



УКРАЇНА

(19) UA (11) 96757 (13) C2

(51) МПК

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАМІЩЕНІ ПРОЛІНАМІДИ, ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

1

2

(21) а200813933

(22) 14.05.2007

(24) 12.12.2011

(86) РСТ/ЕР2007/054631, 14.05.2007

(31) 06113977.0

(32) 16.05.2006

(33) ЕР

(31) 07102566.2

(32) 16.02.2007

(33) ЕР

(46) 12.12.2011, Бюл.№ 23, 2011 р.

(72) ГЕРЛАХ КАЙ, DE, ПРИПKE ХЕННІНГ, DE,  
ПФАУ РОЛАНД, DE, ВІНЕН ВОЛЬФГАНГ, DE, ШУ-  
ЛЕР-МЕТЦ АННЕТТЕ, DE/DE, ДАМАНН ГЕОРГ,  
DE, НАР ХЕРБЕРТ, DE(73) БЬОРИНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ  
ГМБХ, DE

(56) WO2004087646 A2, 14.10.2004

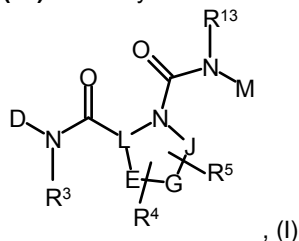
WO 2004110433 A, 23.12.2004

WO 2004087695 A, 14.10.2004

WO 2005092849 A, 06.10.2005

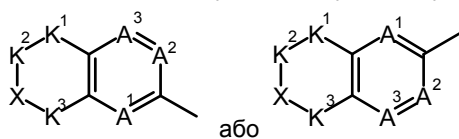
WO 2005058817 A, 30.06.2005

(57) 1. Сполука загальної формули (I)



у якій

D означає заміщену біциклічну систему формули



де

K<sup>1</sup> означає зв'язок або -CH<sub>2</sub>-, -CHR<sup>7a</sup>-, -CR<sup>7b</sup>R<sup>7c</sup>-  
або -C(O)-групу, деR<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>7c</sup> незалежно один від одного означають  
атом фтору, гідроксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілоксигрупу,  
аміногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіламіногрупу, ді-(C<sub>1</sub>-

C<sub>5</sub>алкіл)аміногрупу, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>циклоалкіленіміногрупу,  
C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілкарбоніламіногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл, який  
може бути заміщений 1-3 атомами фтору, гідроксі-  
C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілокси-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл, аміно-C<sub>1</sub>-  
C<sub>5</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл, ді-(C<sub>1</sub>-  
C<sub>5</sub>алкіл)аміно-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкіленіміно-  
C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл, карбокси-C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-  
C<sub>5</sub>алкілоксикарбоніл-C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>алкіл, амінокарбоніл-C<sub>0</sub>-  
C<sub>5</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіламінокарбоніл-C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>алкіл, ді-  
(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл)амінокарбоніл-C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>алкіл або C<sub>4</sub>-  
C<sub>7</sub>циклоалкіленімінокарбоніл-C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>алкіл,  
при цьому обидва залишки R<sup>7b</sup>, R<sup>7c</sup> не можуть бути  
одночасно приєднані через гетероатом до кільце-  
вого атома вуглецю, за винятком випадку, коли -  
C(R<sup>7b</sup>R<sup>7c</sup>)-відповідає -CF<sub>2</sub>-групі, або  
R<sup>7a</sup> означає заміщену фтором, хлором, бромом,  
метилом, метоксигрупою, аміногрупою або нітрог-  
рупою фенільну або моноциклічну гетероарильну  
групу, або

два залишки R<sup>7b</sup>, R<sup>7c</sup> разом з кільцевим атомом  
вуглецю можуть утворювати 3-, 4-, 5-, 6- або 7-  
членний насичений карбоцикл або цикlopентено-  
ве, циклогексенове, оксетанове, азетидинове, тіе-  
танове, тетрагідрофуранове, піролідинове, тетра-  
гідротіофенове, тетрагідропіранове, піперидинове,  
пентаметиленсульфідне, гексаметиленімінове,  
1,3-діоксоланове, 1,4-діоксанове, гексагідропіри-  
дазинове, піперазинове, тіоморфолінове, морфо-  
лінове, 2-імідазолідинонове, 2-оксазолідинонове,  
тетрагідро-2(1H)-піримідинонове або  
[1,3]оксазинан-2-онове кільце, метиленові групи  
якого можуть бути заміщені 1-2 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкільними  
або CF<sub>3</sub>-групами і/або метиленові групи якого, як-  
що вони не приєднані до гетероатома, можуть  
бути заміщені 1-2 атомами фтору, і/або в якому -  
CH<sub>2</sub>-група поруч із N-атомом може бути замінена  
на -CO-групу, і/або кожна з іміногруп якого може  
бути заміщена C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкілом або C<sub>1</sub>-  
C<sub>3</sub>алкілкарбонілом, і/або в якому атом сірки може  
бути окиснений до сульфоксиду або сульфонові  
групи,  
K<sup>2</sup> і K<sup>3</sup> незалежно один від одного означають -CH<sub>2</sub>-  
, -CHR<sup>8a</sup>-, -CR<sup>8b</sup>R<sup>8c</sup>- або -C(O)-групу, де

(13) C2

(11) 96757

(19) UA

$R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^{8c}$  незалежно один від одного означають  $C_1$ - $C_5$ алкіл, який може бути заміщений 1-3 атомами фтору, гідроксі- $C_1$ - $C_5$ алкіл,  $C_1$ - $C_5$ алкілокси- $C_1$ - $C_5$ алкіл, аміно- $C_1$ - $C_5$ алкіл,  $C_1$ - $C_5$ алкіламіно- $C_1$ - $C_5$ алкіл, ді-( $C_1$ - $C_5$ алкіл)аміно- $C_1$ - $C_5$ алкіл,  $C_4$ - $C_7$ циклоалкіленіміно- $C_1$ - $C_5$ алкіл, карбокси- $C_0$ - $C_5$ алкіл,  $C_1$ - $C_5$ алкілоксикарбоніл- $C_0$ - $C_5$ алкіл, амінокарбоніл- $C_0$ - $C_5$ алкіл,  $C_1$ - $C_5$ алкіламінокарбоніл- $C_0$ - $C_5$ алкіл, ді-( $C_1$ - $C_5$ алкіл)амінокарбоніл- $C_0$ - $C_5$ алкіл або  $C_4$ - $C_7$ циклоалкіленімінокарбоніл- $C_0$ - $C_5$ алкіл, або

два залишки  $R^{8b}$ ,  $R^{8c}$  разом з кільцевим атомом вуглецю можуть утворювати 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений карбоцикл або циклопентенове, циклогексенове, оксетанове, азетидинове, тіетанове, тетрагідрофуранове, піролідинове, тетрагідротіофенове, тетрагідропіранове, піперидинове, пентаметиленсульфідне, гексаметиленімінове, гексагідропіридазинове, тетрагідро-2(1H)-піримідинонове або [1,3]оксазинан-2-онове кільце, метиленові групи якого можуть бути заміщені 1-2  $C_1$ - $C_3$ алкільними або  $CF_3$ -групами і/або метиленові групи якого, якщо вони не приєднані до гетероатома, можуть бути заміщені 1-2 атомами фтору, і/або в якому  $-CH_2$ -група поруч із атомом азоту може бути замінена на  $-CO$ -групу, і/або кожна з іміногруп якого може бути заміщена  $C_1$ - $C_3$ алкільною або  $C_1$ - $C_3$ алкілкарбонільною групою, і/або в якому атом сірки може бути окиснений до сульфоксиду або сульфонової групи, за умови, що введений у складі  $R^{8b}$  або  $R^{8c}$  гетероатом не може бути відділений від замісника X у формулі (I) тільки одним атомом вуглецю й що в цілому можуть бути присутніми максимум чотири залишки, вибрані з  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$  і  $R^{8c}$ , X означає атом кисню або сірки,  $CF_2$ -групу, сульфенову групу, сульфоновою групу або  $NR^1$ -групу, у якій

$R^1$  являє собою атом водню, гідроксигрупу,  $C_1$ - $C_3$ алкілоксигрупу, аміногрупу,  $C_1$ - $C_3$ алкіламіногрупу, ді-( $C_1$ - $C_3$ алкіл)аміногрупу,  $C_1$ - $C_5$ алкіл,  $C_2$ - $C_5$ алкеніл- $CH_2$ -групу,  $C_2$ - $C_5$ алкініл- $CH_2$ -групу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкіл,  $C_4$ - $C_6$ циклоалкеніл, оксетан-3-іл, тетрагідрофуран-3-іл, бензил,  $C_1$ - $C_5$ алкілкарбоніл, трифторметилкарбоніл,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілкарбоніл,  $C_1$ - $C_5$ алкілсульфоніл,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілсульфоніл, амінокарбоніл,  $C_1$ - $C_5$ алкіламінокарбоніл, ді-( $C_1$ - $C_5$ алкіл)амінокарбоніл,  $C_1$ - $C_5$ алкілоксикарбоніл або  $C_4$ - $C_7$ циклоалкіленімінокарбоніл, при цьому присутні у вищевказаних групах метиленові та метильні групи додатково можуть бути заміщені  $C_1$ - $C_3$ алкілом, карбоксигрупою або  $C_1$ - $C_5$ алкоксикарбонілом або можуть бути заміщені гідроксигрупою,  $C_1$ - $C_5$ алкілоксигрупою, аміногрупою,  $C_1$ - $C_5$ алкіламіногрупою,  $C_1$ - $C_5$ діалкіламіногрупою або  $C_4$ - $C_7$ циклоалкіленіміногрупою, якщо такі метиленові або метильні групи не приєднані безпосередньо до гетероатома із групи, яка включає O, N і S, і/або один-три атоми водню можуть бути замінені на атоми фтору, якщо такі метиленові або метильні групи не приєднані безпосередньо до гетероатома із групи, яка включає O, N і S,  $A^1$  означає N або  $CR^{10}$ ,

$A^2$  означає N або  $CR^{11}$ ,

$A^3$  означає N або  $CR^{12}$ , де

$R^{10}$ ,  $R^{11}$  і  $R^{12}$  незалежно один від одного означають атом водню, фтору, хлору, бромово або йоду,  $C_1$ - $C_5$ алкіл,  $CF_3$ -групу,  $C_2$ - $C_5$ алкеніл,  $C_2$ - $C_5$ алкініл, ціаногрупу, карбоксигрупу,  $C_1$ - $C_5$ алкілоксикарбоніл, гідроксигрупу,  $C_1$ - $C_3$ алкілоксигрупу,  $CF_3O$ -групу,  $CHF_2O$ -групу,  $CH_2FO$ -групу, аміногрупу,  $C_1$ - $C_5$ алкіламіногрупу, ді-( $C_1$ - $C_5$ алкіл)аміногрупу або  $C_4$ - $C_7$ циклоалкіленіміногрупу,  $-L-E-G-J-$  означає  $-C-C-C-C-$  або  $-C-C=C-C-$  групу, яка може бути заміщена замісниками  $R^4$  і  $R^5$ ,  $R^3$  означає атом водню або  $C_1$ - $C_3$ алкіл,  $R^4$  означає атом водню, лінійну або розгалужену  $C_1$ - $C_6$ алкільну,  $C_2$ - $C_6$ алкенільну або  $C_2$ - $C_6$ алкінільну групу,

при цьому атоми водню метиленових і/або метильних фрагментів лінійної або розгалуженої  $C_1$ - $C_6$ алкільної,  $C_2$ - $C_6$ алкенільної або  $C_2$ - $C_6$ алкінільної групи необов'язково можуть бути повністю або частково замінені на атоми фтору і/або атоми водню метиленових і/або метильних фрагментів лінійної або розгалуженої  $C_1$ - $C_6$ алкільної,  $C_2$ - $C_6$ алкенільної або  $C_2$ - $C_6$ алкінільної групи незалежно один від одного необов'язково можуть бути заміщені одним або двома замісниками, вибраними з  $C_3$ - $C_5$ циклоалкілу, нітрилу, гідроксигрупи,  $C_1$ - $C_5$ алкілоксигрупи, атоми водню якої необов'язково можуть бути повністю або частково замінені на атоми фтору, алілоксигрупи, пропаргілоксигрупи, бензілоксигрупи,  $C_1$ - $C_5$ алкілкарбонілоксигрупи,  $C_1$ - $C_5$ алкілоксикарбонілоксигрупи, карбокси- $C_1$ - $C_5$ алкілоксигрупи,  $C_1$ - $C_5$ алкілоксикарбоніл- $C_1$ - $C_5$ алкілоксигрупи, меркаптогрупи,  $C_1$ - $C_5$ алкілсульфанілу,  $C_1$ - $C_5$ алкілсульфінілу,  $C_1$ - $C_5$ алкілсульфонілу, карбоксигрупи,  $C_1$ - $C_5$ алкілоксикарбонілу, амінокарбонілу,  $C_1$ - $C_5$ алкіламінокарбонілу, ді-( $C_1$ - $C_5$ алкіл)амінокарбонілу,  $C_4$ - $C_7$ циклоалкіленімінокарбонілу, аміносульфонілу,  $C_1$ - $C_5$ алкіламіносульфонілу, ді-( $C_1$ - $C_5$ алкіл)аміносульфонілу,  $C_4$ - $C_7$ циклоалкіленіміносульфонілу, аміногрупи,  $C_1$ - $C_5$ алкіламіногрупи, ді-( $C_1$ - $C_5$ алкіл)аміногрупи,  $C_1$ - $C_5$ алкілкарбоніламіногрупи,  $C_1$ - $C_5$ алкілсульфоніламіногрупи, N-( $C_1$ - $C_5$ алкілсульфоніл)- $C_1$ - $C_5$ алкіламіногрупи,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілкарбоніламіногрупи, морфолінілу, тіоморфолінілу, піролідінілу, піперидінілу, піперазінілу, тетрагідрофуранілу та тетрагідропіранілу, де кожний з вищевказаних карбо- і гетероциклів може бути заміщений у кільці 1-4  $C_1$ - $C_3$ алкільними або  $C_1$ - $C_3$ алкілкарбонільними групами або 1 або 2 оксогрупами, і/або атоми водню, з'єднані з  $sp^2$ -гібридизованими атомами вуглецю лінійної або розгалуженої  $C_2$ - $C_6$ алкенільної групи, необов'язково можуть бути повністю або частково замінені на атоми фтору, або означає нітрil, карбоксигрупу, амінокарбоніл,  $C_1$ - $C_5$ алкіламінокарбоніл,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкіламінокарбоніл, ді-( $C_1$ - $C_5$ алкіл)амінокарбоніл,  $C_1$ - $C_5$ алкілоксикарбоніл або  $C_4$ - $C_7$ циклоалкіленімінокарбоніл, у якому метиленова група необов'язково може бути замінена на атом кисню, атом сірки або заміщений  $C_0$ -

С<sub>3</sub>алкілом атом азоту, або означає фенільну, моно- або біциклічну гетероарильну, феніл-С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкільну або моно- або біциклічну гетероарил-С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкільну групу,

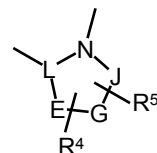
яка у фенільному або гетероарильному фрагменті необов'язково може бути заміщена одним-трьома однаковими або різними замісниками, вибраними із групи, яка включає атоми фтору, хлору, бром та йоду, С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкіл, трифторметил, аміногрупу, С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкіламіногрупу, ді-(С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкіл)аміногрупу, гідроксигрупу, С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкілоксигрупу, моно-, ди- і трифторметоксигрупу, карбоксигрупу та С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкілоксикарбоніл, а також, коли -L-E-G-J- означає -C-C-C-C-групу, R<sup>4</sup> при заміснику E або G може також означати атом фтору, гідроксигрупу, метоксигрупу, С<sub>3</sub>-С<sub>5</sub>алкенілоксигрупу, С<sub>3</sub>-С<sub>5</sub>алкінілоксигрупу, С<sub>2</sub>-С<sub>5</sub>алкілоксигрупу, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкілоксигрупу, С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкіламінокарбонілоксигрупу, ді-(С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкіл)амінокарбонілоксигрупу, С<sub>4</sub>-С<sub>7</sub>циклоалкіленімінокарбонілоксигрупу, феніл-С<sub>0</sub>-С<sub>3</sub>алкілоксигрупу, гетероарил-С<sub>0</sub>-С<sub>3</sub>алкілоксигрупу, аміногрупу, С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкіламіногрупу, ді-(С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкіл)аміногрупу, С<sub>4</sub>-С<sub>7</sub>циклоалкіленіміногрупу, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>ациламіногрупу, (С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>ацил)С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіламіногрупу, С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкілоксикарбоніламіногрупу, С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкіламінокарбоніламіногрупу, ді-(С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкіл)амінокарбоніламіногрупу або С<sub>4</sub>-С<sub>7</sub>циклоалкіленімінокарбоніламіногрупу, де присутні в зазначених вище алкільних або циклоалкільних залишках метильні або метиленові групи незалежно одна від одної можуть бути заміщені замісником, вибраним із групи, яка включає морфолініл, тіоморфолініл, піролідініл, піперидиніл, піперазиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, диметиламінокарбоніл, С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкілоксикарбоніл, карбоксигрупу, метил, гідроксигрупу, метоксигрупу та аміногрупу, а зазначені вище фенільні або гетероарильні залишки необов'язково можуть бути заміщені одним-трьома однаковими або різними замісниками, вибраними із групи, яка включає атоми фтору, хлору, бром та йоду, С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкіл, трифторметил, аміногрупу, С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкіламіногрупу, ді-(С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкіл)аміногрупу, гідроксигрупу, С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкілоксигрупу, моно-, ди- і трифторметоксигрупу, карбоксигрупу та С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкілоксикарбоніл, за умови, що з обсягу винаходу виключений варіант, у якому два гетероатоми із групи, яка включає кисень і азот, відділені один від одного точно однією, необов'язково заміщеною, -CH<sub>2</sub>-групою, і/або варіант, у якому два атоми утворюють -O-O- або -S-O-зв'язок,

R<sup>5</sup> означає атом водню, С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкіл, С<sub>2</sub>-С<sub>5</sub>алкеніл, С<sub>2</sub>-С<sub>5</sub>алкініл або феніл-С<sub>0</sub>-С<sub>5</sub>алкіл, де алкільна група може бути заміщена гідроксигрупою, метоксигрупою, гідроксикарбонілом або С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкоксикарбонілом, або, коли R<sup>5</sup> зв'язаний із замісником E або G, може також означати гідроксигрупу або метоксигрупу, або

R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup>, коли вони приєднані до одного й того ж атома вуглецю, можуть утворювати разом з ним -C=O- або -CF<sub>2</sub>-групу, або

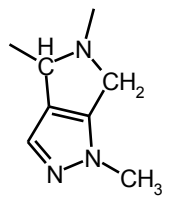
R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup>, коли вони приєднані до одного й того ж атома вуглецю або до двох сусідніх атомів вугле-

цю, можуть утворювати разом з таким атомом вуглецю або з такими атомами вуглецю 3-7-членний карбоцикл або мононенасичений 5-7-членний карбоцикл, при цьому один з членів вуглецевого ланцюга такого циклу може бути замінений на атом кисню або сірки або на -NH-групу, -N(С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкіл)-, -N(С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкілкарбоніл)-, карбоніл, сульфініл або сульфоніл і/або два безпосередньо суміжних члени вуглецевого ланцюга цих С<sub>4</sub>-С<sub>7</sub>карбоциклів спільно можуть бути замінені на -C(O)NH-групу, -C(O)N(С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкіл)-, -S(O)<sub>2</sub>NH-групу або -S(O)<sub>2</sub>N(С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкіл)-, і/або чотири безпосередньо суміжних члени вуглецевого ланцюга цих С<sub>5</sub>-С<sub>7</sub>карбоциклів спільно можуть бути замінені на -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-групу, і/або 1-3 атоми вуглецю кожного із цих 3-7-членних циклів незалежно один від одного необов'язково можуть бути заміщені одним або двома атомами фтору або однією або двома С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкільними групами або гідроксигрупою, формілоксигрупою, С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкілоксигрупою, С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкілкарбонілоксигрупою, аміногрупою, С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкіламіногрупою, ді-(С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкіл)аміногрупою, С<sub>4</sub>-С<sub>7</sub>циклоалкіленіміногрупою, С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкілкарбоніламіногрупою, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкілкарбоніламіногрупою, нітрилом, карбокси-С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкілом, С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкілоксикарбоніл-С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкілом, карбоксигрупою, С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкілоксикарбонілом, амінокарбонілом, С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкіламінокарбонілом, ді-(С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкіл)амінокарбонілом або С<sub>4</sub>-С<sub>7</sub>циклоалкіленімінокарбонілом, за умови, що подібний, утворений спільно залишками R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup>, цикл, у якому два атоми азоту або атом азоту та атом кисню в кільці відділені один від одного точно однією, необов'язково заміщеною, -CH<sub>2</sub>-групою і/або два атоми в кільці утворюють -O-O- або -S-O-зв'язок, виключений з обсягу винаходу, або



фрагмент

означає групу

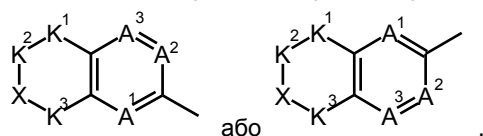


R<sup>13</sup> означає атом водню або С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкіл і  
M означає необов'язково заміщене замісниками R<sup>2</sup> і R<sup>6</sup> фенільне, тієнільне або піридинільне кільце, де R<sup>2</sup> являє собою атом фтору, хлору, бром та йоду, метил, етил, вініл, метоксигрупу, етиніл, ціаногрупу або -C(O)NH<sub>2</sub>-групу, а R<sup>6</sup> являє собою атом водню, фтору, хлору, бром та йоду, гідроксигрупу, метоксигрупу, трифторметоксигрупу, необов'язково заміщений атомами фтору С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл, ціаногрупу, аміногрупу або NH<sub>2</sub>C(O)-групу,

при цьому під згаданим вище у визначеннях замісників виразом "гетероарильна група" або "гетеро-

арил" мається на увазі, якщо не зазначено інше, моноциклічна 5- або 6-членна гетероарильна група, яка, якщо вона є 6-членною, містить один, два або три атоми азоту, а якщо є 5-членною, або містить необов'язково заміщену  $C_1$ - $C_3$ алкілом іміногрупу, атом кисню або сірки, або містить необов'язково заміщену  $C_1$ - $C_3$ алкілом іміногрупу або атом кисню або сірки й додатково один або два атоми азоту, або містить необов'язково заміщену  $C_1$ - $C_3$ алкілом іміногрупу й три атоми азоту й з якою, крім того, через два суміжних атоми вуглецю може бути сконденсоване необов'язково заміщене атомом фтору, хлору або бром,  $C_1$ - $C_3$ алкілом, гідроксигрупою,  $C_1$ - $C_3$ алкілоксигрупою, аміногрупою,  $C_1$ - $C_3$ алкіламіногрупою, ді-( $C_1$ - $C_3$ алкіл)аміногрупою або  $C_3$ - $C_6$ циклоалкіленіміногрупою фенільне кільце і яка далі приєднана через атом азоту або через атом вуглецю гетероциклічної частини або сконденсованого фенільного кільця, під згаданим вище у визначеннях замісників виразом "атом галогену" мається на увазі, якщо не зазначено інше, атом із групи, яка включає фтор, хлор, бром і йод, згадані вище у визначеннях замісників алкільні, алкенільні, алкінільні та алкілоксигрупи, які містять більше двох атомів вуглецю, можуть, якщо не зазначено інше, мати прямий або розгалужений ланцюг, а алкільні групи в зазначених вище діалкілованих залишках, наприклад діалкіламіногрупах, можуть бути ідентичними або різними й атоми водню згаданих вище у визначенні замісників метильних або етильних груп можуть бути, якщо не зазначено інше, повністю або частково замінені на атоми фтору, їх таутмери, їх енантімери, їх діастереомери, їх суміші і їх солі.

2. Сполуки загальної формули (I) за п. 1, у яких D означає заміщену біциклічну систему формули



де  $K^1$  означає  $-CH_2-$ ,  $-CHR^{7a}-$ ,  $-CR^{7b}R^{7c}-$  або  $-C(O)-$  групу, де  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$  незалежно один від одного означають атом фтору, гідроксигрупу,  $C_1$ - $C_5$ алкілоксигрупу або  $C_1$ - $C_5$ алкіл, при цьому обидва залишки  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$  не можуть бути одночасно приєднані через гетероатом до кільцевого атома вуглецю, за винятком випадку, коли  $-C(R^{7b}R^{7c})-$  відповідає  $-CF_2-$  групі, або два залишки  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$  разом з кільцевим атомом вуглецю можуть утворювати 3-членний карбоцикл,  $K^2$  і  $K^3$  незалежно один від одного означають  $-CH_2-$ ,  $-CHR^{8a}-$ ,  $-CR^{8b}R^{8c}-$  або  $-C(O)-$  групу, де  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^{8c}$  незалежно один від одного означають  $C_1$ - $C_5$ алкіл, і/або два залишки  $R^{8b}$ ,  $R^{8c}$  разом з кільцевим атомом вуглецю можуть утворювати 3-членний насичений карбоцикл, при цьому в цілому можуть бути присутні максимум чотири залишки, вибрані з  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$  і  $R^{8c}$ ,

X означає атом кисню або сірки, сульфенову групу, сульфонову групу,  $-CF_2-$  групу або  $NR^1$ -групу, у якій

$R^1$  являє собою атом водню, гідроксигрупу,  $C_1$ - $C_3$ алкілоксигрупу, аміногрупу,  $C_1$ - $C_3$ алкіламіногрупу, ді-( $C_1$ - $C_3$ алкіл)аміногрупу,  $C_1$ - $C_5$ алкіл,  $C_2$ - $C_5$ алкеніл- $CH_2$ -групу,  $C_2$ - $C_5$ алкініл- $CH_2$ -групу або  $C_3$ - $C_6$ циклоалкіл,

$A^1$  означає N або  $CR^{10}$ ,

$A^2$  означає N або  $CR^{11}$  і

$A^3$  означає N або  $CR^{12}$ , де

$R^{10}$ ,  $R^{11}$  і  $R^{12}$  незалежно один від одного означають атом водню, фтору, хлору, бром або йоду,  $C_1$ - $C_5$ алкіл,  $CF_3$ -групу, ціаногрупу, карбоксигрупу,  $C_1$ - $C_5$ алкілоксикарбоніл, гідроксигрупу,  $C_1$ - $C_3$ алкілоксигрупу,  $CF_3O$ -групу,  $CHF_2O$ -групу,  $CH_2FO$ -групу, аміногрупу,  $C_1$ - $C_5$ алкіламіногрупу, ді-( $C_1$ - $C_5$ алкіл)аміногрупу або  $C_4$ - $C_7$ циклоалкіленіміногрупу,

їх таутмери, їх енантімери, їх діастереомери, їх суміші і їх солі.

3. Сполуки загальної формули (I) за п. 1 або 2, у яких

X означає  $NR^1$ -групу, у якій

$R^1$  являє собою атом водню,  $C_1$ - $C_5$ алкіл, аліл або циклопропіл,

$A^1$  означає  $CR^{10}$ ,

$A^2$  означає  $CR^{11}$  і

$A^3$  означає N або  $CR^{12}$ , де

$R^{10}$ ,  $R^{11}$  і  $R^{12}$  незалежно один від одного означають атом водню, фтору або хлору, метил,  $CF_3$ -групу, ціаногрупу, карбоксигрупу,  $C_1$ - $C_5$ алкілоксикарбоніл, гідроксигрупу, метоксигрупу,  $CF_3O$ -групу,  $CHF_2O$ -групу або  $CH_2FO$ -групу, їх таутмери, їх енантімери, їх діастереомери, їх суміші і їх солі.

4. Сполуки загальної формули (I) за будь-яким з пп. 1-3, у яких  $R^4$  означає атом водню або лінійну або розгалужену  $C_1$ - $C_6$ алкілну групу, атоми водню метилових і/або метильних фрагментів якої необов'язково можуть бути повністю або частково замінені на атоми фтору і/або атоми водню метилових і/або метильних фрагментів якої незалежно один від одного необов'язково можуть бути заміщені замісником, вибраним з гідроксигрупи,  $C_1$ - $C_5$ алкілоксигрупи, карбоксигрупи,  $C_1$ - $C_5$ алкілоксикарбонілу, амінокарбонілу,  $C_1$ - $C_5$ алкіламінокарбонілу, ді-( $C_1$ - $C_5$ алкіл)амінокарбонілу,  $C_4$ - $C_7$ циклоалкіленімінокарбонілу, аміногрупи,  $C_1$ - $C_5$ алкіламіногрупи, ді-( $C_1$ - $C_5$ алкіл)аміногрупи,  $C_1$ - $C_5$ алкілкарбоніламіногрупи,  $C_1$ - $C_5$ алкілсульфоніламіногрупи, N-( $C_1$ - $C_5$ алкілсульфоніл)- $C_1$ - $C_5$ алкіламіногрупи й  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілкарбоніламіногрупи, або означає нітріл, карбоксигрупу, амінокарбоніл,  $C_1$ - $C_5$ алкіламінокарбоніл,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкіламінокарбоніл, ді-( $C_1$ - $C_5$ алкіл)амінокарбоніл,  $C_1$ - $C_5$ алкілоксикарбоніл або  $C_4$ - $C_7$ циклоалкіленімінокарбоніл, у якому метиленова група необов'язково може бути замінена на атом кисню, атом сірки або заміщений  $C_0$ - $C_3$ алкілом атом азоту, а також, коли -L-E-G-J- означає -C-C-C-C-групу,  $R^4$  при заміснику E або G може також означати атом фтору, гідроксигрупу,

метоксигрупу, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>алкенілоксигрупу, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>алкінілоксигрупу, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>алкілоксигрупу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілоксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіламінокарбонілоксигрупу, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл)амінокарбонілоксигрупу, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкіленімінокарбонілоксигрупу, феніл-C<sub>6</sub>-C<sub>2</sub>алкілоксигрупу, яка може бути заміщена у фенільному кільці 1-2 атомами фтору або метоксигрупами, аміногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіламіногрупу, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл)аміногрупу, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкіленіміногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>ациламіногрупу, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>ацил)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіламіногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілоксикарбоніламіногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіламінокарбоніламіногрупу, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл)амінокарбоніламіногрупу або C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкіленімінокарбоніламіногрупу, де присутні в зазначених вище алкільних або циклоалкільних залишках метильні або метиленові групи незалежно одна від одної можуть бути заміщені замісником, вибраним із групи, яка включає диметиламінокарбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілоксикарбоніл, карбоксигрупу, метил, гідроксигрупу, метоксигрупу й аміногрупу,

за умови, що з обсягу винаходу виключений варіант, у якому два гетероатоми із групи, яка включає кисень і азот, відділені один від одного точно однією, необов'язково заміщеною, -CH<sub>2</sub>-групою, і/або варіант, у якому два атоми утворюють -O-O- або -S-O-зв'язок, і

R<sup>5</sup> означає атом водню, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл, аліл, пропаргіл або бензил або, коли R<sup>5</sup> зв'язаний із замісником Е або G, може також означати гідрокси- або метоксигрупу, або

R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup>, коли вони приєднані до одного й того ж атома вуглецю, можуть утворювати разом з ним -C=O-групу або -CF<sub>2</sub>-групу, або

R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup>, коли вони приєднані до одного й того ж атома вуглецю або до двох суміжних атомів вуглецю, можуть утворювати разом з таким атомом вуглецю або з такими атомами вуглецю 3-7-членний карбоцикл, при цьому один зі членів вуглецевого ланцюга такого циклу може бути замінений на атом кисню або сірки, -NH-групу, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл)-, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілкарбоніл)-, карбоніл, сульфініл або сульфоніл і/або два безпосередньо суміжних члени вуглецевого ланцюга цих C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>карбоциклів спільно можуть бути замінені на -C(O)NH-групу, -C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл)-, -S(O)<sub>2</sub>NH- або -S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл)-, і/або чотири безпосередньо суміжних члени вуглецевого ланцюга цих C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>карбоциклів спільно можуть бути замінені на -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>O-групу,

за умови, що подібний, утворений спільно залишками R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup>, цикл, у якому два атоми азоту або атом азоту й атом кисню в кільці відділені один від одного точно однією, необов'язково заміщеною, -CH<sub>2</sub>-групою і/або два атоми в кільці утворюють -O-O- або -S-O-зв'язок, виключений з обсягу винаходу,

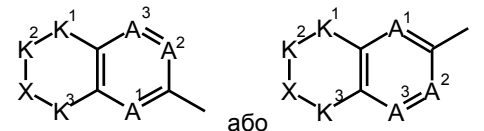
їх таутомери, їх енантіомери, їх діастереомери, їх суміші і їх солі.

5. Сполуки загальної формули (I) за будь-яким з пп. 1-4, у яких -L-E-G-J- означає -C-C-C-C-групу, яка може бути заміщена замісниками R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup>, які мають зазначені в п. 1, 2, 3 або 4 значення,

їх таутомери, їх енантіомери, їх діастереомери, їх суміші і їх солі.

6. Сполуки загальної формули (I) за будь-яким з пп. 1-5, у яких

D означає заміщену біциклічну систему загальної формули



де K<sup>1</sup> означає -CH<sub>2</sub>, -CHR<sup>7a</sup>-, -CR<sup>7b</sup>R<sup>7c</sup>- або -C(O)-групу, де

R<sup>7a</sup> означає C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкіл, а

R<sup>7b</sup>, R<sup>7c</sup> незалежно один від одного означають гідроксигрупу, метоксигрупу або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл, при цьому обидва залишки R<sup>7b</sup>, R<sup>7c</sup> не можуть бути одночасно приєднані до кільцевого атома вуглецю через атом кисню, або

два залишки R<sup>7b</sup>, R<sup>7c</sup> разом з кільцевим атомом вуглецю можуть утворювати 3-членний карбоцикл, K<sup>2</sup> і K<sup>3</sup> незалежно один від одного означають -CH<sub>2</sub>-, -CHR<sup>8a</sup>- або -CR<sup>8b</sup>R<sup>8c</sup>-групу, де

R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup>, R<sup>8c</sup> незалежно один від одного означають C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл, і/або

два залишки R<sup>8b</sup>, R<sup>8c</sup> разом з кільцевим атомом вуглецю можуть утворювати 3-членний насичений карбоцикл,

за умови, що в цілому можуть бути присутні максимум чотири залишки, вибрані з R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>7c</sup>, R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup> і R<sup>8c</sup>,

X означає NR<sup>1</sup>-групу, у якій

R<sup>1</sup> являє собою атом водню, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл, аліл або циклопропіл,

A<sup>1</sup> означає CR<sup>10</sup>,

A<sup>2</sup> означає CR<sup>11</sup> і

A<sup>3</sup> означає CR<sup>12</sup>, де

R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> і R<sup>12</sup> незалежно один від одного означають атом водню, фтору або хлору, метил, CF<sub>3</sub>-групу, гідроксигрупу, метоксигрупу, CF<sub>3</sub>O-групу, CHF<sub>2</sub>O-групу або CH<sub>2</sub>FO-групу,

-L-E-G-J- означає -C-C-C-C-групу, яка може бути заміщена замісниками R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup>,

R<sup>3</sup> означає атом водню,

R<sup>4</sup> означає атом водню або лінійну або розгалужену C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкільну групу, атоми водню метиленових і/або метильних фрагментів якої незалежно один від одного необов'язково можуть бути заміщені замісником, вибраним з гідроксигрупи, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілоксигрупи, карбоксигрупи та C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілоксикарбонілу, а також, коли R<sup>4</sup> приєднаний до замісника Е або G, може також означати атом фтору, гідроксигрупу, метоксигрупу, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>алкенілоксигрупу, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>алкілоксигрупу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілоксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіламінокарбонілоксигрупу, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл)амінокарбонілоксигрупу або C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкіленімінокарбонілоксигрупу,

за умови, що з обсягу винаходу виключений варіант, у якому два гетероатоми із групи, яка включає кисень і азот, відділені один від одного точно однією, необов'язково заміщеною, -CH<sub>2</sub>-групою,

R<sup>5</sup> являє собою атом водню, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл, аліл або бензил, а також, коли R<sup>5</sup> зв'язаний із замісником Е

або G, може також означати гідрокси- або метокси-групу, або

$R^4$  і  $R^5$ , коли вони приєднані до одного й того ж атома вуглецю, можуть разом з ним утворювати -C=O-групу або -CF<sub>2</sub>-групу, або

$R^4$  і  $R^5$ , коли вони приєднані до одного й того ж атома вуглецю або до двох суміжних атомів вуглецю, можуть разом з таким атомом вуглецю або з такими атомами вуглецю утворювати 3-6-членний карбоцикл, при цьому чотири безпосередньо суміжних члени вуглецевого ланцюга цих C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>карбоциклів спільно можуть бути замінені на -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>O-групу,

$R^{13}$  означає атом водню,

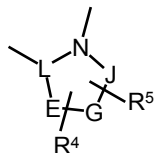
M означає заміщене замісником  $R^2$  у положенні 4 фенільне кільце або заміщене замісником  $R^2$  у положенні 5 піридинське кільце, де

$R^2$  означає атом фтору, хлору або бром, метокси-групу або етиніл, а

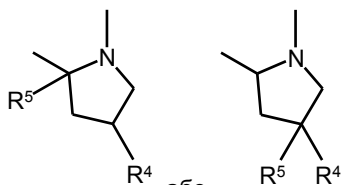
$R^6$  означає атом водню або фтору,

їх таутмери, їх енантіомери, їх діастереомери, їх суміші і їх солі.

7. Сполуки загальної формули (I) за будь-яким з



пп. 1-6, у яких центральне кільце

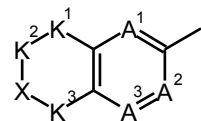


являє собою

їх таутмери, їх енантіомери, їх діастереомери, їх суміші і їх солі.

8. Сполуки загальної формули (I) за будь-яким з пп. 1-7, у яких

D означає заміщену біциклічну систему загальної формули

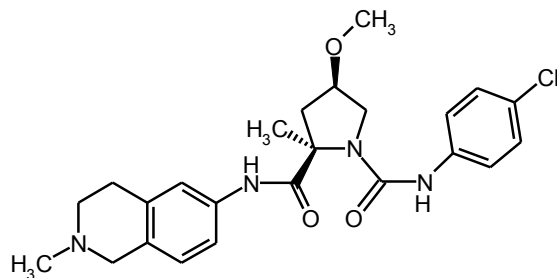
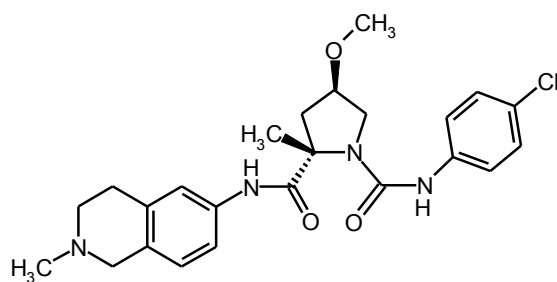
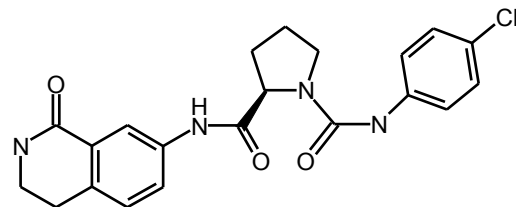
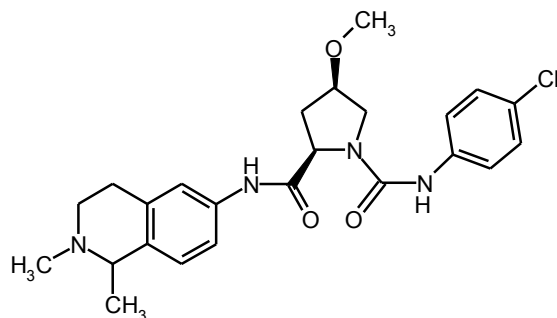
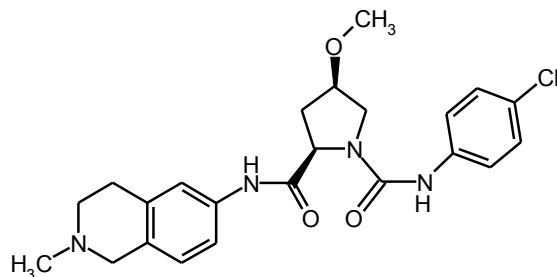
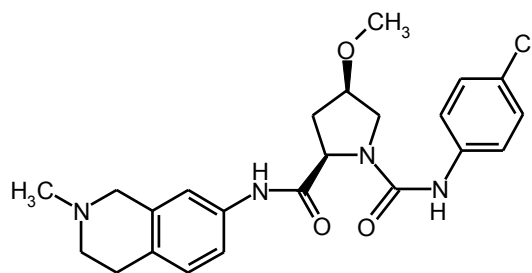


їх таутмери, їх енантіомери, їх діастереомери, їх суміші і їх солі.

9. Сполуки загальної формули (I) за будь-яким з пп. 1-8, які відносно членів ланцюга G і L 5-членного центрального кільця мають R-конфігурацію,

їх таутмери, їх енантіомери, їх діастереомери, їх суміші і їх солі.

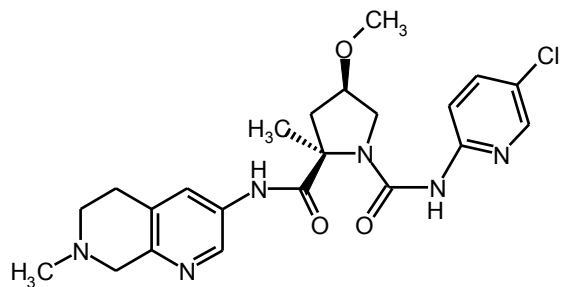
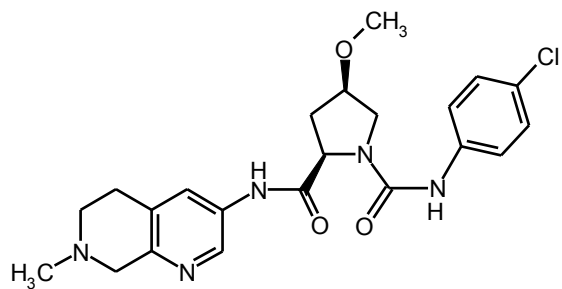
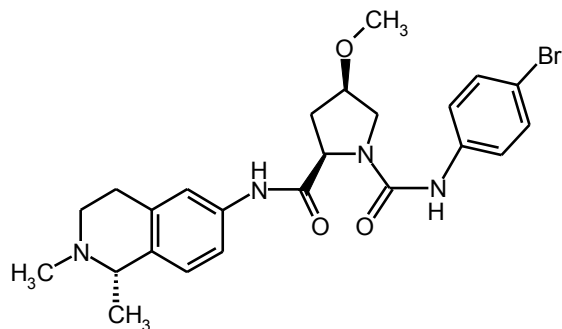
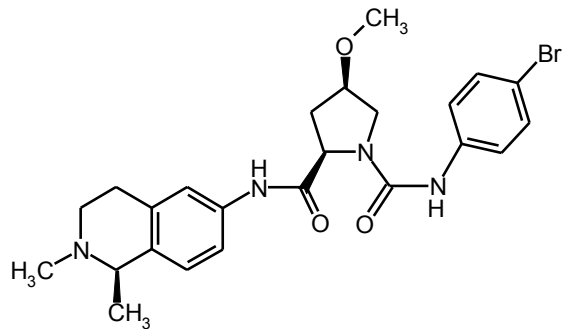
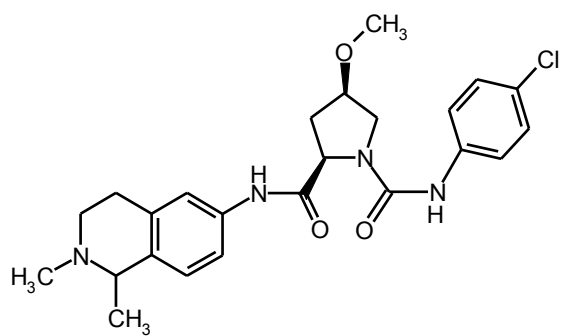
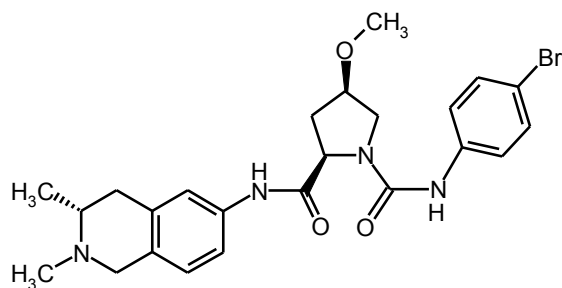
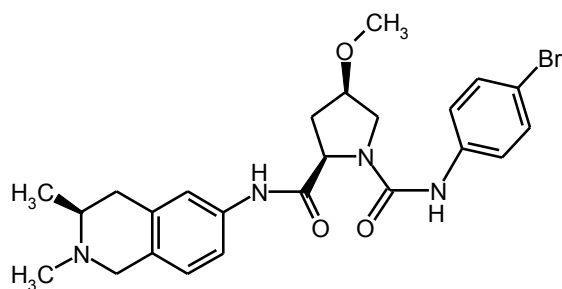
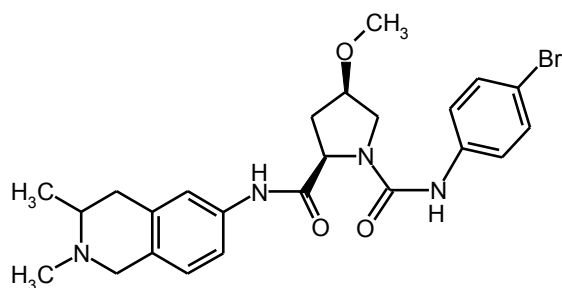
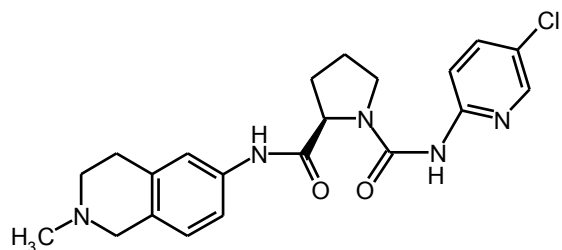
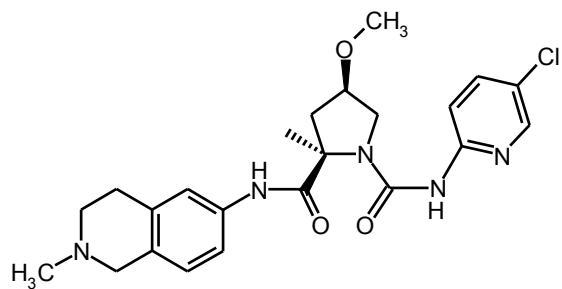
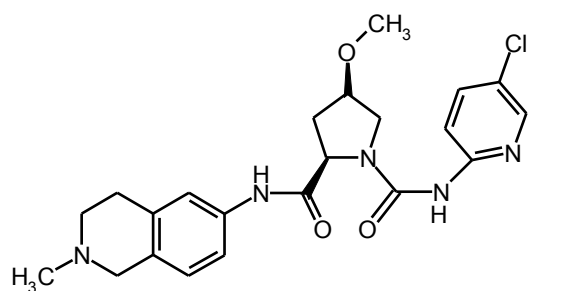
10. Сполука загальної формули (I) за п. 1, вибрана з групи наступних сполук:



13

96757

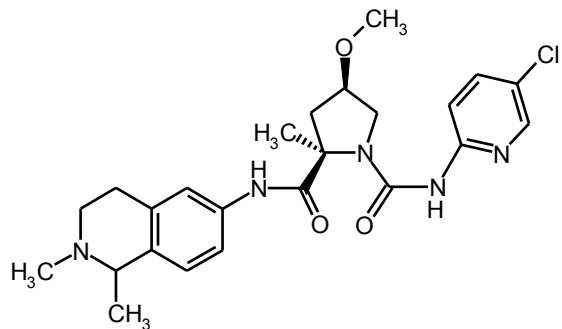
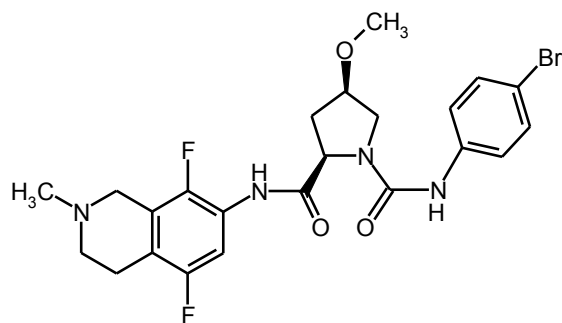
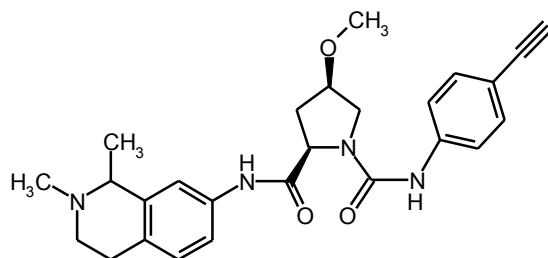
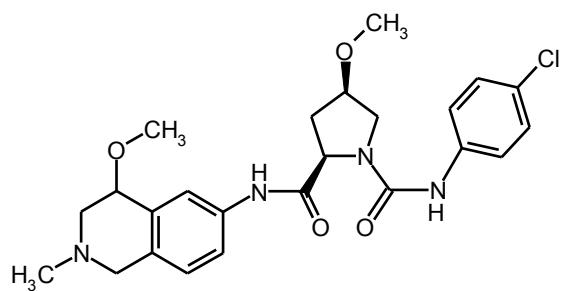
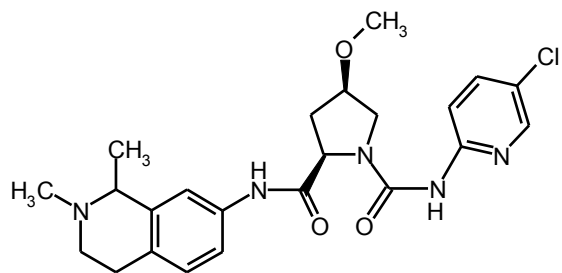
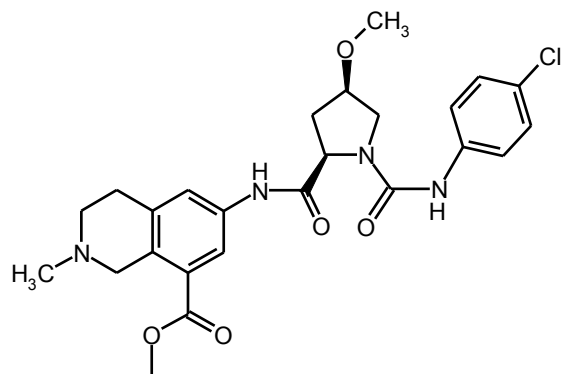
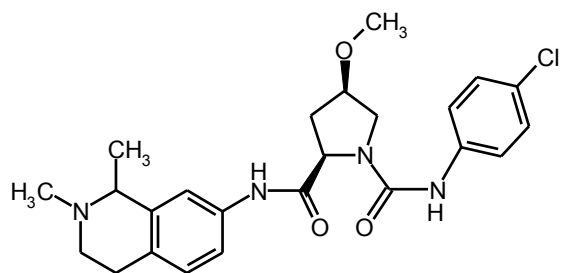
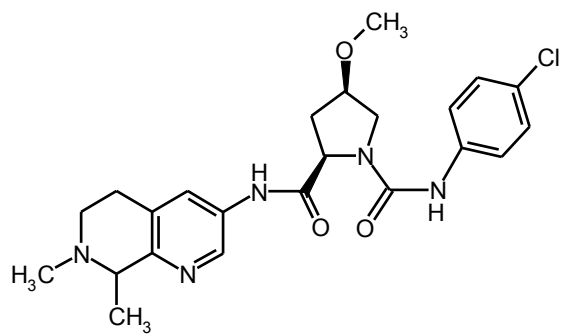
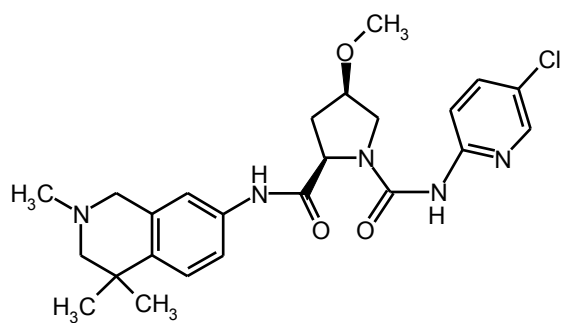
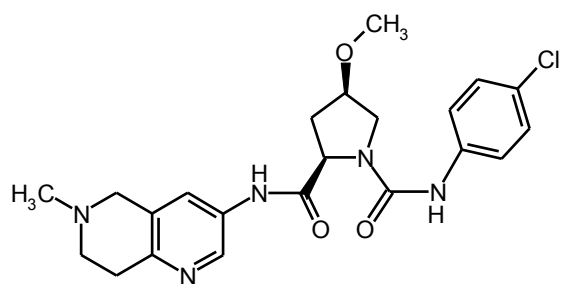
14



15

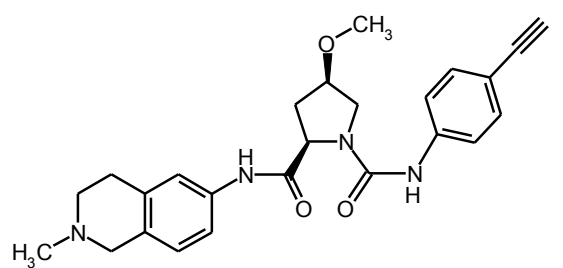
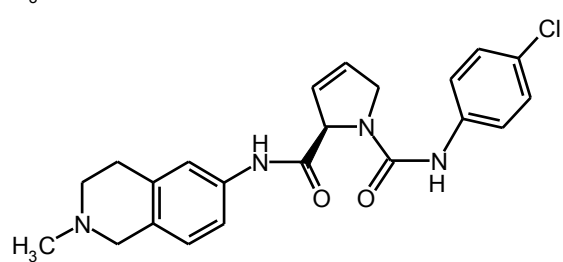
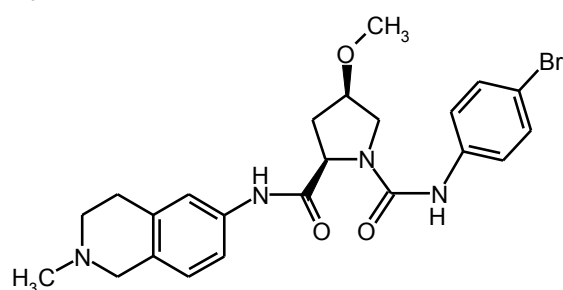
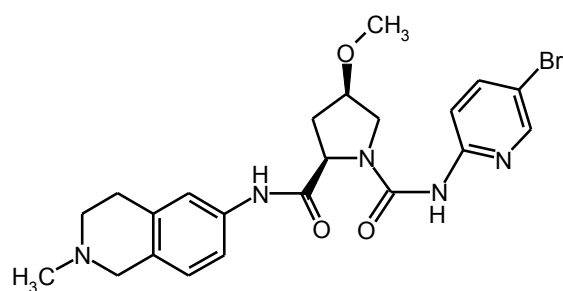
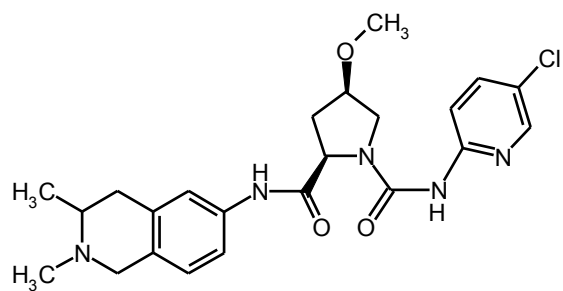
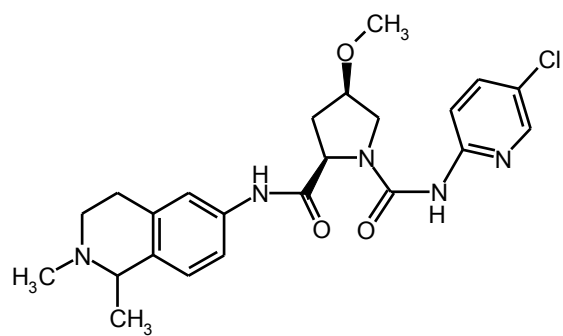
96757

16

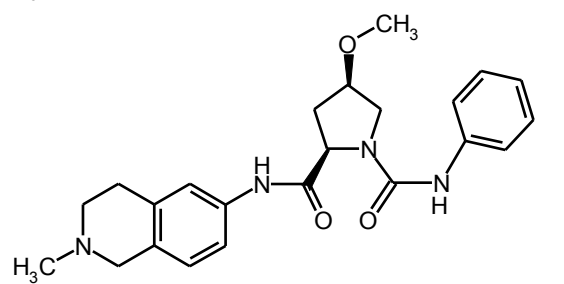
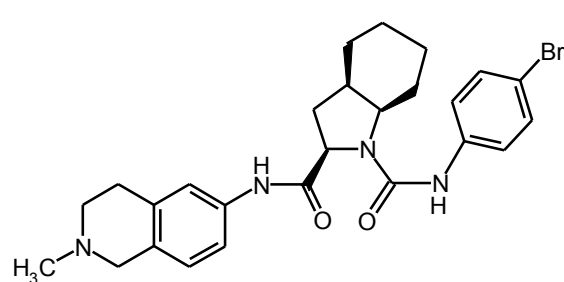
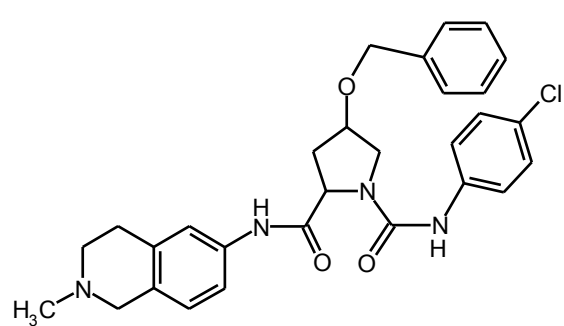
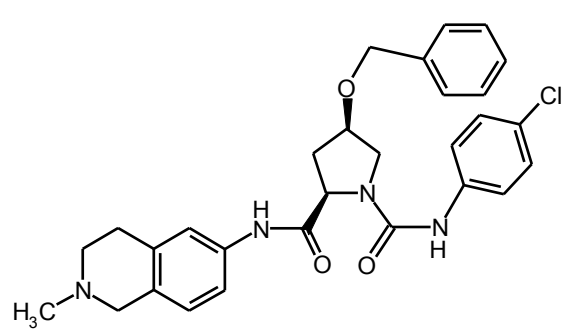
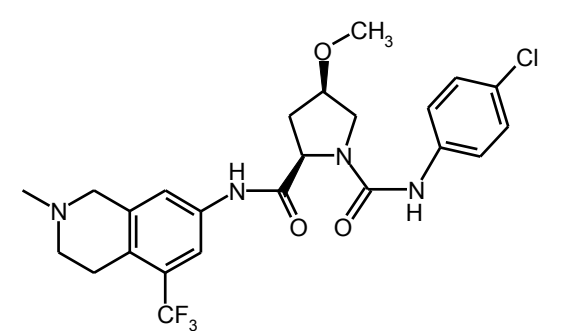
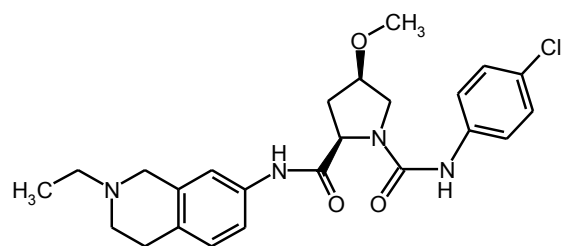




17



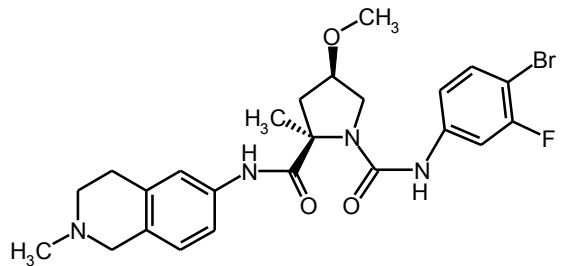
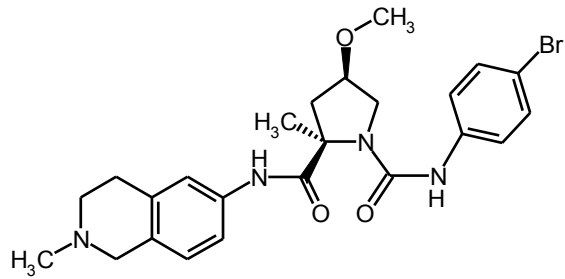
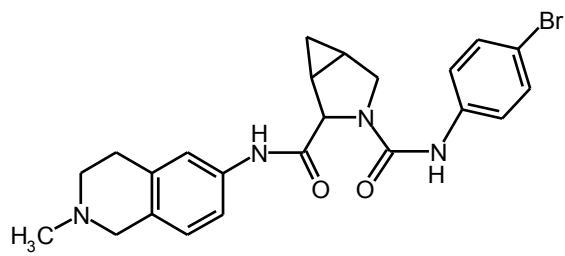
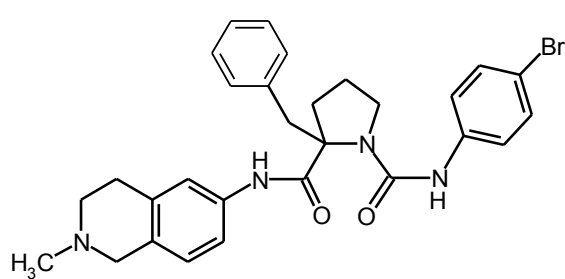
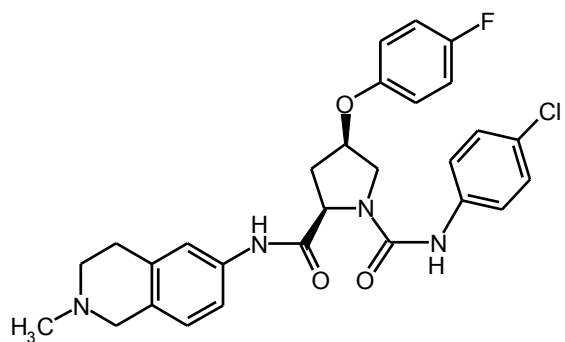
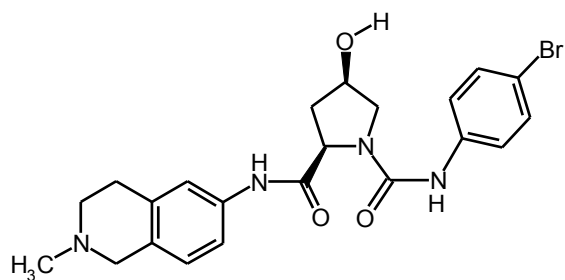
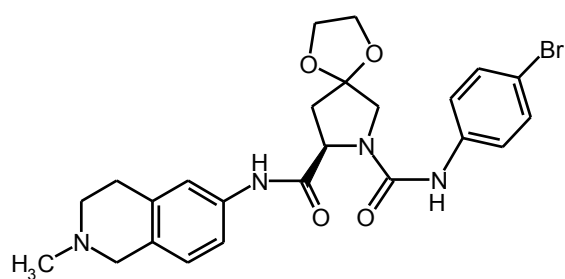
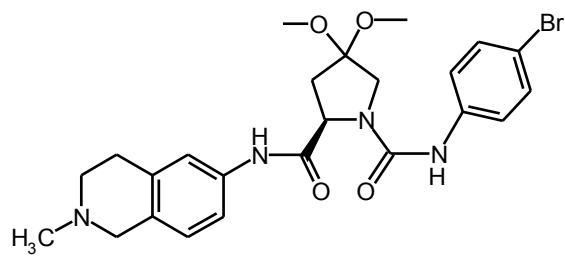
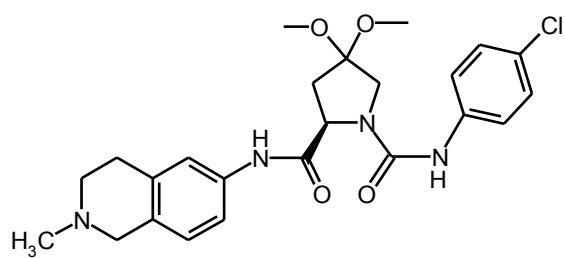
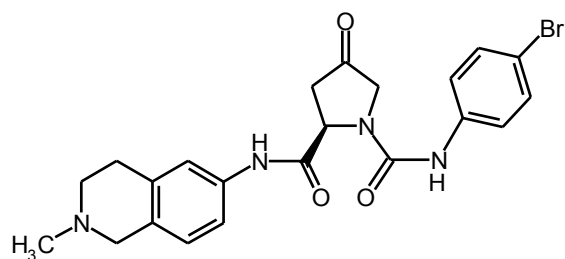
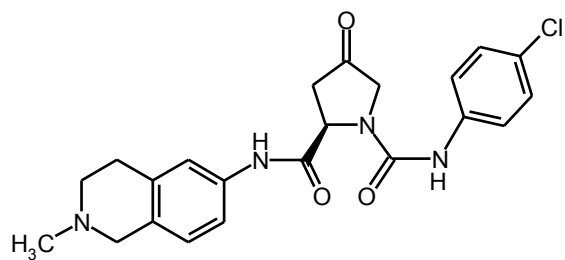
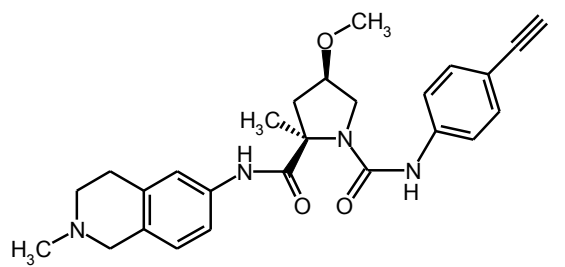
96757



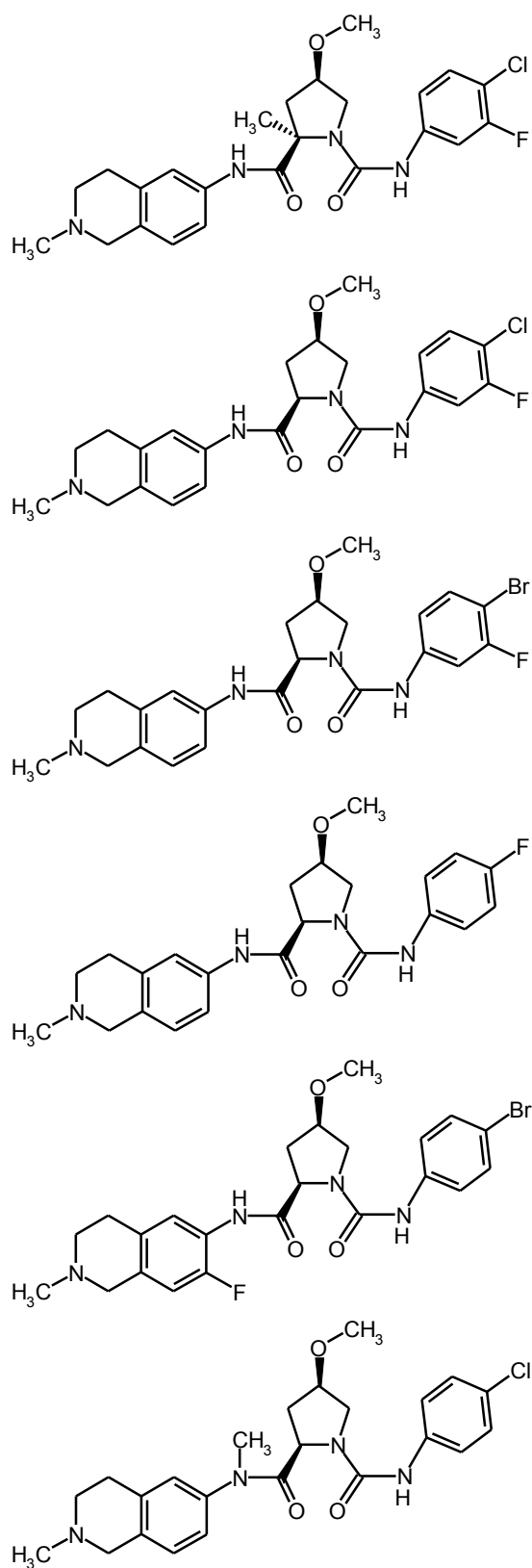
19

96757

20

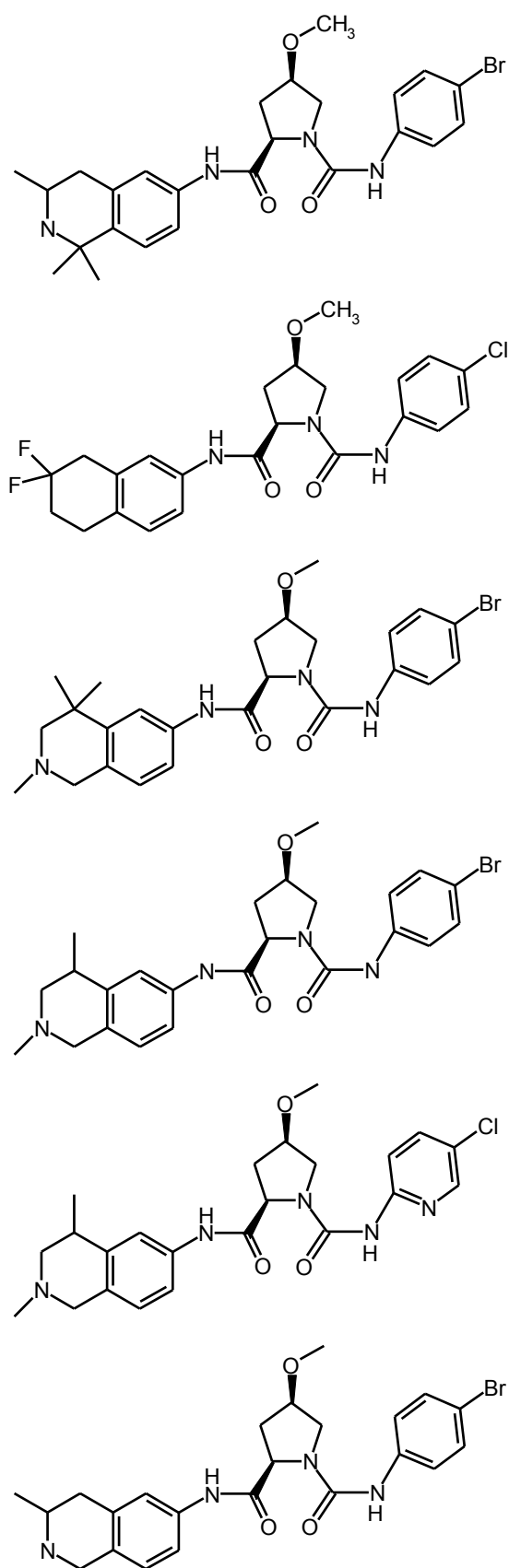


21



96757

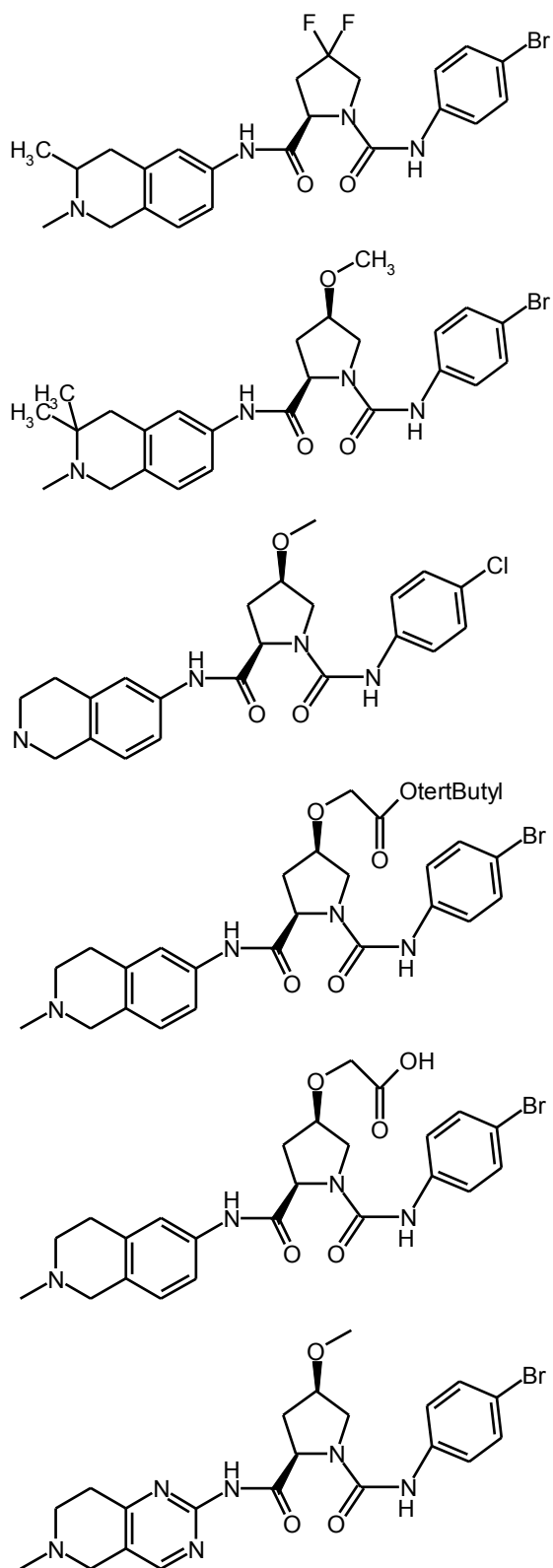
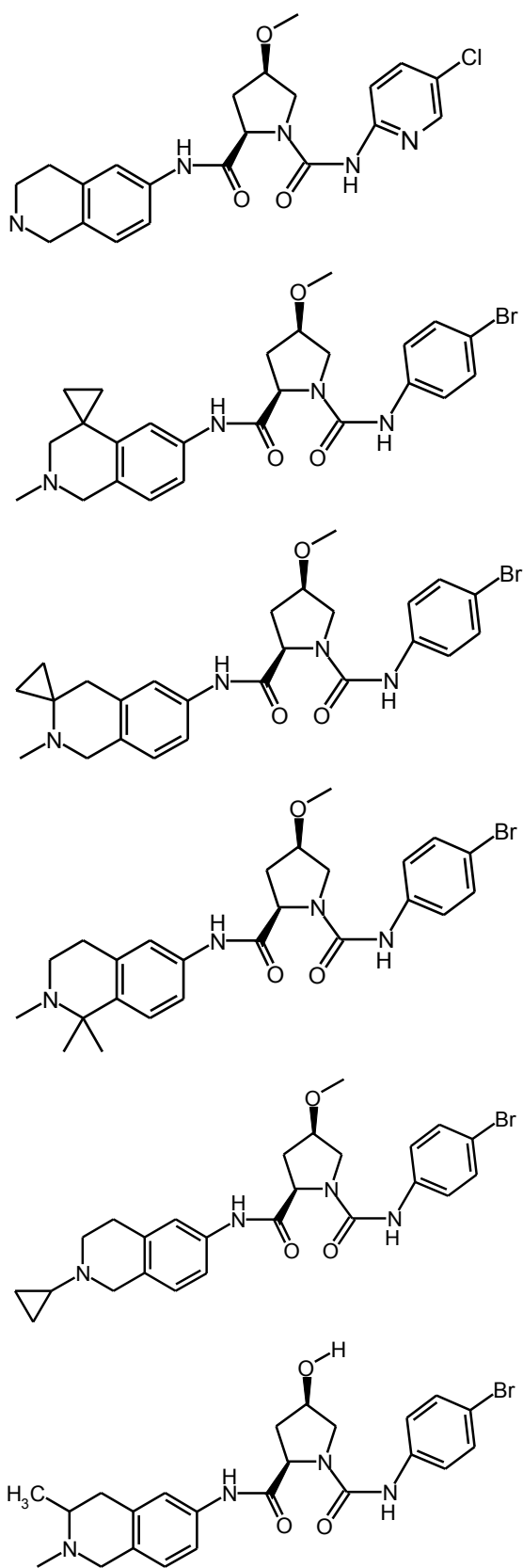
22



23

96757

24



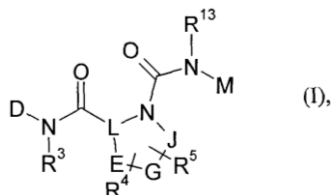
їх таутомерів, енантімерів, діастереомерів, їх сумішей і їх солей.

11. Сполуки загальної формули (I) за будь-яким з пп. 1-10 у вигляді їх фізіологічно сумісних солей.

12. Лікарський засіб, який містить сполуку за будь-яким з пп. 1-10 або фізіологічно сумісну сіль за п.

11 і необов'язково один або декілька інертних носіїв і/або розріджувачів.

Даний винахід стосується нових заміщених пролінамідів, які мають цінні властивості та зображуються загальною формулою (I)



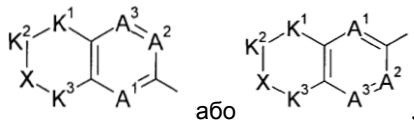
їх таутомерів, їх енантіомерів, їх діастереомерів, їх сумішей і їх солей, насамперед їх фізіологічно сумісних солей з неорганічними або органічними кислотами або основами.

Сполуки наведеної вище загальної формули (I), а також їх таутомери, їх енантіомери, їх діастереомери, їх суміші і їх солі, насамперед їх фізіологічно сумісні солі з неорганічними або органічними кислотами або основами, і їх стереоізомери мають цінні фармакологічні властивості, насамперед проявляють антитромботичну дію та інгібуючу дію на фактор Ха.

Об'єктами даного винаходу є відповідно до цього нові сполуки наведеної вище загальної формули (I), їх одержання, лікарські засоби, які містять ці фармакологічно активні сполуки, їх одержання та застосування.

У 1-му варіанті здійснення даного винаходу в ньому пропонуються сполуки загальної формули (I), у яких

D означає заміщену біциклічну систему формули



де  $K^1$  означає зв'язок або  $-CH_2-$ ,  $-CHR^{7a}$ ,  $-CR^{7b}R^{7c}$  або  $-C(O)-$ групу, де

$R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$  незалежно один від одного означають атом фтору, гідроксигрупу,  $C_1$ - $C_5$ алкілоксигрупу, аміногрупу,  $C_1$ - $C_5$ алкіламіногрупу, ді- $(C_1-C_5$ алкіл)аміногрупу,  $C_3$ - $C_7$ циклоалкіленіміногрупу,  $C_1$ - $C_5$ алкілкарбоніламіногрупу,  $C_1$ - $C_5$ алкіл, який може бути заміщений 1-3 атомами фтору, гідроксі- $C_1$ - $C_5$ алкіл,  $C_1$ - $C_5$ алкілокси- $C_1$ - $C_5$ алкіл, аміно- $C_1$ - $C_5$ алкіл,  $C_1$ - $C_5$ алкіламіно- $C_1$ - $C_5$ алкіл, ді- $(C_1-C_5$ алкіл)аміно- $C_1$ - $C_5$ алкіл,  $C_4$ - $C_7$ циклоалкіленіміно- $C_1$ - $C_5$ алкіл, карбокси- $C_0$ - $C_5$ алкіл,  $C_1$ - $C_5$ алкілоксикарбоніл- $C_0$ - $C_5$ алкіл, амінокарбоніл- $C_0$ - $C_5$ алкіл,  $C_1$ - $C_5$ алкіламінокарбоніл- $C_0$ - $C_5$ алкіл, ді-

$(C_1-C_5$ алкіл)амінокарбоніл- $C_0$ - $C_5$ алкіл або  $C_4$ - $C_7$ циклоалкіленімінокарбоніл- $C_0$ - $C_5$ алкіл,

при цьому обидва залишки  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$  не можуть бути одночасно приєднані через гетероатом до кільцевого атома вуглецю, за винятком випадку, коли  $-C(R^{7b}R^{7c})-$  відповідає  $-CF_2$ -групі, або

$R^{7a}$  означає заміщену фтором, хлором, бромом, метилом, метоксигрупою, аміногрупою або нітрогрупою фенільну або моноциклічну гетероарильну групу або

два залишки  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$  разом з кільцевим атомом вуглецю можуть утворювати 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений карбоцикл або циклопентенове, циклогексенове, оксетанове, азетидинове, тітанове, тетрагідрофуранове, піролідинове, тетрагідротіофенове, тетрагідропіранове, піперидинове, пентаметилсульфідне, гексаметиленімінове, 1,3-діоксоланове, 1,4-діоксанове, гексагідропіридазинове, піперазинове, тіоморфолінове, морфолінове, 2-імідазолідинонове, 2-оксазолідинонове, тетрагідро-2(1H)-піримідинонове або [1,3]оксазинан-2-онове кільце, метиленові групи якого можуть бути заміщені 1-2  $C_1$ - $C_3$ алкільними або  $CF_3$ -групами і/або метиленові групи якого, якщо вони не приєднані до гетероатому, можуть бути заміщені 1-2 атомами фтору і/або в якому  $-CH_2$ -група поруч із N-атомом може бути замінена на  $-CO$ -групу і/або кожна з іміногруп якого може бути заміщена  $C_1$ - $C_3$ алкілом або  $C_1$ - $C_3$ алкілкарбонілом і/або в якому атом сірки може бути окиснений до сульфоксиду або сульфонові групи.

$K^2$  і  $K^3$  незалежно один від одного означають  $-CH_2-$ ,  $-CHR^{8a}$ ,  $-CR^{8b}R^{8c}$  або  $-C(O)-$ групу, де

$R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^{8c}$  незалежно один від одного означають  $C_1$ - $C_5$ алкіл, який може бути заміщений 1-3 атомами фтору, гідроксі- $C_1$ - $C_5$ алкіл,  $C_1$ - $C_5$ алкілокси- $C_1$ - $C_5$ алкіл, аміно- $C_1$ - $C_5$ алкіл,  $C_1$ - $C_5$ алкіламіно- $C_1$ - $C_5$ алкіл, ді- $(C_1-C_5$ алкіл)аміно- $C_1$ - $C_5$ алкіл,  $C_4$ - $C_7$ циклоалкіленіміно- $C_1$ - $C_5$ алкіл, карбокси- $C_0$ - $C_5$ алкіл,  $C_1$ - $C_5$ алкілоксикарбоніл- $C_0$ - $C_5$ алкіл, амінокарбоніл- $C_0$ - $C_5$ алкіл,  $C_1$ - $C_5$ алкіламінокарбоніл- $C_0$ - $C_5$ алкіл, ді- $(C_1-C_5$ алкіл)амінокарбоніл- $C_0$ - $C_5$ алкіл або  $C_4$ - $C_7$ циклоалкіленімінокарбоніл- $C_0$ - $C_5$ алкіл або

два залишки  $R^{8b}$ ,  $R^{8c}$  разом з кільцевим атомом вуглецю можуть утворювати 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений карбоцикл або циклопентенове, циклогексенове, оксетанове, азетидинове, тітанове, тетрагідрофуранове, піролідинове, тетрагідротіофенове, тетрагідропіранове, піперидинове, пентаметилсульфідне, гексаметиленімінове, гексагідропіридазинове, тетрагідро-2(1H)-піримідинонове або [1,3]оксазинан-2-онове кільце, метиленові групи якого можуть бути заміщені 1-2  $C_1$ - $C_3$ алкільними або  $CF_3$ -групами і/або метиленові групи якого, якщо вони не приєднані до гетероатому, можуть бути заміщені 1-2 атомами фтору

i/або в якому -CH<sub>2</sub>-група поруч із атомом азоту може бути замінена на -CO-групу i/або кожна з іміногруп якого може бути заміщена C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкільною або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкілкарбонільною групою i/або в якому атом сірки може бути окиснений до сульфоксиду або сульфонової групи,

за умови, що введений у складі R<sup>8b</sup> або R<sup>8c</sup> гетероатом не може бути відділений від замісника X у формулі (I) тільки одним атомом вуглецю й що в цілому можуть бути присутні максимум чотири залишки, вибраних з R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>7c</sup>, R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup> і R<sup>8c</sup>,

X означає атом кисню або сірки, CF<sub>2</sub>-групу, сульфенову групу, сульфоновою групу або NR<sup>1</sup>-групу, у якій

R<sup>1</sup> являє собою атом водню, гідроксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкілоксигрупу, аміногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіламіногрупу, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл)аміногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>алкеніл-CH<sub>2</sub>-групу, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>алкініл-CH<sub>2</sub>-групу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкіл, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкеніл, оксестан-3-іл, тетрагідрофуран-3-іл, бензил, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілкарбоніл, трифторметилкарбоніл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілкарбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілсульфоніл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілсульфоніл, амінокарбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіламінокарбоніл, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл)амінокарбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілоксикарбоніл або C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкіленімінокарбоніл, при цьому присутні у вищевказаних групах метиленові та метильні групи додатково можуть бути заміщені C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкілом, карбоксигрупою або C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкоксикарбонілом або можуть бути заміщені гідроксигрупою, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілоксигрупою, аміногрупою, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіламіногрупою, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>діалкіламіногрупою або C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкіленіміногрупою, якщо такі метиленові або метильні групи не приєднані безпосередньо до гетероатому із групи, яка включає O, N і S, i/або один-три атома водню можуть бути замінені на атоми фтору, якщо такі метиленові або метильні групи не приєднані безпосередньо до гетероатому із групи, яка включає O, N і S,

A<sup>1</sup> означає N або CR<sup>10</sup>,

A<sup>2</sup> означає N або CR<sup>11</sup>,

A<sup>3</sup> означає N або CR<sup>12</sup>, де

R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> і R<sup>12</sup> незалежно один від одного означають атом водню, фтору, хлору, бромово або йоду, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл, CF<sub>3</sub>-групу, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>алкініл, ціаногрупу, карбоксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілоксикарбоніл, гідроксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкілоксигрупу, CF<sub>3</sub>O-групу, CHF<sub>2</sub>O-групу, CH<sub>2</sub>FO-групу, аміногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіламіногрупу, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл)аміногрупу або C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкіленіміногрупу,

-L-E-G-J- означає -C-C-C-C- або -C-C=C-C- групу, яка може бути заміщена замісниками R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup>,

R<sup>3</sup> означає атом водню або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл,

R<sup>4</sup> означає атом водню, лінійну або розгалужену C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкільну, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенільну або C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінільну групу,

при цьому атоми водню метиленових i/або метильних фрагментів лінійної або розгалуженої C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкільної, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенільної або C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінільної групи необов'язково можуть бути повністю або частково замінені на атоми фтору i/або атоми водню метиленових i/або метильних фрагментів лінійної або розгалуженої C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкільної, C<sub>2</sub>-

C<sub>6</sub>алкенільної або C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінільної групи незалежно один від одного необов'язково можуть бути заміщені одним або двома замісниками, вибраними з C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>циклоалкілу, нітрилу, гідроксигрупи, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілоксигрупи, атоми водню якої необов'язково можуть бути повністю або частково замінені на атоми фтору, алілоксигрупи, пропаргілоксигрупи, бензілоксигрупи, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілкарбонілоксигрупи, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілоксикарбонілоксигрупи, карбоксі-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілоксигрупи, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілоксикарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілоксигрупи, меркаптогрупи, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілсульфанілу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілсульфінілу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілсульфонілу, карбоксигрупи, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілоксикарбонілу, амінокарбонілу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіламінокарбонілу, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл)амінокарбонілу, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкіленімінокарбонілу, аміноссульфонілу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіламіноссульфонілу, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл)аміноссульфонілу, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкіленіміноссульфонілу, аміногрупи, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіламіногрупи, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл)аміногрупи, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілкарбоніламіногрупи, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілсульфоніламіногрупи, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілсульфоніл)-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіламіногрупи, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілкарбоніламіногрупи, морфолінілу, тіоморфолінілу, піролідинілу, піперидинілу, піперазинілу, тетрагідрофуранілу та тетрагідропіранілу, де кожний з вищевказаних карбо- і гетероциклів може бути заміщений у кільці 1-4 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкільними або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкілкарбонільними групами або 1 або 2 оксогрупами, i/або атоми водню, з'єднані з sp<sup>2</sup> гібридизованими атомами вуглецю лінійної або розгалуженої C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенільної групи, необов'язково можуть бути повністю або частково замінені на атоми фтору,

або означає нітрил, карбоксигрупу, амінокарбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіламінокарбоніл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкіламінокарбоніл, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл)амінокарбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілоксикарбоніл або C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкіленімінокарбоніл, у якому метиленова група необов'язково може бути замінена на атом кисню, атом сірки або заміщений C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>алкілом атом азоту, або означає фенільну, моно- або біциклічну гетероарильну, феніл-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкільну або моно- або біциклічну гетероарил-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкільну групу,

яка у фенільному або гетероарильному фрагменті необов'язково може бути заміщена одним-трьома однаковими або різними замісниками, вибраними із групи, яка включає атоми фтору, хлору, бромово та йоду, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл, трифторметил, аміногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіламіногрупу, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл)аміногрупу, гідроксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілоксигрупу, моно-, ди- і трифторметоксигрупу, карбоксигрупу та C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілоксикарбоніл, а також, коли -L-E-G-J- означає -C-C-C-C-групу, R<sup>4</sup> при заміснику E або G може також означати атом фтору, гідроксигрупу, метоксигрупу, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>алкенілоксигрупу, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>алкінілоксигрупу, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>алкілоксигрупу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілоксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіламінокарбонілоксигрупу, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл)амінокарбонілоксигрупу, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкіленімінокарбонілоксигрупу, феніл-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>алкілоксигрупу, гетероарил-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>алкілоксигрупу, аміногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіламіногрупу, ді-(C<sub>1</sub>-

C<sub>5</sub>алкіл)аміногрупу, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкіленіміногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>ациламіногрупу, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>ацил)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіламіногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілоксикарбоніламіногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіламінокарбоніламіногрупу, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл)амінокарбоніламіногрупу або C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкіленімінокарбоніламіногрупу, де присутні в зазначених вище алкільних або циклоалкільних залишках метильні або метиленові групи незалежно один від одного можуть бути заміщені замісником, вибраним із групи, яка включає морфолініл, тіоморфолініл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, диметиламінокарбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілоксикарбоніл, карбоксигрупу, метил, гідроксигрупу, метоксигрупу і аміногрупу, а зазначені вище фенільні або гетероарильні залишки необов'язково можуть бути заміщені одним-трьома однаковими або різними замісниками, вибраними із групи, яка включає атоми фтору, хлору, броду та йоду, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл, трифторметил, аміногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіламіногрупу, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл)аміногрупу, гідроксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілоксигрупу, моно-, ди- і трифторметоксигрупу, карбоксигрупу та C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілоксикарбоніл,

за умови, що з обсягу винаходу виключений варіант, у якому два гетероатоми із групи, яка включає кисень і азот, відділені один від одного точно однією, необов'язково заміщеною -CH<sub>2</sub>-групою, і/або варіант, у якому два атоми утворюють -O-O- або -S-O-зв'язок,

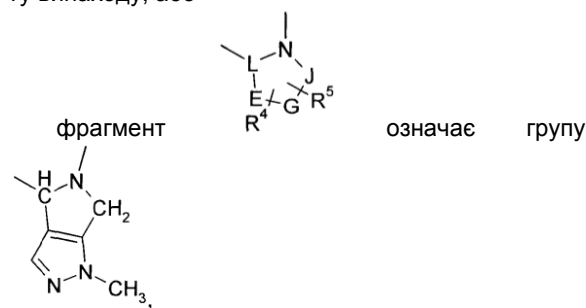
R<sup>5</sup> означає атом водню, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>алкініл або феніл-C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>алкіл, де алкільна група може бути заміщена гідроксигрупою, метоксигрупою, гідроксикарбонілом або C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкоксикарбонілом, або, коли R<sup>5</sup> зв'язаний із замісником E або G, може також означати гідроксид- або метоксигрупу або

R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup>, коли вони приєднані до одного й того ж атома вуглецю, можуть утворювати разом з ним -C=O- або -CF<sub>2</sub>-групу або

R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup>, коли вони приєднані до одного й того ж атома вуглецю або до двох сусідніх атомів вуглецю, можуть утворювати разом з таким атомом вуглецю або з такими атомами вуглецю 3-7-членний карбоцикл або мононенасичений 5-7-членний карбоцикл, при цьому один із членів вуглецевого ланцюга такого циклу може бути замінений на атом кисню або сірки або на -NH-групу, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл)-, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілкарбоніл)-, карбоніл, сульфініл або сульфоніл і/або два безпосередньо суміжних члени вуглецевого ланцюга цих C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>карбоциклів спільно можуть бути замінені на -C(O)NH-групу, -C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл)-, -S(O)<sub>2</sub>NH-групу або -S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл)- і/або чотири безпосередньо суміжних члени вуглецевого ланцюга цих C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>карбоциклів спільно можуть бути замінені на -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-групу і/або 1-3 атоми вуглецю кожного із цих 3-7-членних циклів незалежно один від одного необов'язково можуть бути заміщені одним або двома атомами фтору або однією або двома C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкільними групами або гідроксигрупою, формілоксигрупою, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілоксигрупою, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілкарбонілоксигрупою, аміногрупою, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіламіногрупою, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл)аміногрупою, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкіленіміногрупою, C<sub>1</sub>-

C<sub>5</sub>алкілкарбоніламіногрупою, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілкарбоніламіногрупою, нітрилом, карбоксид-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілоксикарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілом, карбоксигрупою, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілоксикарбонілом, амінокарбонілом, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіламінокарбонілом, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл)амінокарбонілом або C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкіленімінокарбонілом,

за умови, що подібний, утворений спільно залишками R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> цикл, у якому два атоми азоту або атом азоту й атом кисню в кільці відділений один від одного точно однією, необов'язково заміщеною -CH<sub>2</sub>-групою і/або два атоми в кільці утворюють -O-O- або -S-O-зв'язок, виключений з обсягу винаходу, або



R<sup>13</sup> означає атом водню або C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл і

M означає необов'язково заміщене замісниками R<sup>2</sup> і R<sup>6</sup> фенільне, тієнільне або піридинільне кільце, де

R<sup>2</sup> являє собою атом фтору, хлору, броду або йоду, метил, етил, вініл, метоксигрупу, етиніл, ціаногрупу або -C(O)NH<sub>2</sub>-групу, а

R<sup>6</sup> являє собою атом водню, фтору, хлору, броду або йоду, гідроксигрупу, метоксигрупу, трифторметоксигрупу, необов'язково заміщений атомами фтору C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл, ціаногрупу, аміногрупу або NH<sub>2</sub>C(O)-групу, при цьому під згаданим вище у визначеннях замісників виразом "гетероарильна група" або "гетероарил" мається на увазі, якщо не зазначено інше, моноциклічна 5- або 6-членна гетероарильна група, яка, якщо вона є 6-членною, містить один, два або три атоми азоту, а якщо є 5-членною, або містить необов'язково заміщену C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкілом іміногрупу, атом кисню або сірки, або містить необов'язково заміщену C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкілом іміногрупу або атом кисню або сірки й додатково один або два атоми азоту, або містить необов'язково заміщену C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкілом іміногрупу та три атоми азоту й з якою, крім того, через два суміжних атоми вуглецю може бути сконденсоване необов'язково заміщене атомом фтору, хлору або броду, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкілом, гідроксигрупою, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкілоксигрупою, аміногрупою, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіламіногрупою, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл)аміногрупою або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкіленіміногрупою фенільне кільце і яка далі приєднана через атом азоту або через атом вуглецю гетероциклічної частини або сконденсованого фенільного кільця, під згаданим вище у визначеннях замісників виразом "атом галогену" мається на увазі, якщо не зазначено інше, атом із групи, яка включає фтор, хлор, бром і йод, згадані вище у визначеннях замісників алкільні, алкенільні, алкінільні й алкілоксигрупи, які містять більше двох атомів вуглецю, можуть, якщо не за-

значено інше, мати прямий або розгалужений ланцюг, а алкільні групи в зазначених вище діалкілованих залишках, наприклад, діалкіламіногрупах, можуть бути ідентичними або різними й атоми водню згаданих вище у визначенні замісників метильних або етильних груп можуть бути, якщо не зазначено інше, повністю або частково замінені на атоми фтору,

їх таутомери, їх енантіомери, їх діастереомери, їх суміші і їх солі.

Як приклад моноциклічних гетероарильних груп можна назвати піридил, N-оксипіридил, піразоліл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, [1,2,3]триазиніл, [1,3,5]триазиніл, [1,2,4]триазиніл, піроліл, імідазоліл, [1,2,4]триазоліл, [1,2,3]триазоліл, тетразоліл, фураніл, ізоксазоліл, оксазоліл, [1,2,3]оксадіазоліл, [1,2,4]оксадіазоліл, фуразаніл, тієніл, тіазоліл, ізотіазоліл, [1,2,3]тіадіазоліл, [1,2,4]тіадіазоліл або [1,2,5]тіадіазоліл.

Як приклад біциклічних гетероарильних груп можна назвати бензоімідазоліл, бензофураніл, бензо[с]фураніл, бензотіофеніл, бензо[с]тіофеніл, бензотіазоліл, бензо[с]ізотіазоліл, бензо[d]ізотіазоліл, бензооксазоліл, бензо[с]ізоксазоліл, бензо[d]ізоксазоліл, бензо[1,2,5]оксадіазоліл, бензо[1,2,5]тіадіазоліл, бензо[1,2,3]тіадіазоліл, бензо[d][1,2,3]триазиніл, бензо[1,2,4]триазиніл, бензотриазоліл, цінноліл, хіноліл, N-оксихіноліл, ізохіноліл, хіназолініл, N-оксихіназолініл, хіноксалініл, фталазиніл, індоліл, ізоіндоліл або 1-окса-2,3-діазаінденіл.

Як приклад згаданих вище у визначенні замісників C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкільних груп можна назвати метил, етил, 1-пропіл, 2-пропіл, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, неопентил, 3-метил-2-бутил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 3-метил-3-пентил, 2-метил-3-пентил, 2,2-диметил-3-бутил або 2,3-диметил-2-бутил.

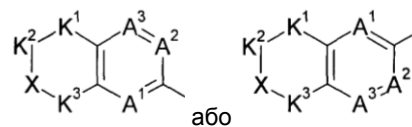
Як приклад згаданих вище у визначенні замісників C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілоксигруп можна назвати метилокси-, етилокси-, 1-пропілокси-, 2-пропілокси-, н-бутилокси-, втор-бутилокси-, трет-бутилокси-, 1-пентилокси-, 2-пентилокси-, 3-пентилокси- або неопентилоксигрупу.

Як приклад згаданих вище у визначенні замісників C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>алкенільних груп можна назвати етеніл, 1-пропен-1-іл, 2-пропен-1-іл, 1-бутен-1-іл, 2-бутен-1-іл, 3-бутен-1-іл, 1-пентен-1-іл, 2-пентен-1-іл, 3-пентен-1-іл, 4-пентен-1-іл, 1-гексен-1-іл, 2-гексен-1-іл, 3-гексен-1-іл, 4-гексен-1-іл, 5-гексен-1-іл, бут-1-ен-2-іл, бут-2-ен-2-іл, бут-1-ен-3-іл, 2-метилпроп-2-ен-1-іл, пент-1-ен-2-іл, пент-2-ен-2-іл, пент-3-ен-2-іл, пент-4-ен-2-іл, пент-1-ен-3-іл, пент-2-ен-3-іл, 2-метилбут-1-ен-1-іл, 2-метилбут-2-ен-1-іл, 2-метилбут-3-ен-1-іл або 2-етилпроп-2-ен-1-іл.

Як приклад згаданих вище у визначенні замісників C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>алкінільних груп можна назвати етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 1-бутин-1-іл, 1-бутин-3-іл, 2-бутин-1-іл, 3-бутин-1-іл, 1-пентин-1-іл, 1-пентин-3-іл, 1-пентин-4-іл, 2-пентин-1-іл, 2-пентин-3-іл, 3-пентин-1-іл, 4-пентин-1-іл, 2-метил-1-бутин-4-іл, 3-метил-1-бутин-1-іл або 3-метил-1-бутин-3-іл.

У 2-му варіанті здійснення даного винаходу в ньому пропонуються сполуки загальної формули (I), у яких E, G, J, L, M, R<sup>3</sup>-R<sup>5</sup> і R<sup>13</sup> мають зазначені в описі 1-го варіанта значення, а

D означає заміщену біциклічну систему формули



де K<sup>1</sup> означає -CH<sub>2</sub>-, -CHR<sup>7a</sup>-, -CR<sup>7b</sup>R<sup>7c</sup>- або -C(O)-групу, де

R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>7c</sup> незалежно один від одного означають атом фтору, гідроксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілоксигрупу або C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл, при цьому обидва залишки R<sup>7b</sup>, R<sup>7c</sup> не можуть бути одночасно приєднані через гетероатом до кільцевого атома вуглецю, за винятком випадку, коли -C(R<sup>7b</sup>R<sup>7c</sup>)- відповідає -CF<sub>2</sub>-групі, або

два залишки R<sup>7b</sup>, R<sup>7c</sup> разом з кільцевим атомом вуглецю можуть утворювати 3-членний карбоцикл,

K<sup>2</sup> і K<sup>3</sup> незалежно один від одного означають -CH<sub>2</sub>-, -CHR<sup>8a</sup>-, -CR<sup>8b</sup>R<sup>8c</sup>- або -C(O)-групу, де

R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup>, R<sup>8c</sup> незалежно один від одного означають C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл і/або

два залишки R<sup>8b</sup>, R<sup>8c</sup> разом з кільцевим атомом вуглецю можуть утворювати 3-членний насичений карбоцикл,

при цьому в цілому можуть бути присутні максимум чотири залишки, вибрані з R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>7c</sup>, R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup> і R<sup>8c</sup>,

X означає атом кисню або сірки, сульфенову групу, сульфонову групу, -CF<sub>2</sub>-групу або NR<sup>1</sup>-групу, у якій

R<sup>1</sup> являє собою атом водню, гідроксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкілоксигрупу, аміногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіламіногрупу, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл)аміногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>алкеніл-CH<sub>2</sub>-групу, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>алкініл-CH<sub>2</sub>-групу або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкіл,

A<sup>1</sup> означає N або CR<sup>10</sup>,

A<sup>2</sup> означає N або CR<sup>11</sup> і

A<sup>3</sup> означає N або CR<sup>12</sup>, де

R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> і R<sup>12</sup> незалежно один від одного означають атом водню, фтору, хлору, бромово або йоду, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл, CF<sub>3</sub>-групу, ціаногрупу, карбоксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілоксикарбоніл, гідроксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкілоксигрупу, CF<sub>3</sub>O-групу, CHF<sub>2</sub>O-групу, CH<sub>2</sub>FO-групу, аміногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіламіногрупу, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл)аміногрупу або C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкіленіміногрупу.

В 3-му варіанті здійснення даного винаходу в ньому пропонуються сполуки відповідно до варіанта 1 або 2, у яких E, G, J, L, M, R<sup>3</sup>-R<sup>5</sup>, R<sup>13</sup>, D, K<sup>1</sup>, K<sup>2</sup> і K<sup>3</sup> мають зазначені в описі першого або другого варіанта значення, а

X означає NR<sup>1</sup>-групу, у якій

R<sup>1</sup> являє собою атом водню, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл, аліл або циклопропіл,

A<sup>1</sup> означає CR<sup>10</sup>,

A<sup>2</sup> означає CR<sup>11</sup> і

A<sup>3</sup> означає N або CR<sup>12</sup>, де



$R^{10}$ ,  $R^{11}$  і  $R^{12}$  незалежно один від одного означають атом водню, фтору або хлору, метил,  $CF_3$ -групу, ціаногрупу, карбоксигрупу,  $C_1$ - $C_5$ алкілоксикарбоніл, гідроксигрупу, метоксигрупу,  $CF_3O$ -групу,  $CHF_2O$ -групу або  $CH_2FO$ -групу.

В 4-му варіанті здійснення даного винаходу в ньому пропонуються сполуки загальної формули (I), у яких D, E, G, J, L, M,  $R^3$  і  $R^{13}$  мають зазначені в описі 1, 2 або 3 варіанта значення, а

$R^4$  означає атом водню або лінійну або розгалужену  $C_1$ - $C_6$ алкілну групу, атоми водню метиленових і/або метильних фрагментів якої необов'язково можуть бути повністю або частково замінені на атоми фтору і/або атоми водню метиленових і/або метильних фрагментів якої незалежно один від одного необов'язково можуть бути замінені замісником, вибраним з гідроксигрупи,  $C_1$ - $C_5$ алкілоксигрупи, карбоксигрупи,  $C_1$ - $C_5$ алкілоксикарбонілу, амінокарбонілу,  $C_1$ - $C_5$ алкіламінокарбонілу, ді- $(C_1$ - $C_5$ алкіл)амінокарбонілу,  $C_4$ - $C_7$ циклоалкіленімінокарбонілу, аміногрупи,  $C_1$ - $C_5$ алкіламіногрупи, ді- $(C_1$ - $C_5$ алкіл)аміногрупи,  $C_1$ - $C_5$ алкілкарбоніламіногрупи,  $C_1$ - $C_5$ алкілсульфоніламіногрупи, N- $(C_1$ - $C_5$ алкілсульфоніл)- $C_1$ - $C_5$ алкіламіногрупи та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілкарбоніламіногрупи, або означає нітрил, карбоксигрупу, амінокарбоніл,  $C_1$ - $C_5$ алкіламінокарбоніл,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкіламінокарбоніл, ді- $(C_1$ - $C_5$ алкіл)амінокарбоніл,  $C_1$ - $C_5$ алкілоксикарбоніл або  $C_4$ - $C_7$ циклоалкіленімінокарбоніл, у якому метиленова група необов'язково може бути замінена на атом кисню, атом сірки або заміщений  $C_0$ - $C_3$ алкілом атом азоту, а також, коли -L-E-G-J- означає -C-C-C-C-групу,  $R^4$  при заміснику E або G може також означати атом фтору, гідроксигрупу, метоксигрупу,  $C_3$ - $C_5$ алкіленілоксигрупу,  $C_3$ - $C_5$ алкінілоксигрупу,  $C_2$ - $C_5$ алкілоксигрупу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілоксигрупу,  $C_1$ - $C_5$ алкіламінокарбонілоксигрупу, ді- $(C_1$ - $C_5$ алкіл)амінокарбонілоксигрупу,  $C_4$ - $C_7$ циклоалкіленімінокарбонілоксигрупу, феніл- $C_0$ - $C_2$ алкілоксигрупу, яка може бути заміщена у фенільному кільці 1-2 атомами фтору або метоксигрупами, аміногрупу,  $C_1$ - $C_5$ алкіламіногрупу, ді- $(C_1$ - $C_5$ алкіл)аміногрупу,  $C_4$ - $C_7$ циклоалкіленіміногрупу,  $C_1$ - $C_3$ ациламіногрупу,  $(C_1$ - $C_3$ ацил)  $C_1$ - $C_3$ алкіламіногрупу,  $C_1$ - $C_5$ алкілоксикарбоніламіногрупу,  $C_1$ - $C_5$ алкіламінокарбоніламіногрупу, ді- $(C_1$ - $C_5$ алкіл)амінокарбоніламіногрупу або  $C_4$ - $C_7$ циклоалкіленімінокарбоніламіногрупу, де присутні в зазначених вище алкільних або циклоалкільних залишках метильні або метиленові групи незалежно один від одного можуть бути замінені замісником, вибраним із групи, яка включає диметиламінокарбоніл,  $C_1$ - $C_5$ алкілоксикарбоніл, карбоксигрупу, метил, гідроксигрупу, метоксигрупу та аміногрупу,

за умови, що з обсягу винаходу виключений варіант, у якому два гетероатоми із групи, яка включає кисень і азот, відділені один від одного точно однією, необов'язково заміщеною  $-CH_2-$

групою, і/або варіант, у якому два атоми утворюють -O-O- або -S-O-зв'язок, і

$R^5$  означає атом водню,  $C_1$ - $C_5$ алкіл, аліл, пропаргіл або бензил або, коли  $R^5$  зв'язаний із замісником E або G, може також означати гідрокси- або метоксигрупу або

$R^4$  і  $R^5$ , коли вони приєднані до одного й того ж атома вуглецю, можуть утворювати разом з ним -C=O-групу або - $CF_2$ -групу або

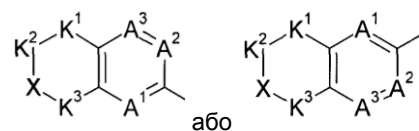
$R^4$  і  $R^5$ , коли вони приєднані до одного й того ж атома вуглецю або до двох суміжних атомів вуглецю, можуть утворювати разом з таким атомом вуглецю або з такими атомами вуглецю 3-7-членний карбоцикл, при цьому один зі членів вуглецевого ланцюга такого циклу може бути замінений на атом кисню або сірки, -NH-групу, -N( $C_1$ - $C_5$ алкіл)-, -N( $C_1$ - $C_4$ алкілкарбоніл)-, карбоніл, сульфініл або сульфоніл і/або два безпосередньо суміжних члени вуглецевого ланцюга цих  $C_4$ - $C_7$ карбоциклів спільно можуть бути замінені на -C(O)NH-групу, -C(O)N( $C_1$ - $C_5$ алкіл)-, -S(O) $_2$ NH-групу або -S(O) $_2$ N( $C_1$ - $C_5$ алкіл)- і/або чотири безпосередньо суміжних члени вуглецевого ланцюга цих  $C_5$ - $C_7$ карбоциклів спільно можуть бути замінені на -O- $CH_2$ - $CH_2$ O-групу,

за умови, що подібний, утворений спільно залишками  $R^4$  і  $R^5$  цикл, у якому два атоми азоту або атом азоту та атом кисню в кільці відділений один від одного точно однією, необов'язково заміщеною  $-CH_2$ -групою і/або два атоми в кільці утворюють -O-O- або -S-O-зв'язок, виключений з обсягу винаходу.

В 5-му варіанті здійснення даного винаходу в ньому пропонуються сполуки відповідно до варіанта 1, 2, 3 або 4, у яких D, M,  $R^3$  і  $R^{13}$  мають зазначені в описі 1-го, 2-го, 3-го або 4-го варіанта значення, а -L-E-G-J- означає -C-C-C-C-групу, яка може бути заміщена замісниками  $R^4$  і  $R^5$ , які мають зазначені вище в описі 1-го, 2-го, 3-го або 4-го варіанта значення.

В 6-му варіанті здійснення даного винаходу в ньому пропонуються сполуки відповідно до варіанта 1, 2, 3, 4 або 5, у яких

D означає заміщену біциклічну систему загальної формули



де  $K^1$  означає  $-CH_2-$ ,  $-CHR^{7a}$ ,  $-CR^{7b}R^{7c}$  або -C(O)-групу, де

$R^{7a}$  означає  $C_1$ - $C_2$ алкіл, а

$R^{7b}$ ,  $R^{7c}$  незалежно один від одного означають гідроксигрупу, метоксигрупу або  $C_1$ - $C_3$ алкіл, при цьому обидва залишки  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$  не можуть бути одночасно приєднані до кільцевого атома вуглецю через атом кисню, або

два залишки  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$  разом з кільцевим атомом вуглецю можуть утворювати 3-членний карбоцикл,

$K^2$  і  $K^3$  незалежно один від одного означають  $-CH_2-$ ,  $-CHR^{8a}$  або  $-CR^{8b}R^{8c}$ -групу, де

$R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^{8c}$  незалежно один від одного означають  $C_1$ - $C_3$ алкіл і/або

два залишки  $R^{8b}$ ,  $R^{8c}$  разом з кільцевим атомом вуглецю можуть утворювати 3-членний насичений карбоцикл,

за умови, що в цілому можуть бути присутні максимум чотири залишки, вибрані з  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$  і  $R^{8c}$ ,

X означає  $NR^1$ -групу, у якій

$R^1$  являє собою атом водню,  $C_1$ - $C_3$ алкіл, аліл або циклопропіл,

$A^1$  означає  $CR^{10}$ ,

$A^2$  означає  $CR^{11}$  і

$A^3$  означає  $CR^{12}$ , де

$R^{10}$ ,  $R^{11}$  і  $R^{12}$  незалежно один від одного означають атом водню, фтору або хлору, метил,  $CF_3$ -групу, гідроксигрупу, метоксигрупу,  $CF_3O$ -групу,  $CHF_2O$ -групу або  $CH_2FO$ -групу,

-L-E-G-J- означає -C-C-C-C-групу, яка може бути заміщена замісниками  $R^4$  і  $R^5$ ,

$R^3$  означає атом водню,

$R^4$  означає атом водню або лінійну або розгалужену  $C_1$ - $C_3$ алкільну групу, атоми водню метиленових і/або метильних фрагментів якої незалежно один від одного необов'язково можуть бути заміщені замісником, вибраним з гідроксигрупи,  $C_1$ - $C_5$ алкілоксигрупи, карбоксигрупи й  $C_1$ - $C_5$ алкілоксикарбонілу, а також, коли  $R^4$  приєднаний до замісника E або G, може також означати атом фтору, гідроксигрупу, метоксигрупу,  $C_3$ - $C_5$ алкенілоксигрупу,  $C_2$ - $C_5$ алкілоксигрупу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілоксигрупу,  $C_1$ - $C_5$ алкіламінокарбонілоксигрупу, ді-( $C_1$ - $C_5$ алкіл)амінокарбонілоксигрупу або  $C_4$ - $C_7$ циклоалкіленімінокарбонілоксигрупу,

за умови, що з обсягу винаходу виключений варіант, у якому два гетероатоми із групи, яка включає кисень і азот, відділені один від одного точно однією, необов'язково заміщеною - $CH_2$ -групою,

$R^5$  являє собою атом водню,  $C_1$ - $C_5$ алкіл, аліл або бензил, а також, коли  $R^5$  зв'язаний із замісником E або G, може також означати гідрокси- або метоксигрупу або

$R^4$  і  $R^5$ , коли вони приєднані до одного й того ж атома вуглецю, можуть разом з ним утворювати -C=O-групу або - $CF_2$ -групу або

$R^4$  і  $R^5$ , коли вони приєднані до одного й того ж атома вуглецю або до двох суміжних атомів вуглецю, можуть разом з таким атомом вуглецю або з такими атомами вуглецю утворювати 3-6-членний карбоцикл, при цьому чотири безпосередньо суміжних члени вуглецевого ланцюга цих  $C_5$ - $C_6$ карбоциклів спільно можуть бути замінені на -O- $CH_2$ - $CH_2$ O-групу,

$R^{13}$  означає атом водню,

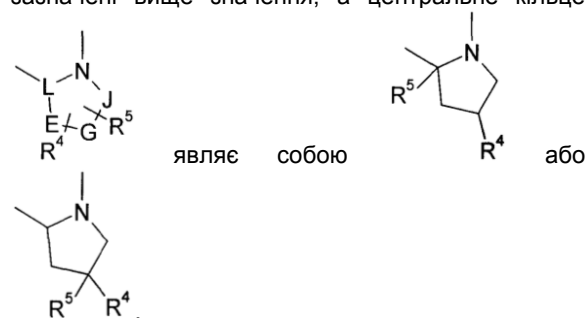
M означає заміщене замісником  $R^2$  у положенні 4 фенільне кільце або заміщене замісником  $R^2$  у положенні 5 піридинне кільце, де

$R^2$  означає атом фтору, хлору або бром, метоксигрупу або етиніл, а

$R^6$  означає атом водню або фтору.

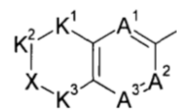
В 7-му варіанті здійснення даного винаходу в ньому пропонуються сполуки відповідно до варіан-

та 1, 2, 3, 4, 5 або 6, у яких D,  $R^3$ ,  $R^{13}$  і M мають зазначені вище значення, а центральне кільце



В 8-му варіанті здійснення даного винаходу в ньому пропонуються сполуки відповідно до варіанта 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7, у яких

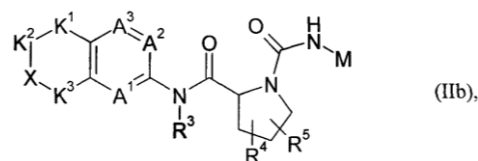
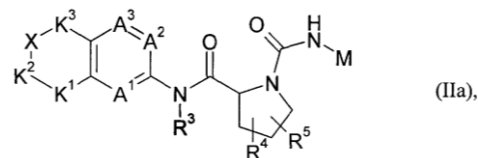
D означає заміщену біциклічну систему загальної формули



У 9-му варіанті здійснення даного винаходу в ньому пропонуються сполуки відповідно до варіанта 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8, які відносно членів ланцюга G і L 5-членного центрального кільця мають R-конфігурацію.

Відповідно до винаходу сполуки загальної формули (I) одержують відомими способами, наприклад, наступними способами.

(a) Сполуку загальної формули (IIa) або (IIb)



у якій  $A^1$ - $A^3$ ,  $K^1$ - $K^3$ , M і  $R^1$ - $R^6$  мають зазначені в описі 1-го варіанта здійснення винаходу значення й присутні в якій аміногрупи, гідроксигрупи, карбоксигрупи або тіольні групи при необхідності можна захищати звичайними захисними групами, такими, наприклад, як описані у T.W. Greene, P.G.M. Wuts в "Protective Groups in Organic Synthesis", які на завершення хімічних перетворень можна знову відщеплювати відомими з літератури методами, одержують описаними в прикладах здійснення винаходу способами або можна одержувати, наприклад, відповідно до однієї з наведених нижче реакційних схем 1 та 2 або аналогічно методам синтезу, описаним в WO 2004/87695, WO 2004/87646 або WO 2003/45912.

Схема 1

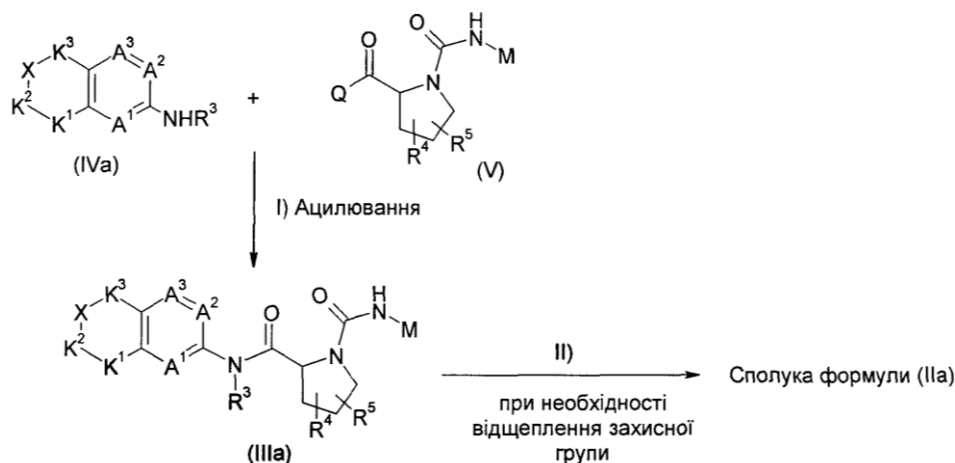
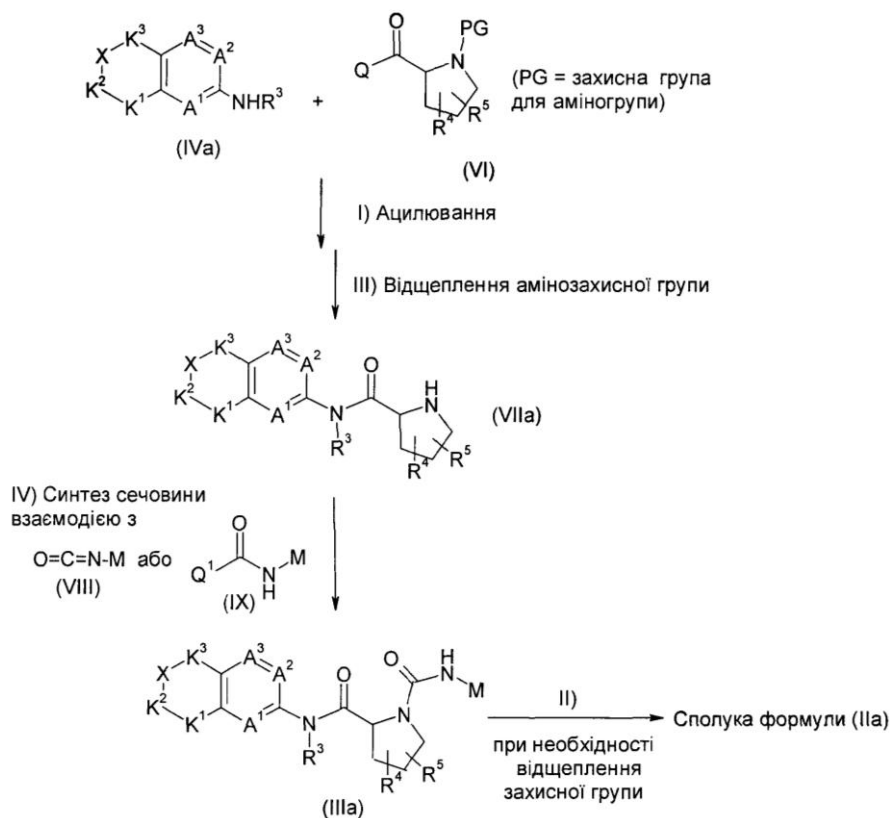


Схема 2



На наведених вище схемах  $Q/Q^1$  означає захисну групу або групу, яка переводиться *in situ* у захисну групу, таку, наприклад, як атом галогену, гідроксигрупу,  $C_1$ - $C_4$ алкілоксигрупу, алкіл оксикарбонілоксигрупу, 4-нітрофенілоксигрупу, трихлорметил або ацилоксигрупу, а  $PG$  являє собою відому з літератури захисну групу для функціональної аміногрупи, таку, наприклад, як трет-бутоксикарбонільна, бензилоксикарбонільна або трифторацетильна група.

Представлені на схемах 1 та 2 реакційні стадії I)-IV) можна проводити відповідно до описаних в

прикладних методів або відповідно до відомих з літератури умов, наприклад, наступним шляхом.

Стадія I): Ацилювання аміну  $(IVa)$  взаємодією із при необхідності активованою карбоною кислотою  $(V)$  або  $(VI)$

Подібне ацилювання доцільно проводити взаємодією з відповідним галогенідом або ангідридом у розчиннику, такому як метиленхлорид, хлороформ, чотирихлористий вуглець, діетиловий ефір, тетрагідрофуран, діоксан, бензол, толуол, ацетонітрил, диметилформамід, диметилсульфоксид, розчин їдкого натру або сульфолан, необов'язково в присутності неорганічної або органічної основи,

при температурі в межах від -20 до 200°C, краще, однак, від -10 до 100°C.

Однак зазначене ацилювання можна проводити й взаємодією з вільною кислотою, необов'язково в присутності активатора кислоти або зневоднюючого засобу, наприклад, у присутності етил-1-етокси-1,2-дигідроінолін-1-карбоксилату, ізобутилового ефіру хлормурашиної кислоти, тіонілхлориду, триметилхлорсилану, хлористого водню, сірчаної кислоти, метансульфонової кислоти, паратолуолсульфонової кислоти, трихлориду фосфору, пентаоксиду фосфору, пропанфосфонового циклоангідриду, N,N'-дициклогексилкарбодііміду, N,N'-

дициклогексилкарбодііміду/камфорсульфонової кислоти, N,N'-дициклогексилкарбодііміду/N-гідроксисукциніміду, 1-гідроксибензотриазолу, N,N'-карбонілдіімідазолу, тетрафторборату O-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію/N-метилморфоліну, тетрафторборату O-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію/N-етилдіізопропіламіну, гексафторфосфату O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію/N-метилморфоліну, гексафторфосфату O-пентафторфеніл-N,N,N',N'-тетраметилуронію/триетиламіну, N,N'-тіонілдіімідазолу або трифенілфосфіну/чотирихлористого вуглецю, при необхідності з додаванням допоміжної основи, такої як розчин їдкого натру, карбонат або гідрокарбонат цезію, калію або натрію, або амінової основи, такої як піридин, триетиламін, N-метилморфолін або діізопропілетиламін, при температурі в межах від -20 до 200°C, краще, однак, від -10 до 160°C.

Ацилювання можна також проводити взаємодією з ефіром карбонової кислоти (V) або (VI) і з аміном (IV) шляхом активування триметилалюмінієм.

Інші методи амідного сполучення описані, наприклад, у P.D. Bailey, I.D. Collier, K.M. Morgan в "Comprehensive Functional Group Interconversions", вид-во Pergamon, 1995, т. 5, сс. 257 і далі, або ж в Houben-Weyl Ergänzungsband 22, вид-во Thieme Verlag, 2003, і цитованій у цих публікаціях літературі.

Стадія II), відповідно III): Відщеплення захисної групи

Захисну групу, яка використовувалася на час протікання реакції, надалі при необхідності відщеплюють, наприклад, гідролітичним шляхом у водному розчиннику, наприклад, у воді, ізопропанолі/воді, тетрагідрофурані/воді або діоксані/воді, у присутності кислоти, такої як трифтороцтова кислота, соляна кислота або сірчана кислота, або в присутності основи лужного металу, такої як гідроксид літію, гідроксид натрію або гідроксид калію, або шляхом відщеплення простого ефіру, наприклад, в присутності йодтриметилсилану, при температурі в межах від 0 до 100°C, краще при температурі в межах від 10 до 50°C.

Однак бензильну, метоксибензильну або бензилоксикарбонільну групу відщеплюють, наприклад, шляхом гідрогенолізу, зокрема з використанням водню в присутності каталізатора, такого як паладій на вугіллі, у придатному для цієї мети

розчиннику, такому як тетрагідрофуран, метанол, етанол, етилацетат, диметилформамід, диметилформамід/ацетон або льодяна оцтова кислота, необов'язково з додаванням кислоти, такої як соляна кислота, при температурі в межах від 0 до 50°C, краще, однак, при кімнатній температурі, і при тиску водню в інтервалі від 1 до 7 бар, але краще в інтервалі від 1 до 5 бар.

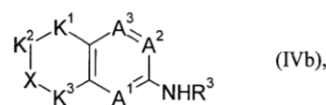
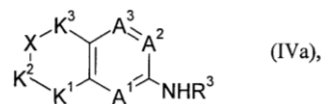
Захисну групу можна також відщеплювати методами, описаними у T.W. Greene, P.G.M. Wuts в "Protective Groups in Organic Synthesis", 1991 і 1999.

Стадія IV): Синтез сечовини

Взаємодію похідної (VIIa) з ізоціанатом (VIII) або із при необхідності активованою карбаміновою кислотою (IX), наприклад, з ефіром 4-нітрофенілкарбамінової кислоти, проводять у розчиннику, такому, наприклад, як вода, метиленхлорид, хлороформ, чотирихлористий вуглець, діетиловий ефір, тетрагідрофуран, діоксан, бензол, толуол, ацетонітрил, диметилформамід, диметилсульфоксид або сульфолан, або в суміші зазначених розчинників, необов'язково з додаванням допоміжної основи, такої як розчин їдкого натру, карбонат або гідрокарбонат цезію, калію або натрію, або амінової основи, такої як піридин, триетиламін, N-метилморфолін або діізопропілетиламін, при температурі в межах від -20 до 200°C, краще, однак, від -10 до 160°C.

Сполуки загальної формули (IIb) можна синтезувати аналогічно проілюстрованим на схемах методам виходячи зі структурного фрагмента (IVb).

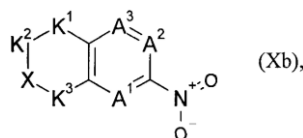
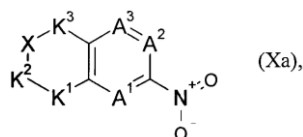
(б) Структурні фрагменти загальних формул (IVa) і (IVb)



у яких A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, K<sup>1</sup>, K<sup>2</sup>, K<sup>3</sup>, X і R<sup>3</sup> мають зазначені в описі 1-го варіанта здійснення винаходу значення й присутні в яких аміногрупи, гідроксигрупи, карбоксигрупи або тіольні групи при необхідності можна захищати звичайними захисними групами, такими, наприклад, як описані у T.W. Greene, P.G.M. Wuts в "Protective Groups in Organic Synthesis", вид-во Wiley, 1991 і 1999, які в ході виконання послідовності реакцій з синтезу сполук формули (I) можна знову відщеплювати відомими з літератури методами, відомі з літератури або ж можуть бути синтезовані методами, описаними в прикладах здійснення винаходу, або, наприклад, відомими з літератури методами або за аналогією з відомими з літератури методами, такими, наприклад, як описані в WO 2006/108709, в S. Durand-Henchoz і ін., Bull. Soc. Chim. France, 11, 1966, с. 3413, в J.P. Deer і ін., Synth. Commun., 32, 2002, с.

2555, в G.J. Quallich і ін., J. Org. Chem., 63, 1998, с. 4116, або в J.D. Harling і ін., Synth. Commun., 31, 2001, с. 787.

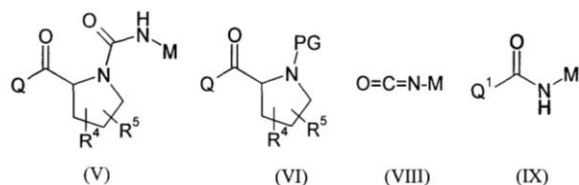
Так, наприклад, сполуки загальних формул (IVa) і (IVb), у яких R<sup>3</sup> означає атом водню, а A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, K<sup>1</sup>, K<sup>2</sup>, K<sup>3</sup> і X мають зазначені в описі 1-го варіанта здійснення винаходу значення, можна одержувати відновленням нітрогрупи в сполуках загальних формул (Xa) і (Xb)



у яких A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, K<sup>1</sup>, K<sup>2</sup>, K<sup>3</sup> і X мають зазначені в описі 1-го варіанта здійснення винаходу значення, описаним нижче методом.

Подібне відновлення нітрогрупи доцільно проводити в розчиннику або суміші розчинників, таких як вода, водний розчин хлориду амонію, соляна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, мурашина кислота, оцтова кислота, оцтовий ангідрид, наприклад, взаємодією з металами, такими як залізо, цинк, олово, або із сірковмісними сполуками, такими як сульфід амонію, сульфід натрію або дитіоніт натрію, або каталітичним гідруванням воднем, наприклад, під тиском від 0,5 до 100 бар, краще, однак, від 1 до 50 бар, гідразином як відновником, краще у присутності каталізатора, такого як нікель Ренея, паладій на вугіллі, оксид платини, платина на мінеральних волокнах або родій, або комплексними гідридами, такими як алюмогідрид літію, борогідрид натрію, ціанборогідрид натрію, діізобутилалюмогідрид, краще в розчиннику або суміші розчинників, таких як вода, метанол, етанол, ізопропанол, пентан, гексан, циклогексан, гептан, бензол, толуол, ксилол, етилацетат, метилпропіонат, гліколь, диметиловий ефір гліколю, диметиловий ефір діетиленгліколю, діоксан, тетрагідрофуран, N-метилпіролідіон або ж N-етилдіізопропіламін, N-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілморфолін, N-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілпіперидин, N-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілпіролідин, триетиламін, піридин, наприклад, при температурі в межах від -30 до 250°C, краще, однак, від 0 до 150°C.

(в) Структурні фрагменти загальних формул



у яких R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> і R<sup>2</sup> мають зазначені в описі 1-го варіанта здійснення винаходу значення, а Q/Q<sup>1</sup> означає, наприклад, гідроксигрупу, C-

C<sub>4</sub>алкілоксигрупу, атом галогену, алкілоксикарбонілоксигрупу або ацилоксигрупу й присутні в яких аміногрупи, гідроксигрупи, карбоксигрупи або тіольні групи при необхідності можна захищати звичайними захисними групами, такими, наприклад, як описані у T.W. Greene, P.G.M. Wuts в "Protective Groups in Organic Synthesis", вид-во Wiley, 1991 і 1999, які в ході виконання послідовності реакцій з синтезу сполук формули (I) можна знову відщеплювати відомими з літератури методами, відомі з літератури або ж можуть бути синтезовані методами, описаними в прикладах здійснення винаходу, або відомими з літератури методами або за аналогією з відомими з літератури методами, такими, наприклад, як описані в WO 2004/87646, WO 2003/45912, WO 06/32342 або US 2007/0015812.

При проведенні описаних вище реакцій присутні за певних умов реакційноздатні групи, такі як гідрокси-, карбокси-, аміно-, алкіламіно- або іміногрупи, можна захищати на час протікання реакції звичайними захисними групами, які можна знову відщеплювати після завершення реакції.

Як приклад захисної групи для гідроксигрупи можна назвати метоксигрупу, бензилоксигрупу, триметилсилільну групу, ацетильну групу, бензоїльну групу, трет-бутильну групу, тритильну групу, бензильну групу або тетрагідропіранільну групу.

Як приклад захисної групи для карбоксильної групи можна назвати триметилсилільну, метильну, етильну, трет-бутильну, бензильну або тетрагідропіранільну групу.

Як приклад захисної групи для аміно-, алкіламіно- або іміногрупи можна назвати ацетильну, трифторацетильну, бензоїльну, етоксикарбонільну, трет-бутоксикарбонільну, бензилоксикарбонільну, бензильну, метоксибензильну або 2,4-диметоксибензильну групу, а для аміногрупи - додатково фталільну групу.

Як приклад захисної групи для етинільної групи можна назвати триметилсилільну, дифенілметилсилільну, трет-бутилдиметилсилільну або 1-гідрокси-1-метилетильну групу.

Інші можливі захисні групи та методи їх відщеплення описані у T.W. Greene, P.G.M. Wuts в "Protective Groups in Organic Synthesis", вид-во Wiley, 1991 і 1999.

Захисну групу, яка використовувалася на час протікання реакції, надалі при необхідності можна відщеплювати, наприклад, гідролітичним шляхом у водному розчиннику, наприклад, у воді, ізопропанолі/воді, тетрагідрофурані/воді або діоксані/воді, у присутності кислоти, такої як трифтороцтова кислота, соляна кислота або сірчана кислота, або в присутності основи лужного металу, такої як гідроксид літію, гідроксид натрію або гідроксид калію, або шляхом відщеплення простого ефіру, наприклад, у присутності йодтриметилсилану, при температурі в межах від 0 до 100°C, краще при температурі в межах від 10 до 50°C.

Однак бензильну, метоксибензильну або бензилоксикарбонільну групу відщеплюють, наприклад, шляхом гідрогенолізу, зокрема з використанням водню в присутності каталізатора, такого як паладій на вугіллі, у придатному для цієї мети розчиннику, такому як метанол, етанол, етилаце-

тат, диметилформамід, диметилформамід/ацетон або льодяна оцтова кислота, необов'язково з додаванням кислоти, такої як соляна кислота, при температурі в межах від 0 до 50°C, краще, однак, при кімнатній температурі, і при тиску водню в інтервалі від 1 до 7 бар, краще, однак, від 1 до 5 бар.

Метоксibenзилну групу можна відщеплювати також у присутності окисника, такого як амонійнітрат церію(IV), у розчиннику, такому як метиленхлорид, ацетонітрил або ацетонітрил/вода, при температурі в межах від 0 до 50°C, краще, однак, при кімнатній температурі.

Метоксигрупу доцільно відщеплювати у присутності триброміду бору в розчиннику, такому як метиленхлорид, при температурі в межах від -35 до -25°C.

2,4-диметоксibenзилну групу бажано відщеплювати, однак, у трифтороцтовій кислоті в присутності анізolu.

трет-Бутильну або трет-бутилоксикарбонільну групу краще відщеплювати обробкою кислотою, такою як трифтороцтова кислота або соляна кислота, необов'язково з використанням розчинника, такого як метиленхлорид, діоксан або діетиловий ефір.

Фталільну групу краще відщеплювати у присутності гідразину або первинного аміну, такого як метиламін, етиламін або н-бутиламін, у розчиннику, такому як метанол, етанол, ізопропанол, толуол/вода або діоксан, при температурі в межах від 20 до 50°C.

Алілоксикарбонільну групу відщеплюють обробкою каталітичною кількістю тетракіс-(трифенілфосфін)паладію(0), краще в розчиннику, такому як тетрагідрофуран, і бажано в присутності надлишку основи, такої як морфолін або 1,3-димедон, при температурі в межах від 0 до 100°C, краще при кімнатній температурі, і в атмосфері інертного газу або обробкою каталітичною кількістю хлориду трис-(трифенілфосфін)родію(I) у розчиннику, такому як водний етанол, і необов'язково в присутності основи, такої як 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан, при температурі в межах від 20 до 70°C.

Крім цього одержані сполуки загальної формули (I) можна розділяти на їх енантіомери і/або діастереомери.

Так, наприклад, одержані сполуки загальної формули (I), які утворюються у вигляді рацематів, можна розділяти за відомими методиками (див. N.L. Allinger і E.L. Eliel, "Topics in Stereochemistry", т. 6, вид-во Wiley Interscience, 1971) на їх оптичні антиподи, а сполуки загальної формули (I) із принаймні 2 асиметричними атомами вуглецю можна на основі розходжень фізико-хімічних властивостей таких сполук розділяти за відомими методиками, наприклад, хроматографією і/або фракційною кристалізацією, на їх діастереомери, які при їх утворенні в рацемічній формі надалі можна розділяти, як зазначено вище, на енантіомери.

Розділення на енантіомери краще здійснювати шляхом розділення колонковою хроматографією на хіральних фазах або шляхом перекристалізації з оптично активного розчинника або взаємодією з

оптично активною речовиною, яка з рацемічною сполукою утворює солі або похідні, такі як складні ефіри або аміді, насамперед взаємодією з кислотами і їх активованими похідними або спиртами, і розділенням одержаної в результаті суміші діастереомерних солей або похідних, наприклад, на основі розходжень у їх розчинності, при цьому із чистих діастереомерних солей або похідних можна вивільняти вільні антиподи впливом придатного для цієї мети засобу. Як приклад найбільш часто використовуваних у вищевказаних цілях оптично активних кислот можна назвати D- і L-форми винної кислоти або дибензоілвинної кислоти, ди-отолілвинної кислоти, яблучної кислоти, мигдальної кислоти, камфорсульфонові кислоти, глутамінової кислоти, аспарагінової кислоти або хінної кислоти. Як приклад оптично активного спирту можна назвати (+)- або (-)-ментол, а як приклад оптично активного ацильного залишку в аміді можна назвати (+)- або (-)-ментилоксикарбонільний залишок.

Одержані сполуки формули (I) можна, крім того, переводити в їх солі, насамперед для фармацевтичного застосування - у їх фізіологічно сумісні солі, з неорганічними або органічними кислотами. Як приклад придатних для цієї мети кислот можна назвати соляну кислоту, бромистоводневу кислоту, сірчану кислоту, метансульфонову кислоту, фосфорну кислоту, фумарову кислоту, бурштинову кислоту, молочну кислоту, лимонну кислоту, винну кислоту або малеїнову кислоту.

Крім того, одержані таким шляхом нові сполуки формули (I), якщо вони містять карбоксигрупу, надалі при необхідності можна переводити в їх солі з неорганічними або органічними основами, насамперед для фармацевтичного застосування - у їх фізіологічно сумісні солі. Як приклад придатних для цієї мети основ можна назвати гідроксид натрію, гідроксид калію, циклогексиламін, етаноламін, діетаноламін і триетаноламін.

Сполуки загальної формули (I), а також їх таутомери, їх енантіомери, їх діастереомери і їх фізіологічно сумісні солі мають, як уже зазначалося на початку опису, цінні фармакологічні властивості, насамперед проявляють антитромботичну дію, яка заснована переважно на дії, яка впливає на тромбін або фактор Ха, наприклад, на дії, що інгібує тромбін або фактор Ха, на дії, що подовжує частковий активований тромбопластиновий час, та на інгібуючій дії на родинні серинпротеази, такі, наприклад, як урокіназа, фактор VIIa, фактор IX, фактор XI і фактор XII.

Інгібуючу дію представлених нижче в розділі "Експериментальна частина" сполук на фактор Ха досліджували за описаною нижче методикою.

#### Методика

Дослідження кінетики ферментів проводять із використанням хромогенного субстрату. Кількість паранітроаніліну (пНА), яка вивільняється з безбарвного хромогенного субстрату під дією людського фактора Ха, визначають фотометрично при 405 нм. Ця кількість пропорційна активності використовуваного ферменту. Інгібування ферментативної активності речовиною, яку тестують (у порівнянні з розчинником як контролем) визначають при різних

концентраціях речовини, яку тестують, та на основі одержаних даних розраховують значення  $IC_{50}$ , яке відповідає тій концентрації речовини, яку тестують, при якій вона інгібує активність фактора Ха на 50%.

#### Матеріали

трис-(Гідроксиметил)амінометановий буфер (100 ммоль) і хлорид натрію (150 ммоль), рН 8,0, плюс фракція V людського альбуміну в концентрації 1 мг/мл, без протеаз.

Фактор Ха (фірма Calbiochem): питома активність 217 МО/мг, кінцева концентрація 7 МО/мл у кожній реакційній суміші.

Субстрат S 2765 (фірма Chromogenix): кінцева концентрація 0,3 мМ/л (1 КМ) у кожній реакційній суміші.

Речовина, яку тестують: кінцева концентрація 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,003, 0,001 мкмоль/л.

#### Проведення експериментів

10 мкл вихідного розчину речовини, яку тестують, в 23,5-кратній концентрації, відповідно розчинник (контроль), 175 мкл трис/ЧСА-буферу та 25 мкл робочого розчину фактора Ха у концентрації 65,8 од./л інкубують протягом 10 хв при 37°C. Після додавання 25 мкл робочого розчину субстрату S 2765 (2,82 ммоль/л) зразок протягом 600 с аналізують при 37°C у фотометрі (SpectraMax 250) при 405 нм.

#### Аналіз і обробка результатів

1. Визначають максимальне збільшення ( $\Delta O_{405}/xv$ ) у 21 експериментальній точці.

2. Визначають інгібування в % у порівнянні з розчинником, який використовується як контроль.

3. Будують криву доза-ефект (графік залежності інгібування у % від концентрації речовини, яку тестують).

4. Визначають концентрацію  $IC_{50}$  шляхом інтеполяції значення по осі X (відповідає концентрації речовини, яку тестують) кривої доза-ефект при значенні по осі Y, що відповідає інгібуванню активності фактора Ха на 50%.

Значення  $IC_{50}$  у всіх сполук, які тестували в цьому досліді, склали менш ніж 100 мкмоль/л.

Пропоновані у винаході сполуки мають в цілому гарну переносимість.

Завдяки своїм фармакологічним властивостям пропоновані у винаході нові сполуки і їх фізіологічно сумісні солі придатні для профілактики та лікування тромботичних захворювань вен і артерій, наприклад, для профілактики та лікування тромбозів глибоких вен нижніх кінцівок, тромбофлебиту, для запобігання реоклюзії судин після накладання анастомозу або ангіопластики (черезшкірної катетерної коронарної пластики (ЧШ(К)А)), а також оклюзії при захворюваннях периферійних артерій, для профілактики та лікування емболії легеневої артерії, розповсюдженого внутрішньосудинного згортання крові та важкого сепсису, для запобігання та профілактики тромбозів глибоких вен у пацієнтів із загостренням хронічного обструктивного захворювання легень, для лікування виразкового коліту, для профілактики та лікування коронарних тромбозів, для профілактики апоплексичного удару та для запобігання оклюзії шунтів.

Пропоновані у винаході сполуки придатні також для антитромботичної підтримуючої терапії при тромболітичній терапії, наприклад, альтеплазою, ретеплазою, тенектеплазою, стафілокіназою або стрептокіназою, для запобігання тривалого рестенозу після ЧШ(К)А, для профілактики та лікування випадків ішемії в пацієнтів з усіма формами коронарної хвороби серця, для запобігання метастазування та росту пухлин і поширення запальних процесів, наприклад, при лікуванні пневмосклерозу, для профілактики та лікування ревматоїдного артриту, для попередження або запобігання фібринзалежного спайкоутворення і/або утворення рубцевої тканини, а також для стимуляції процесів загоєння ран.

Крім цього пропоновані у винаході сполуки можна також використовувати як антикоагулянти при приготуванні, зберіганні, фракціонуванні або застосуванні цільної крові або при інвазивних методах лікування для зниження ризику тромбозів, наприклад, для нанесення у вигляді покриття на протези, штучні клапани серця та катетери.

Завдяки своїм фармакологічним властивостям пропоновані у винаході нові сполуки і їх фізіологічно сумісні солі придатні, крім того, для лікування хвороби Альцгеймера та хвороби Паркінсона. Логічне обґрунтування цьому впливає, наприклад, з наступних фактів, які дозволяють зробити висновок про те, що інгібітори тромбіну, відповідно інгібітори фактора Ха завдяки своїй здатності пригнічувати утворення тромбіну, відповідно його активність, можуть являти собою цінні лікарські речовини, придатні для терапії хвороби Альцгеймера та хвороби Паркінсона. Результати клінічних та експериментальних досліджень дають всі підстави припускати, що нейротоксичні механізми, наприклад, запалення, що обумовлене активацією протеаз каскаду згортання крові, приймають участь у загибелі нейронів внаслідок травми головного мозку. Дані різних досліджень вказують на участь тромбіну в нейродегенеративних процесах, наприклад, внаслідок апоплексичного удару, повторного накладання анастомозу або травматичних ушкоджень головного мозку. Підвищену активність тромбіну можна було виявити, наприклад, навіть після закінчення декількох днів після ушкодження периферичних нервів. Крім цього було встановлено, що тромбін викликає ретракцію нейритів (аксонів), а також проліферацію нейрогліальних клітин і апоптоз у первинних культурах нейронів і нейробластів (оглядову інформацію див. Neurobiol. Aging 25(6), 2004, сс. 783-793). Крім того, результати різних досліджень *in vitro* на головному мозку пацієнтів, які страждають хворобою Альцгеймера, свідчать про те, що тромбін відіграє певну роль у патогенезі цієї хвороби (Neurosci. Lett. 146, 1992, сс. 152-154). У нейритних бляшках у головному мозку пацієнтів, які страждають хворобою Альцгеймера, вдалося виявити накопичення імунореактивного тромбіну. У дослідженнях *in vitro* було встановлено, що тромбін відіграє також певну роль у регуляції та стимуляції продукування білка-попередника амілоїду (APP-білка, від англ. "amyloid precursor protein"), а також у розщепленні APP-білка на фрагменти, які можна було виявити в

амілоїдних бляшок у головному мозку пацієнтів, які страждають хворобою Альцгеймера. Крім цього було встановлено, що індукована тромбіном активація мікроглії *in vivo* веде до дегенерації нігральних допамінергічних нейронів. Ці факти дозволяють зробити висновок про те, що активація мікроглії, викликана ендогенною(-ми) речовиною(-ми), наприклад, тромбіном, приймає участь у невропатологічному процесі загибелі допамінергічних нейронів, що зустрічається в пацієнтів, які страждають хворобою Паркінсона (J. Neurosci., 23, 2003, ss. 5877-5886).

Пропоновані у винаході нові сполуки і їх фізіологічно сумісні солі можна також використовувати для профілактики та лікування захворювань артеріальних судин у комбінації з діючими речовинами, які знижують рівень ліпідів, такими як інгібітори ГМГ-КоА-редуктази та вазодилататори, насамперед інгібітори АСЕ, антагоністи ангіотензину II, інгібітори реніну, антагоністи  $\beta$ -рецепторів, антагоністи  $\alpha$ -рецепторів, діуретики, блокатори Са-каналів або стимулятори розчинної гуанілатциклази.

Завдяки підвищеній антитромботичній дії пропоновані у винаході нові сполуки і їх фізіологічно сумісні солі придатні також для застосування в терапії в комбінації з іншими антикоагулянтами, такими, наприклад, як нефракціонований гепарин, низькомолекулярний гепарин, фондапаринукс або прямі інгібітори тромбіну, зокрема рекомбінантний гірудин або інгібітори тромбіну, які блокують його активний центр.

Пропоновані у винаході нові сполуки і їх фізіологічно сумісні солі можуть використовуватися в терапевтичних цілях у сполученні з ацетилсаліциловою кислотою, з інгібіторами агрегації тромбоцитів, такими як антагоністи фібриногенового рецептора (наприклад, абциксимаб, ептіфібатид, тирофібан, роксифібан), з фізіологічними активаторами та інгібіторами системи згортання крові і їх рекомбінантними аналогами (наприклад, протеїном С, TFPI, антитромбіном), з інгібіторами АДФ-індукованої агрегації (наприклад, клопідогрелем, прасургелем, тіклопідином), з антагоністами  $P_2T$ -рецептора (наприклад, кангрелором) або з комбінованими агоністами тромбоксанового рецептора/інгібіторами синтетази (наприклад, тербогрелем).

Для досягнення відповідної дії пропоновані у винаході сполуки доцільно застосовувати від 1 до 4 разів на день у дозі, яка при внутрішньовенному введенні становить від 0,01 до 3 мг/кг, краще від 0,03 до 1,0 мг/кг, а при пероральному введенні становить від 0,03 до 30 мг/кг, краще від 0,1 до 10 мг/кг.

Із цією метою пропоновані у винаході сполуки формули (I), необов'язково в сполученні з діючими речовинами інших типів, переробляють разом з одним або декількома звичайними інертними носіями і/або розріджувачами, наприклад, з кукурудзяним крохмалем, лактозою, тростинним цукром, мікрокристалічною целюлозою, стеаратом магнію, полівінілпіролідом, лимонною кислотою, винною кислотою, водою, водою/етанолом, водою/гліцерином, водою/сорбітом, во-

дою/поліетиленгліколем, пропіленгліколем, цетилстеариловим спиртом, карбоксиметилцелюлозою або жиромісними речовинами, такими як отверділий жир, або їх прийнятними сумішами, у звичайні галенові препарати, такі як таблетки, драже, капсули, порошки, суспензії або супозиторії.

Експериментальна частина

Нижче винахід більш докладно розглянутий на прикладах, які, однак, не обмежують його обсяг.

Для одержаних у розглянутих нижче прикладах сполук звичайно є дані про їх температуру плавлення і/або ІЧ-спектр, УФ-спектр,  $^1H$ -ЯМР-спектр і/або мас-спектр. Якщо не зазначено інше, то для визначення значень  $R_f$  використовували готові пластини для тонкошарової хроматографії (ТШХ) типу "Силікагель 60 F254" (фірма E. Merck, Дармштадт, артикул № 1.05714) без насичення в камері. Значення  $R_f$ , які визначали з використанням матеріалу, позначеного як "алокс", одержували із застосуванням готових пластин для ТШХ типу "Оксид алюмінію 60 F254" (фірма E. Merck, Дармштадт, артикул № 1.05713) без насичення в камері. Значення  $R_f$ , які визначали з використанням матеріалу, позначеного як "RP-8" (обернена фаза), одержували із застосуванням готових пластин для ТШХ типу "RP-8 F254s" (фірма E. Merck, Дармштадт, артикул № 1.15684) без насичення в камері. Зазначені в прикладах для систем розчинників (елюентів) співвідношення між їх компонентами відносяться до одиниць об'єму відповідного розчинника. Як силікагель для хроматографічного очищення використовували силікагель, який випускається фірмою Millipore (MATREX<sup>TM</sup>, 35-70 мкм). При відсутності більш докладних даних про конфігурації тієї або іншої сполуки залишається відкритим питання про те, чи йде мова про чисті енантіомери або суміші енантіомерів/діастереомерів.

Дані ВЕРХ-МС одержували з використанням наступних умов та устаткування.

Метод А

Waters Alliance 2690, мас-спектрометр Waters ZQ2000 з детектором на діодній матриці 996.

Як рухому фазу використовували наступну:

А: вода з 0,10% трифтороцтової кислоти (ТФОК)

Б: ацетонітрил з 0,8% ТФОК

Час у хв	%А	%Б	Швидкість потоку в мл/хв
0,00	95	5	1,00
0,10	95	5	1,00
3,10	2	98	1,00

Як нерухома фаза використовували колонку X-Terra MS C18, 2,5 мкм, 4,6×30 мм.

Виявлення детектором на діодній матриці проводили в діапазоні довжин хвиль від 210 до 500 нм.

Метод Б

Спектрометр Waters Alliance 2695, детектор PDA 2996.

Як рухому фазу використовували наступну:

А: вода з 0,13% ТФОК

Б: ацетонітрил



Час у хв	%А	%Б	Швидкість потоку в мл/хв
0,00	95	5	3,50
0,18	95	5	3,50
2,00	2	98	3,50
2,20	2	98	3,50

Виявлення детектором на діодній матриці проводили в діапазоні довжин хвиль від 210 до 380 нм.

Метод В

Спектрметр Waters Alliance 2695, детектор PDA 2996.

Як рухому фазу використовували наступну:

А: вода з 0,1% НСООН

Б: ацетонітрил з 0,1% НСООН

Час у хв	%А	%Б	Швидкість потоку в мл/хв
0,00	95	5	1,60
4,50	10	90	1,60

Як нерухома фаза використовували колонку YMC-Pack ODS-AQ, 3 мкм, 4,6×75 мм.

Метод Г

Спектрметр Waters Alliance 2695, детектор PDA 2996.

Як рухому фазу використовували наступну:

А: вода з 0,1% НСООН

Б: ацетонітрил з 0,1% НСООН

Час у хв	%А	%Б	Швидкість потоку в мл/хв
0,00	95	5	1,60
4,50	10	90	1,60

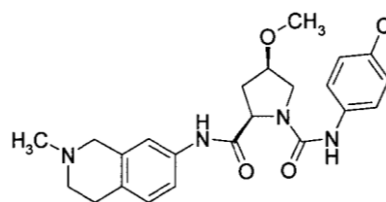
Як нерухома фаза використовували колонку Zorbax StableBond C18, 3 мкм, 4,6×75 мм.

У наступній експериментальній частині опису використовуються наступні скорочення:

ДХМ	дихлорметан
ДІПЕА	N-етилдіізопропіламін
ДМФ	N,N-диметилформамід
EtOH	етанол
насич.	насичений
год	година(-и)
ГАТУ	гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію
конц.	концентрований
хв	хвилина(-и)
N-MM	N-метилморфолін
R <sub>f</sub>	коефіцієнт утримання
R <sub>t</sub>	час утримання
кт	кімнатна температура
ТБТУ	тетрафторборат O-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію
ТЕА	триетиламін
ТФОК	трифтороцтова кислота
ТГФ	тетрагідрофуран

Приклад 1

1-[(4-хлорфеніл)амід]-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)амід (2R,4R)-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти



(а) (2R,4R)-4-метоксипіролідін-2-карбонова кислота (у вигляді гідрохлориду)

10,3 г (48,9 ммоль) 1-трет-бутоксіефіру (2R,4R)-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти розчиняють в 50 мл ТГФ, змішують із 50 мл 6н. соляної кислоти (300 ммоль) і перемішують протягом трьох годин. Реакційну суміш досуха концентрують у вакуумі.

Вихід: 7,89 г (кількісний).

C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub> (145,16)·HCl.

Мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=146.

(б) (2R,4R)-1-(4-хлорфенілкарбамоїл)-4-метоксипіролідін-2-карбонова кислота

До суміші з 7,89 г (43,9 ммоль) гідрохлориду (2R,4R)-4-метоксипіролідін-2-карбонової кислоти в 288 мл 5%-вого водного розчину гідрокарбонату натрію додають 13,5 г (87,8 ммоль) 4-хлорфенілізоціанату й перемішують протягом 3 год при 80°C. Потім додають ще 0,6 г ізоціанату й перемішують протягом наступної години. Після цього реакційну суміш охолоджують і відфільтровують тверду речовину. Цю тверду речовину промивають водою. Водні фази поєднують і підкисляють 6н. водною соляною кислотою. Після цього тричі екстрагують дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом натрію, фільтрують і досуха концентрують у вакуумі.

Вихід: 10,0 г (76%).

Значення R<sub>f</sub>: 0,47 (RP-8, метанол/5%-вий розчин хлориду натрію в співвідношенні 6:4).

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (298,72).

Мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=299/301 (ізотопи хлору).

(в) 1-[(4-хлорфеніл)амід]-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)амід (2R,4R)-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти

До розчину 299 мг (1 ммоль) (2R,4R)-1-(4-хлорфенілкарбамоїл)-4-метоксипіролідін-2-карбонової кислоти в 2 мл ТГФ додають 248 мг (0,266 ммоль) 2-етоксі-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідроізохіноліну й перемішують протягом 30 хв. Потім додають 162 мг (1 ммоль) 2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іламіну й перемішують протягом 18 год при нагріванні зі зворотним холодильником. Після цього реакційну суміш концентрують у вакуумі й очищують хроматографією на силікагелі (елюент: ДХМ/(етанол/аміак у співвідношенні 95:5) у співвідношенні 96:4→94:6).

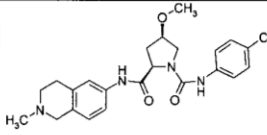
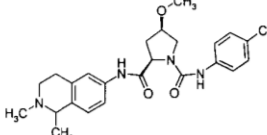
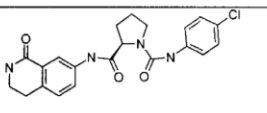
Вихід: 15 мг (3%).

Значення R<sub>f</sub>: 0,41 (силікагель, дихлорметан/етанол/аміак у співвідношенні 90:10:1).

C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (442,94).

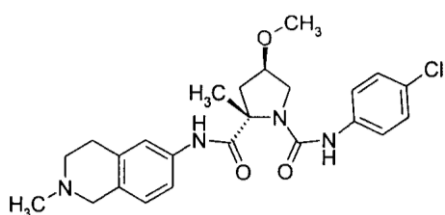
Мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=443/445 (ізотопи хлору).

Аналогічним шляхом можна одержати наступні сполуки:

Приклад.	Структурна формула	Вихід	Пік(-и) мас-спектру	ТШХ/ВЕРХ
2		25%	(M-H) <sup>-</sup> = 441/443 (ізотопи хлору)	Значення R <sub>f</sub> : 0,37 (силікагель, ДХМ/EtOH/NH <sub>3</sub> у співвідношенні 90:10:1)
	1-[(4-хлорфеніл)амід]-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2R,4R)-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти			
3		57%	(M+H) <sup>+</sup> = 457/459 (ізотопи хлору)	R <sub>t</sub> = 2,80 хв (метод А)
	1-[(4-хлорфеніл)амід]-2-(1,2-диметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2R,4R)-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти			
8		41%	(M+H) <sup>+</sup> = 413/415 (ізотопи хлору)	R <sub>t</sub> = 1,18 хв (метод Б)
	1-[(4-хлорфеніл)амід]-2-(1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)амід (R)-піролідін-1,2-дикарбонової кислоти			

## Приклад 4

1-[(4-хлорфеніл)амід]-2-[(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2R,4R)-4-метокси-2-метилпіролідін-1,2-дикарбонової кислоти (у вигляді трифторацетату)



(а) 1-трет-бутил-2-метил-(2S/R,4R)-4-метокси-2-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилат

До розчину 4,8 мл (34,2 ммоль) діізопропіламіну в 200 мл ТГФ при ~5°C по краплях додають 21,4 мл (34,2 ммоль) розчину н-бутиллітію (1,6-молярного в н-гексані) і перемішують протягом 10 хв. Потім суміш охолоджують до -35°C і змішують із розчином 5,8 г (22,4 ммоль) 1- трет-бутил-2-метил-(2S,4R)-4-метокси-2-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилату в 200 мл ТГФ. Після цього суміш протягом години нагрівають до 0°C, а потім охолоджують до -78°C. Далі по краплях додають 2,1 мл (33,7 ммоль) метилйодиду й перемішують протягом 4 год при -78°C. Потім по краплях додають 3 мл насиченого розчину хлориду амонію й нагрівають до КТ. Після цього змішують із водою й тричі

екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають колоною хроматографією на силікагелі (ДХМ/MeOH у співвідношенні 4:1).

Вихід: 4,2 г (69%).

Значення R<sub>f</sub>: 0,38 (силікагель, дихлорметан/метанол у співвідношенні 80:20).

C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub> (273,33).

Мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=274.

(б) Метилловий ефір (2S/R,4R)-4-метокси-2-метилпіролідін-2-карбонової кислоти (трифторацетати)

800 мг (293 мкмоль) 1-трет-бутил-2-метил-(2S/R,4R)-4-метокси-2-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилату розчиняють в 2,5 мл ДХМ, змішують із 2,5 мл ТФОК і перемішують протягом 16 год при КТ. Потім реакційну суміш досуха концентрують у вакуумі.

Вихід: кількісний.

Значення R<sub>f</sub>: 0,42 хв (метод Б).

C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (173,21).

Мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=174.

(в) 1-бензил-2-метил-(2S,4R)-4-метокси-2-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилат

419 мг (146 мкмоль) метилового ефіру (2S/R,4R)-4-метокси-2-метилпіролідін-2-карбонової кислоти (у вигляді трифторацетатів) розчиняють в 4,5 мл ДХМ, при 0°C змішують із 0,5 мл (292 мкмоль) ДІПЕА, а потім змішують із

0,3 мл (175 мкмоль) бензилового ефіру хлормурашиної кислоти. Після цього суміш перемішують протягом 10 хв при 0°C, а потім ще протягом 16 год при КТ. Далі реакційну суміш концентрують у вакуумі й очищають за допомогою ОФ-ВЕРХ.

Вихід: 114 мг (50%).

Значення  $R_f$ : 1,37 хв (метод Б).

$C_{16}H_{21}NO_5$  (307,34).

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 308$ .

Додатково одержують також наступну сполуку:

1-бензил-2-метил-(2R,4R)-4-метокси-2-

метилпіролідин-1,2-дикарбоксилат:

вихід: 114 мг (50%),

значення  $R_f$ : 1,41 хв (метод Б),

$C_{16}H_{21}NO_5$  (307,34),

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 308$ .

(г) 1-бензиловий ефір (2S,4R)-4-метокси-2-

метилпіролідин-1,2-дикарбонової кислоти

114 мг (370 мкмоль) 1-бензил-2-метил-(2S,4R)-

4-метокси-2-метилпіролідин-1,2-дикарбоксилату розчиняють в 1 мл метанолу й змішують із 2,4 мл (605 мкмоль) 8%-вого водного розчину гідроксиду літію. Після цього реакційну суміш протягом трьох днів перемішують при КТ і потім концентрують у вакуумі. Залишок підкисляють 1н. HCl і тричі екстрагують етилацетатом шляхом струшування. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують у вакуумі.

Вихід: 100 мг (92%).

Значення  $R_f$ : 1,25 хв (метод Б).

$C_{15}H_{19}NO_5$  (437,54).

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 294$ .

(д) Бензиловий ефір (2S,4R)-4-метокси-2-метил-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-ілкарбамоїл)піролідин-1-карбонової кислоти (у вигляді трифторацетату)

56 мг (345 мкмоль) 1-бензилового ефіру (2S,4R)-4-метокси-2-метилпіролідин-1,2-дикарбонової кислоти розчиняють в 0,5 мл ДМФ і змішують із 134 мг (352 мкмоль) ГАТУ та з 160 мкл N-MM. Далі суміш перемішують протягом 15 хв при КТ і потім змішують із 100 мг (341 мкмоль) 2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іламіну. Після

цього реакційну суміш перемішують протягом трьох годин при КТ і потім підкисляють ТФОК. Продукт виділяють із цієї суміші за допомогою ОФ-ВЕРХ.

Вихід: 104 мг (54%).

Значення  $R_f$ : 1,16 хв (метод Б).

$C_{25}H_{31}N_3O_4$  (437,54)·CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H.

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 438$ .

(е) (2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2S,4R)-4-метокси-2-метилпіролідин-2-карбонової кислоти (у вигляді трифторацетату)

104 мг (345 мкмоль) бензилового ефіру (2S,4R)-4-метокси-2-метил-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-ілкарбамоїл)піролідин-1-карбонової кислоти (у вигляді трифторацетату) розчиняють у суміші з 6 мл ТГФ і 6 мл метанолу, змішують із 30 мг паладію на вугіллі (10%-вого) і протягом 2,5 год гідрують при тиску водню 3 бар. Після цього суміш фільтрують і концентрують у вакуумі.

Вихід: 75 мг (96%).

Значення  $R_f$ : 0,32 хв (метод Б).

$C_{17}H_{25}N_3O_2$  (303,41)·CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H.

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 304$ .

(є) 1-[(4-хлорфеніл)амід]-2-[(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід] (2S,4R)-4-метокси-2-метилпіролідин-1,2-дикарбонової кислоти (у вигляді трифторацетату)

75 мг (180 мкмоль) (2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)аміду (2S,4R)-4-метокси-2-метилпіролідин-2-карбонової кислоти (у вигляді трифторацетату) розчиняють в 1,5 мл ДМФ і змішують із 122 мкл (796 мкмоль) N-MM. Після цього додають 30 мг (195 мкмоль) 4-хлорфенілізоціанату й перемішують протягом трьох днів при КТ. Потім суміш підкисляють ТФОК. Продукт виділяють із цієї суміші за допомогою ОФ-ВЕРХ.

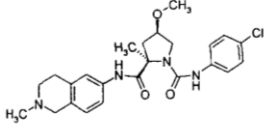
Вихід: 62 мг (60%).

Значення  $R_f$ : 1,17 хв (метод Б).

$C_{24}H_{29}ClN_4O_3$  (456,98)·CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H.

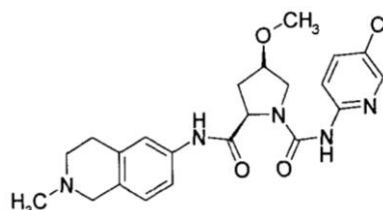
Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 457/459$  (ізотопи хлору).

Аналогічним шляхом можна одержати наступну сполуку:

Приклад	Структурна формула	Вихід	Пік(-и) мас-спектру	ТШХ/ВЕРХ
5		11,4%	$(M+H)^+ = 457/459$ (ізотопи хлору)	$R_f = 1,15$ хв (метод Б)
	1-[(4-хлорфеніл)амід]-2-[(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід] (2R,4R)-4-метокси-2-метилпіролідин-1,2-дикарбонової кислоти (у вигляді трифторацетату)			

Приклад 6

1-[(5-хлорпіридин-2-іл)амід]-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2R,4R)-4-метоксипіролідин-1,2-дикарбонової кислоти (у вигляді трифторацетату)



(а) Бензиловий ефір (2R,4R)-4-метокси-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-ілкарбамоїл)піролідин-1-карбонової кислоти (у вигляді трифторацетату)

100 мг (616 мкмоль) 2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іламіну розчиняють в 1,5 мл ДХМ і при КТ змішують із 0,61 мл (1,22 ммоль) розчину триметилалюмінію (2-молярного в толуолі) і перемішують протягом 15 хв. Цю реакційну суміш додають до 180 мг (614 мкмоль) 1-бензил-2-метил-(2R,4R)-4-метоксипіролідин-1,2-дикарбоксилату й потім промивають 0,5 мл ДХМ. Далі реакційну суміш перемішують протягом трьох годин при КТ і потім зливають в 2н. розчин їдкою натру. Водну фазу тричі екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом натрію, фільтрують і досуха концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою ОФ-ВЕРХ.

Вихід: 169 мг (51%).

Значення  $R_f$ : 1,05 хв (метод Б).

$C_{24}H_{29}N_3O_4$  (423,52)·CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H.

Мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=424.

(б) (2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2R,4R)-4-метоксипіролідин-2-карбонової кислоти (у вигляді трифторацетату)

168 мг (313 мкмоль) бензилового ефіру (2R,4R)-4-метокси-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-ілкарбамоїл)піролідин-1-карбонової кислоти (у вигляді трифторацетату) гідрують аналогічно прикладу 4е.

Вихід: 120 мг (95%).

Значення  $R_f$ : 0,31 хв (метод Б).

$C_{16}H_{23}N_3O_2$  (289,38)·CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H.

Мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=290.

(в) 1-[(5-хлорпіридин-2-іл)амід]-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2R,4R)-4-метоксипіролідин-1,2-дикарбонової кислоти (у вигляді трифторацетату)

До розчину 100 мг (778 мкмоль) 2-аміно-5-хлорпіридину в 2 мл ДХМ і 70 мкл (867 мкмоль) піридину додають 170 мг (843 мкмоль) 4-нітрофенілового ефіру хлормурашиної кислоти й перемішують протягом 3,5 год. Далі реакційну суміш концентрують досуха й у вигляді сирого продукту додають до розчину 120 мг (297 мкмоль) (2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)аміду (2R,4R)-4-метоксипіролідин-2-карбонової кислоти (у вигляді трифторацетату) і 125 мкл (900 мкмоль) ТЕА в 2,5 мл ДМФ. Після цього реакційну суміш перемішують протягом трьох днів при КТ і потім змішують із насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Водну фазу тричі екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом натрію, фільтрують і досуха концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою ОФ-ВЕРХ.

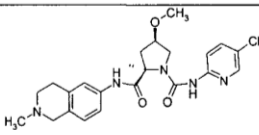
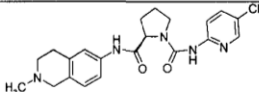
Вихід: 54 мг (32%).

Значення  $R_f$ : 0,94 хв (метод Б).

$C_{22}H_{26}ClN_5O_3$  (443,94)·CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H.

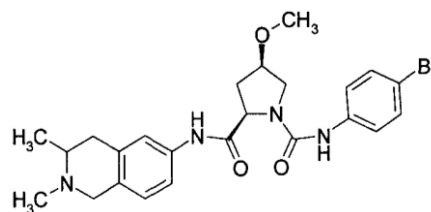
Мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=444/446 (ізотопи хлору).

Аналогічним шляхом можна одержати наступні сполуки:

Приклад	Структурна формула	Вихід	Пік(-и) мас-спектру	ТШХ/ВЕРХ
9		35%	(M+H) <sup>+</sup> = 458/460 (ізотопи хлору)	Значення $R_f$ : 1,04 хв (метод Б)
	1-[(5-хлорпіридин-2-іл)амід]-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2R,4R)-4-метоксипіролідин-2-метил-1,2-дикарбонової кислоти			
10		15%	(M+H) <sup>+</sup> = 428/430 (ізотопи хлору)	Значення $R_f$ : 0,98 хв (метод Б)
	1-[(5-хлорпіридин-2-іл)амід]-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2R)-піролідин-1,2-дикарбонової кислоти			

Приклад 11

1-[(4-бромфеніл)амід]-2-[[2,3-диметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2R,4R)-4-метоксипіролідин-1,2-дикарбонової кислоти (суміш діастереомерів)]



(а) (3-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід оцтової кислоти

Суміш із 2,2 мл (31 ммоль) діоксолану, 1,2 г (9,6 ммоль) гідрохлориду піперидину, 1,78 г (7,8

ммоль) [3-(2-амінопропіл)феніл]аміду оцтової кислоти та 5 мкл конц. HCl нагрівають до 90°C з витримкою при цій температурі протягом 7,5 год. Після охолодження змішують із водою й етилацетатом, водну фазу підлугуюють 2н. NaOH і тричі екстрагують етилацетатом. Після сушіння органічних фаз над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> суміш концентрують і очищають колонковою хроматографією (силікагель, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(EtOH/NH<sub>4</sub>OH у співвідношенні 95:5) у співвідношенні 110:0→4:1).

Значення R<sub>f</sub>: 0,15 (силікагель, дихлорметан/етанол/NH<sub>4</sub>OH у співвідношенні 80:20:2).

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (204,27).

Мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=205.

(б) Форміат (2,3-диметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)аміду оцтової кислоти

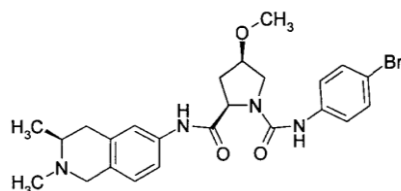
0,71 г (3,5 ммоль) (3-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)аміду оцтової кислоти в 2,0 мл мурашиної кислоти при перемішуванні й при кімнатній температурі змішують із 0,31 мл 37%-вого розчину формаліну у воді й перемішують протягом 4,5 год при 70°C. Далі реакційну суміш концентрують, багаторазово змішують із етанолом і знову концентрують.

Значення R<sub>f</sub>: 0,23 (силікагель, дихлорметан/етанол/NH<sub>4</sub>OH у співвідношенні 80:20:2).

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O·CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (264,32).

Мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=219.

(в) Дигідрохлорид 6-аміно-2,3-диметил-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну



Обидва чистих стереоізмери можна одержати аналогічно прикладу 11. Для цього (3-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід оцтової кислоти препаративною колонковою хроматографією на хіральній нерухомій фазі розділяють на енантіомери (рідинна хроматографія з елюванням надкритичною рідиною: колонка DAICEL-ADH, 250×20 мм, швидкість потоку 70 мл/хв, елюент: надкритичний CO<sub>2</sub>/метанол+0,2% диметиламіну в співвідношенні 87:13, енантіомер 1: значення R<sub>f</sub>=5,8 хв, енантіомер 2: значення R<sub>f</sub>=6,7 хв) і потім індивідуальні енантіомери перетворюють на зазначені в заголовку сполуки відповідно до описаної в прикладі 11 послідовності реакцій.

Діастереомер 1:

значення R<sub>f</sub>: 0,39 (RP-8, метанол/5%-вий розчин NaCl у співвідношенні 6:4),

C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (501,42),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=501/503 (ізотопи бром).

Діастереомер 2:

значення R<sub>f</sub>: 0,39 (RP-8, метанол/5%-вий розчин NaCl у співвідношенні 6:4),

C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (501,42),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=501/503 (ізотопи бром).

0,98 г (3,7 ммоль) (2,3-диметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)аміду оцтової кислоти через багатогодинні інтервали часу змішують із в цілому 15 мл 6н. HCl і перемішують в цілому протягом 16 год. Потім реакційну суміш концентрують у вакуумі.

Значення R<sub>f</sub>: 0,84 (RP-8, метанол/5%-вий розчин NaCl у співвідношенні 6:4).

C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>·2HCl (249,18).

Мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=177.

(г) 1-[(4-бромфеніл)амід]-2-[(2,3-Диметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2R,4R)-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти (суміш діастереомерів)

Зазначені в заголовку сполуки одержують із дигідрохлориду 6-аміно-2,3-диметил-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну, 1-бензилового ефіру (2R,4R)-4-метокси-2-метилпіролідін-1,2-дикарбонової кислоти та 4-бромфенілізоціанату відповідно до послідовності реакцій у прикладах 4д, 4е, 4є.

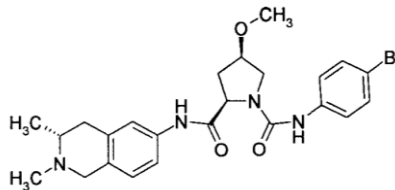
Значення R<sub>f</sub>: 0,42 (RP-8, метанол/5%- вий розчин NaCl у співвідношенні 6:4).

C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (501,42).

Мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=501/503 (ізотопи бром).

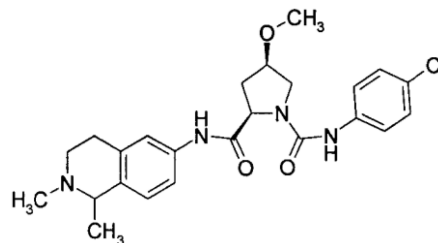
Приклади 12 та 13

1-[(4-бромфеніл)амід]-2-[(3S)-(2,3-диметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2R,4R)-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти та 1-[(4-бромфеніл)амід]-2-[(3R)-(2,3-диметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2R,4R)-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти



Приклад 14

1-[(4-хлорфеніл)амід]-2-[(1,2-диметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2R,4R)-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти (суміш діастереомерів)



(а) Метильний ефір (1-метил-3,4-дигідроізохінолін-6-іл)карбаїнової кислоти

Суміш із 4,13 г (17,5 ммоль) метилового ефіру N-[3-(2-метилкарбоніламіноетил)феніл]карбаїнової кислоти та 35 мл хлороформу повільно змішують із 8,00 г (38,4 ммоль) пентахлориду фосфору й перемішують протягом 16 год. Після цього суміш

обережно зливають у воду й перемішують протягом 45 хв. Потім тричі екстрагують метиленхлоридом і після цього водну фазу підлугують 4н. NaOH. Кристали, що випали в осад, відокремлюють вакуум-фільтрацією й сушать.

Вихід: 2,6 г (68%).

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 219$ .

(б) Метилловий ефір (1,2-диметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)карбамінової кислоти

Суміш із 1,00 г (4,5 ммоль) метилового ефіру (1-метил-3,4-дигідроізохінолін-6-іл)карбамінової кислоти, 2,3 мл (37 ммоль) метилйодиду та 25 мл EtOAc перемішують протягом 72 год. Кристали, що випали в осад, відфільтровують, розчиняють в 10 мл метанолу й порціями змішують із 140 мг (3,6 ммоль) борогідриду натрію. Через 2 год суміш концентрують і очищають хроматографією (силікагель, дихлорметан/метанол у співвідношенні 90:10).

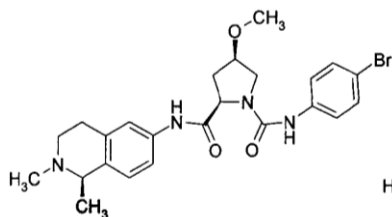
Вихід: 93%.

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 236$ .

Значення  $R_f$ : 0,78 хв (метод Б).

(в) Гідробромід 6-аміно-1,2-диметил-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну

Суміш із 110 мг (0,47 ммоль) метилового ефіру (1,2-диметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)карбамінової кислоти, 2,0 мл 33%-вої HBr у льодяній оцтовій кислоті та 2,0 мл льодяної оцтової кислоти кип'яять протягом 1,5 год. Після цього



Обидва чистих стереоізмери можна одержати аналогічно прикладу 14. Для цього гідробромід 6-аміно-1,2-диметил-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну препаративною колонковою хроматографією на хіральній нерухомій фазі розділяють на енантіомери (колонка DAICEL OJ-H, 250×20 мм, 5 мкм, гексан+0,2% суміші циклогексиламін/ізопропанол у співвідношенні 60:40, швидкість потоку: 15 мл/хв, енантіомер 1: значення  $R_f = 9,2$  хв, енантіомер 2: значення  $R_f = 14,1$  хв) і потім індивідуальні енантіомери перетворюють на зазначені в заголовку сполуки відповідно до описаної в прикладі 14 послідовності реакцій.

Діастереомер 1:

Значення  $R_f$ : 1,20 хв (метод Б),

$C_{24}H_{29}BrN_4O_3$  (501,42)· $CF_3CO_2H$ ,

мас-спектр:  $(M+H)^+ = 501/503$  (ізотопи бромів).

Діастереомер 2:

значення  $R_f$ : 1,19 хв (метод Б),

$C_{24}H_{29}BrN_4O_3$  (501,42)· $CF_3CO_2H$ ,

мас-спектр:  $(M+H)^+ = 501/503$  (ізотопи бромів).

Приклад 52

1-[(4-хлорфеніл)амід]-2-[(2-метил-1,2,3,4-тетрагідро-8-азаізохінолін-6-іл)амід] (2R,4R)-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти

суміш концентрують у вакуумі, змішують із водою, водну фазу відокремлюють і сушать виморожуванням.

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 177$ .

Значення  $R_f$ : 0,28 хв (метод Б).

(г) 1-[(4-хлорфеніл)амід]-2-[(1,2-диметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід] (2R,4R)-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти· $CF_2COOH$  (суміш діастереомерів)

Суміш із 100 мг гідробромиду 6-аміно-1,2-диметил-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну, 90 мг (0,30 ммоль) (2R,4R)-1-(4-хлорфенілкарбамоїл)-4-метоксипіролідін-2-карбонової кислоти та 0,25 мл триетиламіну в 5 мл ТГФ повільно змішують із 0,71 мл 50%-вого пропанфосфонового циклоангідриду в етилацетаті й нагрівають до 75°C з витримкою при цій температурі протягом 3 год. Після цього реакційну суміш концентрують у вакуумі, підкисляють ТФОК і очищають хроматографією.

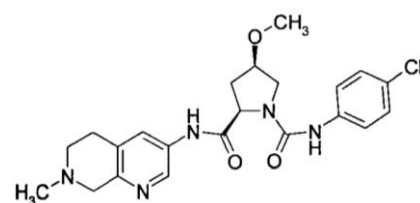
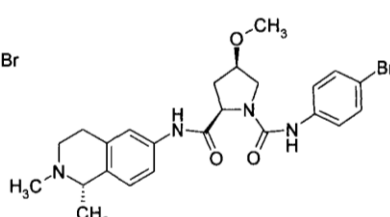
Значення  $R_f$ : 1,13 хв (метод Б).

$C_{24}H_{29}ClN_4O_3$  (456,97)· $CF_3CO_2H$ .

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 457/459$  (ізотопи хлору).

Приклад 15 та 16

1-[(4-бромфеніл)амід]-2-[(R)-(1,2-диметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід] (2R,4R)-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти і 1-[(4-бромфеніл)амід]-2-[(S)-(1,2-диметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід] (2R,4R)-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти



(а) 2-метил-6-нітро-1,2,3,4-тетрагідро-8-азаізохінолін

Суміш із 400 мг (2,0 ммоль) 1-метил-3,5-динітропіридон, 300 мг 1-метилпіперидин-3-ону й 15 мл 2-молярного аміаку в метанолі нагрівають до 60°C з витримкою при цій температурі протягом 20 год. Після цього суміш концентрують і очищають хроматографією (силікагель,  $CH_2Cl_2/MeOH$  у співвідношенні 98:2).

Вихід: 15%.

Значення  $R_f$ : 0,25 хв (метод Б).

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 194$ .

(б) 2-метил-6-аміно-1,2,3,4-тетрагідро-8-азаізохінолін

Суміш із 75 мг (0,311 ммоль) 2-метил-6-нітро-1,2,3,4-тетрагідро-8-азаізохіноліну, 50 мг нікеля Ренія та 10 мл метанолу протягом 4 год віднов-

люють при тиску водню 3 бар. Після цього суміш фільтрують і концентрують.

Вихід: кількісний.

Значення  $R_f$ : 0,1 (силікагель,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /метанол у співвідношенні 9:1).

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 164$ .

(в) 1-[(4-хлорфеніл)амід]-2-[(2-метил-1,2,3,4-тетрагідро-8-азаізохінолін-6-іл)амід] (2R,4R)-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти  $\cdot \text{CF}_3\text{COOH}$

Зазначену в заголовку сполуку одержують із 2-метил-6-аміно-1,2,3,4-тетрагідро-8-азаізохіноліну аналогічно прикладу 14г.

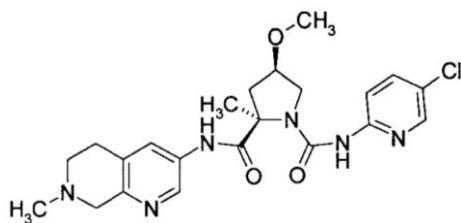
Значення  $R_f$ : 1,03 хв (метод Б).

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_3$  (443,93)  $\cdot \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ .

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 444/446$  (ізотопи хлору).

Приклад 53

1-[(5-хлорпіридин-2-іл)амід]-2-[(2-метил-1,2,3,4-тетрагідро-8-азаізохінолін-6-іл)амід] (2R,4R)-4-метокси-2-метилпіролідін-1,2-дикарбонової кислоти



Зазначену в заголовку сполуку одержують із 2-метил-6-аміно-1,2,3,4-тетрагідро-8-азаізохіноліну аналогічно прикладам 6а, 6б, 6в.

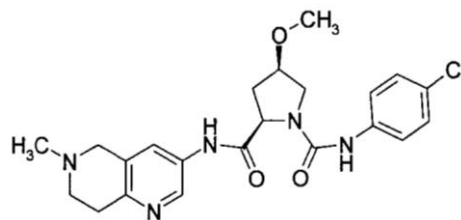
Значення  $R_f$ : 0,96 хв (метод Б).

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_5\text{O}_3$  (458,94)  $\cdot \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ .

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 459/461$  (ізотопи хлору).

Приклад 54

1-[(4-хлорфеніл)амід]-2-[(2-метил-1,2,3,4-тетрагідро-5-азаізохінолін-7-іл)амід] (2R,4R)-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти  $\cdot \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$



2-метил-7-аміно-1,2,3,4-тетрагідро-5-азаізохінолін одержують аналогічно прикладам 52а та 52б з 1-метил-3,5-динітропіридоном та 1-метилпіперидин-4-ону й аналогічно прикладу 14г перетворюють на зазначену в заголовку сполуку.

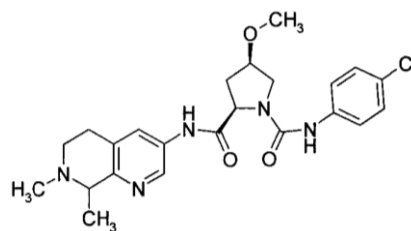
Значення  $R_f$ : 0,99 хв (метод Б).

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_3$  (458,94)  $\cdot \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ .

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 444/446$  (ізотопи хлору).

Приклад 55

1-[(4-хлорфеніл)амід]-2-[(1,2-диметил-1,2,3,4-тетрагідро-8-азаізохінолін-6-іл)амід] (2R,4R)-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти  $\cdot \text{CF}_3\text{COOH}$



1,2-диметил-6-аміно-1,2,3,4-тетрагідро-8-азаізохінолін одержують аналогічно прикладу 52а з 1-метил-3,5-динітропіридоном та 1-бутоксикарбоніліпіперидин-2-метил-3-ону з наступним відщепленням бутоксикарбонільної групи обробкою ТФОК, реакцією Лейкарта-Валлаха аналогічно прикладу 11б і відновленням нітрогрупи аналогічно прикладу 52б і потім аналогічно прикладу 14г перетворюють на зазначену в заголовку сполуку.

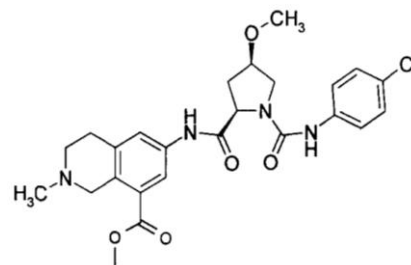
Значення  $R_f$ : 1,07 хв (метод Б).

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_3$  (457,96)  $\cdot \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ .

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 458/460$  (ізотопи хлору).

Приклад 56

1-[(4-хлорфеніл)амід]-2-[(2-метил-1,2,3,4-тетрагідро-8-метоксикарбонілізохінолін-6-іл)амід] (2R,4R)-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти



(а) 2-метил-1,2,3,4-тетрагідро-8-метоксикарбонілізохінолін

2-бутоксикарбонілі-1,2,3,4-тетрагідро-8-метоксикарбонілізохінолін обробляють метанольною  $\text{HCl}$  для видалення захисної групи й потім метилують аналогічно прикладу 11б.

Значення  $R_f$ : 0,84 хв (метод Б).

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 206$ .

(б) 2-метил-6-нітро-1,2,3,4-тетрагідро-8-метоксикарбонілізохінолін і регіоізмери

Суміш із 1,04 г (5,0 ммоль) 2-метил-1,2,3,4-тетрагідро-8-метоксикарбонілізохіноліну та сірчаної кислоти при  $-7^\circ\text{C}$  повільно змішують із 0,57 г нітрату калію та перемішують протягом 15 хв при  $-7^\circ\text{C}$ , а потім протягом 1 год при кімнатній температурі. Після цього повільно зливають у суміш води з льодом та підлюговують  $\text{NaOH}$ . Кристали, що випали в осад, відфільтровують і сушать. Таким шляхом одержують суміш регіоізомерів.

Значення  $R_f$ : 0,87 хв (метод Б).

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 251$ .

(в) 1-[(4-хлорфеніл)амід]-2-[(2-метил-1,2,3,4-тетрагідро-8-метоксикарбонілізохінолін-6-іл)амід] (2R,4R)-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти

Зазначену в заголовку сполуку одержують із 2-метил-6-нітро-1,2,3,4-тетрагідро-8-метоксикарбонілізохіноліну (у суміші з регіоізомерами) шляхом відновлення нітрогрупи на Pd на вугіллі й шляхом наступного амідного сполучення 2-метил-6-аміно-1,2,3,4-тетрагідро-8-метоксикарбонілізохіноліну аналогічно прикладу 14г.

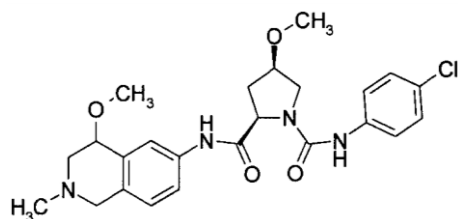
Значення  $R_f$ : 1,18 хв (метод Б).

$C_{25}H_{29}ClN_4O_5$  (500,98)  $\cdot CF_3CO_2H$ .

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 501/503$  (ізотопи хлору).

Приклад 57

1-[(4-хлорфеніл)амід]-2-[(2-метил-4-метокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід] (2R,4R)-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти (суміш ізомерів)



(а) N-метил-N-(4-нітрофенілметил)-2,2-диметоксіетиламін

Суміш із 1,56 г N-метил-N-(4-нітробензил)аміну в 40 мл ТГФ змішують із 2,85 мл 45%-вого розчину 2,2-диметоксіацетальдегіду в трет-бутилметиловому ефірі. Потім додають 24 мг n-TsOH  $\cdot H_2O$  і 1,12 мл льодяної оцтової кислоти й перемішують протягом 2 год. Після цього порціями додають 1,81 г ціанборогідриду натрію й перемішують ще протягом 2 год. Далі до суміші додають 5 мл води, після чого концентрують до залишкового об'єму, який дорівнює приблизно 30% від початкового об'єму, залишок змішують із водою й тричі екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать над  $Na_2SO_4$ , концентрують і сирий продукт очищають хроматографією (алокс, петролейний ефір/EtOAc у співвідношенні 8:2  $\rightarrow$  7:3).

Значення  $R_f$ : 2,2 хв (метод Г).

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 255$ .

(б) 6-нітро-4-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін

В охолодній бані із сухого льоду/етанолу приготують суміш із 0,83 г N-метил-N-(4-нітрофенілметил)-2,2-диметоксіетиламіну та 3,0 мл трифторметансульфонової кислоти, потім повільно нагрівають її до кімнатної температури й перемішують протягом 18 год. Далі суміш зливають у суміш води з льодом, підлюговують 2N. NaOH, тричі екстрагують EtOAc, органічні фази сушать над  $Na_2SO_4$ , концентрують і очищають шляхом багаторазової хроматографії.

Значення  $R_f$ : 1,7 хв (метод Г).

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 223$ .

(в) 6-аміно-4-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін

Суміш із 70 мг 6-нітро-4-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну, 25 мг Pd на вугіллі та 5,0 мл MeOH протягом 9 год гідрують при тиску

водню 3 бар. Після цього фільтрують і концентрують.

Вихід : кількісний.

Значення  $R_f$ : 0,75 (RP-8, метанол/5%-вий розчин NaCl у співвідношенні 6:4).

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 193$ .

(г) 1-[(4-хлорфеніл)амід]-2-[(2-метил-4-метокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід] (2R,4R)-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти (суміш ізомерів)

Зазначену в заголовку сполуку одержують із 6-аміно-4-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну та (2R,4R)-1-(4-хлорфенілкарбамоїл)-4-метоксипіролідін-2-карбонової кислоти аналогічно прикладу 4д.

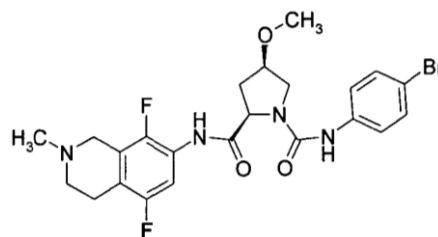
Значення  $R_f$ : 2,8 хв (метод Г).

$C_{24}H_{29}ClN_4O_4$  (472,96)  $\cdot HCO_2H$ .

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 473/475$  (ізотопи хлору).

Приклад 58

1-[(4-бромфеніл)амід]-2-[(2-метил-5,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)амід] (2R,4R)-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти  $\cdot HCOOH$



(а) 2-метил-5,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін

Зазначену в заголовку сполуку одержують із 5,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну аналогічно прикладу 11б.

Значення  $R_f$ : 1,6 хв (метод Г).

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 184$ .

(б) 2-метил-5,8-дифтор-7-нітро-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін

Охолоджену льодом суміш із 0,94 г (5,1 ммоль) 2-метил-5,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну та 2,8 мл конц.  $H_2SO_4$  повільно змішують із 0,36 мл 65%-вої азотної кислоти. Після цього протягом 2,5 год перемішують при охолодженні льодом і потім суміш зливають у суміш води з льодом. Далі підлюговують NaOH, тричі екстрагують EtOAc, органічні фази сушать над  $Na_2SO_4$ , фільтрують і концентрують.

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 229$ .

(в) 1-[(4-бромфеніл)амід]-2-[(2-метил-5,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)амід] (2R,4R)-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти  $\cdot HCOOH$

Зазначену в заголовку сполуку одержують із 2-метил-5,8-дифтор-7-нітро-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну шляхом його перетворення аналогічно послідовності синтезу в прикладах 52б, 14г.

Значення  $R_f$ : 0,25 (силікагель, дихлорметан/етанол/аміак у співвідношенні 95:5:0,5).

$C_{23}H_{25}Br_2N_4O_3$  (523,36)  $\cdot HCO_2H$ .



Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 523/525$  (ізотопи броду).  
 Аналогічно описаним у наведених вище прикладах методам синтезу, відповідно, аналогічно відомим з літератури методам синтезу, або з одержуваних аналогічно відомим з літератури методам синтезу анілінів і похідних проліну можна одержати наступні сполуки:

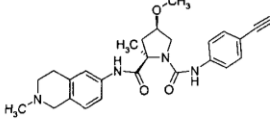
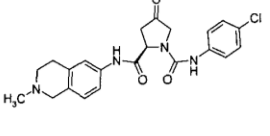
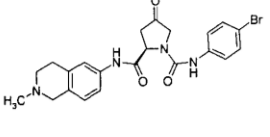
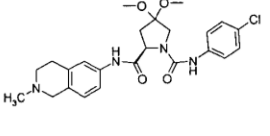
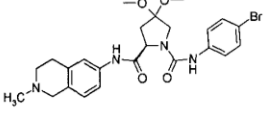
ржуваних аналогічно відомим з літератури методам синтезу анілінів і похідних проліну можна одержати наступні сполуки:

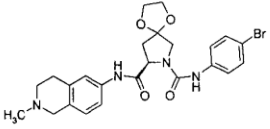
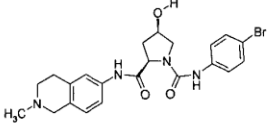
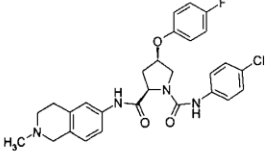
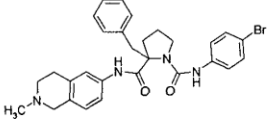
Прикл.	Структурна формула	Вихід на останній стадії	Пік(-и) мас-спектру	ТШХ/ВЕРХ
17		11%	$(M-H)^- = 470/472$ (ізотопи хлору)	Значення $R_t$ : 2,65 хв (метод В)
	1-[(5-хлорпіридин-2-іл)амід]-2-(2,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)амід (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-метоксипіролідин-1,2-дикарбонової кислоти			
18		68%	$(M-H)^- = 457/459$ (ізотопи хлору)	Значення $R_t$ : 1,12 хв (метод Б)
	1-[(4-хлорфеніл)амід]-2-(1,2-диметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)амід (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-метоксипіролідин-1,2-дикарбонової кислоти • CF <sub>3</sub> COOH, суміш стереоізомерів			
19		33%	$(M+H)^+ = 458/460$ (ізотопи хлору)	Значення $R_t$ : 0,99 хв (метод Б)

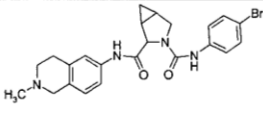
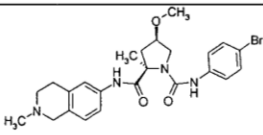
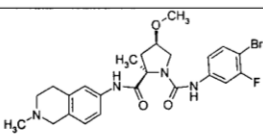
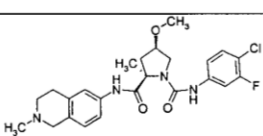
Прикл.	Структурна формула	Вихід на останній стадії	Пік(-и) мас-спектру	ТШХ/ВЕРХ
	1-[(5-хлорпіридин-2-іл)амід]-2-(1,2-диметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)амід (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-метоксипіролідин-1,2-дикарбонової кислоти • CF <sub>3</sub> COOH, суміш стереоізомерів			
20		18%	(M+H) <sup>+</sup> = 447	Значення R <sub>f</sub> : 1,11 хв (метод Б)
	1-[(4-етинілфеніл)амід]-2-(1,2-диметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)амід (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-метоксипіролідин-1,2-дикарбонової кислоти • CF <sub>3</sub> COOH, суміш стереоізомерів			
21		5%	(M+H) <sup>+</sup> = 472/474 (ізотопи хлору)	Значення R <sub>f</sub> : 1,11 хв (метод Б)
	1-[(5-хлорпіридин-2-іл)амід]-2-(1,2-диметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-метокси-2-метилпіролідин-1,2-дикарбонової кислоти • CF <sub>3</sub> COOH, суміш стереоізомерів			
22		4%	(M+H) <sup>+</sup> = 458/460 (ізотопи хлору)	
	1-[(5-хлорпіридин-2-іл)амід]-2-(1,2-диметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-метоксипіролідин-1,2-дикарбонової кислоти • CF <sub>3</sub> COOH, суміш стереоізомерів			
23		8%	(M+H) <sup>+</sup> = 458/460 (ізотопи хлору)	Значення R <sub>f</sub> : 0,72, силікагель, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOH/NH <sub>4</sub> OH у співвідношенні 80:20:2
	1-[(5-хлорпіридин-2-іл)амід]-2-(2,3-диметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-метоксипіролідин-1,2-дикарбонової кислоти, стереоізомер 1			

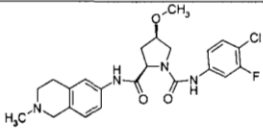
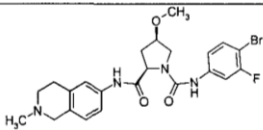
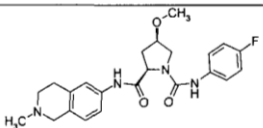
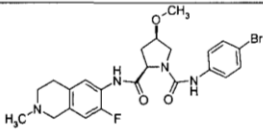
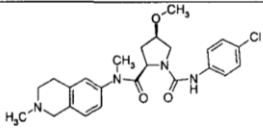
Прикл.	Структурна формула	Вихід на останній стадії	Пік(-и) мас-спектру	ТШХ/ВЕРХ
24		18%	(M+H) <sup>+</sup> = 488/490 (ізотопи бромру)	Значення R <sub>t</sub> : 0,96 хв (метод Б)
	1-[(5-бромпіридин-2-іл)амід]-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти			
25		70%	(M+H) <sup>+</sup> = 487/489 (ізотопи бромру)	Значення R <sub>t</sub> : 1,13 хв (метод Б)
	1-[(4-бромфеніл)амід]-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти			
26		54%	(M+H) <sup>+</sup> = 411/413 (ізотопи хлору)	Значення R <sub>t</sub> : 1,12 хв (метод Б)
	1-[(4-хлорфеніл)амід]-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2 <i>R</i> )-3,4-дегідропіролідін-1,2-дикарбонової кислоти • CF <sub>3</sub> COOH			
27		16%	(M+H) <sup>+</sup> = 433	Значення R <sub>t</sub> : 1,09 хв (метод Б)
	1-[(4-етинілфеніл)амід]-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти • CF <sub>3</sub> COOH			
28		25%	(M+H) <sup>+</sup> = 457/459 (ізотопи хлору)	
	1-[(4-хлорфеніл)амід]-2-(2-етил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)амід (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти			

Прикл.	Структурна формула	Вихід на останній стадії	Пік(-и) мас-спектру	ТШХ/ВЕРХ
29		5%	(M+H) <sup>+</sup> = 511/513 (ізотопи хлору)	Значення R <sub>f</sub> : 0,75, силікагель, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOH/NH <sub>4</sub> OH у співвідношенні 80:20:2
	1-[(4-хлорфеніл)амід]-2-(2-метил-5-трифторметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)амід (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти · НСООН			
30		31%	(M+H) <sup>+</sup> = 519/521 (ізотопи хлору)	Значення R <sub>f</sub> : 1,36 хв (метод Б)
	1-[(4-хлорфеніл)амід]-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-бензилоксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти			
31		33%	(M+H) <sup>+</sup> = 519/521 (ізотопи хлору)	Значення R <sub>f</sub> : 1,44 хв (метод Б)
	1-[(4-хлорфеніл)амід]-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід 4-бензилоксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти, стереоізомер сполуки із прикладу 30			
32		7%	(M+H) <sup>+</sup> = 511/513 (ізотопи бромру)	Значення R <sub>f</sub> : 1,40 хв (метод Б)
	1-[(4-бромфеніл)амід]-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2 <i>R</i> ,3 <i>a</i> ,8 <i>a</i> )-октагідроциклогепта[ <i>b</i> ]пірол-1,2-дикарбонової кислоти			
33		42%	(M+H) <sup>+</sup> = 409	Значення R <sub>f</sub> : 1,01 хв (метод Б)

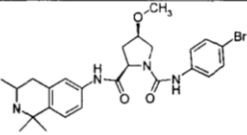
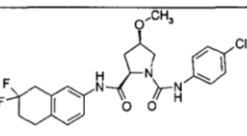
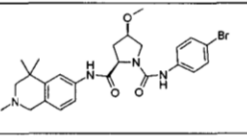
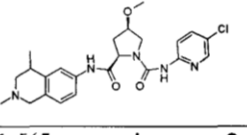
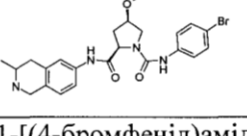
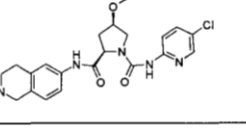
Прикл.	Структурна формула	Вихід на останній стадії	Пік(-и) мас-спектру	ТШХ/ВЕРХ
	1-феніламід-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)амід (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-метоксипіролідин-1,2-дикарбонової кислоти • CF <sub>3</sub> COOH			
34		31%	(M+H) <sup>+</sup> = 447	Значення R <sub>t</sub> : 1,01 хв (метод Б)
	1-[(4-етинілфеніл)амід]-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-метокси-2-метилпіролідин-1,2-дикарбонової кислоти			
35		9%	(M+H) <sup>+</sup> = 427/429 (ізотопи хлору)	Значення R <sub>t</sub> : 1,09 хв (метод Б)
	1-[(4-хлорфеніл)амід]-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2 <i>R</i> )-4-окспіролідин-1,2-дикарбонової кислоти			
36		9%	(M+H) <sup>+</sup> = 471/473 (ізотопи бромів)	Значення R <sub>t</sub> : 1,12 хв (метод Б)
	1-[(4-бромфеніл)амід]-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2 <i>R</i> )-4-окспіролідин-1,2-дикарбонової кислоти			
37		3%	(M+H) <sup>+</sup> = 473/475 (ізотопи хлору)	Значення R <sub>t</sub> : 1,17 хв (метод Б)
	1-[(4-хлорфеніл)амід]-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2 <i>R</i> )-4,4-диметилноксипіролідин-1,2-дикарбонової кислоти • CF <sub>3</sub> COOH			
38		5%	(M+H) <sup>+</sup> = 517/519 (ізотопи бромів)	Значення R <sub>t</sub> : 1,21 хв (метод Б)

Прикл.	Структурна формула	Вихід на останній стадії	Пік(-и) мас-спектру	ТШХ/ВЕРХ
	1-[(4-бромфеніл)амід]-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2R)-4,4-диметилоксипіролідин-1,2-дикарбонової кислоти • CF <sub>3</sub> COOH			
39		31%	(M+H) <sup>+</sup> = 515/517 (ізотопи бромів)	Значення R <sub>f</sub> : 0,17, силікагель, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOH/NH <sub>4</sub> OH у співвідношенні 90:10:1
	7-[(4-бромфеніл)амід]-8-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (8R)-1,4-діокса-7-аза-спіро[4.4]нонан-7,8-дикарбонової кислоти • HCOOH			
40		64%	(M-H) <sup>-</sup> = 471/473 (ізотопи бромів)	Значення R <sub>f</sub> : 0,49 (RP-8, метанол/5%-вий розчин NaCl у співвідношенні 6:4)
	1-(4-бромфеніл)амід-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2R,4R)-4-гідроксипіролідин-1,2-дикарбонової кислоти			
41		52%	(M+H) <sup>+</sup> = 523/525 (ізотопи хлору)	Значення R <sub>f</sub> : 1,27 хв (метод Б)
	1-(4-хлорфеніл)амід-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2R,4R)-4-(4-фторфенілокси)-піролідин-1,2-дикарбонової кислоти • CF <sub>3</sub> COOH			
42		32%	(M+H) <sup>+</sup> = 545/547 (ізотопи бромів)	
	1-(4-бромфеніл)амід-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (rac)-2-бензилпіролідин-1,2-дикарбонової кислоти • HCOOH			

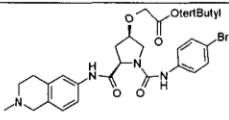
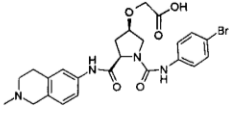
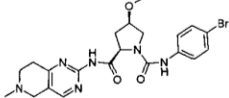
Прикл.	Структурна формула	Вихід на останній стадії	Пік(-и) мас-спектру	ТШХ/ВЕРХ
43		39%	(M+H) <sup>+</sup> = 469/471 (ізотопи бромру)	Значення R <sub>f</sub> : 0,12 (RP-8, метанол/5%-вий розчин NaCl у співвідношенні 6:4)
	3-(4-бромфеніл)амід-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід 3-азабіцикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбонової кислоти • НСООН (суміш стереоізомерів)			
44		31%	(M+H) <sup>+</sup> = 501/503 (ізотопи бромру)	Значення R <sub>f</sub> : 3,0 хв (метод Г)
	1-[(4-бромфеніл)амід]-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-метокси-2-метилпіролідин-1,2-дикарбонової кислоти • НСООН			
45		30%	(M+H) <sup>+</sup> = 519/521 (ізотопи бромру)	Значення R <sub>f</sub> : 3,1 хв (метод Г)
	1-[(3-фтор-4-бромфеніл)амід]-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-метокси-2-метилпіролідин-1,2-дикарбонової кислоти • НСООН			
46		25%	(M+H) <sup>+</sup> = 475/477 (ізотопи хлору)	Значення R <sub>f</sub> : 3,1 хв (метод Г)
	1-[(3-фтор-4-хлорфеніл)амід]-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-метокси-2-метилпіролідин-1,2-дикарбонової кислоти • НСООН			

Прикл.	Структурна формула	Вихід на останній стадії	Пік(-и) мас-спектру	ТШХ/ВЕРХ
47		42%	(M+H) <sup>+</sup> = 461/463 (ізотопи хлору)	Значення R <sub>f</sub> : 0,60; силікагель:CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOH/NH <sub>4</sub> OH = 80/20/2
	1-[(3-фтор-4-хлорфеніл)амід]-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти • НСООН			
48		50%	(M-H) <sup>-</sup> = 503/505 (ізотопи бромру)	Значення R <sub>f</sub> : 0,62, силікагель, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOH/NH <sub>4</sub> OH у співвідношенні 80:20:2
	1-[(3-фтор-4-бромфеніл)амід]-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти • НСООН			
49		61%	(M+H) <sup>+</sup> = 427	Значення R <sub>f</sub> : 0,52 (RP-8, метанол/5%-вий розчин NaCl у співвідношенні 6:4)
	1-[(4-фтор-феніл)амід]-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти • НСООН			
50		9%	(M+H) <sup>+</sup> = 505/507 (ізотопи бромру)	Значення R <sub>f</sub> : 3,1 хв (метод Г)
	1-[(4-бромфеніл)амід]-2-(2-метил-7-фтор-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти • НСООН			
51		23%	(M-H) <sup>-</sup> = 457/459 (ізотопи хлору)	Значення R <sub>f</sub> : 2,67 хв (метод Г)
	1-(4-хлорфеніл)амід-2-метил-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти • НСООН			



Прикл.	Структурна формула	Вихід на останній стадії	Пік(-и) мас-спектру	ТШХ/ВЕРХ
59		32%	(M+H) <sup>+</sup> = 515/517 (ізотопи бромру)	Значення R <sub>f</sub> : 0,42 (RP-8, метанол/5%-вий розчин NaCl у співвідношенні 6:4)
	1-[(4-бромфеніл)амід]-2-(1,1,3-триметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти • НСООН			
60		27%	(M+H) <sup>+</sup> = 464/466 (ізотопи хлору)	Значення R <sub>f</sub> : 1,64 хв (метод Б)
	1-[(4-хлорфеніл)амід]-2-(2,2-дифтор-1,2,3,4-тетрагідронафталін-7-іл)амід (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти			
61				
	1-[(4-бромфеніл)амід]-2-(2,4-диметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти			
62				
	1-[(5-хлорпіридин-2-іл)амід]-2-(2,4-диметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти			
63				
	1-[(4-бромфеніл)амід]-2-(3-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти			
64				

Прикл.	Структурна формула	Вихід на останній стадії	Пік(-и) мас-спектру	ТШХ/ВЕРХ
	1-[(5-хлорпіридин-2-іл)амід]-2-(1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-метоксипіролідин-1,2-дикарбонової кислоти			
65				
66				
67				
68				
69				
70				
71				
72				
73				

Прикл.	Структурна формула	Вихід на останній стадії	Пік(-и) мас-спектру	ТШХ/ВЕРХ
74			(M+H) <sup>+</sup> = 587/589 (ізотопи бромю)	
75				
76				

У наведених нижче прикладах описано одержання лікарських форм (фармацевтичних композицій), які містять як діючу речовину будь-яку із сполук загальної формули I.

#### Приклад А

Ампула із сухим препаратом, яка містить 75 мг діючої речовини на 10 мл

Склад:

діюча речовина	75,0 мг
маніт	50,0 мг
вода для ін'єкцій	до 10,0 мл

Одержання: Діючу речовину й маніт розчиняють у воді. Після розфасовування в ампули розчин сушать виморожуванням. Готовий для застосування розчин приготують розчиненням сухого складу у воді для ін'єкцій.

#### Приклад Б

Ампула із сухим препаратом, яка містить 35 мг діючої речовини на 2 мл

Склад:

діюча речовина	35,0 мг
маніт	100,0 мг
вода для ін'єкцій	до 2,0 мл

Одержання: Діючу речовину й маніт розчиняють у воді. Після розфасовування в ампули розчин сушать виморожуванням. Готовий для застосування розчин приготують розчиненням сухого складу у воді для ін'єкцій.

#### Приклад В

Таблетка з 50 мг діючої речовини

Склад:

(1) діюча речовина	50,0 мг
(2) лактоза	98,0 мг
(3) кукурудзяний крохмаль	50,0 мг
(4) полівінілпіролідон	15,0 мг
(5) стеарат магнію	2,0 мг
	<u>215,0 мг</u>

Одержання: Інгредієнт (1) змішують із інгредієнтами (2) та (3) і суміш гранують із викорис-

танням водного розчину інгредієнта (4). До висушеного грануляту домішують інгредієнт (5). Із цієї суміші пресують двоплоскі таблетки із двосторонньою фасеткою та однобічною ділильною насічкою.

Діаметр таблетки: 9 мм.

#### Приклад Г

Таблетка з 350 мг діючої речовини

Склад:

(1) діюча речовина	350,0 мг
(2) лактоза	136,0 мг
(3) кукурудзяний крохмаль	80,0 мг
(4) полівінілпіролідон	30,0 мг
(5) стеарат магнію	4,0 мг
	<u>600,0 мг</u>

Одержання: Інгредієнт (1) змішують із інгредієнтами (2) та (3) і суміш гранують із використанням водного розчину інгредієнта (4). До висушеного грануляту домішують інгредієнт (5). Із цієї суміші пресують двоплоскі таблетки із двосторонньою фасеткою та однобічною ділильною насічкою.

Діаметр таблетки: 12 мм.

#### Приклад Д

Капсули з 50 мг діючої речовини

Склад:

(1) діюча речовина	50,0 мг
(2) кукурудзяний крохмаль, висушений	58,0 мг
(3) лактоза, порошкова	50,0 мг
(4) стеарат магнію	2,0 мг
	<u>160,0 мг</u>

Одержання: Інгредієнт (1) розтирають разом з інгредієнтом (3). До цієї одержаної розтирання суміші при інтенсивному перемішуванні додають суміш інгредієнтів (2) та (4). На завершення цю порошкову суміш розфасовують у машині для заповнення капсул у твердожелатинові рознімні капсули розміром №3.

## Приклад Е

Капсули з 350 мг діючої речовини

Склад:

(1) діюча речовина	350,0 мг
(2) кукурудзяний крохмаль, висушений	46,0 мг
(3) лактоза, порошкова	30,0 мг
(4) стеарат магнію	4,0 мг
	<u>430,0 мг</u>

Одержання: Інгредієнт (1) розтирають разом з інгредієнтом (3). До цієї одержаної розтиранням суміші при інтенсивному перемішуванні додають суміш інгредієнтів (2) та (4). На завершення цю порошкову суміш розфасовують у машині для заповнення капсул у твердожелатинові рознімні капсули розміром №0.

## Приклад С

Супозиторії з 100 мг діючої речовини

Склад 1 свічки:

діюча речовина	100,0 мг
поліетиленгліколь (ММ 1500)	600,0 мг
поліетиленгліколь (ММ 6000)	460,0 мг
сорбітанмоностеарат поліетилену	840,0 мг
	<u>2000,0 мг</u>

Одержання: Поліетиленгліколь розплавляють разом із сорбітанмоностеаратом поліетилену. При 40°C в одержаній розплавленій масі гомогенно диспергують подрібнену діючу речовину. Після цього розплавлену масу охолоджують до 38°C і розливають у попередньо злегка охолоджені форми для супозиторіїв.