117-130°C (с разложением)

Примеры 7-8

Соответствующие исходные соединения обрабатывают таким же способом, что и в примере 6 до получения соединений, указанных в таблице2

Пример 9

(1) К раствору соединения, полученного в примере 1-(6), (0,3г) в 10мл дихлорметана добавляют триэтиламин (0,15мл) и изобутилхлорформат (0,14мл) при 0°C, и полученную смесь перемешивают в течение 30 минут К этой смеси добавляют N,N-диметилэтилендиамин (0,12мл), и полученную смесь перемешивают в течение 30 минут К этой смеси добавляют воду и полученную смесь экстрагируют хлороформом Этот экстракт сушат и концентрируют при пониженном давлении К остатку добавляют 5мл тетрагидрофурана и 2н водный раствор гидроксида натрия (0,7мл), и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут К этой смеси добавляют воду и смесь экстрагируют хлороформом Экстракт сушат и концентрируют при пониженном давлении Остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем (элюент хлороформ метанол =20 1) до получения (3Z,4E)-3-(4-циклопентилокси-3-метоксибензилиден)-4-бензилиден-1-(2-(N,N-диметиламино)этил)-пирролидин-2,5-диона (0,25г) Выход 76%

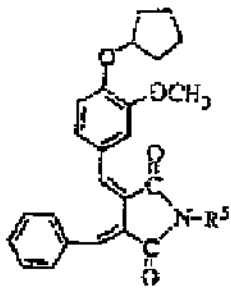



(2) К вышеуказанному продукту (0,25г) добавляют 4н раствор хлористого водорода в этилацетате и полученную смесь тщательно растирают с эфиром до получения (3Z,4E)-3-(4-циклопентилокси-3-метоксибензилиден)-4-бензилиден-1-(2-(N,N-диметиламино)этил) пирро-

лидин-2,5-дион-гидрохлорида (0,17г) Его структура и физические свойства представлены в таблице2 Выход 88% Т пл 95-110°C (с разложением)

Пример 10

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по способу примера9 до получения соединений, перечисленных в таблице2

Таблица 2

Ex №		
	-R ⁵	физические свойства
5	-H	Т пл 203–204°C
6		Т пл 117–130°C (с разложением) моногидрохлорид
7		Т пл 110–116°C (с разложением) моногидрохлорид
8		Т пл 105–125°C (с разложением) моногидрохлорид
9	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	Т пл 95–110°C (с разложением) моногидрохлорид
10	-(CH ₂) ₂ OH	Т пл 133–134°C (с разложением)

Пример 11

(1) К раствору метилмагнийиодида, который получают из магния (2,9г) и метилиодида (7,5мл) в 150мл диэтилового эфира добавляют по каплям раствор 4-циклопентилокси-3-метоксибензальдегида (17,6г) в тетрагидрофуране (40мл) при 0°C и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа. Реакционную смесь добавляют к насыщенному водному раствору аммонийхлорида (20мл) при 0°C и эту смесь экстрагируют этилацетатом. Полученный экстракт концентрируют при пониженном давлении, а остаток растворяют в ацетонитриле (300мл) и к этому добавляют диоксид марганца (55г) при 0°C. Полученную смесь нагревают до комнатной температуры и эту смесь перемешивают в течение трех дней. К реакционной смеси добавляют церит (20г) и полученную смесь перемешивают в течение 30 минут. Нерастворившийся материал отфильтровывают, полученный фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток кристаллизуют из охлажденного гексана до получения 4-ацетил-1-циклопентилокси-2-метоксибензола (13,8г) Выход 73,6% Т плавления 55-56°C

(2) Раствор вышеуказанного продукта (9,7г) и диметил (Е)-бензилиденсукцината (10г) в 100мл тетрагидрофурана прикапывают к раствору трет-бутоксидка калия (4,8г) в трет-бутиловом спирте (100мл) при комнатной температуре и полученную смесь перемешивают при той же температуре в течение часа. К реакционной смеси прикапывают диизопропиловый эфир (200мл) и полученную смесь экстрагируют водой. рН водного слоя доводят до рН1-2 с помощью концентрированной соляной кислоты и полученную смесь снова экстрагируют этилацетатом. Этот экстракт концентрируют при пониженном давлении и 2/5 части остатка собирают, и растворяют в 100мл хлороформа. К полученной смеси прикапывают несколько капель N,N-диметилформамида и тионилхлорид (1,8мл) при комнатной температуре, и полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждают льдом и прикапывают к раствору водного аммиака (20мл) в 50мл хлороформа, и полученную смесь перемешивают в течение 30 минут. 50мл воды добавляют к реакционной смеси и затем эту смесь экстрагируют хлороформом. Полученный экстракт концентрируют при пониженном давлении для удаления растворителя, а остаток очищают хроматографически на колонке с силикагелем (элюент хлороформ/ацетон =20/1) и кристаллизуют из смеси гексан-этилацетат до получения (1Z,3E)-1-метил-1-(4-циклопентилокси-3-метоксифенил)-2-метоксикарбонил-3-аминокарбонил-4-фенилбутadiена (0,42г) Его структура и физические свойства представлены в таблице3 Т плавления 133-134°C

Примеры 12-22

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по способу примера11 до получения соединений, перечисленных в таблицах3-5

Таблица 3

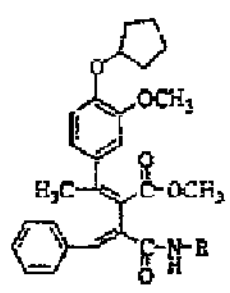



Ex №		
	-R	физические свойства
11	-H	Т пл 85–105°C
12		Т пл 85–105°C (с разложением) моногидрохлорид
13		Т пл 100–104°C (с разложением) моногидрохлорид
14		Т пл 108–114°C (с разложением) моногидрохлорид
15	-N(CH ₃) ₂	

Таблица 4

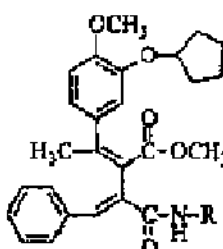



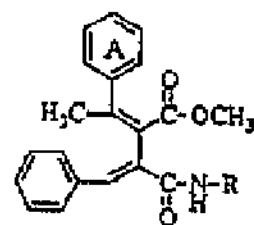





Ex №		
	-R	физические свойства
16	-H	Т пл 166–167°C
17		Т пл 132–133°C (с разложением) моногидрохлорид
18		Т пл 127–128°C (с разложением) моногидрохлорид
19		Т пл 114–115°C (с разложением) моногидрохлорид
20	-N(CH ₃) ₂	Т пл 88–89°C

Таблица 5

Ex №			
	кольцо А		физические свойства
21			моногидрохлорид
22			Т пл 90°C (с разложением) моногидрохлорид
23 (3)		-H	Т пл 118–120°C

Пример 23

(1) К раствору трет-бутоксид калия (2,4г) в трет-бутиловом спирте (25мл) прикапывают раствор 3,4,5-триметоксиацетона (5,0г) и диметил(Е)бензилиденсукцината (4,5г) в тетрагидрофуране (20мл) при 20–25°C, и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь выливают в воду, и смесь промывают диизопропиловым эфиром. pH водного слоя доводят до pH1 соляной кислотой и экстрагируют этилацетатом. Полученный экстракт сушат и концентрируют при пониженном давлении, а остаток очищают на хромато-

графической колонке с силикагелем (элюент: хлороформ:метанол = 50:1 до 20:1) до получения 1-метил-1-(3,4,5-триметоксифенил)-2-метоксикарбонил-3-карбокси-4-фенилбутдиена (6,5г) в виде смеси (1Е,3Е)-изомера и (1Z,3Е)-изомера. Выход 66,3%.

ИК: 3420, 2950, 1720, 1715, 1690, 1585, 1240, 1125, 695 см⁻¹.

(2) К раствору полученного ранее продукта (6,5г) в 30мл хлороформа прикапывают несколько капель N,N-диметилформамида и тионилхлорид (1,15мл), и полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 30 минут. Этот раствор прикапывают к концентрированному водному аммиаку (20мл) при 0°C, и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Эту смесь экстрагируют хлороформом, и полученный экстракт сушат, концентрируют при пониженном давлении, и остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем (элюент: гексан:этилацетат = 1:1 до 1:2). Элюент концентрируют и кристаллизуют из эфира и выпавшие в осадок кристаллы собирают фильтрованием и затем перекристаллизовывают из смеси гексан:этилацетат до получения (1Е,3Е)-1-метил-1-(3,4,5-триметоксифенил)-2-метоксикарбонил-3-аминокарбонил-4-фенилбутдиена (2,6г). Структура и физические свойства его представлены в таблице 6. Выход 40,1%. Т плавления 155–157°C.

(3) Фильтрат, полученный ранее в (2) концентрируют при пониженном давлении, а остаток кристаллизуют из диизопропилового эфира, а затем перекристаллизовывают из смеси гексан:этилацетат до получения (1Z,3Е)-1-метил-1-(3,4,5-триметоксифенил)-2-метоксикарбонил-3-аминокарбонил-4-фенилбутдиена (2,1г). Структура и физические свойства представлены в таблице 5. Выход 32,4%. Т плавления 118–120°C.

Пример 24

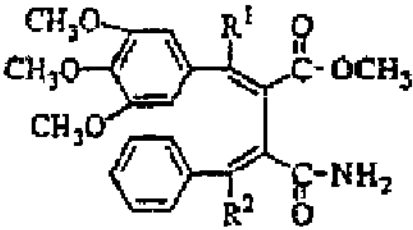
(1) К раствору трет-бутоксид калия (14,5г) в трет-бутиловом спирте (100мл) добавляют смесь ацетона (15,5г) и диметилсукцината (27,1г), и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливают в смесь льда и воды, и полученную смесь промывают диизопропиловым эфиром. pH водного слоя устанавливают до pH2–3 концентрированной соляной кислотой, а затем экстрагируют этилацетатом. Экстракт сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в 150мл метанола, и к этому прикапывают тионилхлорид (12,5мл) при охлаждении льдом. Эту смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и концентрируют при пониженном давлении для удаления растворителя. Осадок промывают этилацетатом, сушат и концентрируют при пониженном давлении для удаления растворителя. Полученный осадок очищают на хроматографической колонке с силикагелем (элюент: гексан:этилацетат = 4:1) до получения (Е)-2-бензилиден-α-метилантарной кислоты диметилового сложного эфира (18,6г) и диметилэтер (Z)-2-бензилиден-α-метилантарной кислоты (6,2г), диметилэтер (Е)-2-бензилиден-α-метилантарной кислоты. Выход 58%, маслянистый продукт.

ИК 2970, 2940, 2860, 1745, 1440, 1270, 1200, 1180, 1135, 1080, 770, 705 см⁻¹

Диметилловый эфир (Z)-2-бензилиден-α-метилпяртарной кислоты Выход 19% Маслянистый продукт, ИК 2960, 2920, 2850, 1740, 1710, 1440, 1320, 1250, 1195, 1170, 1140, 765, 700 см⁻¹

(2) Раствор диметиллового эфира (E)-2-бензилиден-α-метилпяртарной кислоты (5,0г) и 3,4,5-триметоксибензальдегид (4,0г) в 20мл тетрагидрофурана прикапывают к раствору трет-бутоксидка калия (2,3г) в трет-бутиловом спирте (20мл), и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение часа Реакционную смесь выпивают в смесь льда и воды, и полученную смесь промывают рН водного слоя устанавливают до рН2-3 концентрированной соляной кислотой, и эту смесь экстрагируют этилацетатом Экстракт сушат, концентрируют при пониженном давлении, и полученный остаток растворяют в хлороформе (30мл) К полученной смеси добавляют тионилхлорид (1,5мл) и три капли N,N-диметилформамида, и полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 30 минут Полученную смесь прикапывают к 28% водному аммиаку (20мл) при охлаждении льдом, и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут К смеси добавляют воду, и экстрагируют ее хлороформом Полученные экстракты сушат и концентрируют при пониженном давлении для удаления растворителя Остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем (элюент гексан этилацетат =1:1) до получения (1E,3E)-1-(3,4,5-триметоксифенил)-2-метоксикарбонил-3-аминокарбонил-4-метил-4-фенилбутиадиена (4,7г) Его строение и физические свойства представлены в таблице6 Выход 57% Т пл 156-157°C

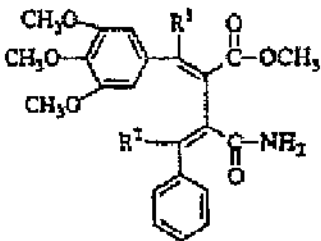
Таблица 6

Ex №			
	-R ¹	-R ²	физические свойства
23 (2)	-CH ₃	-H	Т пл 155-157°C
24	-H	-CH ₃	Т пл 155-157°C

Пример 25

Диметилловый эфир (Z)-2-бензилиден-α-метилпяртарной кислоты (5,3г), полученный в примере 24-(1), обрабатывают по способу примера 24-(2) до получения (1E,3Z)-1-(3,4,5-триметоксифенил)-2-метоксикарбонил-3-аминокарбонил-4-метил-4-фенилбутиадиена (6,1г) Строение и физические свойства его представлены в таблице7 Выход 76% Т плавления 141-143°C

Таблица 7

Ex №			
	-R ¹	-R ²	физические свойства
25	-H	-CH ₃	Т пл 141-143°C

Пример 26

К раствору соединения (0,32г), полученного в примере 11-(2), в 20мл тетрагидрофурана добавляют 2н водный раствор гидроксида натрия (3,6мл) при 0°C, и полученную смесь перемешивают в течение 10 минут К реакционной смеси добавляют 2н соляную кислоту (3,6мл) (и полученную смесь экстрагируют этилацетатом Этот экстракт концентрируют при пониженном давлении для удаления растворителя, и остаток очищают с помощью хроматографической колонки с силикагелем (элюент хлороформ ацетон =10:1), и после кристаллизации из диэтилового эфира получают (3Z,4E)-4-бензилиден-3-(4-циклопентилокси-3-метокси-α-метилбензилиден)пирролидин-2,5-дион (0,17г) Строение и физические свойства представлены в таблице8 Выход 58% Т пл 193-194°C

Примеры 27-38

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по способу примера26 до получения соединений, перечисленных в таблицах8-10

Таблица 8

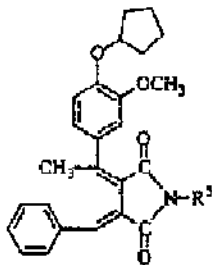



Ex №		
	-R ⁵	физические свойства
26	-H	Т пл 193-194°C
27		Т пл 120-125°C (с разложением) моногидрохлорид
28		Т пл 199-200°C моногидрохлорид
29		Т пл 204-205°C моногидрохлорид
30	-N(CH ₃) ₂	

Таблица 9

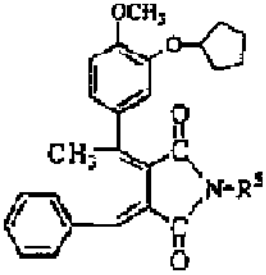



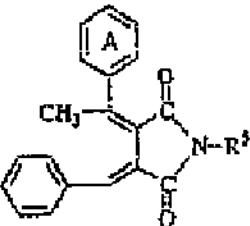


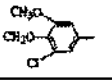



Ex №		
	$-R^5$	физические свойства
31	-H	
32		моногидрохлорид
33		Т пл 121–122°C (с разложением) моногидрохлорид
34		Т пл 136–137°C (с разложением) моногидрохлорид
35	$-N(CH_3)_2$	

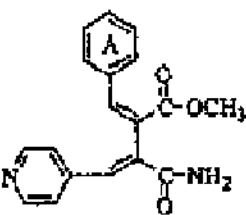
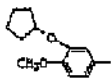
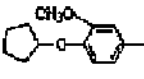
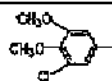
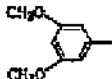
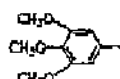
Таблица 10

Ex №			
	кольцо А	$-R^5$	физические свойства
36			Т пл 127°C моногидрохлорид
37			Т пл более 145°C (с разложением) моногидрохлорид
38			Т пл 80°C моногидрохлорид

Примеры 39-43

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по способу примера 1 до получения соединений, перечисленных в таблице 11

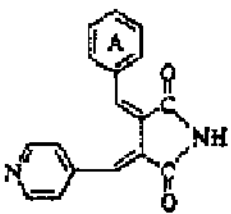

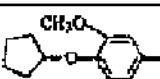
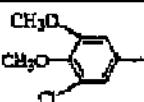
Таблица 11

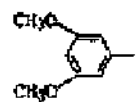
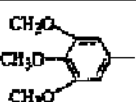
Ex №		
	кольцо А	физические свойства
39		Т пл 134–135°C моногидрохлорид
40		Т пл 100–108 (с разложением) моногидрохлорид
41		моногидрохлорид
42		моногидрохлорид
43		моногидрохлорид

Примеры 44-48

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по способу примера 5 до получения соединений, перечисленных в таблице 12

Таблица 12

Ex №		
	кольцо А	физические свойства
44		моногидрохлорид
45		Т пл 220-240°C (с разложением) моногидрохлорид
46		моногидрохлорид

47		моногогидрохлорид
48		моногогидрохлорид

Пример 49

(1) 100г ванилина растворяют в 800мл хлороформа, и к этому добавляют при перемешивании газообразный хлор при комнатной температуре в течение около 1 часа до получения твердого вещества белого цвета. Через смесь пропускают сжатый воздух для удаления растворенного в ней хлора, и выпавшее в осадок твердое вещество собирают фильтрованием, промывают и сушат. Маточный раствор концентрируют и тщательно растирают с диэтиловым эфиром, а осадок собирают фильтрованием, промывают и сушат. Выпавшее в осадок твердое вещество и порошок, полученный таким образом, объединяют до получения 3-хлорванилина (115,25г) Выход 94%, Т пл 163°C

(2) Вышеуказанный продукт (62г) растворяют в N,N-диметилформамиде (600мл), и к этому добавляют карбонат калия (91,8г) и метилиодид (37,2мл) при комнатной температуре, и полученную смесь перемешивают при той же температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрируют, и к ней добавляют воду. Полученную смесь экстрагируют этилацетатом, и этилацетатный слой промывают, сушат и концентрируют при пониженном давлении для удаления растворителя до получения 3-хлор-4,5-диметоксибензальдегида (65,15г) Выход 97,7% Т плавления 54°C

(3) К раствору магния (11,87г) в 500мл диэтилового эфира постепенно добавляют, прикапывая, раствор метилиодида (30,4мл) в 100мл диэтилового эфира в атмосфере азота. После добавления смесь перемешивают в течение 30 минут до тех пор, пока кипение с обратным холодильником не прекращается. К полученной смеси добавляют по каплям раствор соединения (70г), полученный ранее (2) в 400мл тетрагидрофурана при охлаждении льдом. Полученную смесь нагревают до комнатной температуры и еще перемешивают в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляют небольшое количество воды, и реакцию гасят. К реакционной смеси добавляют водный раствор аммонийхлорида, и полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Этилацетатный слой промывают, сушат и концентрируют при пониженном давлении для удаления растворителя и получения 3-хлор-4,5-диметокси-1-(1-гидроксиэтил) бензола (75г)

Вышеуказанный продукт (75г) растворяют в ацетонитриле (500мл) и к этому добавляют диоксид марганца (400мл), и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляют церит, и смесь перемешивают в течение одного часа. Эту смесь фильтруют через подушку целита, и маточный раствор концентрируют. Остаток очищают на

хроматографической колонке с силикагелем (элюент гексан этилацетат =3/1), и перекристаллизовывают из гексана до получения 3-хлор-4,5-диметоксиацетофенона (62,0г) Выход 82,8% Т плавления 47-49°C

(4) Раствор вышеуказанного продукта (11,3г) в диметилсукцинате (11,54г) в 50мл тетрагидрофурана добавляют постепенно и по каплям к раствору трет-бутоксид калия (6,5г) в трет-бутиловом спирте (30мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа, нагревают до 70°C, а затем перемешивают в течение одного часа. Реакционную смесь охлаждают и выпивают в смесь воды и льда, а затем растворяют в изопропиловом эфире для очистки, а затем смесь экстрагируют водой. pH водного слоя доводят до pH2-3 концентрированной соляной кислотой, и свободную карбоновую кислоту экстрагируют этилацетатом. Полученный экстракт сушат и концентрируют при пониженном давлении до получения 4-(3-хлор-4,5-диметоксифенил)-4-метил-3-метоксикарбонил-3-бутеновой кислоты в виде масла янтарного цвета

Полученный таким образом продукт растворяют в дихлорметане (100мл) и к этому добавляют диизопропилэтиламин (11,0мл) и метоксиметилхлорид (4,8мл) при 0°C, и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют, и к ней добавляют водный раствор лимонной кислоты, а затем экстрагируют этилацетатом. Полученный экстракт промывают, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем (элюент этилацетат гексан =1/3 до 2/3) до получения метоксиметилового эфира (Z)-4-(3-хлор-4,5-диметоксифенил)-4-метил-3-метоксикарбонил-3-бутеновой кислоты (3,18г) и метоксиметилового эфира (E)-4-(3-хлор-4,5-диметоксифенил)-4-метил-3-метоксикарбонил-3-бутеновой кислоты (9,12г). Метоксиметиловый эфир (Z)-4-(3-хлор-4,5-диметоксифенил)-4-метил-3-метоксикарбонил-3-бутеновой кислоты Выход 16,2%

ИК 1735, 1563, 1491, 1148, 932см⁻¹

Метоксиметиловый эфир (E)-4-(3-хлор-4,5-диметоксифенил)-4-метил-3-метоксикарбонил-3-бутеновой кислоты Выход 46,5%

ИК 1738, 1562, 1491, 1146, 932см⁻¹

(5) К раствору диизопропиламина (1,33мл) в тетрагидрофуране (20мл) постепенно добавляют, прикапывая, 1,6н раствор н-бутиллития в гексане (5,91мл) при 0°C, и полученную смесь перемешивают при той же температуре в течение 30 минут. Раствор охлаждают до -78°C, и к этому постепенно добавляют по каплям раствор метоксиметилового эфира (Z)-4-(3-хлор-4,5-диметоксифенил)-4-метил-3-метоксикарбонил-3-бутеновой кислоты (2,94г) в 20мл тетрагидрофурана, и полученную смесь далее перемешивают при той же температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждают до -90°C и к ней добавляют постепенно, прикапывая, раствор изоникотинальдегида (1,01г) в 10мл тетрагидрофурана, и полученную смесь перемешивают при -90°C в течение 20 минут. К реакционной смеси добавляют насыщенный вод-

ный раствор аммонийхлорида и полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают, сушат и концентрируют при пониженном давлении для удаления растворителя и до получения метоксиметилового эфира (Z)-4-(3-хлор-4,5-диметоксифенил)-4-метил-3-метоксикарбонил-2-(4-пиридилгидроксиметил)-3-бутеновой кислоты.

Полученный ранее продукт растворяют в дихлорметане (50мл) и к этому добавляют триэтиламин (7,54мл), и метансульфонилхлорид (0,977мл) при 0°C. Полученную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. К этой смеси добавляют 1,8-дизабидило-[5,4,0]ундека-7-ен (DBU 1,18мл) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрируют и к ней добавляют воду. Полученную смесь экстрагируют этилацетатом, промывают, сушат и концентрируют при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем (элюент: хлороформ/ацетон = 6/1) до получения (1Z,3E)-1-метил-1-(3-хлор-4,5-диметоксифенил)-2-метоксикарбонил-3-метоксиметокси-карбонил-4-(4-пиридил)бутadiена (2,007г). Выход 55,1%.

ИК 1720, 1594, 1563, 1490, 1253, 1047, 927 см⁻¹.

(6) К раствору полученного ранее продукта (2,0г) в 20мл тетрагидрофурана добавляют 12н соляную кислоту (2,0мл) при 0°C, и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение двух часов. Реакционную смесь охлаждают льдом, и pH доводят до pH4-5 с помощью 2н водного раствора гидроксида натрия, и полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Экстракт сушат и концентрируют при пониженном давлении до получения (1Z,3E)-1-метил-1-(3-хлор-4,5-диметоксифенил)-2-метоксикарбонил-3-карбокси-4-(4-пиридил)бутadiена в виде твердого вещества желтого цвета.

Вышеуказанный продукт растворяют в дихлорметане (20мл) и к этому добавляют триэтиламин (0,67мл) и изобутилхлорформиат (0,62мл) при охлаждении льдом. Полученную смесь перемешивают при той же температуре в течение 30 минут и к этому добавляют 28% водный аммиак (2,8мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивают при 0°C в течение 30 минут. Двукратно разбавленный насыщенный водный раствор натрийхлорида добавляют к реакционной смеси и ее экстрагируют хлороформом. Полученный экстракт сушат, концентрируют при пониженном давлении и полученный остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем (элюент: хлороформ/метанол = 20/1) до получения 1-метил-1-(3-хлор-4,5-диметоксифенил)-2-метоксикарбонил-3-аминокарбонил-4-(4-пиридил)бутadiена (1,498г). Выход 83%.

ИК 1720, 1676, 1595, 1240, 1047, 999, 855см⁻¹.

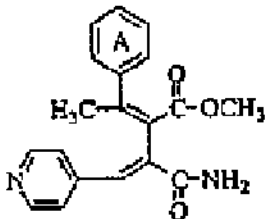
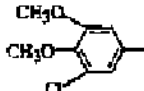
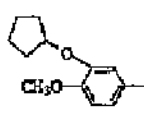
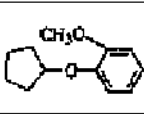
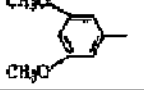

Полученный таким образом продукт представляет смесь стереоизомеров, по отношению к двойной связи в 1-положении, и отношение Z-изомера к E-изомеру составляет 2,5/1.

(7) Полученный ранее продукт очищают и разделяют на хроматографической колонке с силикагелем (элюент: хлороформ/ацетон = 5/1) до получения (1Z,3E)-1-метил-1-(3-хлор-4,5-диметоксифенил)-2-метокси-карбонил-3-аминокарбонил-4-(4-пиридил)бутadiена. Структура и физические свойства его представлены в таблице 13.

Примеры 50-53

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по способу примера 49 до получения соединений, представленных в таблице 13.

Таблица 13

Ex №		
	кольцо А	физические свойства
49		ИК (см ⁻¹) 1720, 1676, 1595, 1240, 1047, 999, 855
50		Т пл 177-178°C (с разложением) моногидрохлорид
51		Т пл 154-157°C (с разложением) моногидрохлорид
52		Т пл 172-175°C (с разложением) моногидрохлорид
53		Т пл 87-89°C моногидрохлорид

Пример 54

(1) Соединение (800мг), полученное в примере 49-(1), растворяют в 20мл тетрагидрофурана, и к этому добавляют 2н водный раствор гидроксида натрия (0,48мл) при охлаждении льдом. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение одного часа. К реакционной смеси добавляют воду, и полученную смесь экстрагируют хлороформом. Полученный экстракт промывают, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем (элюент: хлороформ/метанол = 20/1), и далее перекристаллизовывают из смеси гексана и этилацетата до получения (3Z,4E)-3-(3-хлор-4,5-диметокси-α-метилбензилиден)-4-(4-пиридилметилен)-

пирролидин-2,5-диона (82мг) Выход 11,1% Т пл более 194°C (с разложением)

ИК 1721, 1599, 1491, 1328, 1049см⁻¹

(2) Полученный ранее продукт (75мг) растворяют в смеси тетрагидрофурана (1мл) и диоксана (1мл), и к этому добавляют 4н раствор хлористого водорода в диоксане (0,054мл), и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре для кристаллизации до получения твердого вещества бледно-желтого цвета. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении для удаления растворителя, а остаток тщательно растирают с диэтиловым эфиром, и полученное перемешивают далее в смеси метанола и диэтилового эфира при комнатной температуре для кристаллизации до получения (3Z,4E)-3-(3-хлор-4,5-диметокси-α-метилбензилиден)-4-(4-пиридилметилиден)пирролидин-2,5-дионгидрохлорида (70мг)

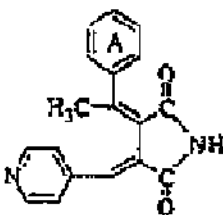
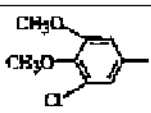
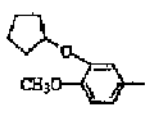
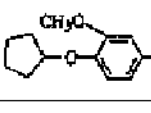
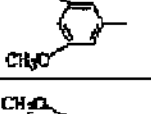
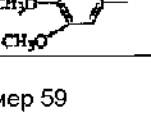
Строение и физические свойства представлены в таблице 14. Выход 85,3% Т плавления более 200°C (с разложением)

ИК 1728, 1634, 1491, 1312см⁻¹

Примеры 55-58

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по способу примера 54 до получения соединений, представленных в таблице 14

Таблица 14

Ex №		
	кольцо А	физические свойства
54		Т пл >200°C (с разложением) ИК 1728, 1634, 1491, 1312см ⁻¹ моногидрохлорид
55		Т пл 179-180°C (с разложением) моногидрохлорид
56		Т пл 205-207°C (с разложением) моногидрохлорид
57		Т пл 134-135°C моногидрохлорид
58		Т пл 125-129°C моногидрохлорид

Пример 59

(1) К раствору трет-бутоксикалия (16,8г) в трет-бутиловом спирте (150мл) прикапывают при перемешивании раствор бензальдегида (15,9г) и диметилсукцината (26,3г) в трет-бутиловом спирте (20мл) при комнатной температуре, и полученную смесь перемешивают в течение 30 минут. Реакционную смесь выливают в смесь лед-вода (200мл), и полученную смесь экстрагируют изопропиловым эфиром. pH водного слоя доводят до pH 2-3, и экстрагируют этилацетатом. Полученный экстракт промывают, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в смеси толуола (50мл) и монометилового эфира этиленгликоля (50мл), и к этому прикапывают тионилхлорид (16,4мл) при 0°C. Полученную смесь оставляют выстаиваться при комнатной температуре в течение ночи, и затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем (элюент гексан/этилацетат = 4/1) до получения 2-метоксиэтилового эфира (E)-3-метоксикарбонил-4-фенил-3-бутеновой кислоты (26,9г). Выход 65%.

(2) Раствор выше полученного продукта (14г) и 3-циклопентилокси-4-метоксибензальдегида (11,1г) в трет-бутиловом спирте (100мл) прикапывают к раствору трет-бutoксида калия (6,2г) в трет-бутиловом спирте (40мл) при комнатной температуре, и полученную смесь перевешивают при той же температуре в течение часа. Реакционную смесь выливают в воду, и полученную смесь экстрагируют диизопропиловым эфиром. pH водного слоя устанавливают равным 2-3 соляной кислотой и, экстрагируют этилацетатом. Полученный экстракт промывают, сушат и концентрируют при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток промывают диэтиловым эфиром до получения метилового сложного эфира (E)-2-[(E)-3-циклопентилокси-4-метоксибензилиден]-3-карбокси-4-фенил-3-бутеновой кислоты (23,4г). Выход 67%.

(3) К раствору выше полученного продукта (5,0г) в 100мл хлороформа добавляют несколько капель N,N-диметилформамида и тионилхлорид (0,82мл) и полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 30 минут. Полученный раствор прикапывают при интенсивном перемешивании в 2-пикопиламин при охлаждении льдом. Полученную смесь перемешивают далее в течение 30 минут и органический слой отделяют, промывают, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем (элюент хлороформ/ацетон = 5/1) до получения (1E,3E)-1-(3-циклопентилокси-4-метоксибензилиден)-2-(2-метоксиэтоксикарбонил)-3-(2-пиридилметиламинокрбонил)-4-фенилбутадиена (2,7г). Выход 24%.

(4) К раствору вышеуказанного продукта (2,7г) в 20мл тетрагидрофурана добавляют 4н раствор хлористого водорода в диоксане (1,33мл) и полученную смесь перемешивают в течение 10 минут. Эту смесь концентрируют при пониженном давлении для удаления растворителя и остаток кристаллизуют из изопропилового эфира до получения (1E,3E)-1-(3-циклопентилокси-4-метоксибензилиден)-2-(2-метоксиэтоксикарбонил)-

3-(2-пиридилметиламинокарбонил)-4-фенил-
бутадиенгидрохлорида (1,9г) Структура и физиче-
ские свойства его представлены в таблице 15

Выход 86% Т плавления 167-168°C

Примеры 60-85

Соответствующие исходные соединения об-
рабатывают тем же способом, что и в примере 59
до получения соединений, представленных в таб-
лицах 15-20

Таблица 15

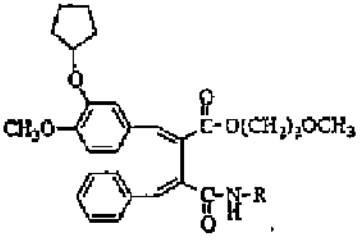



Ex №		
	R	физические свой- ства
59		Т пл 167–168°C моногидрохлорид
60		Т пл 163–164°C моногидрохлорид
61		Т пл 156–157°C моногидрохлорид
62	-N(CH ₃) ₂	Т пл 85–86°C моногидрохлорид

Таблица 16

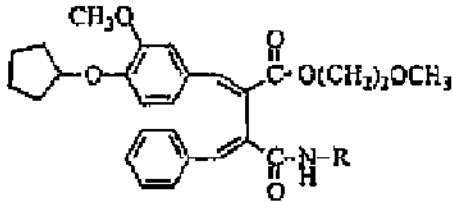



Ex №		
	R	физические свой- ства
63		Т пл 134–135°C моногидрохлорид
64		Т пл 142–144°C моногидрохлорид
65		Т пл 154–156°C моногидрохлорид
66	-N(CH ₃) ₂	Т пл 81–83°C моногидрохлорид

Таблица 17

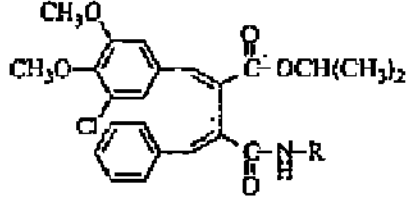



Ex №		
	R	физические свой- ства
67		Т пл 197–199°C моногидрохлорид
68		Т пл >85°C (разл) моногидрохлорид
69		Т пл >102°C (разл) моногидрохлорид
70	-N(CH ₃) ₂	Т пл >90°C (разл) моногидрохлорид
71	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	Т пл >83°C (разл) моногидрохлорид

Таблица 18

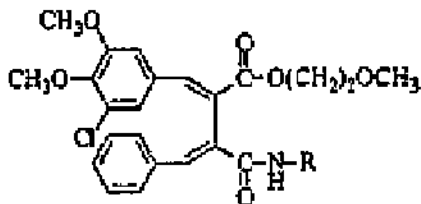



Ex №		
	R	физические свой- ства
72		Т пл 200–202°C (разл) моногидрохлорид
73		Т пл >65°C (разл) моногидрохлорид
74		Т пл >105°C (разл) моногидрохлорид
75	-N(CH ₃) ₂	Т пл >70°C (разл) моногидрохлорид

Таблица 19

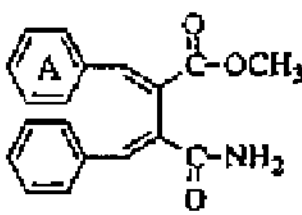
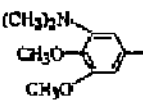
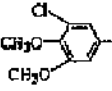
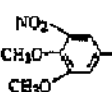
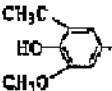
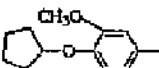
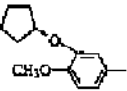
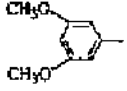
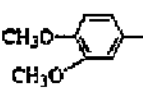
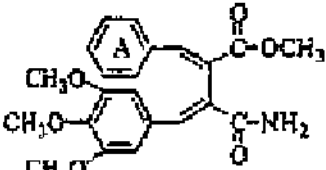


Ex №		
	кольцо А	физические свойства
76		Т пл 114-116°C
77		Т пл 189-190°C
78		Т пл 190-192°C
79		Т пл 205-207°C
80		Т пл 144-146°C
81		Т пл 173-175°C
82		Т пл 132-133°C
83		Т пл 166-167°C

Таблица 20

Ex №		
	кольцо А	физические свойства
84		Т пл 198°

85		Т пл 219°C
----	--	------------

Пример 86

(1) К раствору соединения (1,17г), полученного в примере59-(4), в 10мл тетрагидрофурана добавляют 2н водный раствор гидроксида натрия (10мл), и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут. К этой смеси добавляют 2н соляную кислоту и полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. К остатку добавляют хлороформ и полученную смесь промывают, сушат и концентрируют при пониженном давлении до получения (3Е,4Е)-3-(3-циклопентилокси-4-метоксибензилиден)-4-бензилиден-1-(2-пиридилметил)-пирролидин-2,5-диона (1,1г). Выход 98%.

(2) К раствору вышеуказанного продукта (1,1г) в 10мл тетрагидрофурана добавляют 4н раствор хлористого водорода в диоксане (0,7мл) при 0°C и полученную смесь перемешивают в течение 10 минут. Эту смесь концентрируют при пониженном давлении, и остаток кристаллизуют из эфира до получения (3Е,4Е)-3-(3-циклопентилокси-4-метоксибензилиден)-4-бензилиден-1-(2-пиридилметил)-пирролидин-2,5-дионгидрохлорида (1,1г). Его строение и физические свойства представлены в таблице21. Выход 88%. Т плавления 134-135°C.

Примеры 87-103

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по способу примера86 до получения соединений, представленных в таблицах21-24.

Таблица 21

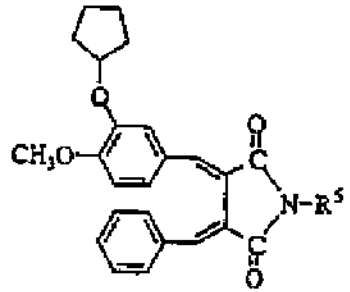



Ex №		
	-R ⁵	физические свойства
86		Т пл 134-135°C моногидрохлорид
87		Т пл 92-93°C (разл) моногидрохлорид
88		Т пл 109-110°C(разл) моногидрохлорид
89	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	Т пл 96-97°C монохлорид
90	-N(CH ₃) ₂	Т пл 197-198°C монохлорид

Таблица 22

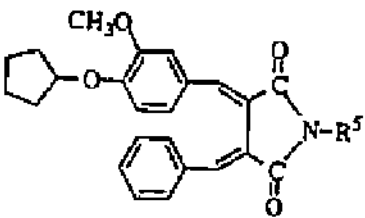



Ex №		физические свойства
91		Т пл 174-175°C моногидрохлорид
92		Т пл 203-204°C моногидрохлорид
93		Т пл 216-217°C) моногидрохлорид

Таблица 23

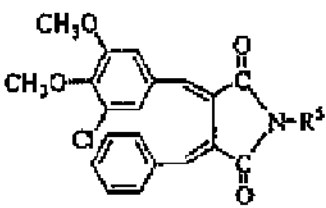




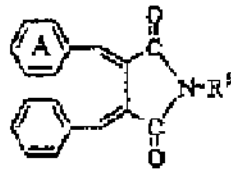



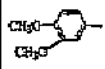
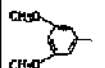
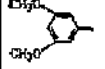
Ex №		физические свойства
94		Т пл 216-217°C моногидрохлорид
95		Т пл >225°C (разл) моногидрохлорид
96		Т пл >140°C(разл) моногидрохлорид
97		Т пл >105°C монохлорид

Таблица 24

Ex №		физические свойства
98		М р 88°C

99		-H	М р 85°
100		-CH ₃	М р 94-97°C
101		-H	М р 162-163°C
102		-H	М р 167-168°C
103		-NH ₂	М р 119-120°C

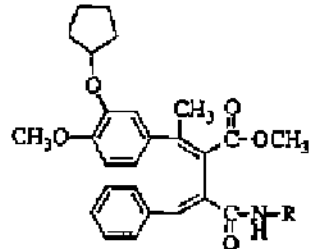



Примеры 104-107

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по способу примера 23-(1) и полученные таким образом продукты очищают на хроматографической колонке с силикагелем для выделения (1E,3E)-изомеров из смеси, которые далее обрабатывают по способу примера 2 до получения соединений, представленных в таблице 25

Пример 108

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по способу примеров 23-(1) и 23-(2) до получения соединений, представленных в таблице 25

Таблица 25

Ex №		физические свойства
104		Т пл 120-121°C моногидрохлорид
105		Т пл 149-150°C моногидрохлорид
106		Т пл 162-163°C моногидрохлорид
107	-N(CH ₃) ₂	Т пл 88-89°C(разл) моногидрохлорид
108	-H	Т пл 166-167°C

Примеры 109-111

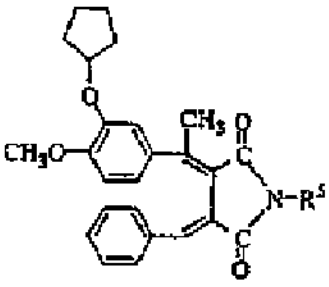



49

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по способу примера 6 до получения соединений, представленных в таблице 26

Пример 112

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по способу примера 5 до получения соединений, представленных в таблице 26

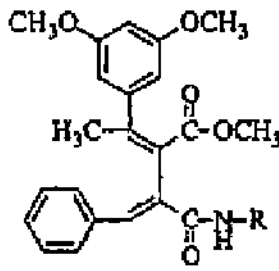



Таблица 26

Ex №		
	-R ⁵	физические свойства
109		моногидрохлорид
110		Т пл 116-117°C (разл) моногидрохлорид
111		Т пл 118-119°C (разл) моногидрохлорид
112	-H	Т пл 74-75°C (разл)

Примеры 113-116


Соответствующие исходные соединения обрабатывают по способу примера 11 до получения соединений, представленных в таблице 27

Таблица 27

Ex №		
	-R	физические свойства
113		
114		Т пл 92-93°C моногидрохлорид
115		Т пл 95-96°C моногидрохлорид

51702

50

116		
-----	--	--

Примеры 117-130

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по способу примера 1-(1) до 1-(6) до получения соединений, представленных в таблицах 28-29

Таблица 28

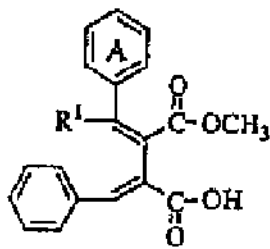
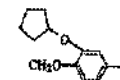
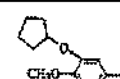
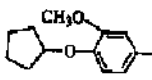
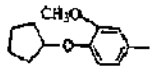
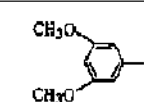
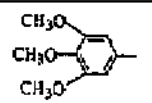
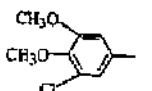
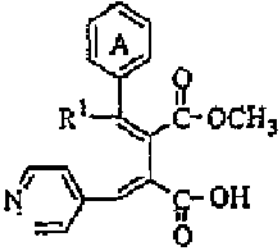
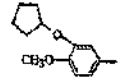
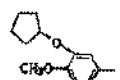
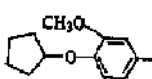
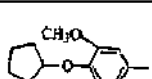
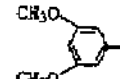
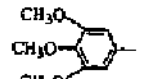
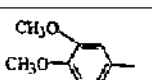
Ex №			
	кольцо А	-R ¹	физические свойства
117		-H	не выделено
118		-CH ₃	не выделено
119		-H	ИК см ⁻¹
120		-CH ₃	ИК см ⁻¹
121		-CH ₃	ИК см ⁻¹
122		-CH ₃	ИК см ⁻¹
123		-CH ₃	ИК см ⁻¹

Таблица 29

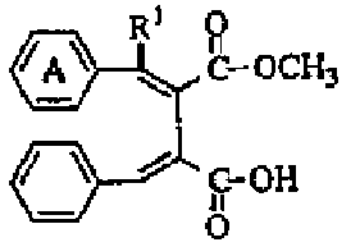
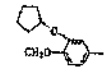
51

Ex №			
	кольцо A	-R¹	физические свойства
124		-H	Т пл 140-144°C моногидрохлорид
125		-CH₃	Т пл 171-175°C
126		-H	ИК см ⁻¹
127		-CH₃	ИК см ⁻¹
128		-CH₃	Т пл 172-174°C
129		-CH₃	ИК см ⁻¹
130		-CH₃	не выделено

Примеры 131-144

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по способу примеров 1-(1), 1-(2), 1-(5) и 1-(6), или примера 23 до получения соединений, представленных в таблицах 30-31

Таблица 30

Ex №		
	кольцо A	-R¹
131		-H

51702

52

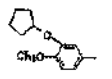
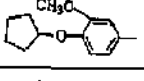
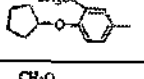
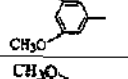
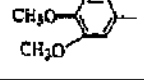
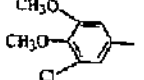
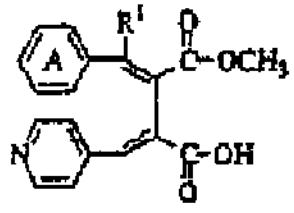
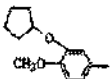
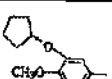
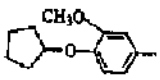
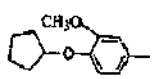
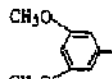
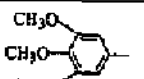
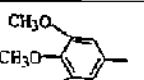
132		-CH₃
133		-H
134		-CH₃
135		-CH₃
136		-CH₃
137		-CH₃

Таблица 31

Ex №			
	кольцо A	-R¹	физические свойства
138		-H	
139		-CH₃	
140		-H	
141		-CH₃	
142		-CH₃	Т пл 170-172°C
143		-CH₃	Т пл 154-160°C
144		-CH₃	

Пример 145

(1) 3,5-Диметоксиацетофенон (246г) и диметил-овый сложный эфир (Е)-бензилиденантарной кислоты (320г) растворяют в трет-бутиловом спирте (1300мл) и к этому добавляют трет-бутоксид калия (168,6г) при комнатной температуре, и полученную смесь перемешивают. Эту смесь охлаждают до комнатной температуры и эту смесь перемешивают далее при той же температуре в течение двух часов. К реакционной смеси добавляют воду (3л) и диизопропиловый эфир (700мл), и выделяют водный слой. К оставшемуся органическому слою добавляют воду и водный слой выделяют. Водные слои объединяют, pH устанавливают равным 2-3 концентрированной соляной кислотой. Полученный маслянистый продукт экстрагируют этилацетатом, полученный экстракт сушат и концентрируют до получения маслянистого 1-метил-1-(3,5-диметоксифенил)-2-метоксикарбонил-3-карбокси-4-фенилбутadiена (580г), который представляет смесь (1Z,3E)-изомера и (1E,3E)-изомера. Полученный таким образом маслянистый продукт растворяют в смеси диизопропиловый эфир-гексан и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре, а выпавшие в осадок кристаллы собирают. К этим кристаллам добавляют этилацетат (1л), и полученную смесь нагревают примерно при 80°C, а оставшиеся кристаллы собирают фильтрованием до получения (1E,3E)-1-метил-1-(3,5-диметоксифенил)-2-метоксикарбонил-3-карбокси-4-фенилбутadiена (то же соединение, что и соединение в примере135) (117г). Маточный раствор (фильтрат) концентрируют и к остатку добавляют 700мл этилацетата, и в него добавляют (1Z,3E)-изомер в качестве затравки. Полученную смесь перемешивают, а выпавшие в осадок кристаллы собирают, получая (1Z,3E)-1-метил-1-(3,5-диметоксифенил)-2-метоксикарбонил-3-карбокси-4-фенилбутadiен (то же соединение, что и в примере121) (192г).

(2) (1Z,3E)-1-метил-1-(3,5-диметоксифенил)-2-метоксикарбонил-3-карбокси-4-фенилбутadiен (487г) растворяют в метилхлориде (1000мл) и к этому добавляют N,N-диметилформамид (1мл). К этой смеси прикапывают оксазолпхлорид (133,3мл) и полученную смесь перемешивают в течение одного часа. Реакционную смесь концентрируют, а остаток растворяют в тетрагидрофуране (4л) и к этому добавляют по каплям смесь триэтиламина (214мл) и 1-амино-4-метилпиперазина (168мг) при 0°C. Реакционную смесь экстрагируют этилацетатом и полученный экстракт сушат, концентрируют и остаток кристаллизуют из диизопропилового эфира до получения (1Z,3E)-1-метил-1-(3,5-диметоксифенил)-2-метоксикарбонил-3-[N-(4-метилпиперазин-1-ил)аминокарбонил]-4-фенилбутadiена (490г).

Выход 81%. Т плавления 117-121°C

(3) Полученный ранее продукт (268г) растворяют в хлороформе и к этому добавляют 4н соляную кислоту в этилацетате (125мл) при 0°C. Полученную смесь выпаривают в охлажденный диэтиловый эфир и выпавшие в осадок кристаллы собирают фильтрованием, получая (1Z,3E)-1-метил-1-(3,5-диметоксифенил)-2-метоксикарбонил-3-[N-(4-метилпиперазин-1-ил)-

аминокарбонил]-4-фенилбутadiен моногидрохлорид (то же соединение, что и в примере147) (278г). Выход 97%. Т плавления более 234°C (с разложением).

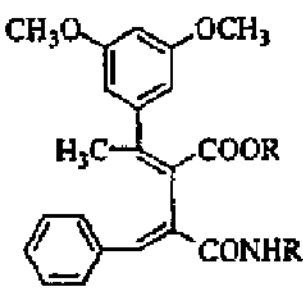
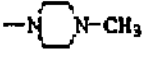
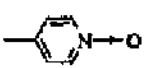
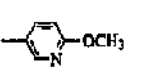
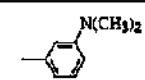

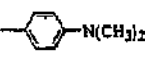
Пример 146

(1E,3E)-1-метил-1-(3,5-диметоксифенил)-2-метоксикарбонил-3-карбокси-4-фенилбутadiен (114г), полученный в примере145-(1), суспендируют в трет-бутиловом спирте и к этому добавляют трет-бутоксид калия (40,1г), и полученную смесь перемешивают. Реакционной смеси дают остыть до комнатной температуры и далее перемешивают в течение двух часов. Реакционную смесь обрабатывают по способу примера145 до получения (1E,3E)-1-метил-1-(3,5-диметоксифенил)-2-метоксикарбонил-3-карбокси-4-фенилбутadiена (то же соединение, что и соединение примера135) (32г) и (1Z,3E)-1-метил-1-(3,5-диметоксифенил)-2-метоксикарбонил-3-карбокси-4-фенилбутadiена (то же соединение, что и соединение примера121) (61,5г).

Примеры 147-174

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по способу примера 11 до получения соединений, представленных в таблицах 32-36

Таблица 32

Ex №			
	-R	-R'	Физические свойства
147	-CH ₃		Т пл >234°C(разл) моногидрохлорид
148	-CH ₃		Т пл >200°C(разл)
149	-CH ₃		Т пл >87°C(разл) моногидрохлорид
150	-CH ₃		Т пл >97°C(разл) моногидрохлорид
151	-CH ₃		Т пл 143-146°C
152	-CH ₃		Т пл >218°C(разл) моногидрохлорид

55

153	-CH ₃		Т пл >184°C(разл) моногидрохлорид
-----	------------------	--	---------------------------------------

Таблица 33

Ex №			
	-R	-R'	физические свойства
154	-CH ₃		Т пл >215°C(разл) моногидрохлорид
155	-CH ₃		Т пл 119-120°C
156	-CH ₃		Т пл >130°C(разл) моногидрохлорид
157	-C ₂ H ₅		Т пл >100°C(разл) моногидрохлорид
158	-C ₂ H ₅		Т пл >225°C(разл) моногидрохлорид

Таблица 34

Ex №			
	Ring B	-R	физические свойства
159		H	Т пл 113-115°C моногидрохлорид
160			Т пл 89-91°C моногидрохлорид
161			Т пл 74-76°C моногидрохлорид

51702

56



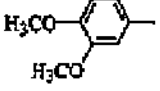

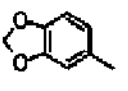
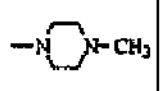
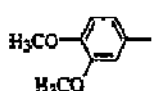
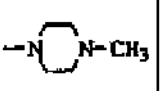
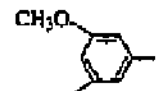
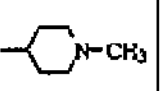
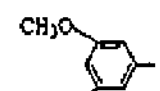
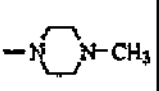
162			Т пл 145-149°C моногидрохлорид
163			Т пл 135-140°C моногидрохлорид
164			Т пл >258°C моногидрохлорид

Таблица 35

Ex №			
	Ring B	-R	физические свойства
165		H	Т пл 114-120°C моногидрохлорид
166			Т пл 124-127°C моногидрохлорид
167			Т пл 120-127°C моногидрохлорид

Таблица 36

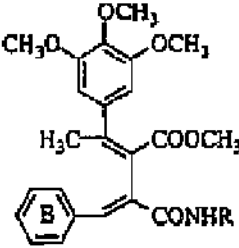
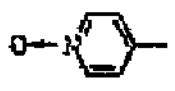


Ex №			
	кольцо B	-R	физические свойства
168			Т пл 91-93°C моногидрохлорид

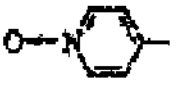

169			Т пл 110-114°C моногидрохлорид
170			Т пл 106-112°C моногидрохлорид
171			Т пл 66-70°C моногидрохлорид
172			Т пл 60-65°C моногидрохлорид
173			Т пл >124°C (разл) моногидрохлорид
174			Т пл >130°C (разл) моногидрохлорид

Примеры 175-179

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по способу примера 49 до получения соединений, представленных в таблице 37

Таблица 37

Ex №			
	кольцо В	-R	физические свойства
175		H	Т пл 201-202°C
176		H	Т пл 196-198°C(разл) моногидрохлорид
177		-CH ₃	Т пл 105-109°C моногидрохлорид

178		-CH ₃	Т пл 159-160°C
179		-CH ₃	Т пл 160-161°C

Пример 180

(1) Трет-бутоксид калия (14,2г) растворяют в трет-бутиловом спирте (120мл) и к этому добавляют по каплям раствор 3,5-диметоксибензальдегида (20г) и диметилсукцината (21,1г) в тетрагидрофуране. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут и к смеси добавляют воду и изопропиловый эфир. Водный слой выделяют, а оставшийся органический слой дополнительно экстрагируют водой. Водные слои объединяют, и их pH доводят до pH 2-3 концентрированной соляной кислотой. Полученный маслянистый продукт экстрагируют этилацетатом, экстракт сушат, концентрируют при пониженном давлении до получения метилового сложного эфира 4-(3,5-диметоксифенил)-3-карбокси-3-бутеновой кислоты (42г) в виде маслянистого продукта.

(2) Полученный ранее продукт растворяют в метаноле (200мл) и к этому добавляют концентрированную серную кислоту (2мл), и полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 13 часов. Реакционную смесь концентрируют и к этому добавляют воду и диэтиловый эфир. Органический слой собирают, промывают и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем (элюент этилацетат гексан = 1/4) до получения диметилового сложного эфира (E)-2-(3,5-диметоксибензилиден)янтарной кислоты (18,4г). Выход 52%.

(3) Полученный ранее продукт (18,4г) и 3,5-диметоксиацетофенон (11,83г) растворяют в трет-бутиловом спирте (70мл), и к этому добавляют трет-бутоксид калия (8,42г), и полученную смесь перемешивают. Реакционную смесь перемешивают в течение двух часов, и к этому добавляют воду и изопропиловый эфир. Водный слой выделяют, и оставшийся органический слой экстрагируют водой. Водные слои объединяют, их pH устанавливают равным 2-3 концентрированной соляной кислотой. Полученный маслянистый продукт экстрагируют этилацетатом, полученный экстракт сушат и концентрируют при пониженном давлении. Изопропиловый эфир добавляют к остатку, и выпавшие в осадок кристаллы собирают фильтрованием до получения (1Z,3E)-1-метил-1-(3,5-диметоксифенил)-2-метоксикарбонил-3-карбокси-4-(3,5-диметоксифенил)бутадиена (4,74г). Выход 17,1%.

(4) Маточный раствор (фильтрат) концентрируют, а изопропиловый эфир добавляют к остатку. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре, и выпавшие в осадок кристаллы собирают, получая 1-метил-1-(3,5-

диметоксифенил)-2-метоксикарбонил-3-карбокси-4-(3,5-диметоксифенил) бутадиен (9,2г) в форме смеси (1Z,3E)-изомера и (1E,3E)-изомера. Выход 33,3%

(5) Полученную ранее смесь (9,0г) суспендируют в трет-бутиловом спирте (50мл) и к этому добавляют трет-бутоксид калия (2,51г). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем подкисляют, добавляя воду и 12н соляную кислоту. Полученную смесь экстрагируют этилацетатом, экстракт сушат и концентрируют. К остатку добавляют диизопропиловый эфир (30мл), и полученную смесь перемешивают при 0°C. Выпавшие в осадок кристаллы собирают до получения (1Z,3E)-1-метил-1-(3,5-диметоксифенил)-2-метоксикарбонил-3-карбокси-4-(3,5-диметоксифенил) бутадиена (3,6г).

Выход 13,0% Т плавления 137-140°C

ИК 1724, 1670, 1591, 1423, 1206, 1156см⁻¹

(6) (1Z,3E)-1-метил-1-(3,5-диметоксифенил)-2-метокси-карбонил-3-карбокси-4-(3,5-диметоксифенил)бутадиен (1,70г) растворяют в дихлорметане (20мл), и к этому добавляют каталитическое количество N,N-диметилформамида и оксалилхлорид (0,4мл). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа и реакционную смесь концентрируют. К остатку добавляют тетрагидрофуран (20мл) и полученную смесь прикапывают к раствору 1-метилпиперазина (462мг) и триэтиламина (0,65мл) в 20мл тетрагидрофурана, и полученную смесь перемешивают при 0°C в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляют воду и этилацетат и органический слой собирают. Оставшийся водный слой экстрагируют этилацетатом. Органические слои объединяют, сушат и концентрируют. Остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем (элюент: хлороформ:метанол = 30:1) до получения (1Z,3E)-1-метил-1-(3,5-диметоксифенил)-2-метокси-карбонил-3-(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил-4-(3,5-диметоксифенил)бутадиена (2,0г). Выход 99,2%

ИК 1727, 1591, 1425, 1200, 1155см⁻¹

(7) Полученный ранее продукт (2,0г) растворяют в хлороформе (10мл) и к этому добавляют 4н соляную кислоту в этилацетате (1,05мл) при 0°C, и полученную смесь перемешивают несколько минут. К реакционной смеси добавляют диметил-эфир и полученную смесь перемешивают. Выпавшие в осадок кристаллы собирают фильтрованием до получения (1Z,3E)-1-метил-1-(3,5-диметоксифенил)-2-метоксикарбонил-3-(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил-4-(3,5-диметоксифенил)бутадиен моногидрохлорида (1,70г). Строение и физические свойства представлены в таблице 38.

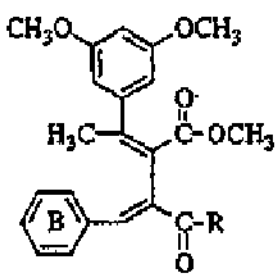
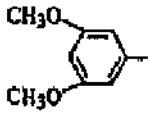


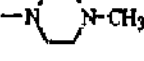
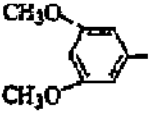
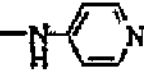

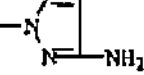
Выход 79,5% Т плавления более 133°C (с разложением)

ИК 3436, 1725, 1591, 1425, 1206, 1156см⁻¹

Примеры 181-183

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по способу примера 180 до получения соединений, перечисленных в таблице 38

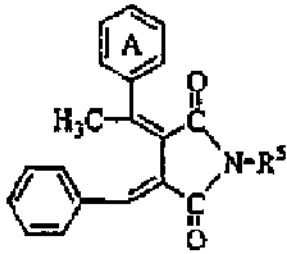
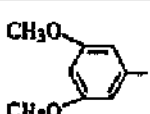
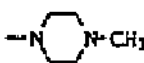
Таблица 38

Ex №			
	кольцо В	-R	физические свойства
180			Т пл >133°C (разл) моногидрохлорид
181			Т пл 130°C моногидрохлорид
182			Т пл 202-204°C моногидрохлорид
183			Т пл <110°C

Пример 184

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по способу примера 26 до получения соединения, указанного в таблице 39

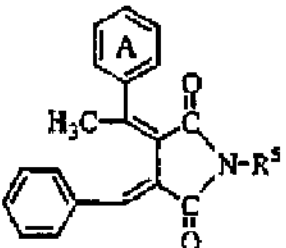
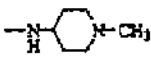
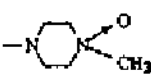

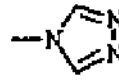
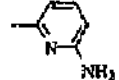
Таблица 39

Ex №			
	кольцо А	-R	физические свойства
184			Т пл 212-214°C моногидрохлорид

Примеры 185-189

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по способу примера 11 до получения соединений, представленных в таблице 40

Таблица 40

Ex №			
	-R	-R'	физические свойства
185	-CH ₃		Т пл >184°C(разл) моногидрохлорид
186	-CH ₃		Т пл 65°C(разл)
187	-CH ₃		Т пл <70°C моногидрохлорид
188	-CH ₃		Т пл 130-132°C моногидрохлорид
189	-CH ₃		Т пл <50°C

Промышленная применимость

Производные бутадиена (I-a), производные амидобутадиена (I-b) и производные пирролидина (2) настоящего изобретения и их фармацевтически приемлемые соли демонстрируют превосходную активность по ингибированию PAI-1, и, следовательно, их можно использовать для профилактики или лечения различных тромбозов, таких как инфаркт миокарда, тромбы внутри предсердия, приводящие к мерцанию предсердий, артериальный склероз, грудная жаба, удар, инфаркт легкого, тромбоз глубоких вен (DVT), синдром диссеминированного внутрисосудистого коагулирования (DIC), диабетические осложнения, рестеноз после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (PTCA) и т.д.

Кроме того, соединения настоящего изобретения (1-a), (1-b) и (2) также демонстрируют прекрасную биодоступность, безопасность в качестве медикаментов и стабильность, и, следовательно, они обладают низкой токсичностью и безопасностью при использовании в качестве лекарства. Среди соединений настоящего изобретения (I-b) особенно соединения с транс-(E)конфигурацией относительно двойной связи, связывающей кольцо В, и цис-(Z)конфигурацией относительно двойной связи, связывающей кольцо А, демонстрируют (iii) высокую растворимость в воде, (ii) высокую стабильность в процессе метаболизма в печени, (iii) низкую токсичность в отношении печени и хромосом, (iv) высокую светостабильность.

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71