



УКРАЇНА

(19) UA (11) 87514 (13) C2  
(51) МПК  
C07D 401/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

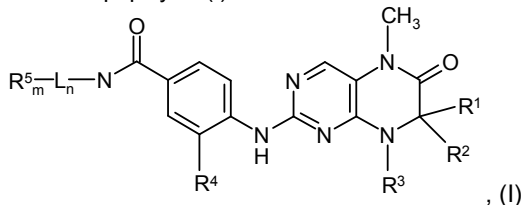
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

### (54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ДИГІДРОПТЕРИДИНОНІВ

1

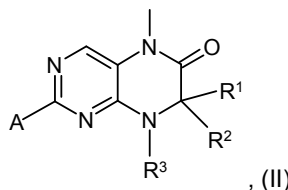
(21) а200702576  
(22) 11.08.2005  
(24) 27.07.2009  
(86) РСТ/ЕР2005/008734, 11.08.2005  
(31) 04019365.8  
(32) 14.08.2004  
(33) ЕР  
(31) 05001611.2  
(32) 27.01.2005  
(33) ЕР  
(46) 27.07.2009, Бюл.№ 14, 2009 р.  
(72) ЛІНЦ ГЮНТЕР, DE, КРЕМЕР ГЕРД Ф., DE,  
ГУТШЕРА ЛУДВІГ, DE, АШЕ ГЕЕРТ, DE  
(73) БЬОРИНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ  
ГМБХ, DE  
(56) WO 03/020722 A 13.03.2003  
WO 2004/076454 A 10.09.2004  
(57) 1. Спосіб одержання дигідроптеридинонів за  
гальної формули (I)



у якій  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> мають ідентичні або різні значення та означають водень або необов'язково заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, або  
R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> спільно утворюють 2-5-членний алкільний місток, який може містити 1 або 2 гетероатоми,  
R<sup>3</sup> означає водень або залишок, вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>алкініл і C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>арил або залишок, вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений і/або з'єднаний містком C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>циклоалкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>циклоалкеніл, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>поліциклоалкіл, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>поліциклоалкеніл, C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>спіроциклоалкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>гетероциклоалкіл, який містить 1 або 2 гетероатоми, і C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>гетероциклоалкеніл, який містить 1 або 2 гетероатоми, або  
R<sup>1</sup> та R<sup>3</sup> або R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> спільно утворюють насичений або ненасичений C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>алкільний місток, який необов'язково може містити 1 гетероатом,

2

R<sup>4</sup> означає залишок, вибраний із групи, яка включає водень, -CN, гідроксигрупу, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> і галоген або залишок, вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкініл, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілоксигрупу, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>алкенілоксигрупу, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>алкінілоксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілтіогрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілсульфоксигрупу і C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілсульфоніл,  
L означає лінкер, вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкеніл, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>арил, -C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкіл-C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>арил, -C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>арил-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, необов'язково з'єднаний містком C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>циклоалкіл і гетероарил, який необов'язково містить 1 або 2 атоми азоту,  
n означає 0 або 1,  
m означає 1 або 2,  
R<sup>5</sup> означає залишок, вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений морфолініл, піперидиніл, піперазиніл, піперазинілкарбоніл, піролідиніл, тропеніл, R<sup>6</sup>-дикетометилпіперазиніл, сульфоксоморфолініл, сульфонілморфолініл, тіоморфолініл, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> і азіациклопентил,  
R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> мають ідентичні або різні значення та означають водень або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, і  
R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> являють собою ідентичні або різні незаміщені замісники азоту при R<sup>5</sup> і означають або водень, або залишок, вибраний із групи, яка включає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкіл, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>арил, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл-C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>арил, піраніл, піридиніл, піримідиніл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілоксикарбоніл, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>арилкарбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілкарбоніл, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>арилметилоксикарбоніл, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>арилсульфоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілсульфоніл і C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>арил-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілсульфоніл,  
який **відрізняється** тим, що сполуку формули (II)

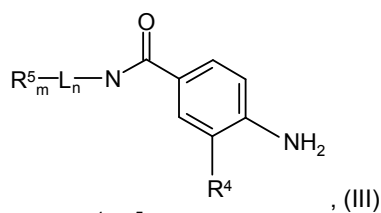


у якій R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup> мають зазначені вище значення, а A означає відхідну групу, вводять у взаємодію зі сполукою формули (III)

(13) C2

(11) 87514

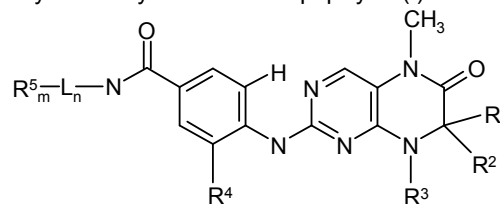
(19) UA



у якій  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $L$ ,  $m$  та  $n$  можуть мати зазначені вище значення.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що  $R^5$  являє собою N-циклопропілметилпіперазинільний залишок.

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що дигідропретеридинони вибрані із групи, яка включає наступні сполуки загальної формули (I)

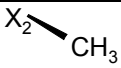
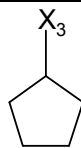
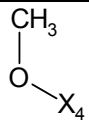
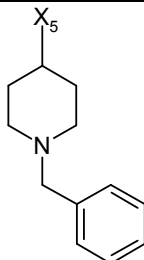
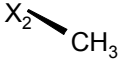
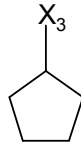
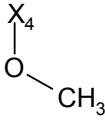
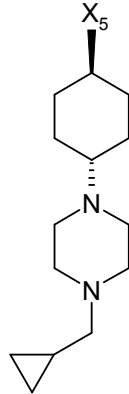
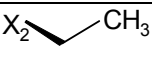
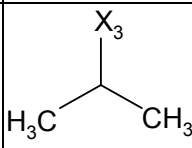
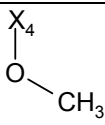
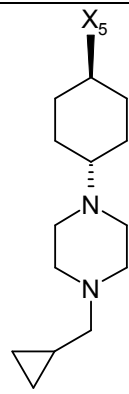
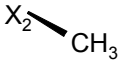
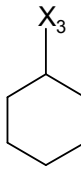
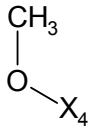
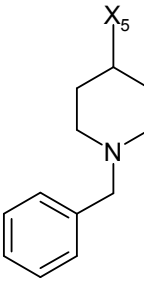
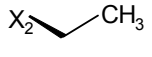
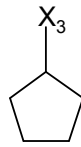
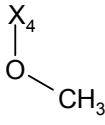
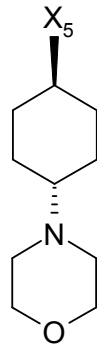


Приклад	$R^1$	$R^2$	Конфігурація $R^1$ або $R^2$	$R^3$	$R^4$	$L_n-R_m^5$
27	H	$X_2-CH_2-CH_3$	R	$X_3$ 	$X_4$ 	$X_5$ 
44	H	$X_2-CH_2-CH_3$	R	$X_3$ 	H	$X_5$ 
55	H	$X_2-CH_2-CH_3$	R	$X_3$ 	$CH_3$ 	$X_5$ 
58	H	$X_2-CH_2-CH_3$	R	$X_3$ 	$CH_3$ 	$X_5$ 
102	H	$X_2-CH_2-CH_3$	R	$X_3$ 	$CH_3$ 	$X_5$ 

5

87514

6

103	H		R			
105	H		R			
110	H		R			
115	H		R			
133	H		R			

134	H		R			
234	H		R			
240	H		R			

при цьому в наведеній вище таблиці кожне зі скорочень  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$  та  $X_5$  використовують замість відповідного залишку  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  та  $L-R^5$  для позначення положення, у якому він приєднаний до іншої частини молекули, представленої наведеною перед таблицею загальною формулою.

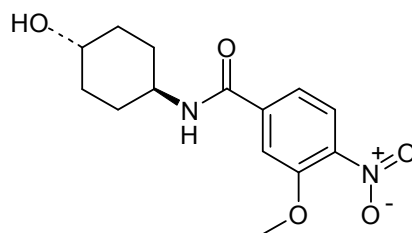
4. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що реакцію проводять за присутності кислотних каталізаторів.

5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що як кислотні каталізатори використовують органічні сульфонові кислоти.

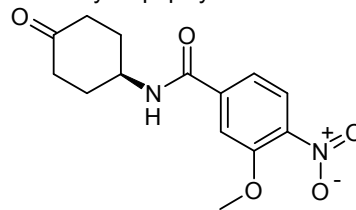
6. Спосіб за будь-яким з пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що реакцію проводять у розчиннику, такому як диметилформамід, диметилацетамід, N-метилпіролідінон, 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідон (ДМПУ), диметилсульфоксид, сульфолан, метанол, етанол, 1-пропанол, 1-бутанол, 1-пентанол, 2-пропанол, 2-бутанол, ізомерний вторинний спирт пентану або гексану, третинний спирт бутану, пентану або гексану, ацетонітрил або 2-пропілнітрил.

7. Спосіб за будь-яким з пп. 1-6, який **відрізняється** тим, що реакцію проводять при температурі в інтервалі від 18 до 180 °C.

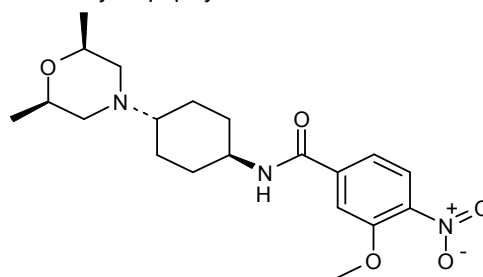
8. Сполука формули



9. Сполука формули



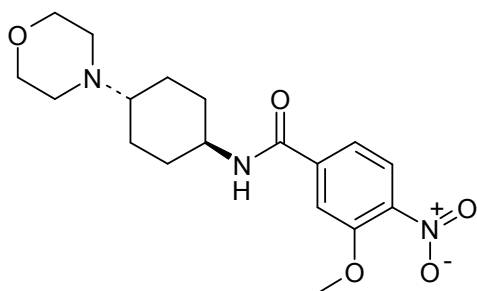
10. Сполука формули



або її солі.

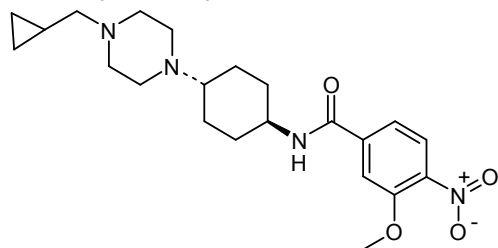
11. Сполука формули

9



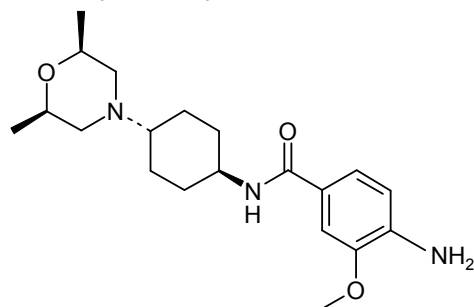
або її солі.

12. Сполука формули



або її солі.

13. Сполука формули

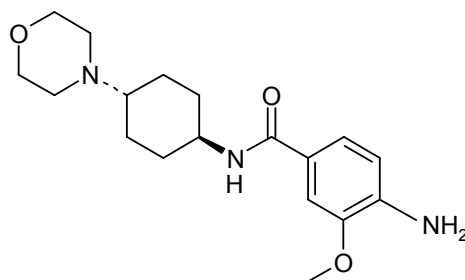


або її солі.

14. Сполука формули

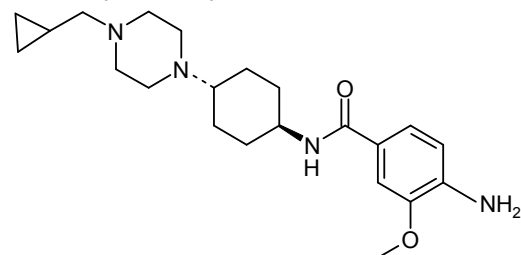
87514

10



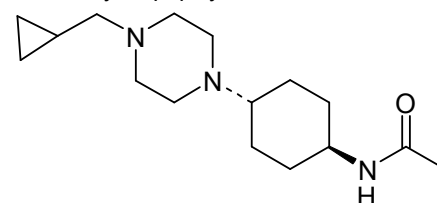
або її солі.

15. Сполука формули



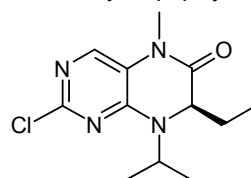
або її солі.

16. Сполука формули



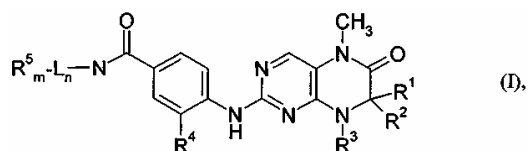
або її солі.

17. Сполука формули



або її солі.

Даний винахід стосується способу одержання дигідропртеридинонів загальної формули (I)



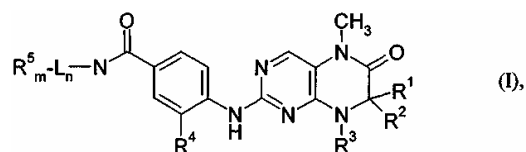
у якій залишки L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> мають зазначені у формулі винаходу та у наступному описі значення.

Похідні пртеридинонів відомі з рівня техніки як діючі речовини з антипроліферативною дією. В WO 03/020722 описане застосування похідних дигідропртеридинонів для лікування пухлинних (онкологічних) захворювань, а також спосіб одержання цих сполук.

В основу даного винаходу була покладена задача розробити вдосконалений спосіб одержання пропонуваніх у винаході дигідропртеридинонів.

Зазначена вище завдання вирішується за допомогою докладно описаного нижче способу синтезу дигідропртеридинонів, які у порівнянні з відомим з WO 03/020722 способом являють собою конвергентний спосіб.

Об'єктом винаходу є відповідно до цього способу одержання дигідропртеридинонів загальної формули (I)



у якій

$R^1$ ,  $R^2$  мають ідентичні або різні значення та означають водень або необов'язково заміщений  $C_1$ - $C_6$ алкіл або

$R^1$  та  $R^2$  спільно утворюють 2-5-членний алкільний місток, який може містити 1 або 2 гетероатоми,

$R^3$  означає водень або залишок, вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений  $C_1$ - $C_{12}$ алкіл,  $C_2$ - $C_{12}$ алкеніл,  $C_2$ - $C_{12}$ алкініл і  $C_6$ - $C_{14}$ арил, або залишок, вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений і/або з'єднаний містком  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкіл,  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкеніл,  $C_7$ - $C_{12}$ поліциклоалкіл,  $C_7$ - $C_{12}$ поліциклоалкеніл,  $C_5$ - $C_{12}$ спіроциклоалкіл,  $C_3$ - $C_{12}$ гетероциклоалкіл, який містить 1 або 2 гетероатоми, та  $C_3$ - $C_{12}$ гетероциклоалкеніл, який містить 1 або 2 гетероатоми, або

$R^1$  та  $R^3$  або  $R^2$  та  $R^3$  спільно утворюють насичений або ненасичений  $C_3$ - $C_4$ алкільний місток, який необов'язково може містити 1 гетероатом,

$R^4$  означає залишок, вибраний із групи, яка включає водень, -CN, гідроксигрупу, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> і галоген, або залишок, вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений  $C_1$ - $C_6$ алкіл,  $C_2$ - $C_6$ алкеніл,  $C_2$ - $C_6$ алкініл,  $C_1$ - $C_5$ алкілоксигрупу,  $C_2$ - $C_5$ алкенілоксигрупу,  $C_2$ - $C_5$ алкінілоксигрупу,  $C_1$ - $C_6$ алкілтіогрупу,  $C_1$ - $C_6$ алкілсульфоксигрупу і  $C_1$ - $C_6$ алкілсульфоніл,

L означає лінкер, вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений  $C_2$ - $C_{10}$ алкіл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкеніл,  $C_6$ - $C_{14}$ арил, - $C_2$ - $C_4$ алкіл- $C_6$ - $C_{14}$ арил, - $C_6$ - $C_{14}$ арил- $C_1$ - $C_4$ алкіл, необов'язково з'єднаний містком  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкіл і гетероарил, який необов'язково містить 1 або 2 атоми азоту,

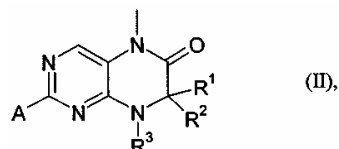
n означає 0 або 1,

m означає 1 або 2,

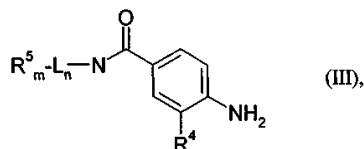
$R^5$  означає залишок, вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений морфолініл, піперидиніл, піперазиніл, піперазинілкарбоніл, піролідиніл, тропеніл,  $R^8$ -дикетометилпіперазиніл, сульфоксоморфолініл, сульфонілморфолініл, тіоморфолініл, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> і азіациклогептил,

$R^6$ ,  $R^7$  мають ідентичні або різні значення та означають водень або  $C_1$ - $C_4$ алкіл і

$R^8$ ,  $R^9$  являють собою ідентичні або різні незаміщені замісники азоту при  $R^5$  і означають або водень, або залишок, вибраний із групи, яка включає  $C_1$ - $C_6$ алкіл, - $C_1$ - $C_4$ алкіл- $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкіл,  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкіл,  $C_6$ - $C_{14}$ арил, - $C_1$ - $C_4$ алкіл- $C_6$ - $C_{14}$ арил, піраніл, піридиніл, піримідиніл,  $C_1$ - $C_4$ алкілоксикарбоніл,  $C_6$ - $C_{14}$ арилкарбоніл,  $C_1$ - $C_4$ алкілкарбоніл,  $C_6$ - $C_{14}$ арилметилоксикарбоніл,  $C_6$ - $C_{14}$ арилсульфоніл,  $C_1$ - $C_4$ алкілсульфоніл і  $C_6$ - $C_{14}$ арил- $C_1$ - $C_4$ алкілсульфоніл, який полягає у тому, що сполуку формули (II)



у якій  $R^1$ - $R^3$  мають зазначені вище значення, а A означає групу, що відходить, вводять у взаємодію зі сполукою формули (III)



у якій  $R^4$ ,  $R^5$ , L, m та n можуть мати зазначені вище значення.

Ще одним об'єктом винаходу є описаний вище спосіб одержання дигідропретеридинових загальної формули (I), у якій  $R^5$  означає морфолінільний або піперазинільний залишок, що може бути одно- або двозаміщений алкільною або циклоалкільною групою, краще означає циклопропілметил або диметил.

Ще одним об'єктом винаходу є описаний вище спосіб одержання дигідропретеридинових загальної формули (I), вибраних із групи, яка включає наступні сполуки загальної формули (I)



Приклад	$R^1$	$R^2$	Конфігурація $R^1$ або $R^2$	$R^3$	$R^4$	$L_n-R^5_m$
27	H	$X_2-CH_3$	R	$H_3C-CH(X_3)-CH_3$	$X_4-O-CH_3$	
44	H	$X_2-CH_3$	R		H	

55	H	$X_2-CH_2-CH_3$	<i>R</i>		$\begin{matrix} CH_3 \\   \\ O-X_4 \end{matrix}$	
58	H	$X_2-CH_2-CH_3$	<i>R</i>		$\begin{matrix} CH_3 \\   \\ O-X_4 \end{matrix}$	
102	H	$X_2-CH_2-CH_3$	<i>R</i>	$\begin{matrix} X_3 \\   \\ H_3C-CH-CH_3 \end{matrix}$	$\begin{matrix} CH_3 \\   \\ O-X_4 \end{matrix}$	
103	H	$X_2-CH_3$	<i>R</i>		$\begin{matrix} CH_3 \\   \\ O-X_4 \end{matrix}$	
105	H	$X_2-CH_3$	<i>R</i>		$\begin{matrix} X_4 \\   \\ O-CH_3 \end{matrix}$	
Приклад	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Конфігурація R <sup>1</sup> або R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	L <sub>n</sub> -R <sup>5</sup> <sub>m</sub>
110	H	$X_2-CH_2-CH_3$	<i>R</i>	$\begin{matrix} X_3 \\   \\ H_3C-CH-CH_3 \end{matrix}$	$\begin{matrix} X_4 \\   \\ O-CH_3 \end{matrix}$	
115	H	$X_2-CH_3$	<i>R</i>		$\begin{matrix} CH_3 \\   \\ O-X_4 \end{matrix}$	
133	H	$X_2-CH_2-CH_3$	<i>R</i>		$\begin{matrix} X_4 \\   \\ O-CH_3 \end{matrix}$	
134	H	$X_2-CH_2-CH_3$	<i>R</i>		$\begin{matrix} X_4 \\   \\ O-CH_3 \end{matrix}$	
234	H	$X_1-CH_2-CH_3$	<i>R</i>	$\begin{matrix} X_3 \\   \\ H_3C-CH-CH_3 \end{matrix}$	$\begin{matrix} X_4 \\   \\ O-CH_3 \end{matrix}$	
240	H	$X_1-CH_3$	<i>R</i>		$\begin{matrix} CH_3 \\   \\ O-X_4 \end{matrix}$	

при цьому в наведеній вище таблиці кожне зі скорочень  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$  та  $X_5$  використовується замість відповідного залишку  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  та  $L-R^5$  для позначення положення, у якому він приєднаний до іншої частини молекули, представленої наведеною перед таблицею загальною формулою.

У кращому варіанті здійснення пропонованого у винаході способу реакцію проводять за присутності кислих каталізаторів, таких як неорганічні та органічні кислоти. У ще одному кращому варіанті здійснення пропонованого у винаході способу як кислі каталізатори використовують органічні сульфонові кислоти, краще метансульфову кислоту, етансульфову кислоту, етан-1,2-дисульфонову

кислоту, бензолсульфову кислоту або паратолуолсульфову кислоту. В особливо кращому варіанті здійснення пропонованого у винаході способу кислий каталізатор додають у кількості від 0,001 до 2 еквівалентів.

При наявності в сполучі формули (I) однієї або декількох основних груп у залишку  $R^5_{m-L_n}$  для протонування й тим самим для блокування такої основної групи, відповідно таких основних груп на додаток до каталітичної кількості кислоти додають ще один еквівалент кислоти або відповідно декілька еквівалентів кислоти. У цьому випадку при здійсненні пропонованого у винаході способу кислий

каталізатор найкраще додавати в кількості, що перевищує один еквівалент.

У наступному особливо кращому варіанті здійснення пропонуваного у винаході способу реакцію проводять у розчиннику, вибраному із групи, яка включає амід, такі як диметилформамід, диметилацетамід або N-метилпіролідінон, сечовини, такі як 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідон (ДМПУ або диметилпропілсечовина), сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид, сульфони, такі як сульфолан, первинні спирти, такі як метанол, етанол, 1-пропанол, 1-бутанол або 1-пентанол, вторинні спирти, такі як 2-пропанол або 2-бутанол, ізомерні вторинні спирти пентану або гексану, третинні спирти бутану, пентану або гексану, ацетонітрил і 2-пропілнітрил. Найбільш кращі вторинні спирти, такі як 2-пропанол, 2-бутанол або 2-метил-4-пентанол.

У ще одному особливо кращому варіанті здійснення пропонуваного у винаході способу реакцію проводять при температурі в інтервалі від 18 до 180°C, краще від 100 до 150°C.

Хімічні перетворення можна також проводити під тиском у низькокиплячих розчинниках або під впливом НВЧ-випромінювання як джерела енергії.

Наступну переробку реакційних сумішей проводять традиційними методами, до яких належать, наприклад, одно- або багатостадійне екстрактивне очищення або процеси осадження та кристалізації.

Одержувані пропонувані у винаході способом сполуки можуть бути представлені у вигляді індивідуальних оптичних ізомерів, сумішей індивідуальних енантіомерів, діастереомерів або рацематів, у вигляді таутомерів, а також у вигляді вільних основ або відповідних кислотно-адитивних солей з фармакологічно нешкідливими кислотами, таких, наприклад, як кислотно-адитивні солі з галогенводневими кислотами, наприклад, хлористо- або бромистоводневою кислотою, або з органічними кислотами, наприклад, щавлевою, фумаровою, дигліколевою або метансульфоною кислотою.

Під алкільними групами, у тому числі алкільними групами, які є фрагментом інших залишків, маються на увазі розгалужені та нерозгалужені алкільні групи з 1-12 атомами вуглецю, краще 1-6 атомами вуглецю, найкраще 1-4 атомами вуглецю, наприклад, метил, етил, пропіл, бутіл, пентил, гексил, гептил, октил, ноніл, децил і додецил. Якщо не зазначене інше, то в перераховані вище поняття "пропіл", "бутіл", "пентил", "гексил", "гептил", "октил", "ноніл", "децил" і "додецил" включені також всі можливі ізомерні форми кожного із цих залишків. Так, наприклад, у поняття "пропіл" включені обидва ізомерних залишки н-пропіл і ізопропіл, у поняття "бутіл" включені н-бутіл, ізобутил, втор-бутил і трет-бутил, а в поняття "пентил" включені ізопентил і неопентил.

У зазначених вище алкільних групах один або декілька атомів водню необов'язково можуть бути замінені на інші атоми та залишки. Так, наприклад, ці алкільні групи можуть бути заміщені фтором. У деяких випадках в алкільній групі можуть бути замінені й всі її атоми водню.

Під алкільним містком маються на увазі, якщо не зазначене інше, розгалужені та нерозгалужені алкільні групи з 1-5 атомами вуглецю, наприклад, метиленовий, етиленовий, пропіленовий, ізопропіленовий, н-бутиленовий, ізобутиленовий, втор-бутиленовий, трет-бутиленовий і інші містки. Особливо кращі метиленовий, етиленовий, пропіленовий і бутиленовий містки. У зазначені вище алкільних містках 1 або 2 С-атоми необов'язково можуть бути замінені на один або декілька гетероатомів, вибраних із групи, яка включає кисень, азот і сірку.

Під алкенільними групами (у тому числі й коли вони є фрагментом інших залишків) маються на увазі розгалужені та нерозгалужені алкільнові групи з 2-10 атомами вуглецю, краще 2-6 атомами вуглецю, найкраще 2-3 атомами вуглецю, і із принаймні одним подвійним зв'язком. Як приклад таких груп можна назвати етеніл, пропеніл, бутеніл, пентеніл і інші. Якщо не зазначене інше, то в перераховані вище поняття "пропеніл", "бутеніл" і інші включені також всі можливі ізомерні форми кожного із цих залишків. Так, наприклад, у поняття "бутеніл" включені 1-бутеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 1-метил-1-пропеніл, 1-метил-2-пропеніл, 2-метил-1-пропеніл, 2-метил-2-пропеніл і 1-етил-1-етеніл.

У зазначені вище алкенільних групах один або декілька атомів водню необов'язково можуть бути, якщо не зазначене інше, замінені на інші атоми та залишки. Так, наприклад, ці алкенільні групи можуть бути заміщені атомами галогену, зокрема, фтору. У деяких випадках в алкенільній групі можуть бути замінені й всі її атоми водню.

Під алкінільними групами (у тому числі й коли вони є фрагментом інших залишків) маються на увазі розгалужені й нерозгалужені алкінільні групи з 2-10 атомами вуглецю та із принаймні одним потрійним зв'язком, наприклад, етиніл, пропаргіл, бутиніл, пентиніл, гексиніл і інші, краще етиніл або пропініл.

У зазначених вище алкінільних групах один або декілька атомів водню необов'язково можуть бути, якщо не зазначене інше, замінені на інші атоми та залишки. Так, наприклад, ці алкінільні групи можуть бути заміщені атомом фтору. У деяких випадках в алкінільній групі можуть бути замінені й всі її атоми водню.

Термін "арил" означає ароматичну кільцеву систему з 6-14 атомами вуглецю, краще 6 або 10 атомами вуглецю, краще феніл, який, якщо не зазначене інше, може нести, наприклад, один або декілька наступних замісників: OH, NO<sub>2</sub>, CN, OMe, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, галоген, краще фтор або хлор, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, краще C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл, більш краще C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл, найкраще метил або етил, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл, краще -O-метил або -O-етил, -COOH, -COO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, краще -O-метил або -O-етил, -CONH<sub>2</sub>.

Під гетероарильними залишками, у яких до двох С-атомів замінені на один або два атоми азоту, маються на увазі, наприклад, пірол, піразол, імідазол, триазол, піридин, піримідин, при цьому кожне із зазначених гетероарильних кілець необов'язково може бути також анельовано з бензольним кільцем, краще з бензімідазолом, і ці гетероцикли, якщо не зазначене інше, можуть нести,



наприклад, один або декілька наступних замісників: F, Cl, Br, OH, OMe, метил, етил, CN, CONH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений гетероарил, краще необов'язково заміщений піридил.

Під циклоалкільними залишками маються на увазі циклоалкільні залишки з 3-12 атомами вуглецю, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил або циклооктил, краще циклопропіл, циклопентил або циклогексил, при цьому кожний із зазначених циклоалкільних залишків необов'язково може також нести, наприклад, один або декілька наступних замісників: OH, NO<sub>2</sub>, CN, OMe, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub> або галоген, краще фтор або хлор, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, більш краще C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл, особливо краще C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл, найкраще метил або етил, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл, краще -O-метил або -O-етил, -COOH, -COO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, краще -COO-метил або -COO-етил, -CONH<sub>2</sub>. Найбільш кращими замісниками циклоалкільних залишків є =O, OH, NH<sub>2</sub>, метил і F.

Під циклоалкенільними залишками маються на увазі циклоалкільні залишки з 3-12 атомами вуглецю та із принаймні одним подвійним зв'язком, наприклад, циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл або циклогептеніл, краще циклопропеніл, циклопентеніл або циклогексеніл, при цьому кожний із зазначених циклоалкенільних залишків необов'язково може також нести один або декілька замісників.

Символ "=O" означає приєднаний через подвійний зв'язок атом кисню.

Під гетероциклоалкільними залишками маються на увазі, якщо у визначенні замісників не зазначене інше, 3-12-членні, краще 5-, 6- або 7-членні, насичені або ненасичені гетероцикли, які можуть містити як гетероатоми азот, кисень або сірку, наприклад, тетрагідрофуран, тетрагідрофуранон,  $\gamma$ -бутиролактон,  $\alpha$ -піран,  $\gamma$ -піран, діоксолан, тетрагідропіран, діоксан, диідротіофен, тіолан, дитіолан, хлорин, хлоридин, піразолін, піразолідин, імідазолін, імідазолідин, тетразол, піперидин, піридазин, піримідин, піразин, піперазин, триазин,

тетразин, морфолін, тіоморфолін, діазепан, оксазин, тетрагідрооксазиніл, ізотіазол і піразолідин, краще морфолін, хлоридин, піперидин і піперазин, при цьому гетероцикл необов'язково може нести замісники, наприклад, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, краще метил, етил або пропіл.

Під поліциклоалкільними залишками маються на увазі необов'язково заміщені бі-, три-, тетра- або пентациклічні циклоалкільні залишки, наприклад, пінан, 2.2.2-октан, 2.2.1-гептан або адамантан.

Під поліциклоалкенільними залишками маються на увазі необов'язково з'єднані містком і/або заміщені 8-членні бі-, три-, тетра- або пентациклічні циклоалкенільні, краще біциклоалкенільні або трициклоалкенільні, залишки, із принаймні одним подвійним зв'язком, наприклад, норборнен.

Під спіроалкільними залишками маються на увазі необов'язково заміщені спіроциклічні C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>алкільні залишки.

Під галогеном у загальному випадку мається на увазі фтор, хлор, бром або йод, краще фтор, хлор або бром, найкраще хлор.

Під групою, що відходить, А мається на увазі, наприклад, фтор, хлор, бром, йод, метансульфоніл, етансульфоніл, трифторметансульфоніл або паратолуолсульфоніл, краще хлор.

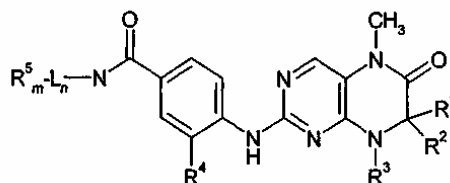
Проміжні сполуки формул (II) і (III) можна одержувати відомими з літератури методами, наприклад, аналогічно до описаних в WO 03/020722 методів синтезу.

Проміжну сполуку формули (III) у випадку транс-діамінозаміщених циклогексанів можна також одержувати описаними нижче методами.

Пропонованим у винаході й описаним вище способом одержують, зокрема, представлені нижче в таблиці 1 сполуки формули (I).

У наведеній нижче таблиці 1 кожне зі скорочень X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub> та X<sub>5</sub> використовується замість відповідного залишку R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> та L-R<sup>5</sup> для позначення положення, у якому він приєднаний до іншої частини молекули, представленої наведеною перед таблицею 1 загальною формулою.

**Таблиця 1**

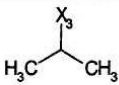
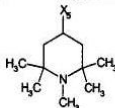



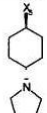



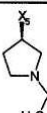

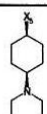





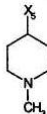

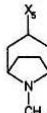


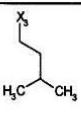
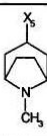

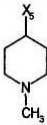



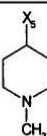

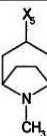

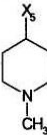


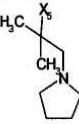

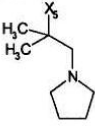


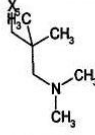
Приклад №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Конфігурація R <sup>1</sup> або R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	L <sub>n</sub> -R <sup>5</sup> <sub>m</sub>
1	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R	X <sub>3</sub> H <sub>3</sub> C-CH <sub>3</sub>	X <sub>4</sub> -O-CH <sub>3</sub>	X <sub>5</sub> H <sub>3</sub> C-CH <sub>3</sub>




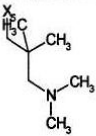




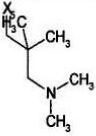

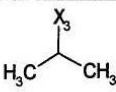

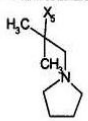



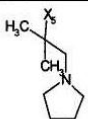

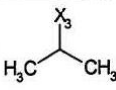

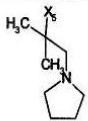

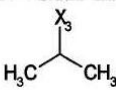

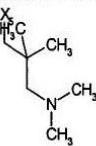



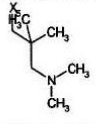


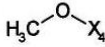
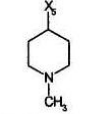



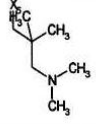
2	H		R			
3	H		R		H	
4	H		R		H	
Приклад №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Конфігурація R <sup>1</sup> або R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	L <sub>n</sub> -R <sup>5</sup> <sub>m</sub>
5	H		R			
6	H		R			
7	H		R			
8	H		R		H	
9	H		R			
10	H		R		H	
11	H		R		H	
12	H		R		H	
13	H		R			
14	H		R		H	

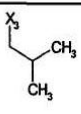
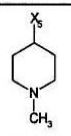


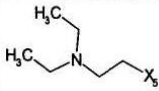


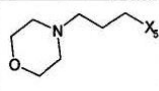


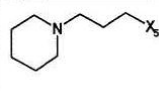


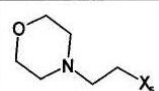


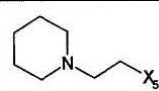


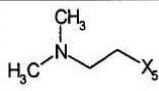

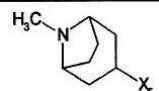

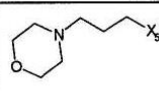

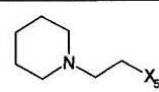
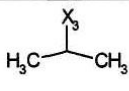
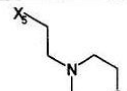
Приклад №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Конфігурація R <sup>1</sup> або R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	L <sub>n</sub> -R <sup>5</sup> <sub>m</sub>
15	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R		X <sub>4</sub> -O-CH <sub>3</sub>	
16	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R		X <sub>4</sub> -O-CH <sub>3</sub>	
17	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R		CH <sub>3</sub> -O-X <sub>4</sub>	
18	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R		H	
19	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R		X <sub>4</sub> -O-CH <sub>3</sub>	
20	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R		CH <sub>3</sub> -O-X <sub>4</sub>	
21	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R		CH <sub>3</sub> -O-X <sub>4</sub>	
22	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R		CH <sub>3</sub> -O-X <sub>4</sub>	
23	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R		CH <sub>3</sub> -O-X <sub>4</sub>	

Приклад №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Конфігурація R <sup>1</sup> або R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	L <sub>n</sub> -R <sup>5</sup> <sub>m</sub>
24	H		R			
25	H		R			
26	H		R			
27	H		R			
28	H		R			
29	H		R			
30	H		R			
31	H		R		H	
32	H		R			

Приклад №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Конфігурація R <sup>1</sup> або R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	L <sub>n</sub> -R <sup>5</sup> <sub>m</sub>
33	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R		H	
34	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R		X <sub>4</sub> -O-CH <sub>3</sub>	
35	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R		X <sub>4</sub> -O-CH <sub>3</sub>	
36	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R		X <sub>4</sub> -O-CH <sub>3</sub>	
37	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R		X <sub>4</sub> -O-CH <sub>3</sub>	
38	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R		X <sub>4</sub> -O-CH <sub>3</sub>	
39	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R		H	
40	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R		X <sub>4</sub> -O-CH <sub>3</sub>	
41	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R		CH <sub>3</sub> -O-X <sub>4</sub>	
42	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R		CH <sub>3</sub> -O-X <sub>4</sub>	




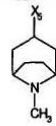



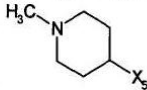



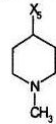


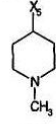



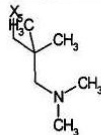



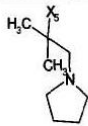


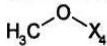
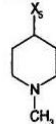


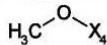
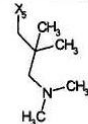

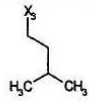

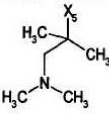



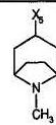
Приклад №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Конфігурація R <sup>1</sup> або R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	L <sub>n</sub> -R <sup>5</sup> <sub>m</sub>
43	X <sub>1</sub> -CH <sub>3</sub>	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>			H <sub>3</sub> C-O-X <sub>4</sub>	
44	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R		H	
45	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R		H <sub>3</sub> C-O-X <sub>4</sub>	
46	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R		H <sub>3</sub> C-O-X <sub>4</sub>	
47	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R		H	
48	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R		H	
49	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R			
50	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R		X <sub>4</sub> -O-CH <sub>3</sub>	
51	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R			





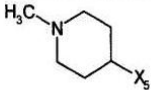

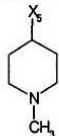

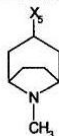

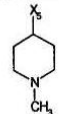

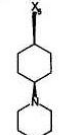


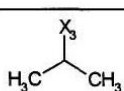
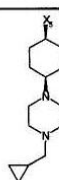
Приклад №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Конфігурація R <sup>1</sup> або R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	L <sub>n</sub> -R <sup>5</sup> <sub>m</sub>
52	H		R			
53						
54	H		R			
55	H		R			
56	H		R			
57	H		R			
58	H		R			
59	H		R			
60	H		R			


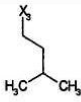

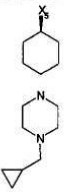

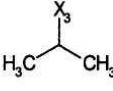

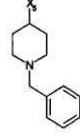
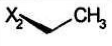
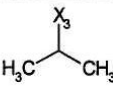

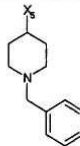



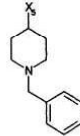



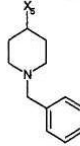



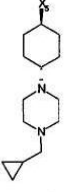




Приклад №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Конфігурація R <sup>1</sup> або R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	L <sub>n</sub> -R <sup>5</sup> <sub>m</sub>
61	X <sub>1</sub> -CH <sub>3</sub>	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>			H <sub>3</sub> C-O-X <sub>4</sub>	
62	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R			
63	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R			
64	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R			
65	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R			
66	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R			
67	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R			
68	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R		H	
69	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R		H	
70	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R		H	
71	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R		H <sub>3</sub> C-O-X <sub>4</sub>	




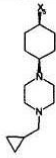

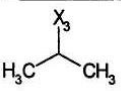





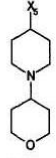

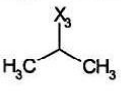

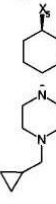

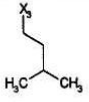

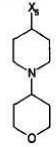

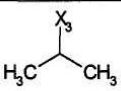

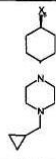

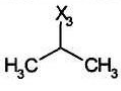




Приклад №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Конфігурація R <sup>1</sup> або R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	L <sub>n</sub> -R <sup>5</sup> <sub>m</sub>
72	H		R			
73	H		R		H	
74	H		R			
75	H		R			
76	H		R			
77	H		R		H	
78	H		R		H	
79	H		R		H	
80	H		R			
81	H		R			

Приклад №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Конфігурація R <sup>1</sup> або R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	L <sub>n</sub> -R <sup>5</sup> <sub>m</sub>
82	H		R			
83	H		R			
84	H		R			
85	H		R		H	
86	H		R			
87	H		R			
88	H		R			
89	H		R			
90	H		R			
91	H		R			

Приклад №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Конфігурація R <sup>1</sup> або R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	L <sub>n</sub> -R <sup>5</sup> <sub>m</sub>
92	H	X <sub>2</sub> ↘CH <sub>3</sub>	R		H	
93	H	X <sub>2</sub> ↘ 	R		H	
94	H	X <sub>2</sub> ↘CH <sub>3</sub>	R		H <sub>3</sub> C-X <sub>4</sub>	
95	H	X <sub>2</sub> ↘CH <sub>3</sub>	R		H <sub>3</sub> C-X <sub>4</sub>	
96	H	X <sub>2</sub> ↘CH <sub>3</sub>	R		H <sub>3</sub> C-O-X <sub>4</sub>	
97	H	X <sub>2</sub> ↘CH <sub>3</sub>	R		H <sub>3</sub> C-O-X <sub>4</sub>	
98	H	X <sub>2</sub> ↘CH <sub>3</sub>	R		X <sub>4</sub> O-CH <sub>3</sub>	
99	H	X <sub>2</sub> ↘CH <sub>3</sub>	R		X <sub>4</sub> O-CH <sub>3</sub>	

Приклад №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Конфігурація R <sup>1</sup> або R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	L <sub>n</sub> -R <sup>5</sup> <sub>m</sub>
100	H		<i>R</i>			
101	H		<i>R</i>			
102	H		<i>R</i>			
103	H		<i>R</i>			
104	H		<i>R</i>			
105	H		<i>R</i>			
106	H		<i>R</i>			

Приклад №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Конфігурація R <sup>1</sup> або R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	L <sub>n</sub> -R <sup>5</sup> <sub>m</sub>
107	H		R			
108	H		R			
109	H		R			
110	H		R			
111	H		R			
112	H		R			
113	H		R			

Приклад №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Конфігурація R <sup>1</sup> або R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	L <sub>n</sub> -R <sup>5</sup> <sub>m</sub>
114	H		R			
115	H		R			
116	H		R			
117	H		R			
118	H		R			
119	H		R			
120	H		R			
121	H		R			
122	H		R			

Приклад №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Конфігурація R <sup>1</sup> або R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	L <sub>n</sub> -R <sup>5</sup> <sub>m</sub>
123	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R			
124	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R			
125	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R			
126	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R			
127	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R			
128	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R			
129	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R			
130	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R			

Приклад №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Конфігурація R <sup>1</sup> або R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	L <sub>n</sub> -R <sup>5</sup> <sub>m</sub>
131	H		R			
132	H		R			
133	H		R			
134	H		R			
135	H		R			
136	H		R			
137	H		R			
138	H		R			






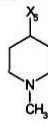









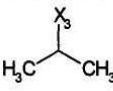

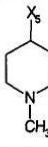



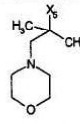



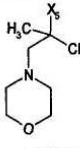



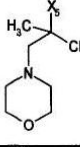



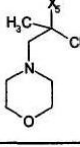



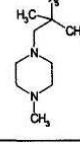
Приклад №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Конфігурація R <sup>1</sup> або R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	L <sub>n</sub> -R <sup>5</sup> <sub>m</sub>
139	H		R		H <sub>3</sub> C-O-X <sub>4</sub>	
140	H		R		H <sub>3</sub> C-O-X <sub>4</sub>	
141	H		R		H <sub>3</sub> C-O-X <sub>4</sub>	
142	H		R		H <sub>3</sub> C-O-X <sub>4</sub>	
143	H		R		H	
144	H		R		H	
145	H		R			
146	H		R		X <sub>4</sub> -O-CH <sub>3</sub>	
147	H		R		H	
148	H		R			


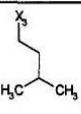

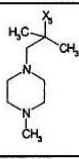


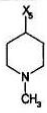


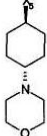


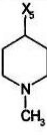


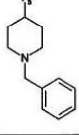


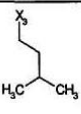

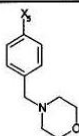



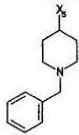

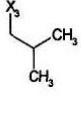

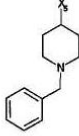

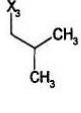

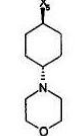
Приклад №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Конфігурація R <sup>1</sup> або R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	L <sub>n</sub> -R <sup>5</sup> <sub>m</sub>
149	H		<i>R</i>			
150	H		<i>R</i>		H	
151	H		<i>R</i>			
152	H		<i>R</i>			
153	H		<i>R</i>			
154	H		<i>R</i>		H	
155	H		<i>R</i>		H	
156	H		<i>R</i>			
157	H		<i>R</i>			
158	H		<i>R</i>			

Приклад №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Конфігурація R <sup>1</sup> або R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	L <sub>n</sub> -R <sup>5</sup> <sub>m</sub>
159	H		R			
160	H		R			
161	X <sub>1</sub> -CH <sub>3</sub>					
162	X <sub>1</sub> -CH <sub>3</sub>					
163	H		R			
164	H		R			
165	H		R			
166	H		R			
167	H		R			
168	H		R			

Приклад №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Конфігурація R <sup>1</sup> або R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	L <sub>n</sub> -R <sup>5</sup> <sub>m</sub>
169	H		R			
170	H		R			
171	H		R			
172	H		R			
173	H		R			
174	H		R			
175	H		R			
176	H		R			
177	H		R			
178	H		R			

Приклад №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Конфігурація R <sup>1</sup> або R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	L <sub>n</sub> -R <sup>5</sup> <sub>m</sub>
179	H		<i>R</i>			
180	H		<i>R</i>			
181	H		<i>R</i>			
182	H		<i>R</i>			
183	H		<i>R</i>			
184	H		<i>R</i>			
185	H		<i>R</i>			
186	H		<i>R</i>			
187	H		<i>R</i>			


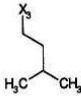

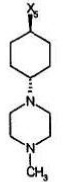

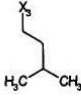

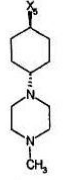



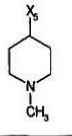



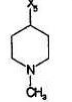


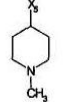

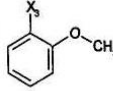

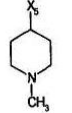

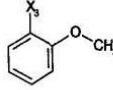

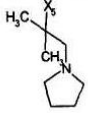

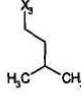

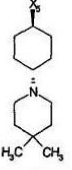



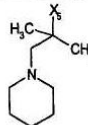
Приклад №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Конфігурація R <sup>1</sup> або R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	L <sub>n</sub> -R <sup>5</sup> <sub>m</sub>
188	H		R			
189	H		R			
190	H		R			
191	H		R			
192	H		R			
193	H		R			
194	H		R			
195	H		R			
196	H		R			



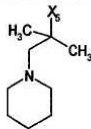


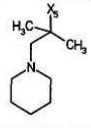


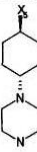
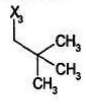

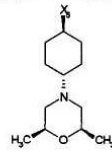
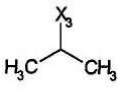

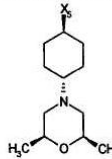
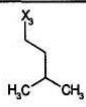


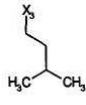

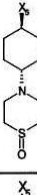
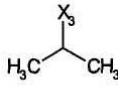


Приклад №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Конфігурація R <sup>1</sup> або R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	L <sub>n</sub> -R <sup>5</sup> <sub>m</sub>
197	H					
198	H		R			
199	H		R			
200	H		R			
201	H		R			
202						
203	H		R			
204	H		R			
205	H		R			

Приклад №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Конфігурація R <sup>1</sup> або R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	L <sub>n</sub> -R <sup>5</sup> <sub>m</sub>
206	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R		X <sub>4</sub> -O-CH <sub>3</sub>	
207	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R		X <sub>4</sub> -O-CH <sub>3</sub>	
208	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R		X <sub>4</sub> -O-CH <sub>3</sub>	
209	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R		X <sub>4</sub> -O-CH <sub>3</sub>	
210	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R		X <sub>4</sub> -O-CH <sub>3</sub>	
211	X <sub>1</sub> -CH <sub>3</sub>	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>			X <sub>4</sub> -O-CH <sub>3</sub>	
212	X <sub>1</sub> -CH <sub>3</sub>	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>			X <sub>4</sub> -O-CH <sub>3</sub>	
213	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R		X <sub>4</sub> -O-CH <sub>3</sub>	



Приклад №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Конфігурація R <sup>1</sup> або R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	L <sub>n</sub> -R <sup>5</sup> <sub>m</sub>
214	H		<i>R</i>			
215						
216	H		<i>R</i>			
217	H		<i>R</i>			
218	H		<i>R</i>			
219	H		<i>R</i>			
220	H		<i>R</i>			

Приклад №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Конфігурація R <sup>1</sup> або R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	L <sub>n</sub> -R <sup>5</sup> <sub>m</sub>
221	H		R			
222	H		R			
223	H		R			
224	H		R			
225	H		R		H	
226	H		R			
227	H		R			
228	H		R			
229	H		R			

Приклад №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Конфігурація R <sup>1</sup> або R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	L <sub>n</sub> -R <sup>5</sup> <sub>m</sub>
230	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R			
231	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R			
232	H	X <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R			
233	H	X <sub>1</sub> -CH <sub>3</sub>	R			
234	H	X <sub>1</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R			
235	H	X <sub>1</sub> -CH <sub>3</sub>	R			
236	H	X <sub>1</sub> -CH <sub>3</sub>	R			
237	H	X <sub>1</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R			

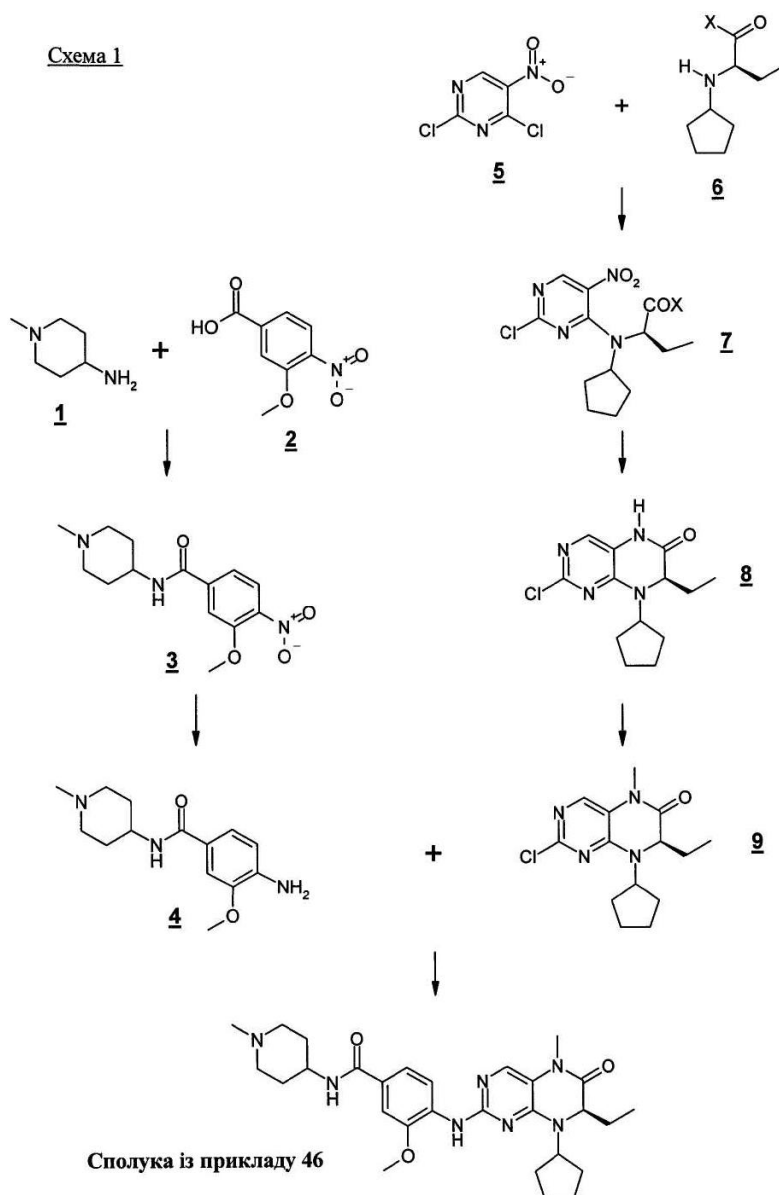
Приклад №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Конфігурація R <sup>1</sup> або R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	L <sub>n</sub> -R <sup>5</sup> <sub>m</sub>
238	H	X <sub>1</sub> -CH <sub>3</sub>	R			
239	H	X <sub>1</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R			
240	H	X <sub>1</sub> -CH <sub>3</sub>	R			
241	H	X <sub>1</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R			
242	H	X <sub>1</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R			
243	H	X <sub>1</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R			
244	H	X <sub>1</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R			

Нижче винахід більш докладно пояснюється на прикладах, у яких розглянуті методи синтезу відповідних сполук і які лише ілюструють винахід і

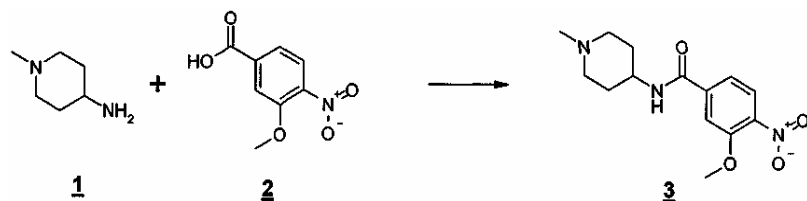
не обмежують його обсяг. Послідовності синтезу сполук представлені на схемах 1-3.

Синтез сполуки із прикладу 46 (схема 1)

Схема 1

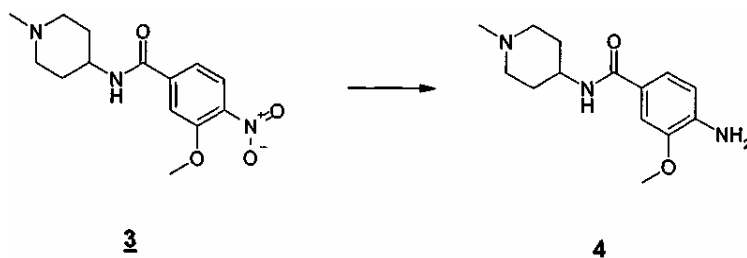


Аніліновий фрагмент 4 одержують наступним шляхом.  
Одержання сполуки 3



4,00кг (20,3моль) 3-метокси-4-нітробензойної кислоти 2 додають в 54л толуолу. Далі при нормальному тиску відганяють 16л толуолу. Після цього суміш охолоджують до 105°C і додають 40мл диметилформаміду в 2л толуолу. При температурі сорочки 120°C протягом 30хв доливають 2,90кг (24,3моль) тіонілхлориду та промивають 4л толуолу. Після цього реакційну суміш протягом 1год перемішують при нагріванні зі зворотним холодильником. Потім при нормальному тиску відганяють 12л толуолу. Далі вміст реактора охолоджують. Потім при 55-65°C доливають розчин 2,55кг (22,3моль) 1-метил-4-амінопіперидину в 2л толуолу та 2,46кг (24,3моль) триетиламіну в 2л толуолу. Після цього промивають 4л толуолу. Суспензію перемішують протягом 1год. Потім доливають 20л води та при 35-40°C додають

Одержання сполуки 4



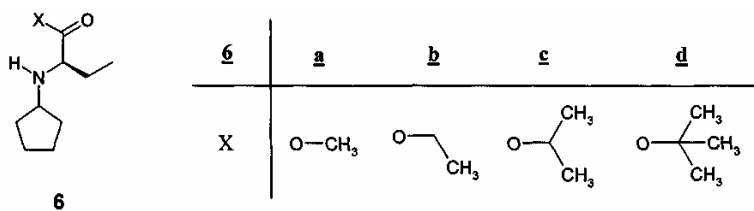
#### Варіант 2А

Розчин 145г (0,494моль) сполуки 3 в 2л метанолу гідрують за присутності 2г паладію на вугіллі (10%-вого) при тиску 4бар. Після цього катализатор відфільтровують і фільтрат упарюють. Таким шляхом одержують 128г продукту 4.

#### Варіант 2Б

До 5,00кг (17,0моль) сполуки 3 і 600г активованого вугілля (технічного) додають 25л демінералізованої води. Після цього додають 2,05кг (34,1моль) оцтової кислоти. Потім суспензію перемішують протягом 15хв при 22-25°C. Далі додають 500г паладію на вугіллі (10%-вого), збовтаного в 3л демінералізованої води, і потім промивають 2л демінералізованої води. Після цього вміст реактора нагрівають до 40°C і гідрують при цій температурі до припинення погли-

Одержання ефірів амінокислот 6а-6д



Метильний ефір 6а, етиловий ефір 6б і 2-пропіловий ефір 6с одержують відомими з літератури методами, наприклад, згідно з WO 03/020722 A1. трет-Бутиловий ефір 6д одержують переетерифікацією трет-бутилового ефіру оцто-

3,08кг (30,4моль) конц. соляної кислоти (36%-вої). Далі промивають 2л води. При 35-40°C утворюються дві фази. Органічну фазу відокремлюють, а водну фазу, що містить продукт, знову завантажують у реактор. Після цього промивають 4л води. Потім при зниженому тиску та при 50°C відганяють 3,2л води. До розчину, що залишився, при 40°C доливають 4,87кг (60,9моль) розчину гідроксиду натрію (50%-вого). Після цього промивають 4л води. Суспензії, що містить продукт, дають охолонути до 22°C і потім протягом 30хв перемішують при цій температурі. Суспензію фільтрують на нутчі та осад на фільтрі промивають 40л води. Продукт сушать у вакуумній сушильній шафі при 40°C. Таким шляхом одержують 5,65кг продукту.

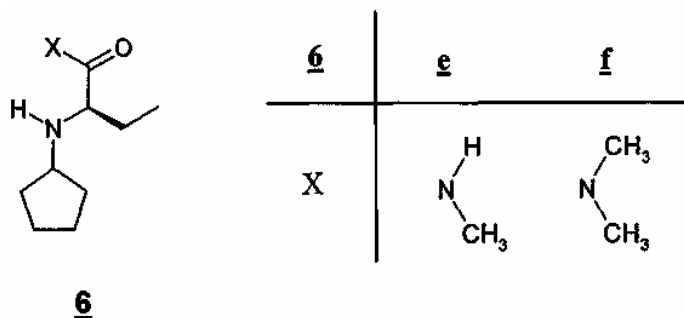
нання водню. Потім реакційну суміш фільтрують і осад на фільтрі промивають 10л демінералізованої води. Для кристалізації фільтрат переносять у реактор і транспортувальну ємність потім промивають 5л демінералізованої води. Вміст реактора нагрівають до 50°C. Далі додають суміш із 5,45кг (68,2моль) розчину гідроксиду натрію (50%-вого, технічного) і 7л демінералізованої води. Після цього перемішують протягом 10хв при 45-50°C. Потім суспензію охолоджують до 20°C і перемішують при цій температурі протягом 1-1,5год. Продукт відфільтровують на нутчі, промивають 30л демінералізованої води та сушать у вакуумній сушильній шафі при 45°C. Таким шляхом одержують 4,13кг продукту 4.

Дигідрооптеридиновий фрагмент 9 одержують наступним шляхом.

вої кислоти за присутності перхлорної кислоти [J. Med. Chem., т. 37, №20, 1994, с. 3294-3302].

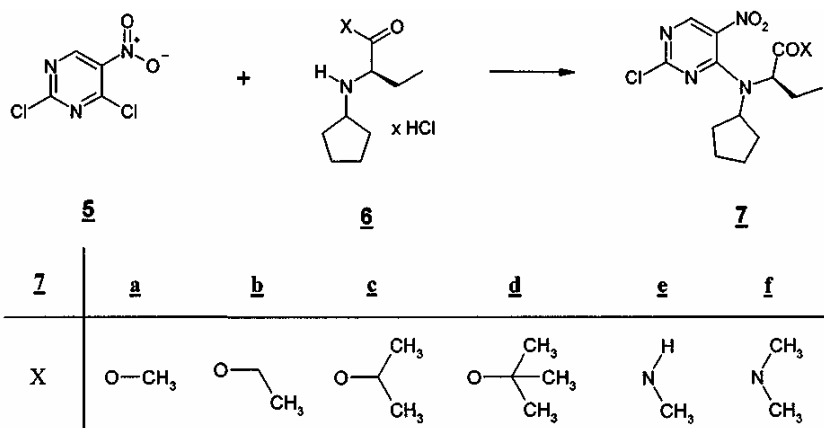
У наступній реакції нуклеофільного заміщення амінокислоти можна використовувати у вигляді основ або гідрохлоридів.

Одержання амідів амінокислот 6е, 6ф



Амід амінокислоти 6e одержують шляхом амінолізу метилового ефіру 6a 40%-вим водним розчином метиламіну при кімнатній температурі. Амід амінокислоти 6f одержують шляхом утворення амиду вільної амінокислоти взаємодією з Одержання сполук 7

взятим у п'ятикратному надлишку 2-молярним розчином диметиламіну в тетрагідрофурані за присутності тетрафторборату О-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію як агента сполучення.

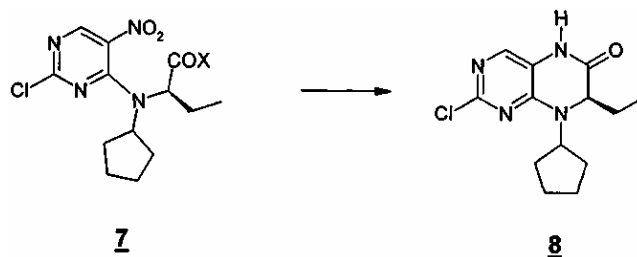


Одержання метилового ефіру 7a

Суспензію 457г (2,06моль) метилового ефіру амінокислоти 6a і 693г (8,25моль) подрібненого в порошок гідрокарбонату натрію в 10л циклогексану перемішують протягом 15хв при кімнатній температурі. Потім додають 440г (2,27моль) 2,4-дихлор-5-нітропіримідину 5 і 1,5л циклогексану та перемішують протягом 3 днів при кімнатній температурі. Протікання реакції контролюють за допомогою високоефективної рідинної хроматографії. Для переведення продукту, що викристалізувався, назад у розчин до суспензії додають 4л дихлорметану. Після додавання 335г сульфату магнію суспензію фільтрують на нутчі та неорганічний осад на фільтрі потім промивають. Одержання сполуки 8

ють дихлорметаном. Фільтрат упарюють при зниженому тиску до маси 3,1кг і одержану суспензію нагрівають зі зворотним холодильником. Після цього розчину дають повільно охолонути й потім перемішують протягом години при 10-15°C. Суспензію фільтрують на нутчі й осад на фільтрі промивають циклогексаном. Продукт сушать у вакуумній сушильній шафі при 40°C. Таким шляхом одержують 582г сполуки 7a (X означає OCH<sub>3</sub>) у вигляді темно-жовтої твердої речовини.

Аналогічно цій процедурі одержують сполуки 7b-7f. При перетворенні амідів амінокислот 7e, 7f для покращення розчинності додають невелику кількість більш полярного розчинника, наприклад, етилацетату або дихлорметану.

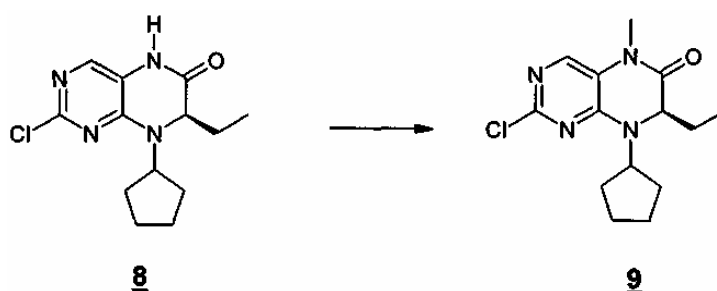


Свіжоприготовлену суспензію 560г (1,63моль) сполуки 7a та 185г нікелю Ренея в 2,8л оцтової

кислоти гідрують при 75°C. Після завершенні поглинання водню каталізатор відфільтровують і

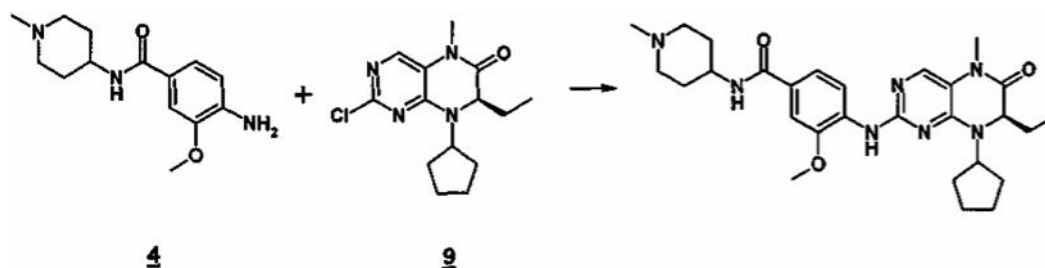
розчин для підрування упарюють при зниженому тиску. До залишку додають 4л демінералізованої води та 4л етилацетату. Між фазами утворюється осад, який містить продукт. Водну фазу відокремлюють. До органічної фази додають 2л етилацетату й осад відфільтровують на нутчі. Осад суспендують в 600мл демінералізованої води, перемішують протягом 1год при кімнатній температурі, відфільтровують на нутчі та промивають демінералізованою водою. Таким шляхом одержують 110г вологого продукту А.

Фільтрат тричі промивають розчином хлориду натрію. Органічну фазу упарюють. Таким шляхом одержують 380г червонясто-коричневого залишку Б, який поєднують із вологим продуктом А. Об'єднані сири продукти А і Б при нагріванні зі Одержання сполуки 9



До розчину 264г (0,94моль) сполуки 8 і 161г (1,13моль) метилйодиду в 2л диметилацетаміду при 4-10°C порціями протягом години додають 38г (0,95моль) гідриду натрію (60%-ва дисперсія в мінеральному маслі). Потім охолодну баню видаляють і суміші протягом 2год дають нагрітися до 20°C. Після цього охолоджують до 10°C і додають ще 0,38г (9,5ммоль) гідриду натрію. Далі перемішують протягом 4год при 10-15°C. Потім

Одержання сполуки із прикладу 46 взаємодією сполуки 4 зі сполукою 9



Суспензію 201г (1,06моль) гідрату паратолульсульфонові кислоти, 209г (706ммоль) сполуки 9 і 183г (695ммоль) сполуки 4 в 800мл 2-метил-4-пентанолу кип'ятять зі зворотним холодильником. При цьому відганяють 100мл розчинника. Після цього протягом 3год кип'ятять зі зворотним холодильником, додають 200мл 2-метил-4-пентанолу та відганяють 120мл розчинника. Після 2-годинного кип'ятіння зі зворотним холодильником відганяють ще 280мл розчинника. Потім реакційному розчину дають охолонути до 100°C і додають до нього 1л демінералізованої води, а потім 0,5л етилацетату. Органічну фазу відокремлюють, а водну фазу ще раз промивають 0,5л ети-

зворотним холодильником розчиняють в 1,5л етанолу. Після цього розчин фільтрують до прозорого стану й фільтр потім промивають 150мл етанолу. Далі при нагріванні зі зворотним холодильником до розчину додають 550мл демінералізованої води. Потім розчину дають охолонути, після чого перемішують спочатку протягом 16год при кімнатній температурі, а потім протягом 3год при 0-5°C. Осад відфільтровують на нутчі та промивають спочатку сумішшю з демінералізованої води та метанолу (у співвідношенні 1:1), а потім демінералізованою водою. Продукт сушать у вакуумній сушильній шафі при 50°C. Таким шляхом одержують 266г продукту 8 у вигляді твердої речовини.

до реакційного розчину додають 100мл етилацетату та 1кг льоду. Суспензію, що утворилася, розбавляють 3л демінералізованої води. Після цього суспензію перемішують протягом 2год, осад відфільтровують на нутчі й осад на фільтрі промивають демінералізованою водою. Продукт сушать у вакуумній сушильній шафі при 50°C. Таким шляхом одержують 273г продукту 9 у вигляді безбарвних кристалів.

лацетату. До кислої водної фази додають 1,5л дихлорметану та 0,5л етилацетату. Значення рН водної фази встановлюють на 9,2 додаванням 260мл 6н. розчину їдкого натру. Водну фазу відокремлюють і органічні фази тричі промивають 1н. водним розчином гідрокарбонату натрію порціями по 1л. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник випарюють при зниженому тиску. Таким шляхом одержують 406г сирого продукту.

Цей сирий продукт розчиняють в 1,5л етилацетату. Потім при температурі 50-55°C додають 2,5л метил-трет-бутилового ефіру. При 45°C додають затравку і перемішують протягом 16год



при охолодженні до кімнатної температури. Далі суспензію перемішують протягом 3,5 год при 0-5°C і осад відфільтровують на нутчі. Осад на фільтрі після цього промивають сумішшю метил-трет-бутилового ефіру й етилацетату (у співвідношенні 2:1), а потім метил-трет-бутиловим ефіром. Продукт сушать у вакуумній сушильній шафі при 50°C. Таким шляхом одержують 236г кристалічної сполуки із прикладу 46 у вигляді ангідрату (I).

#### Кристалізація

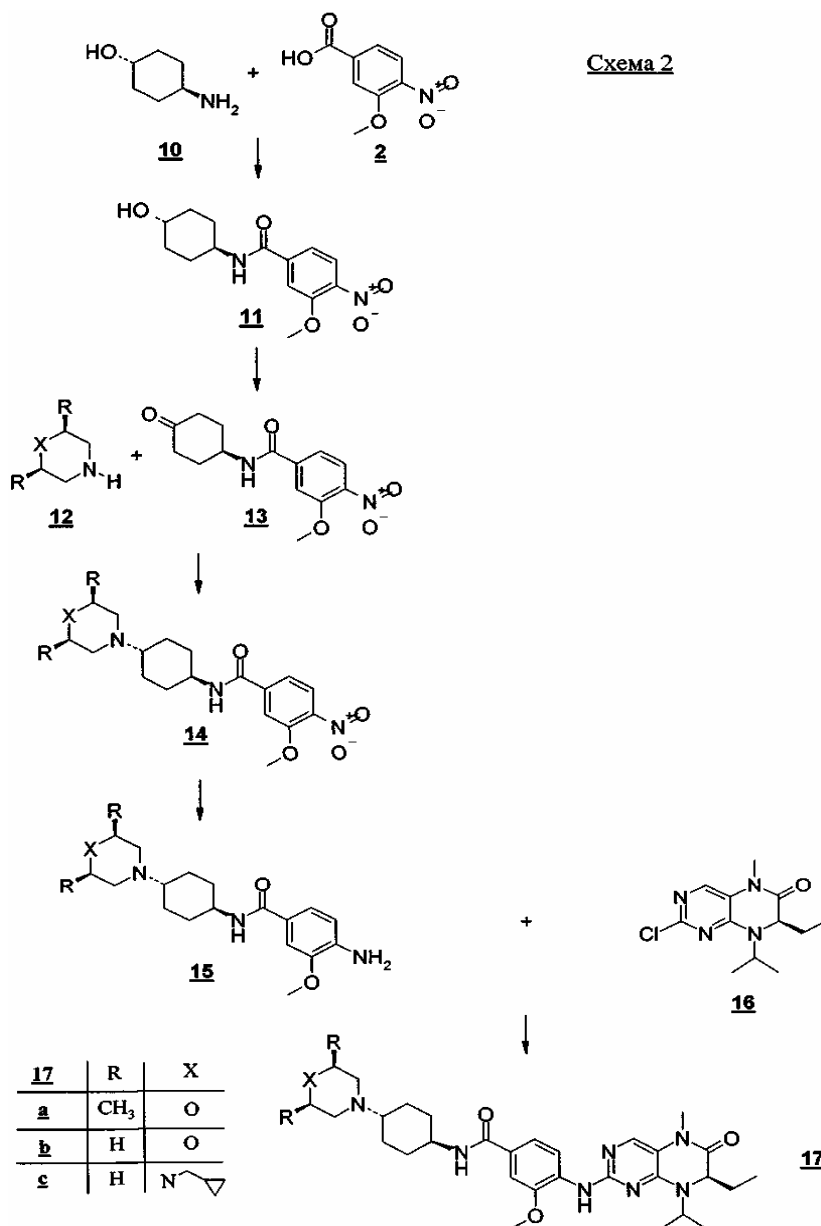
46,5г описаного вище кристалічного ангідрату (I) розчиняють в 310мл 1-пропанолу й розчин фільтрують до прозорого стану. Далі нагрівають до 70°C і додають 620мл демінералізованої води. Розчину дають охолонути до кімнатної темпера-

Синтез сполуки із прикладу 27, сполуки із прикладу 110 та сполуки із прикладу 234 (схема 2)

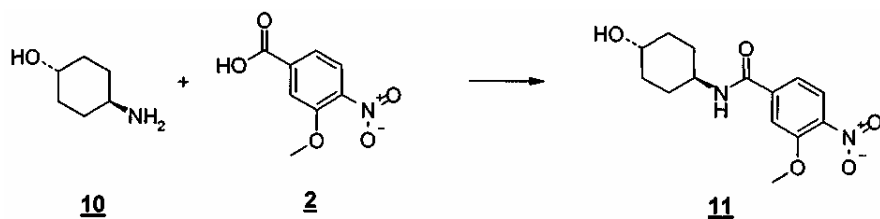
тури, охолоджують до 0-10°C і додають кристали затравки. Суспензію, що утворилася, перемішують протягом 3 год при 0-10°C. Після цього фільтрують на нутчі та промивають холодною сумішшю з 1-пропанолу та демінералізованої води (у співвідношенні 1:2), а потім демінералізованою водою. Продукт сушать у вакуумній сушильній шафі при 50°C. Таким шляхом одержують 40,5г кристалічної сполуки із прикладу 46 у вигляді моногідрату.

Сирий продукт, одержаний при описаному вище хімічному перетворенні, можна також безпосередньо кристалізувати у вигляді кристалічного моногідрату із суміші 1-пропанолу та демінералізованої води.

Схема 2

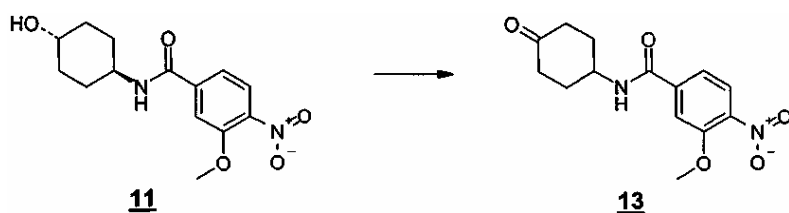


Одержання сполуки 11



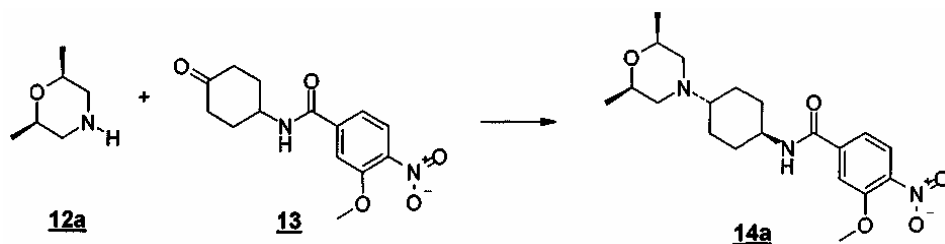
260г (1,32моль) 3-метокси-4-нітробензойної кислоти **2** додають в 1,5л толуолу. Після цього відганяють 300мл толуолу. До залишку додають 5мл диметилформаміду й потім по краплях додають 123мл (1,7моль) тіонілхлориду. Далі реакційний розчин протягом 2год кип'ять зі зворотним холодильником. Потім розчинник видаляють на роторному випарнику при зниженому тиску. Залишок розчиняють в 500мл тетрагідрофурану й по краплях додають до суспензії 202г (1,33моль) транс-4-аміноциклогексанолю **10** в 1,5л тетрагідрофурану та 1,38л 30%-вого розчину карбонату калію таким чином, щоб температура залишалася в межах від 5 до 13°C. Потім перемішують протягом 1год при 20°C і додають 5л демінералізованої води. Осад відфільтровують на нутчі та промивають демінералізованою водою. Тверду речовину сушать у сушильній шафі із циркуляцією повітря при 70°C. Таким шляхом одержують 380г (98% від теорії) продукту **11**.

Одержання сполуки 13



До 185г (0,63моль) сполуки **11** і 234г N-оксиду N-метилморфоліну в 1,8л ацетонітрилу додають 1г подрібненого в порошок тонкого помелу гідрату хлориду рутенію(III) і протягом 1год кип'ять зі зворотним холодильником. Потім при зниженому тиску випарюють 1,6л ацетонітрилу. До залишку додають 1,5л демінералізованої води та суспензію охолоджують до 5°C. Осад відфільтровують на нутчі та промивають великою кількістю демінералізованої води. Тверду речовину сушать у сушильній шафі із циркуляцією повітря при 70°C. Таким шляхом одержують 168г (91% від теорії) продукту **13**.

Одержання сполуки 14a



164г (0,51моль) сполуки **13** (90%-вої), 80,1мл (0,65моль) цис-2,6-диметилморфоліну **12** і 60г ацетату натрію в 1,4л тетрагідрофурану протягом 1год кип'ять зі зворотним холодильником. Потім охолоджують до 20°C і порціями додають 120г (0,57моль) триацетоксидборгїдриду натрію таким чином, щоб температура залишалася в межах від 18 до 22°C. Після цього перемішують протягом 16год при 20°C. Далі при зниженому тиску випарюють розчинник. Залишок розчиняють в 2н. соляній кислоті. Потім до розчину додають 10г активованого вугілля та фільтрують на нутчі. До фільтрату додають 300мл діізопропілового ефіру, а потім розчин аміаку до одержання у водній фазі лужної реакції. Після цього перемішують протягом години та суспензію охолоджують до 5°C. Потім суспензію фільтрують на нутчі й тверду речовину промивають демінералізованою водою. Сирий продукт кристалізують із 1,2л ізопропанолу. Відфільтрований на нутчі кристалічний продукт сушать у сушильній шафі із циркуляцією повітря при 50°C. Таким шляхом одержують 84г (43% від теорії) сполуки **14a**.

рофурану та 1,38л 30%-вого розчину карбонату калію таким чином, щоб температура залишалася в межах від 5 до 13°C. Потім перемішують протягом 1год при 20°C і додають 5л демінералізованої води. Осад відфільтровують на нутчі та промивають демінералізованою водою. Тверду речовину сушать у сушильній шафі із циркуляцією повітря при 70°C. Таким шляхом одержують 380г (98% від теорії) продукту **11**.

ТШХ (метиленхлорид/етанол у співвідношенні 9:1):  $R_f=0,47$ .

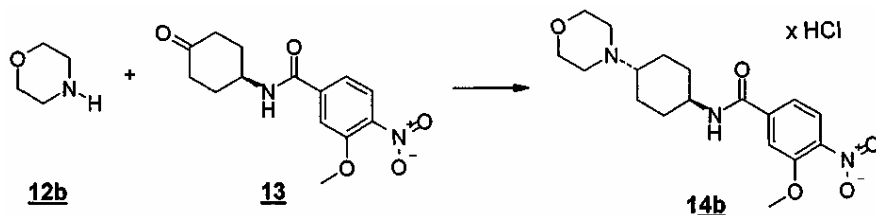
на нутчі та промивають великою кількістю демінералізованої води. Тверду речовину сушать у сушильній шафі із циркуляцією повітря при 70°C. Таким шляхом одержують 168г (91% від теорії) продукту **13**.

ТШХ (метиленхлорид/етанол у співвідношенні 9:1):  $R_f=0,64$ .

нутчі. До фільтрату додають 300мл діізопропілового ефіру, а потім розчин аміаку до одержання у водній фазі лужної реакції. Після цього перемішують протягом години та суспензію охолоджують до 5°C. Потім суспензію фільтрують на нутчі й тверду речовину промивають демінералізованою водою. Сирий продукт кристалізують із 1,2л ізопропанолу. Відфільтрований на нутчі кристалічний продукт сушать у сушильній шафі із циркуляцією повітря при 50°C. Таким шляхом одержують 84г (43% від теорії) сполуки **14a**.

ТШХ (метиленхлорид/етанол у співвідношенні 9:1):  $R_f=0,45$ .

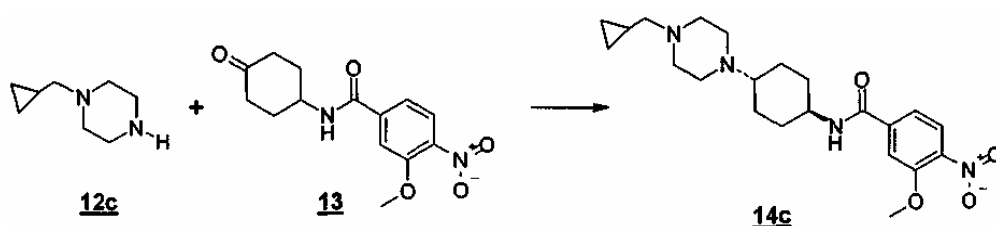
ні 9:1):  $R_f=0,45$ .



Суспензію 65,3г (223ммоль) сполуки 13, 23,6мл (268ммоль) морфоліну 12b та 0,4мл метансульфонової кислоти в 600мл толуолу кип'ятять зі зворотним холодильником на водовідділнику до повного утворення енаміну. Після цього при зниженому тиску відганяють розчинник до одержання залишку об'ємом 100мл. Цей залишок розчиняють в 400мл етанолу при 80°C і охолоджують до 0-5°C. При цій температурі порціями додають 10,1г боргідриду натрію та потім перемішують протягом 16год при 20°C. Далі до розчину додають лід і додаванням напівконцентрованої соляної кислоти значення pH установлюють на 8-9. Після цього при зниженому тиску випарюють розчинник. Залишок суспендують у метиленхлориді та хроматографують на силікагелі сумішшю розчинників з метиленхлориду, етанолу і

аміаку (у співвідношенні, що змінюється від 49:1:0,25 до 19:1:0,25). При цьому першим елюється цис-сполука [ТШХ (метиленхлорид/етанол/аміак у співвідношенні 19:1:0,25):  $R_f=0,23$ ]. Фракції, що містять транс-сполуку [ТШХ (метиленхлорид/етанол/аміак у співвідношенні 19:1:0,25):  $R_f=0,12$ ], поєднують і упарюють. Залишок при температурі кипіння суспендують в 350мл метанолу. Після цього при температурі близько 50°C додають 2 молярних еквіваленти триметилхлорсилану, а потім 500мл трет-бутилметилового ефіру. Суспензію фільтрують на нутчі й тверду речовину сушать. Таким шляхом одержують 24г (27% від теорії) сполуки 14b у вигляді гідрохлориду.

ТШХ (метиленхлорид/етанол/аміак у співвідношенні 19:1:0,25):  $R_f=0,12$ .



Одержання сполуки 14c

112г (383ммоль) сполуки 13, 108г (770ммоль) N-(циклопропілметил)піперазину 12c та 4,5мл метансульфонової кислоти у толуолі протягом 3год кип'ятять зі зворотним холодильником на водовідділнику (при цьому видаляють близько 76мл води). Потім при зниженому тиску випарюють 900мл толуолу й залишок суспендують в 1,2л етанолу. До одержаної суспензії при температурі 15-25°C протягом години порціями додають 15г боргідриду натрію. Після цього перемішують протягом 3год при 20°C і додають ще 4г боргідриду натрію. Потім перемішують протягом 16год при 20°C. Далі при зниженому тиску випарюють 650мл етанолу. Після цього додають 2л очищеної води та 300мл циклогексану. Потім суспензію охолоджують до 5°C і фільтрують на нутчі. Залишок суспендують у метиленхлориді та хроматографують на силікагелі сумішшю розчинників з метиленхлориду, етанолу і

аміаку (у співвідношенні, що змінюється від 49:1:0,25 до 19:1:0,25). При цьому першим елюється цис-сполука [ТШХ (метиленхлорид/етанол/аміак у співвідношенні 19:1:0,25):  $R_f=0,23$ ]. Фракції, що містять транс-сполуку [ТШХ (метиленхлорид/етанол/аміак у співвідношенні 19:1:0,25):  $R_f=0,12$ ], поєднують і упарюють. Залишок при температурі кипіння суспендують в 350мл метанолу. Після цього при температурі близько 50°C додають 2 молярних еквіваленти триметилхлорсилану, а потім 500мл трет-бутилметилового ефіру. Суспензію фільтрують на нутчі й тверду речовину сушать. Таким шляхом одержують 24г (27% від теорії) сполуки 14b у вигляді гідрохлориду.

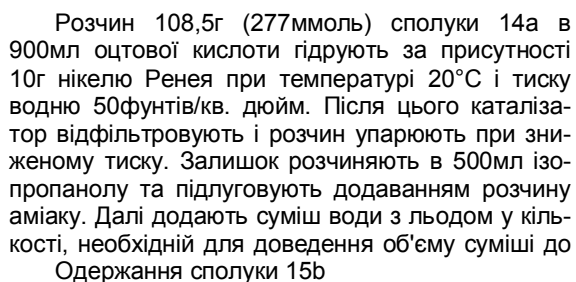
шок розчиняють він. соляній кислоті. До одержаного розчину додають 5г активованого вугілля та фільтрують на нутчі. До фільтрату додають 400мл трет-бутилметилового ефіру та підлогувають розчином аміаку. Потім суміш охолоджують до 4°C, осад відфільтровують на нутчі та промивають демінералізованою водою. Залишок кип'ятять зі зворотним холодильником в 400мл трет-бутилметилового ефіру. Після цього суміш охолоджують, тверду речовину відфільтровують на нутчі та промивають трет-бутилметилним ефіром. Після сушіння в сушильній шафі із циркуляцією повітря при 60°C одержують 73г (46% від теорії) продукту 14c.

ТШХ (метиленхлорид/етанол у співвідношенні 9:1):  $R_f=0,2$ .



87514

88



1,5л. Після цього осад відфільтровують на нутчі та промивають 400мл демінералізованої води, 160мл ізопропанолу та 300мл трет-бутилметилового ефіру. Тверду речовину сушать у сушильній шафі із циркуляцією повітря при 50°C. Таким шляхом одержують 92г (92% від теорії) продукту 15а.

ТШХ (метиленхлорид/етанол у співвідношенні 9:1);  $R_f=0.25$ .



**15b**

Розчин 23г (57,5ммоль) гідрохлориду сполуки 14b в 200мл демінералізованої води гідрують за присутності 5г паладію на вугіллі (10%-вого) при температурі 20°C і тиску водню 50фунтів/кв. дюйм. Після цього каталізатор відфільтровують і значення рН фільтрату встановлюють на 11, подержання сполуки 15c

вільно додаючи 1н. розчин їдкого натру. Потім суспензію перемішують протягом 2год при 20°С, фільтрують на нутчі та тверду речовину промивають демінералізованою водою. Після сушіння у вакуумній сушильній шафі одержують 17,5г продукту 15b.



15c

Розчин 72,5г (174ммоль) сполуки 14с в 700мл метанолу та 145мл диметилформаміду гідрують за присутності 10г нікелю Ренея при температурі 20°C і тиску водню 50фунтів/кв. дюйм. Після цього каталізатор відфільтровують і при зниженому тиску випарюють метанол. До залишку додають 500мл демінералізованої води та суспензію охолодження сполуки 17а (відповідає сполуці із

поджуют до 5°C. Осад відфільтровують на нутчі та промивають демінералізованою водою. Після сушіння в сушильній шафі із циркуляцією повітря при 60°C одержують 60,5г (90% від теорії) продукту 15с.

ТШХ (метиленхлорид/етанол/аміак у співвідношенні 9:1:0,1):  $R_f=0,58$ .

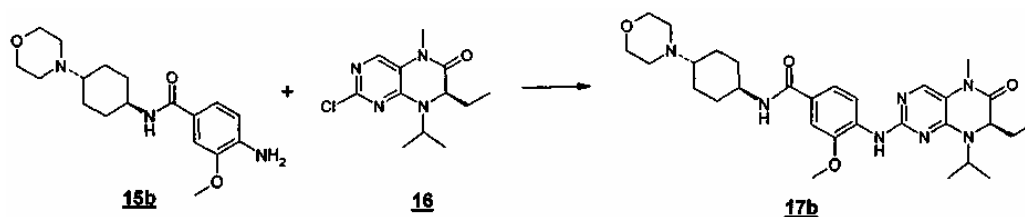


16

43.

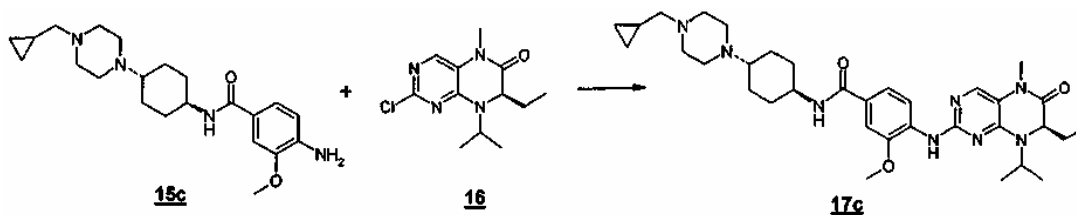
Розчин 20,2г (55,9ммоль) сполуки 15а, 16,5г (61,4ммоль) сполуки 16 та 15,9г (83,6ммоль) гідрату паратолуолсульфонової кислоти в 400мл 2-метил-4-пентанолу протягом 9год кип'яють зі зворотним холодильником, відганяючи при цьому протягом усього зазначеного періоду часу в цілому 360мл розчинника. Потім залишку дають охолонути та затверділе масло розчиняють в 300мл демінералізованої води. Водну фазу тричі промивають етилацетатом. Далі до водної фази додають 400мл етилацетату, а потім додають розчин їдкою натру у кількості, необхідній для встановлення значення рН на 11-12. Органічну фазу двічі промивають демінералізованою водою. Потім органічну фазу сушать над сульфо-

Одержання сполуки 17b (відповідає сполуці із прикладу 27)



Розчин 16,2г (48,6ммоль) сполуки XSL, 14,5г (54ммоль) сполуки 16 та 13г (68,3ммоль) гідрату паратолуолсульфонової кислоти в 250мл 2-метил-4-пентанолу та 20мл N-метилпіролідину кип'яють зі зворотним холодильником. При цьому протягом години відганяють 180мл розчинника. Потім знову додають 100мл 2-метил-4-пентанолу й розчин протягом 5год кип'яють зі зворотним холодильником. Потім розчину дають охолонути до 80°C і додають 40мл метанолу та 12г триметилсилілхлориду. Після цього при 60°C доливають 400мл ацетону. Потім суспензію кип'яють зі зворотним холодильником і охолоджу-

Одержання сполуки 17c (відповідає сполуці із прикладу 110)



Розчин 23г (59,5ммоль) сполуки 15с, 16,8г (62,5ммоль) сполуки 16 та 28,3г (149ммоль) гідрату паратолуолсульфонової кислоти в 350мл 2-метил-4-пентанолу протягом 22год кип'яють зі зворотним холодильником на водовіддільнику. Після додавання 1г сполуки 16 ще протягом 2год кип'яють зі зворотним холодильником. Після відгону 300мл розчинника в'язкотекучому маслу дають охолонути до 60°C. Потім додають 300мл метиленхлориду та 300мл демінералізованої води й додаванням приблизно 20мл 10н. розчину їдкою натру значення рН підвищують до 9. Органічну фазу двічі промивають демінералізованою

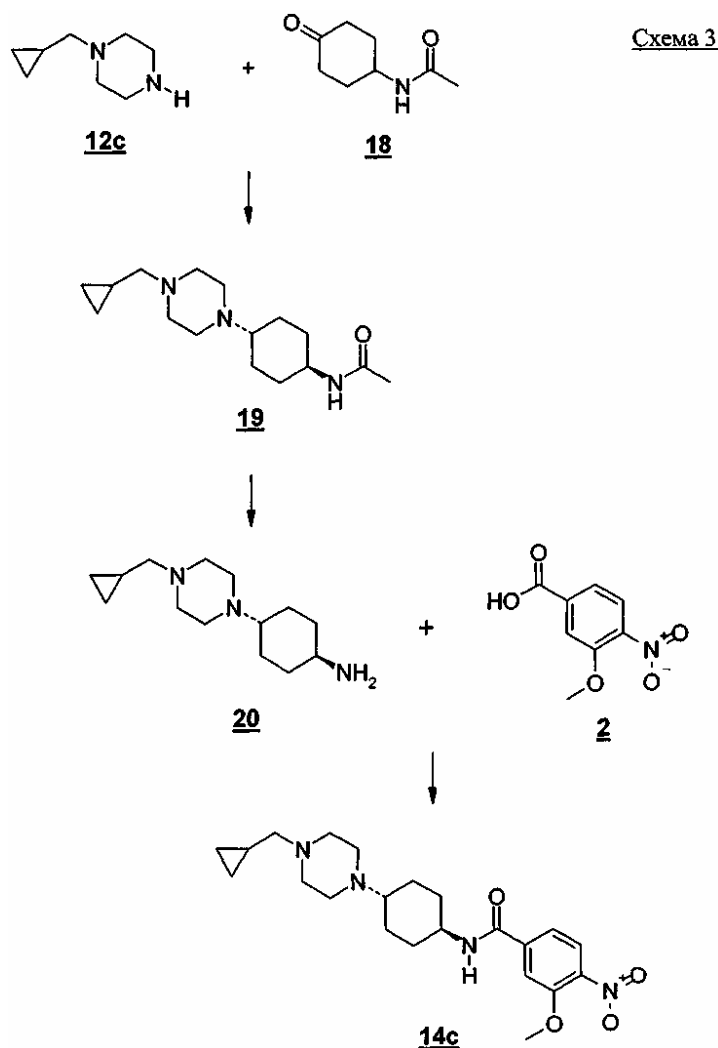
том натрію, фільтрують і при зниженому тиску випарюють розчинник. Залишок розчиняють в 82мл диметилацетаміду й потім повільно по краплях при інтенсивному перемішуванні додають розчин 60мл конц. аміаку в 1,4л демінералізованої води. Після цього перемішують протягом 4год при 20°C, осад відфільтровують на нутчі та промивають його великою кількістю демінералізованої води. Після сушіння при 60°C у вакуумній сушильній шафі за присутності лусочок гідроксиду натрію одержують 30,3г продукту 17а. Одержану таким шляхом основу можна кристалізувати із суміші ацетону та 1н. соляної кислоти у вигляді моногідрохлориду з  $t_{пл}$  близько 320°C (розкладання, ДСК: 10К/хв).

ють до 30°C. Осад відфільтровують на нутчі та промивають сумішшю ацетону та метанолу (у співвідношенні 85:15), а потім ацетоном. Після сушіння у вакуумній сушильній шафі при 50°C одержують 22,7г (78% від теорії) продукту 17b у вигляді гідрохлориду.

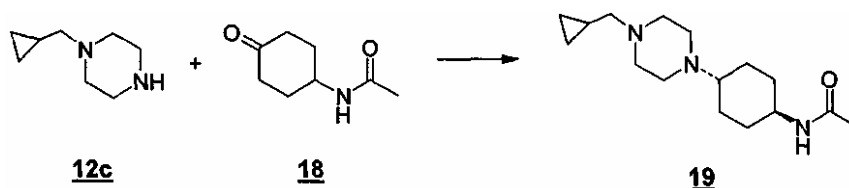
Після розчинення цього гідрохлориду в демінералізованій воді та переведення у водний розчин карбонату калію та повареної солі метиленхлоридом екстрагують вільну основу. Цю основу 17b кристалізують із суміші ацетону та демінералізованої води (у співвідношенні 1:1) ( $t_{пл}$  150°C, ДСК: 10К/хв).

водою та сушать над сульфатом натрію. Розчинник випарюють при зниженому тиску й залишок при 65°C розчиняють в 200мл етилацетату. Одержаному розчину дають повільно охолонути до 20°C, осад відфільтровують на нутчі та промивають його холодним етилацетатом. Після сушіння у вакуумній сушильній шафі при 60°C одержують 24,4г продукту 17с. ( $t_{пл}$  182°C, ДСК: 10К/хв, перед розплавленням продукту на ДСК-діаграмі спостерігаються додаткові ендотермічні піки).

В іншому варіанті сполуку 14с можна також одержувати наступним шляхом (схема 3).



Одержання сполуки 19



22г (142ммоль) 4-ацетамідоциклогексанону 18, 39,7г (283ммоль) N-циклопропілметилпіперазину 12с та 0,71мл метансульфонової кислоти в 175мл толуолу кип'ятять зі зворотним холодильником на водовіддільнику до повного видалення води. Після цього суміші дають охолонути, при 50°C додають 175мл етанолу й охолоджують до 20°C. Потім при інтенсивному перемішуванні порціями додають 5,37г (142ммоль) боргідриду натрію та перемішують протягом 16год при 20°C. Далі до реакційної суміші по краплях додають 200мл 4н. соляної кислоти. Після цього при зниженому тиску випарюють 200мл розчинника. До залишку додають

Одержання сполуки 20

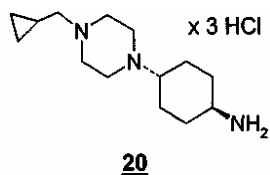
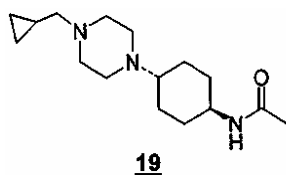
100мл насиченого розчину карбонату калію та 200мл метилізобутилкетону. Потім при інтенсивному перемішуванні двофазову суміш охолоджують до 5°C. Продукт відфільтровують на нутчі та розчиняють при нагріванні зі зворотним холодильником в 90мл метилізобутилкетону. Після додавання активованого вугілля суміш фільтрують у гарячому стані. Потім суміші дають охолонути й осад відфільтровують на нутчі. Після сушіння одержують 16,2г (41% від теорії) транс-сполуки 19.

ТШХ (метиленхлорид/етанол/аміак у співвідношенні 9:1:0,1):  $R_f=0,39$ .

93

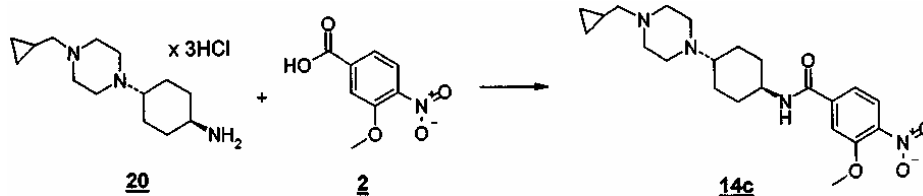
87514

94



Розчин 44г (157ммоль) сполуки 19 в 500мл 24%-вої соляної кислоти протягом 6год кип'яють зі зворотним холодильником. Після цього розчинник випарюють при зниженому тиску та залишок кристалізують із 700мл ізопропанолу. Осад

відфільтровують на нутчі, промивають трет-бутилметиловим ефіром і сушать у вакуумній сушильній шафі при 60°C. Таким шляхом одержують 54,7г продукту 20. у вигляді тригідрохлориду (містить 5% води).



33г (90,4ммоль) 3-метокси-4-нітробензойної кислоти 2 суспендують в 80мл толуолу. Далі додають 0,5мл диметилформаміду та 16г (134ммоль) тіонілхлориду. Потім суміш протягом 1год кип'яють зі зворотним холодильником. Після цього розчин упарюють при зниженому тиску й сирий хлорангідрид кислоти розчиняють в 50мл тетрагідрофурану. Одержаний розчин при охолодженні на льодяній бані по краплях додають до суспензії 18,7г (94,9ммоль, 95%-вої) тригідрохлориду сполуки 20 і 49г (397ммоль) діізопропілетиламіну в 150мл тетрагідрофурану. Повноту реакції контролюють за допомогою ТШХ. Після

завершенні реакції до суспензії додають воду та додаванням розчину їдкого натру значення рН установлюють на 10. Органічну фазу відокремлюють і промивають насиченим розчином повареної солі. Об'єднані водні фази однократно екстрагують тетрагідрофураном. Об'єднані органічні фази упарюють при зниженому тиску. Залишок кип'яють зі зворотним холодильником в 300мл трет-бутилметилового ефіру. Потім суміші дають охолонути до 20°C і осад відфільтровують на нутчі. Після сушіння у вакуумній сушильній шафі при 45°C одержують 31,3г (83% від теорії) сполуки 14с.