



УКРАЇНА

(19) UA (11) 86777 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 215/227 (2006.01)

C07D 241/44 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 407/06 (2006.01)

C07D 407/12 (2006.01)

A61K 31/4704

A61K 31/498

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 21/00

A61P 25/28 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) 6-АЛКЕНІЛ- ТА 6-ФЕНІЛАЛКІЛЗАМІЩЕНІ 2-ХІНОЛІНОНИ ТА 2-ХІНОКСАЛІНОНИ ЯК ІНГІБІТОРИ ПОЛІ(АДФ-РИБОЗА)ПОЛІМЕРАЗИ

1

2

(21) а200603731

(22) 18.11.2004

(24) 25.05.2009

(86) РСТ/ЕР2004/013163, 18.11.2004

(31) 03078860.8

(32) 05.12.2003

(33) ЕР

(31) РСТ/ЕР03/13028

(32) 20.11.2003

(33) ЕР

(46) 25.05.2009, Бюл.№ 10, 2009 р.

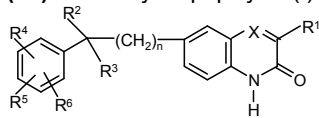
(72) МАБІР ДОМІНІК ЖАН-ПЬЕР, FR/FR, ЖІЛЬ-МОН ЖЕРОМ ЕМІЛЬ ЖОРЖ, ВАН ДУН ЯКОБУС АЛФОНСУС ДЖОСЕПХУС, ВЕ/ВЕ, СОМЕРС МА-РІЯ ВІКТОРІНА ФРАНЦІСКА, ВЕ/ВЕ, ВОУТЕРС ВАЛТЕР БОУДЕВІДЖН ЛЕОПОЛЬД, ВЕ/ВЕ

(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В.

(56) ЕР 0 371 564 А

WO 02/36599 А

(57) 1. Сполука формули (I)



(I)

її N-оксидні форми, солі приєднання та стереохімічно ізомерні форми, де n дорівнює 0, 1 або 2;

Х позначає N або CR⁷, де R⁷ позначає гідроген, або, взятий разом з R¹, може утворювати двовалентний радикал формули -CH=CH-CH=CH-;R¹ позначає C₁₋₆-алкіл або тіофеніл;R² позначає гідроген, гідрокси, C₁₋₆-алкіл, C₃₋₆-алкініл, або, взятий разом з R³, може утворювати =O;R³ позначає радикал, вибраний з-(CH₂)_s-NR⁹R⁹, (a-1)

-O-H, (a-2)

-O-R¹⁰, (a-3)-S-R¹¹, (a-4) або

-C≡N, (a-5)

де s дорівнює 0, 1, 2 або 3;

R⁸, R¹⁰ та R¹¹ кожен незалежно вибирають з -CHO,C₁₋₆-алкілу, гідроксі-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкілкарбонілу,аміно, C₁₋₆-алкіламіно, ді-(C₁₋₆-алкіл)аміно-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкілоксикарбонілу, C₁₋₆-алкілкарбоніламіно-C₁₋₆-алкілу, піперидиніл-C₁₋₆-алкіламінокарбонілу, піперидинілу, піперидиніл-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкілокси, тіофеніл-C₁₋₆-алкілу, піро-ліл-C₁₋₆-алкілу, арил-C₁₋₆-алкілпіперидинілу, арил-карбоніл-C₁₋₆-алкілу, арилкарбонілпіперидиніл-C₁₋₆-алкілу, галогенідазолілпіперидиніл-C₁₋₆-алкілу,арил-C₁₋₆-алкіл-(C₁₋₆-алкіл)аміно-C₁₋₆-алкілу, іR⁹ позначає гідроген або C₁₋₆-алкіл;або R³ є групою формули-(CH₂)_t-Z, (b-1)

де

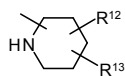
(13) C2

(11) 86777

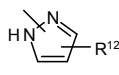
(19) UA

t дорівнює 0, 1, 2 або 3;

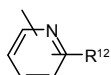
Z є гетероциклічною кільцевою системою, вибраною



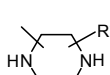
(c-1)



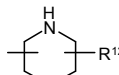
(c-3)



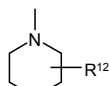
(c-5)



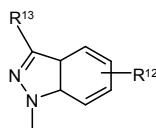
(c-6)



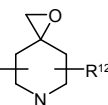
(c-7)



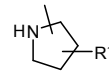
(c-8)



(c-9)

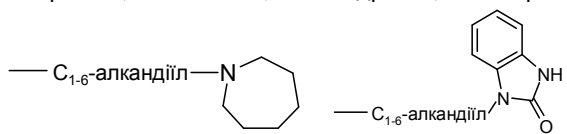


(c-10)



(c-11)

де R¹² позначає гідроген, галоген, C₁₋₆-алкіл, амінокарбоніл, аміно, гідрокси, арил,



C₁₋₆-алкіламіно-C₁₋₆-алкілокси, C₁₋₆-алкілокси-C₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-алкілокси-C₁₋₆-алкіламіно, арил-C₁₋₆-алкіл, ди(феніл-C₂₋₆-алкеніл), піперидиніл, піперидиніл-C₁₋₆-алкіл, C₃₋₁₀-циклоалкіл, C₃₋₁₀-циклоалкіл-C₁₋₆-алкіл, арилокси(гідрокси)-C₁₋₆-алкіл, галогеніндазоліл, арил-C₁₋₆-алкіл, арил-C₂₋₆-алкеніл, арил-C₁₋₆-алкіламіно, морфоліно, C₁₋₆-алкілімідазоліл, піридиніл-C₁₋₆-алкіламіно; і

R¹³ позначає гідроген, піперидиніл або арил;

R⁴, R⁵ та R⁶ кожен незалежно вибирають з гідрогену, галогену, тригалогенметилу, тригалогенметокси, C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкілокси, аміно, аміно-C₁₋₆-алкілу, ді-(C₁₋₆-алкіл)аміно, ді-(C₁₋₆-алкіл)аміно-C₁₋₆-алкілокси або C₁₋₆-алкілоксикарбонілу, або C₁₋₆-алкілу, заміщеного 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, C₁₋₆-алкілокси або аміно-C₁₋₆-алкілокси; або

коли R⁵ та R⁶ знаходяться в суміжних положеннях, узяті разом, вони можуть утворювати двовалентний радикал формули

-O-CH₂-O-, (d-1)

-O-(CH₂)₂-O-, (d-2)

-CH=CH-CH=CH- (d-3) або

-NH-C(O)-NR₁₄=CH-, (d-4)

де R¹⁴ позначає C₁₋₆-алкіл;

арил є фенілом, фенілом, заміщеним галогеном, C₁₋₆-алкілом або C₁₋₆-алкілокси;

за умови, що 6-бензоїл-3-метил-2(1H)-хіноксалинон є виключеним.

2. Сполука за п. 1, де

R¹ позначає C₁₋₆-алкіл;

R³ позначає радикал, вибраний з (a-1), (a-2), (a-3) чи (a-5), або є групою формули (b-1); s дорівнює 0, 1 або 2;

R⁸ та R¹⁰ кожен незалежно вибирають з -CHO, C₁₋₆-алкілу, гідрокси-C₁₋₆-алкілу, ді-(C₁₋₆-алкіл)аміно-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкілкарбоніламіно-C₁₋₆-алкілу, піпе-

ридиніл-C₁₋₆-алкілу,

піперидиніл-C₁₋₆-

алкіламінокарбонілу, C₁₋₆-алкілокси, тіофеніл-C₁₋₆-алкілу,

піроліл-C₁₋₆-алкілу, арил-C₁₋₆-

алкілпіперидинілу, арилкарбоніл-C₁₋₆-алкілу, арил-

карбонілпіперидиніл-C₁₋₆-алкілу, галогеніндазоліл-

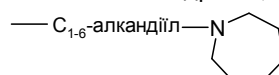
піперидиніл-C₁₋₆-алкілу або арил-C₁₋₆-алкіл-(C₁₋₆-

алкіл)аміно-C₁₋₆-алкілу;

t дорівнює 0 або 2;

Z є гетероциклічною кільцевою системою, вибраною з (c-1), (c-6), (c-8), (c-9) або (c-11);

R¹² позначає гідроген, C₁₋₆-алкіл, амінокарбоніл,



C₁₋₆-алкілокси-C₁₋₆-

алкіламіно, ди(феніл-C₂₋₆-алкеніл), піперидиніл-C₁₋₆-алкіл, C₃₋₁₀-циклоалкіл, C₃₋₁₀-циклоалкіл-C₁₋₆-алкіл, галогеніндазоліл або арил-C₂₋₆-алкеніл;

R⁴, R⁵ та R⁶ кожен незалежно вибирають з гідрогену, галогену, тригалогенметилу, тригалогенметокси, C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкілокси, ді-(C₁₋₆-алкіл)аміно,

ді-(C₁₋₆-алкіл)аміно-C₁₋₆-алкілокси або C₁₋₆-

алкілоксикарбонілу; і

коли R⁵ та R⁶ знаходяться в суміжних положеннях, узяті разом, утворюють двовалентний радикал формули (d-1) або (d-2).

3. Сполука за будь-яким з пп.1-2, де n дорівнює 0;

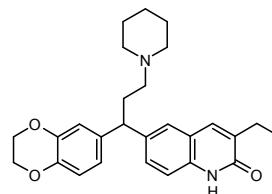
X позначає CH; R¹ позначає C₁₋₆-алкіл; R² позначає гідроген; R³ є групою формули (b-1); t дорівнює

2; Z є гетероциклічною кільцевою системою, вибраною з (c-1); R¹² позначає гідроген; R¹³ позначає

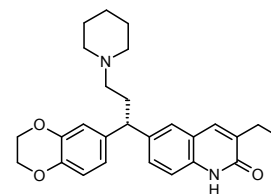
гідроген; і R⁵ та R⁶ знаходяться в суміжних положеннях, і, узяті разом, вони можуть утворювати

двовалентний радикал формули (d-2).

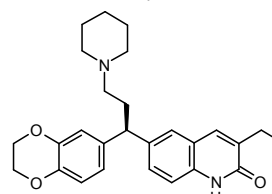
4. Сполука за будь-яким з пп.1, 2 та 3, де сполукою є сполука № 16, сполука № 144 і сполука № 145.



сполука 16

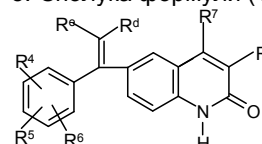


сполука 144



сполука 145

5. Сполука формули (VII-a)



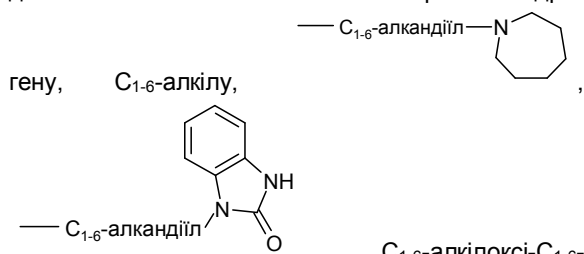
(VII-a)

її N-оксидні форми, солі приєднання та стереохімічно ізомерні форми,

де

R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ та арил є такими, як визначено в п.1;

R^e позначає гідроген, або, взятий разом з R^d , може утворювати двовалентний радикал формули $-(CH_2)_2-NR^{15}-(CH_2)_2-$ (e-1) або $-(CH_2)_2-NR^{16}-(CH_2)_3-$ (e-2) де R^{15} та R^{16} кожен незалежно вибирають з гідро-



6. Сполука, вказана в будь-якому з пп.1-5, для застосування як лікарський препарат.

7. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятні носії та терапевтично ефективну кількість сполуки, вказаної в будь-якому з пп.1-5, як активний інгредієнт.

8. Спосіб одержання фармацевтичної композиції, вказаної в п.7, де фармацевтично прийнятні носії та сполуки за будь-яким з пп.1-5 ретельно змішують.

9. Застосування сполуки вказаної в будь-якому з пп.1-5 для виробництва лікарського засобу для лікування PARP опосередкованого захворювання.

10. Застосування за п.9, де сполукою є сполука за будь-яким з пп.1-4.

11. Застосування за пп.9 або 10, де лікування включає хіміосенсибілізацію.

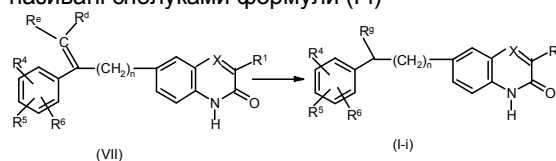
12. Застосування за пп.9 або 10, де лікування включає радіосенсибілізацію.

13. Комбінація сполуки з хімотерапевтичним засобом, у якій зазначеною сполукою є сполука, вказана в будь-якому з пп.1-5, і де зазначений хімотерапевтичний засіб вибрано з групи, що включає 5-фторурацил, лейковорин, 5'-аміно-5'-дезокситимідин, кисень, карбоген, перфторкарбон (наприклад, Fluosol 10 DA), 2,3-DPG, BW12C, блокатор кальцевих каналів, пентоксифілін, сполука, що пригнічує ріст судин, гідралазин, LBSO, адіаміцин, камтотексел, карбоплатин, цисплатин, даунорубіцин, доцетаксел, доксорубіцин, інтерферон (альфа, бета, гамма), інтерлейкін-2, іринотекан, паклітаксел, топотекан та їхні похідні, метилувальний засіб, інгібітор топоізомерази I, блеоміцин.

14. Комбінація по п.13 де сполукою є сполука за будь-яким з пп.1-4.

Даний винахід належить до інгібіторів полі(АДФ-рибоза)полімерази (PARP) і пропонує сполуки та композиції, які містять сполуки, що розкриваються. Крім того, даний винахід пропонує способи застосування інгібіторів PARP, що розкриваються, наприклад, як лікарських засобів.

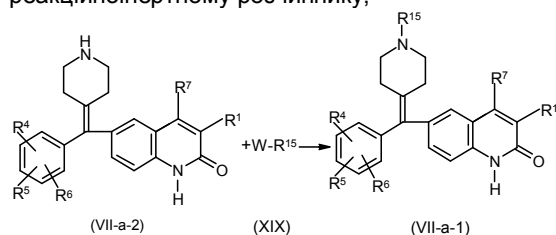
15. Спосіб одержання сполуки, вказаної в пп.1 або 5, при якому перетворюють проміжні сполуки формули (VII) селективним гідруванням зазначеної проміжної сполуки відповідним відновлювальним агентом і відповідним відновником у відповідному розчиннику з утворенням сполук формули (I), де R^2 позначає гідроген і де R^3 є групою формули (b-1) або радикалом формули (a-1), де s не є 0, називані R^9 , називані сполуками формули (I-i)



де R^1 , R^4 - R^6 , X, n є такими, як визначено в п.1; R^e та R^d є такими, як визначено в п.5.

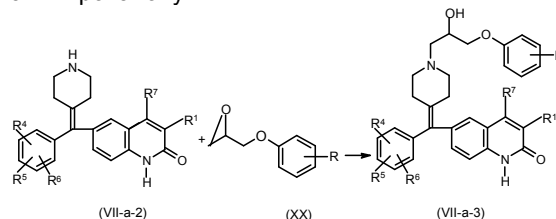
16. Спосіб одержання сполуки, вказаної в п.5, при якому здійснюють

a) взаємодію сполуки формули (VII-a), де R^e , узятий разом з R^d , утворює двовалентний радикал формули (e-1) або (e-2) і R^{15} або R^{16} позначає гідроген, називані сполуками формули (VII-a-2), з проміжною сполукою формули (XIX), де W є відповідною відхідною групою і R^{15} або R^{16} не є гідрогеном, з утворенням сполук формули (VII-a-1), визначених як сполуки формули (VII-a), де R^e , узятий разом з R^d , утворює двовалентний радикал формули (e-1) або (e-2) і R^{15} або R^{16} не є гідрогеном, в реакційноінертному розчиннику;



де R^1 , R^4 - R^7 є такими, як визначено в п.5, або

b) взаємодію сполуки формули (VII-a-2) з проміжною сполукою формули (XX), де R є відповідним замісником, з утворенням сполук формули (VII-a), де R^{15} або R^{16} є арилокси(гідрокси)- C_{1-6} -алкілом, називані сполуками формули (VII-a-3), в присутності 2-пропанолу



де R^1 , R^4 - R^7 є такими, як визначено в п.5.

Передумови створення винаходу

Ядерний фермент полі(АДФ-рибоза)полімераза-1 (PARP-1) є представником сімейства PARP ферментів, що складається з PARP-1 і декількох недавно ідентифікованих нових полі(АДФ-рибозилуючих) ферментів. PARP також

називається полі(аденозин-5'-дифосфорибоза)полімеразою або PARS (полі(АДФ-рибоза)синтетазою).

PARP-1 є головним ядерним білком з молекулярною масою 116кДа, що складається із трьох доменів: N-кінцевого ДНК зв'язувального домену, який містить два "цинкових пальці", аутомодифікуючого домену та C-кінцевого каталітичного домену. Він присутній майже у всіх еукаріотів. Фермент синтезує полі(АДФ-рибозу), розгалужений полімер, який може складатися з більш ніж 200 одиниць АДФ-рибози. Акцептори полі(АДФ-рибози) білка безпосередньо або опосередковано беруть участь в підтриманні цілісності ДНК. Вони включають гістони, топоізомерази, ДНК і РНК полімерази, ДНК ліази та Ca^{2+} - і Mg^{2+} -залежні ендонуклеази.

PARP білок експресується на високому рівні в багатьох тканинах, найбільш помітно - в імунній системі, серці, мозку та зародкових клітинах. В нормальних фізіологічних умовах активність PARP мінімальна. Однак ушкодження ДНК викликає негайне підвищення активності PARP до 500 разів.

Серед багатьох функцій, приписуваних PARP, і особливо PARP-1, головною є його роль у полегшенні репарації ДНК шляхом АДФ-рибозилування і, тому, координації ряду білків репарованої ДНК. В результаті активації PARP значно знижуються рівні NAD^+ . Екстенсивна активація PARP веде до різкого зниження NAD^+ у клітинах, що зазнали масового ушкодження ДНК. Короткий період напівжиття полі(АДФ-рибози) приводить до високої інтенсивності циклу. Одразу після утворення полі(АДФ-рибози) вона швидко деградує під дією постійно активної полі(АДФ-рибоза)глюкогідролази (PARG), разом з фосфодіестеразою та (АДФ-рибозою) білка ліази. PARP та PARG формують цикл, який перетворює велику кількість NAD^+ на АДФ-рибозу. Менш ніж через годину, надмірне стимулювання PARP може викликати падіння NAD^+ та АТФ до значення нижче 20% від нормального рівня. Такий сценарій особливо небезпечний при ішемії, коли втрата кисню вже різко порушила енергоутворення в клітинах. Припускають, що наступне утворення вільного радикала при реперфузії є головною причиною ушкодження тканини. Частково падіння АТФ, що є типовим у багатьох органах при ішемії та реперфузії, могло б бути пов'язане з падінням вмісту NAD^+ через цикл полі(АДФ-рибози). Таким чином, очікується, що інгібування PARP або PARG буде зберігати енергетичний рівень клітин, тим самим, потенціюючи виживання ішемічних тканин після ушкодження.

Синтез полі(АДФ-рибози) також залучений до індукованої експресії ряду генів, важливих для запальної реакції. Інгібітори PARP пригнічують продукцію синтази індукцйбельного оксиду азоту (iNOS) у макрофагах, Р-селектину та молекул міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1) в ендотеліальних клітинах. Така активність підкреслює сильну протизапальну дію, що проявляється інгібіторами PARP. Інгібування PARP здатне знизити некроз в результаті запобігання переміщенню та інфільтрації нейтрофілів в уражені тканини.

PARP активується ушкодженими фрагментами ДНК і, один раз активувавшись, каталізує приєд-

нання до 100 одиниць АДФ-рибози до множини ядерних білків, включаючи гістони та сам PARP. При значних клітинних стресах екстенсивна активація PARP може швидко призвести до ушкодження або загибелі клітин через виснаження запасів енергії. Оскільки на кожен молекулу регенованої NAD^+ витрачаються чотири молекули АТФ, NAD^+ виснажується в результаті масивної активації PARP; при спробах ресинтезувати NAD^+ , АТФ також може виснажитися.

Повідомлялося, що активація PARP відіграє ключову роль як в NMDA-, так і в NO-індукованій нейротоксичності. Це було продемонстровано на кортикальних культурах і гіпокампальних зрізах, в яких запобігання токсичності прямо корелює з ефективністю інгібування PARP. Таким чином, визнана потенційна роль інгібіторів PARP при лікуванні нейродегенеративних захворювань і травми голови, хоча точний механізм їхньої дії ще не з'ясований.

Аналогічно, було показано, що однократні ін'єкції інгібіторів PARP зменшували розмір інфаркту, викликаного ішемією та реперфузією серцевого або кістякового м'яза у кроликів. В цих дослідженнях однократна ін'єкція 3-амінобензаміду (10 мг/кг) за одну хвилину до закупорки або за одну хвилину до реперфузії викликала аналогічні зменшення розміру інфаркту в серці (32-42%), у той час як 1,5-дигідроксізохінолін (1 мг/кг), інший інгібітор PARP, зменшував розмір інфаркту в порівнянному ступені (38-48%). Ці результати дозволяють припустити, що інгібітори PARP могли б поліпшити заздалегідь стан ішемічного серця або реперфузійну травму тканини кістякового м'яза. Активація PARP може також бути використана як міра оцінки ушкодження внаслідок нейротоксичних ушкоджень, отриманих під дією будь-якого з таких індукторів, як глутамат (через стимуляцію NMDA рецептора), проміжні продукти реактивного кисню, амілоїдний β -білок, N-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин (MPTP) або його активний метаболіт N-метил-4-фенілпіридин (МФП⁺), які беруть участь в патологічних станах, таких як удар, хвороба Альцгеймера та хвороба Паркінсона. Інші дослідження продовжили вивчення ролі активації PARP у нервових клітинах мозочка *in vitro* та в нейротоксичності MPTP. Надлишкова нейральна експозиція для глутамату, який служить домінуючим нейротрансмітером центральної нервової системи і діє на N-метил-D-аспартат (NMDA) рецептори та інші підвиди рецепторів, найчастіше відбувається в результаті удару або інших нейродегенеративних процесів. Позбавлені кисню нейрони виділяють у великих кількостях глутамат при ішемічному ураженні мозку, такому як удар, або при серцевому нападі. Це надлишкове виділення глутамату, в свою чергу, викликає надмірну стимуляцію (токсичне збудження) N-метил-D-аспартатних (NMDA), AMPA, Kainate та MGR рецепторів, які відкривають іонні канали та дають неконтрольований потік іонів (наприклад, Ca^{2+} та Na^+ у клітини та K^+ з клітин), що приводить до надмірної стимуляції нейронів. Надмірно стимульовані нейрони виділяють більше глутамату, створюючи петлю зворотного зв'язку або ефект доміно, що в остаточному підсумку при-

веде до uszkodження або загибелі клітин в силу продукування протеаз, ліпаз та вільних радикалів. Надлишкова активація рецепторів глутамату спричиняє різні неврологічні захворювання та стани, що включають епілепсію, удар, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, бічний аміотрофічний склероз (ALS), хворобу Хантингтона, шизофренію, хронічний біль, ішемію та загибель нейронів внаслідок гіпоксії, гіпоглікемії, ішемії, травми і нервового uszkodження. Експозиція та стимуляція глутамату також приводить до компульсивних порушень, зокрема, до лікарської залежності. Доказ включає одержані дані на багатьох видах тварин, так само як і на церебральних кортикальних культурах, оброблених глутаматом або NMDA, що антагоністи рецептора глутамату (наприклад, сполуки, які блокують глутамат від зв'язування або активації його рецептора) блокують неврологічне uszkodження у зв'язку із судинним ударом. Спроби запобігання токсичного збудження шляхом блокування NMDA, AMPA, Kainate та MGR рецепторів виявилися складною справою, тому що кожен рецептор має множинну місць, до яких глутамат може приєднуватися і, отже, знаходження ефективної суміші антагоністів або універсального антагоніста для запобігання зв'язування глутамату з усім рецептором та можливість перевірки цієї теорії викликала великі складнощі. Крім того, багато які з композицій, що є ефективними для блокування рецепторів, є також токсичними для тварин. По суті, в цей час немає відомого ефективного лікування відхилень від норми глутамату. Стимуляція NMDA рецепторів глутаматом, наприклад, активує фермент нейронної синтази оксиду азоту (nNOS), приводячи до утворення оксиду азоту (NO), що також медіює нейротоксичність. NMDA нейротоксичність може бути відвернена в результаті лікування інгібіторами синтази оксиду азоту (NOS) або через спрямований генетичний розрив nNOS *in vitro*.

Іншим застосуванням інгібіторів PARP є лікування uszkodжень периферичних нервів, в результаті яких розвивається синдром патологічного болю, відомий як невропатичний біль, такий як викликаний хронічним стискаючим uszkodженням (ХСП) загального сідничного нерва, і при якому відбувається транссинаптична альтерація сірої речовини спинного мозку, що характеризується гіперхроматозом цитоплазми та нуклеоплазми (так звані "чорні" нейрони).

Існує також доказ, що інгібітори PARP можуть застосовуватися для лікування запальних захворювань кишечника, таких як коліт. Наприклад, коліт викликали у пацієнтів шляхом внутрішньопросвітлого введення гаптентринітобензолсульфонової кислоти в 50% етанолі. Піддані лікуванню пацієнти одержували 3-амінобензамід, специфічний інгібітор PARP активності. Інгібування PARP активності зменшувало запальну реакцію і відновлювало морфологію та енергетичний статус дистальної ободової кишки.

Додатковий доказ наводить на думку, що інгібітори PARP можуть застосовуватися для лікування артритів. Крім того, очевидно, інгібітори PARP є придатними для лікування діабету. Було показано,

що інгібітори PARP можуть застосовуватися для лікування ендотоксичного шоку або септичного шоку.

Інгібітори PARP можуть також застосовуватися для розширення ресурсу та проліферативної здатності клітин, включаючи лікування таких захворювань, як старіння шкіри, хвороба Альцгеймера, атеросклероз, остеоартрит, остеопороз, м'язова дистрофія, дегенеративні хвороби кістякових м'язів, що включають реплекативне старіння, вікову дегенерацію м'язів, старіння імунної системи, ВІЛ та інші імунні захворювання, пов'язані зі старінням; і для зміни експресії гена старіючих клітин.

Також відомо, що інгібітори PARP, такі як 3-амінобензамід, впливають на повну репарацію ДНК у відповідь, наприклад, на дію перекису водню або іонізуючої радіації.

Чітко встановлена основна роль PARP у репарації розривів ланцюгів ДНК, особливо, коли вони викликані безпосередньо іонізуючим випромінюванням або, опосередковано, після ферментативної репарації uszkodжень ДНК, викликаних метилювальними агентами, інгібіторами топоізомераз I та іншими хіміотерапевтичними засобами, такими як цисплатин і блеоміцин. Численні дослідження з використанням "нокаутуваних" мишей, моделей транс-домінантного інгібування (надмірної експресії ДНК-зв'язувального домену), антисмислових інгібіторів та інгібіторів з малою молекулярною масою, продемонстрували роль PARP у репарації та виживанні клітин після індукування uszkodження ДНК. Інгібування ферментативної активності PARP повинно приводити до підвищеної чутливості пухлинних клітин до лікування uszkodжень ДНК.

Повідомлялося, що інгібітори PARP є ефективними для радіосенсибілізації (гіпоксичної) пухлинних клітин та ефективними для запобігання пухлинних клітин від відновлення потенційно летального та сублетального uszkodження ДНК після променевої терапії, імовірно, за рахунок їхньої здатності запобігати з'єднанню розриву ланцюга ДНК і за рахунок впливу на кілька сигнальних шляхів uszkodження ДНК.

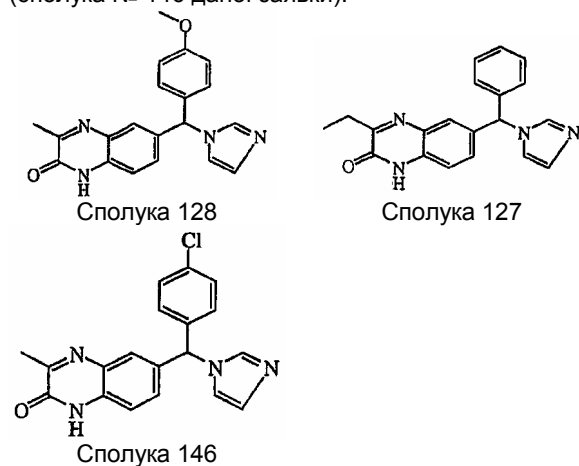
Інгібітори PARP застосовували для лікування раку. Крім того, в патенті США № 5177075 обговорюються деякі ізохіноліни для посилення летальної дії іонізуючого випромінювання або хіміотерапевтичних засобів на пухлинні клітини. Weltin et al., в "Effect of 6 (5-Phenanthridinone, an Inhibitor of Poly (ADP-ribose) Polymerase, on Cultured Tumor Cells", *Oncol. Res.*, 6:9, 399-403 (1994), обговорюють інгібування активності PARP, зниження проліферації пухлинних клітин та явний синергетичний ефект при одночасній обробці пухлинних клітин алкілювальними лікарськими препаратами.

Недавній вичерпний огляд досягнень в цій області був опублікований Li та Zhang в журналі *Drugs* 2001, 4(7): 804-812.

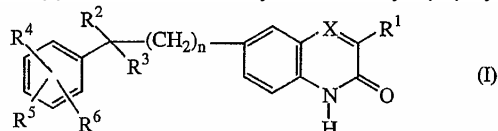
Існує постійна потреба в ефективних та сильнодіючих інгібіторах PARP, і, більш конкретно, інгібіторах PARP-1, які мають мінімальні побічні ефекти. Даний винахід пропонує сполуки, композиції та способи інгібування активності PARP для лікування раку та/або для запобігання клітинних uszkodжень, uszkodжень тканин та/або органів, що вини-

кають в результаті ушкодження або загибелі клітин через, наприклад, некроз або апоптоз. Сполуки та композиції за даним винаходом є особливо придатними для підвищення ефективності хіміотерапії та променевої терапії, у випадку коли первинний ефект лікування викликає ушкодження ДНК у цільових клітинах.

[В Європейському патенті 371564, опублікованому 6 червня 1990р.], розкриваються (1H-азол-1-ілметил)заміщений хінолін, хіназолін або похідні хіноксаліну. Описані сполуки пригнічують елімінацію з плазми ретиноевих кислот. Більш конкретно, розкриті сполуки 6-[(1H-імідазол-1-іл)-(4-метоксифеніл)метил]-3-метил-2(1H)-хіноксалінон (сполука № 128 даної заявки), 3-етил-6-(1H-імідазол-1-ілфенілметил)-2(1H)-хіноксалінон (сполука № 127 даної заявки) і 6-[(4-хлорфеніл)-1H-імідазол-1-ілметил]-3-метил-2(1H)-хіноксалінон (сполука № 146 даної заявки).



Даний винахід стосується сполук формули (I)



їхніх N-оксидних форм, солей приєднання та стереохімічно ізомерних форм,

де

n дорівнює 0, 1 або 2;

X позначає N або CR⁷, де R⁷ є гідрогеном або, взятий разом з R¹, може утворювати двовалентний радикал формули -CH=CH-CH=CH-;

R¹ позначає C₁₋₆-алкіл або тіофеніл;

R² позначає гідроген, гідроксил, C₁₋₆-алкіл, C₃₋₆-алкеніл або, взятий разом з R³, може утворювати =O;

R³ позначає радикал, вибраний з

-(CH₂)_s-NR⁸R⁹ (a-1),

-O-H (a-2),

-O-R¹⁰ (a-3),

-S-R¹¹ (a-4), або

-C≡N (a-5),

де

s дорівнює 0, 1, 2 або 3;

R⁸, R⁹ та R¹¹ кожен незалежно вибирають з -CHO, C₁₋₆-алкілу, гідроксі-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкілкарбонілу, аміно, C₁₋₆-алкіламіно, ді-(C₁₋₆-

алкіл)аміно-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкілоксикарбонілу, C₁₋₆-алкілкарбоніламіно-C₁₋₆-алкілу, піперидиніл-C₁₋₆-алкіламінокарбонілу, піперидиніл, піперидиніл-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкілокси, тіофеніл-C₁₋₆-алкілу, піроліл-C₁₋₆-алкілу, арил-C₁₋₆-алкілпіперидинілу, арилкарбоніл-C₁₋₆-алкілу, арилкарбонілпіперидиніл-C₁₋₆-алкілу, галогеніндазолілпіперидиніл-C₁₋₆-алкілу або арил-C₁₋₆-алкіл-(C₁₋₆-алкіл)аміно-C₁₋₆-алкілу; і

R⁹ позначає гідроген або C₁₋₆-алкіл;

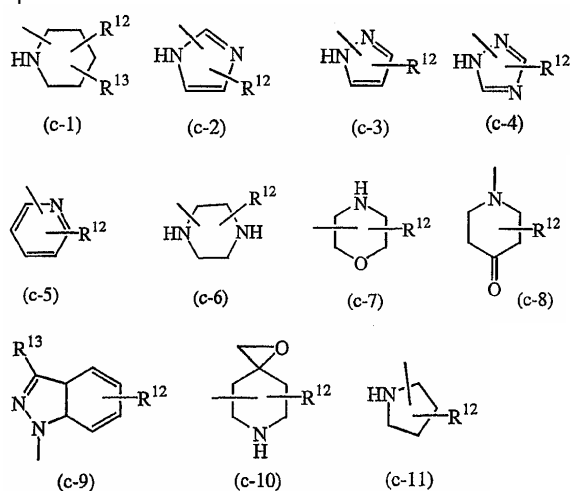
або R³ є групою формули

-(CH₂)_t-Z (b-1),

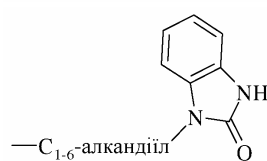
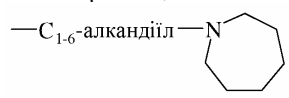
де

t дорівнює 0, 1, 2 або 3;

-Z є гетероциклічною кільцевою системою, вибраною з



де R¹² позначає гідроген, галоген, C₁₋₆-алкіл, амінокарбоніл, аміно, гідрокси, арил,



—C₁₋₆-алкандііл-N (cyclic), C₁₋₆-алкіламіно-C₁₋₆-

алкілокси, C₁₋₆-алкілокси-C₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-алкілокси-C₁₋₆-алкіламіно, арил-C₁₋₆-алкіл, ди(феніл-C₂₋₆-алкеніл), піперидиніл, піперидиніл-C₁₋₆-алкіл, C₃₋₁₀-циклоалкіл, C₃₋₁₀-циклоалкіл-C₁₋₆-алкіл, арилокси(гідроксі)-C₁₋₆-алкіл, галогеніндазоліл, арил-C₁₋₆-алкіл, арил-C₂₋₆-алкеніл, арил-C₁₋₆-алкіламіно, морфоліно, C₁₋₆-алкілімідазоліл або піридиніл-C₁₋₆-алкіламіно;

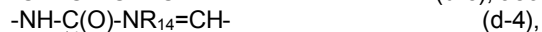
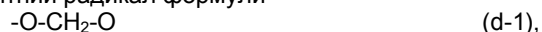
R¹³ позначає гідроген, піперидиніл або арил;

R⁴, R⁵ та R⁶ кожен незалежно вибирають з гідрогену, галогену, тригалогенметилу, тригалогенметокси, C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкілокси, аміно, аміно-C₁₋₆-алкілу, ді-(C₁₋₆-алкіл)аміно, ді-(C₁₋₆-алкіл)аміно-C₁₋₆-алкілокси або C₁₋₆-алкілоксикарбонілу, або C₁₋₆-алкілу, заміщеного 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, C₁₋₆-алкілокси або аміно-C₁₋₆-алкілокси;

або

коли R⁵ та R⁶ знаходяться у суміжних положен-

нях, узяті разом, вони можуть утворювати двовалентний радикал формули



де R^{14} позначає C_{1-6} -алкіл;

арил є фенілом, фенілом, заміщеним галогеном, C_{1-6} -алкілом або C_{1-6} -алкілокси;

за умови, що коли n дорівнює 0, X позначає N , R^1 позначає C_{1-6} -алкіл, R^2 позначає гідроген, R^3 є групою формули (b-1), t дорівнює 0, Z є гетероциклічною кільцевою системою (c-2), де зазначена гетероциклічна кільцева система Z приєднана до решти молекули атомом нітрогену, і R^{12} позначає гідроген або C_{1-6} -алкіл; тоді

щонайменше, один із замісників R^4 , R^5 або R^6 не є гідрогеном, галогеном, C_{1-6} -алкілокси та тригалогенметилом.

Коли ж гетероциклічна кільцева система Z містить $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=-$ або $-\text{NH}-$ фрагмент, замісники R^{12} та R^{13} або залишок молекули можуть бути приєднані до атома карбону або нітрогену, у цьому випадку один або обидва водневих атома заміщені.

Сполуки формули (I) можуть існувати в таутомерних формах. Хоча такі форми спеціально не визначені у вищенаведеній формулі, передбачається, що вони входять до обсягу даного винаходу.

Ряд термінів, використовуваних у вище та нижчеподаних визначеннях, пояснюються нижче по тексту. Ці терміни використовуються іноді або самі по собі, або в комбінованих термінах.

При використанні в попередніх визначеннях і надалі, галоген є загальним терміном для фтору, хлору, бромів та йоду; C_{1-6} -алкіл позначає лінійні або розгалужені насичені вуглеводневі радикали, що містять від 1 до 6 атомів карбону, такі як, наприклад, метил, етил, пропіл, бутил, пентил, гексил, 1-метилетил, 2-метилпропіл, 2-метилбутил, 2-метилпентил і подібні; C_{1-6} -алкандііл позначає двовалентні лінійні та розгалужені насичені вуглеводневі радикали, що містять від 1 до 6 атомів карбону, такі як, наприклад, метилен, 1,2-етандііл, 1,3-пропандііл, 1,4-бутандііл, 1,5-пентандііл, 1,6-гександііл, та їхні розгалужені ізомери, такі як, 2-метилпентандііл, 3-метилпентандііл, 2,2-диметилбутандііл, 2,3-диметилбутандііл і подібні; тригалогенметил позначає метил, що містить три однакових або різних галогенових замісники, наприклад, трифторметил; C_{2-6} -алкеніл позначає лінійні або розгалужені вуглеводневі радикали, що містять один подвійний зв'язок і від 2 до 6 атомів карбону, такі як, наприклад, етеніл, 2-пропеніл, 3-бутеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 3-метил-2-бутеніл і подібні; C_{3-6} -алкініл позначає лінійні та розгалужені вуглеводневі радикали, що містять один потрійний зв'язок та від 3 до 6 атомів карбону, такі як, наприклад, 2-пропініл, 3-бутиніл, 2-бутиніл, 2-пентиніл, 3-пентиніл, 3-гексиніл, і подібні; C_{3-10} -циклоалкіл включає циклічні вуглеводневі групи, що містять від 3 до 10 атомів карбону, такі як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопентеніл, циклогексил, циклогексеніл, циклогептил, циклооктил і подібні.

Термін "сіль приєднання" стосується солей, які сполуки формули (I) можуть утворювати з органічними або неорганічними основами, такими як аміни, основи лужних металів та основи лужноземельних металів, або четвертинні амонієві основи, або з органічними чи неорганічними кислотами, такими як мінеральні кислоти, сульфокислоти, карбонові кислоти або фосфорвмісні кислоти.

Термін "сіль приєднання", крім того, стосується фармацевтично прийнятних солей, комплексів металів і сольватів та їхніх солей, які можуть утворювати сполуки формули (I).

Термін "фармацевтично прийнятні солі" позначає фармацевтично прийнятні солі приєднання кислот або основ. Це означає, що фармацевтично прийнятні солі приєднання кислот або основ, зазначені вище, включають терапевтично активні нетоксичні форми солей приєднання кислоти та основи, які сполуки формули (I) можуть утворювати. Сполуки формули (I), які мають основні властивості, можуть бути перетворені на їхні фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти шляхом обробки названої основної форми відповідною кислотою. До відповідних кислот належать, наприклад, неорганічні кислоти, такі як галогідводневі кислоти, наприклад, хлористоводнева або бромистоводнева кислота; сірчана; азотна; фосфорна та інші подібні кислоти; або органічні кислоти, такі як, наприклад, оцтова, пропіонова, гліколева, молочна, піровиноградна, щавлева, малінова, бурштинова (тобто бутандіова кислота), малеїнова, фумарова, яблучна, винна, лимонна, метансульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова, *p*-толуолсульфонова, цикламінова, саліцилова, *p*-аміносаліцилова, памоева та подібні кислоти.

Сполуки формули (I), які мають кислотні властивості, можуть бути перетворені на їхні фармацевтично прийнятні солі приєднання основи шляхом обробки названої кислотної форми відповідною органічною або неорганічною основою. До відповідних форм основної солі належать, наприклад, солі амонію, солі лужних і лужноземельних металів, наприклад, солі літію, натрію, калію, магнію, кальцію та подібні, солі з органічними основами, наприклад, солі бензатину, *N*-метил-*D*-глюкаміну, гідрабаміну, і солі з амінокислотами, такими як, наприклад, аргінін, лізин і подібні.

Терміни сіль приєднання кислоти або основи також стосується гідратних та сольватних форм приєднання, які сполуки формули (I) можуть утворювати. Прикладами таких форм є, наприклад, гідрати, алкогольати та подібні.

Термін "комплекси металів" позначає комплекс, утворений сполукою формули (I) з однією чи більше органічною або неорганічною сіллю або солями металу. Приклади зазначених органічних або неорганічних солей включають галогеніди, нітрати, сульфати, фосфати, ацетати, трифторацетати, трихлорацетати, пропіонати, тартрати, сульфонати, наприклад, метилсульфонати, 4-метилфенілсульфонати, саліцилати, бензоати та подібні, солі металів другої головної групи періодичної системи, наприклад, солі магнію та кальцію, третьої та четвертої головних груп, напри-

клад, алюмінію, олова, свинцю, а також від першої до восьмої перехідних груп періодичної системи, таких як, наприклад, хрому, марганцю, заліза, кобальту, нікелю, міді, цинку та подібних.

Термін стереохімічно ізомерні форми сполук формули (I), використовуваний вище, позначає всі можливі сполуки, які складені з тих самих атомів, з'єднаних такою саме послідовністю зв'язків, але мають різні тривимірні структури, що не є взаємозамінними, які сполуки формули (I) можуть мати. Якщо не наведено або зазначено інше, хімічне позначення сполуки охоплює суміш всіх можливих стереохімічно ізомерних форм, які має зазначена сполука. Зазначена суміш може містити всі діастереоізомери та/або енантіомери основної молекулярної структури зазначеної сполуки. Передбачається, що всі стереохімічно ізомерні форми сполук формули (I), як у чистій формі, так і в суміші одна з одною, входять до обсягу даного винаходу.


N-оксидні форми сполук формули (I) означають такі сполуки формули (I), у яких один або кілька атомів нітрогену окиснені до так званого N-оксиду, особливо такі N-оксиди, в яких один або більше нітрогенів піперидину, піперазину або піридазинілу є N-окисненими.

При використанні в даному описі, термін "сполуки формули (I)" означає, що він включає також N-оксидні форми, фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти або основи та всі стереоізомерні форми.

Сполуки, [описані в EP 371564], пригнічують елімінування з плазми ретиноевих кислот. В EP 371564 були розкриті 6-[(1H-імідазол-1-іл)-(4-метоксифеніл)метил]-3-метил-2(1H)-хіноксаліон (сполука № 128 даної заявки), 3-етил-6-(1H-імідазол-1-ілфенілметил)-2(1H)-хіноксаліон (сполука № 127 даної заявки) та 6-[(4-хлорфеніл)-1H-імідазол-1-ілметил]-3-метил-2(1H)-хіноксаліон (сполука № 146 даної заявки). Несподівано було виявлено, що сполуки за даним винаходом виявляють інгібуючу активність по відношенню до PARP.

Перша група цікавих сполук складається з таких сполук формули (I), на які накладаються одне або більше з таких обмежень:

- a) R^1 позначає C_{1-6} -алкіл;
- b) R^3 позначає радикал, вибраний з (a-1), (a-2), (a-3) або (a-5), або групу формули (b-1);
- c) s дорівнює 0, 1 або 2;
- d) R^5 та R^6 кожен незалежно вибирають з -CHO, C_{1-6} -алкілу, гідрокси- C_{1-6} -алкілу, ді-(C_{1-6} -алкіл)аміно- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілкарбоніламіно- C_{1-6} -алкілу, піперидиніл- C_{1-6} -алкілу, піперидиніл- C_{1-6} -алкіламінокарбонілу, C_{1-6} -алкілокси, тіофеніл- C_{1-6} -алкілу, піроліл- C_{1-6} -алкілу, арил- C_{1-6} -алкілпіперидинілу, арилкарбоніл- C_{1-6} -алкілу, арилкарбонілпіперидиніл- C_{1-6} -алкілу, галогеніндазоліл-піперидиніл- C_{1-6} -алкілу або арил- C_{1-6} -алкіл-(C_{1-6} -алкіл)аміно- C_{1-6} -алкілу;
- e) t дорівнює 0 або 2;
- f) Z позначає гетероциклічну кільцеву систему, вибрану з (c-1), (c-2), (c-4), (c-6), (c-8), (c-9) або (c-11);
- g) R^{12} позначає гідроген, C_{1-6} -алкіл, амінокар-

боніл, $-C_{1-6}$ -алкандііл-, C_{1-6} -алкілокси-


C_{1-6} -алкіламіно, ди(феніл- C_{2-6} -алкеніл), піперидиніл- C_{1-6} -алкіл, C_{3-10} -циклоалкіл, C_{3-10} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкіл, галогеніндазоліл або арил- C_{2-6} -алкеніл;

h) R^4 , R^5 та R^6 кожен незалежно вибирають з гідрогену, галогену, тригалогенметилу, тригалогенметокси, C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілокси, ді-(C_{1-6} -алкіл)аміно, ді-(C_{1-6} -алкіл)аміно- C_{1-6} -алкілокси або C_{1-6} -алкілоксикарбонілу; i

i) коли R^5 та R^6 знаходяться в суміжних положеннях, узяті разом, вони можуть утворювати двовалентний радикал формули (d-1) або (d-2).

Друга група цікавих сполук складається з таких сполук формули (I), на які накладаються одне або більше з таких обмежень:

- a) n дорівнює 0;
- b) X позначає CR^7 , де R^7 позначає гідроген, або, взятий разом з R^1 , може утворювати двовалентний радикал формули $-CH=CH-CH=CH-$;
- c) R^1 позначає C_{1-6} -алкіл;
- d) R^2 позначає гідроген;
- e) R^3 позначає радикал, вибраний з (a-1), (a-2) чи (a-3), або є групою формули (b-1);
- f) s дорівнює 0 або 2;
- g) R^8 та R^{10} кожен незалежно вибирають з -CHO, C_{1-6} -алкілу, ді-(C_{1-6} -алкіл)аміно- C_{1-6} -алкілу, піперидиніл- C_{1-6} -алкілу, арилкарбонілпіперидиніл- C_{1-6} -алкілу, галогеніндазолілпіперидиніл- C_{1-6} -алкілу або арил- C_{1-6} -алкіл-(C_{1-6} -алкіл)аміно- C_{1-6} -алкілу;
- h) t дорівнює 0 або 2;
- i) Z є гетероциклічною кільцевою системою, вибраною з (c-1), (c-2) або (c-6);
- j) R^{12} позначає гідроген,

$-C_{1-6}$ -алкандііл-, C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -

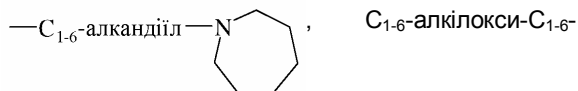
алкіламіно або піперидиніл- C_{1-6} -алкіл;

- k) R^{13} позначає гідроген або арил;
- l) R^4 , R^5 та R^6 кожен незалежно вибирають з гідрогену або тригалогенметилу; i
- m) коли R^5 та R^6 знаходяться в суміжних положеннях, узяті разом, можуть утворювати двовалентний радикал формули (d-1) або (d-2).

Третя група цікавих сполук складається з таких сполук формули (I), першої групи цікавих сполук або другої групи цікавих сполук, де Z позначає гетероциклічну кільцеву систему, відмінну від гетероциклічної кільцевої системи формули (c-2) або (c-4).

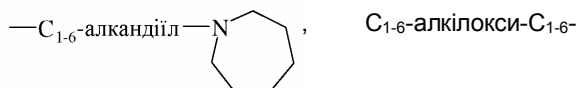
Група кращих сполук складається зі сполук формули (I), де R^1 позначає C_{1-6} -алкіл; R^3 позначає радикал, вибраний з (a-1), (a-2), (a-3) чи (a-5), або є групою формули (b-1); s дорівнює 0, 1 або 2; R^8 та R^{10} кожен незалежно вибирають з -CHO, C_{1-6} -алкілу, гідрокси- C_{1-6} -алкілу, ді-(C_{1-6} -алкіл)аміно- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілкарбоніламіно- C_{1-6} -алкілу, піперидиніл- C_{1-6} -алкілу, піперидиніл- C_{1-6} -алкіламінокарбонілу, C_{1-6} -алкілокси, тіофеніл- C_{1-6} -алкілу, піроліл- C_{1-6} -алкілу, арил- C_{1-6} -алкілпіперидинілу, арилкарбоніл- C_{1-6} -алкілу, арил-

карбонілпіперидиніл-С₁₋₆-алкілу, галогеніндазоліл-піперидиніл-С₁₋₆-алкілу або арил-С₁₋₆-алкіл-(С₁₋₆-алкіл)аміно-С₁₋₆-алкілу; t дорівнює 0 або 2; Z є гетероциклічною кільцевою системою, вибраною з (с-1), (с-2), (с-4), (с-6), (с-8), (с-9) або (с-11); R¹² позначає гідроген, С₁₋₆-алкіл, амінокарбоніл,



алкіламіно, ди(феніл-С₂₋₆-алкеніл), піперидиніл-С₁₋₆-алкілалкіл, С₃₋₁₀-циклоалкіл, С₃₋₁₀-циклоалкіл-С₁₋₆-алкіл, галогеніндазоліл або арил-С₂₋₆-алкеніл; R⁴, R⁵ та R⁶ кожен незалежно вибирають з гідрогену, галогену, тригалогенметилу, тригалогенметоксису, С₁₋₆-алкілу, С₁₋₆-алкілокси, ді-(С₁₋₆-алкіл)аміно, ді-(С₁₋₆-алкіл)аміно-С₁₋₆-алкілокси або С₁₋₆-алкілоксикарбонілу; і коли R⁵ та R⁶ знаходяться в суміжних положеннях, узяті разом, вони можуть утворювати двовалентний радикал формули (d-1) або (d-2).

Додаткова група кращик сполук складається з таких сполук формули (I), де n дорівнює 0; X позначає CR⁷, де R⁷ позначає гідроген, або, взятий разом з R¹, може утворювати двовалентний радикал формули -CH=CH-CH=CH-; R¹ позначає С₁₋₆-алкіл; R² позначає гідроген; R³ позначає радикал, вибраний з (a-1), (a-2) чи (a-3) або є групою формули (b-1); s дорівнює 0 або 2; R⁸ та R¹⁰ кожен незалежно вибирають з -CHO, С₁₋₆-алкілу, ді-(С₁₋₆-алкіл)аміно-С₁₋₆-алкілу, піперидиніл-С₁₋₆-алкілу, арилкарбонілпіперидиніл-С₁₋₆-алкілу, галогеніндазолілпіперидиніл-С₁₋₆-алкілу або арил-С₁₋₆-алкіл-(С₁₋₆-алкіл)аміно-С₁₋₆-алкілу; t дорівнює 0 або 2; Z є гетероциклічною кільцевою системою, вибраною з (с-1), (с-2) або (с-6); R¹² позначає гідроген,



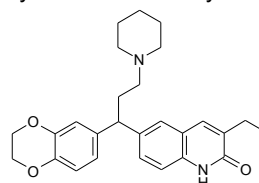
алкіламіно або піперидиніл-С₁₋₆-алкіл; R¹³ позначає гідроген або арил; R⁴, R⁵ та R⁶ кожен незалежно вибирають з гідрогену або тригалогенметилу; і коли R⁵ та R⁶ знаходяться в суміжних положеннях, узяті разом, вони можуть утворювати двовалентний радикал формули (d-1) або (d-2).

Інша додаткова група кращик сполук складається з таких сполук формули (I), групи кращик

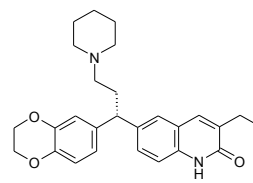
сполук або додаткової групи кращик сполук, у яких Z є гетероциклічною кільцевою системою, відмінною від системи формули (с-2) або (с-4).

Група ще кращик сполук складається з тих сполук формули (I), де n дорівнює 0; X позначає СН; R¹ позначає С₁₋₆-алкіл; R² позначає гідроген; R³ є групою формули (b-1); t дорівнює 2; Z є гетероциклічною кільцевою системою, вибраною з (с-1); R¹² позначає гідроген; R¹³ позначає гідроген; і R⁵ та R⁶ знаходяться в суміжних положеннях та узяті разом утворюють двовалентний радикал формули (d-2).

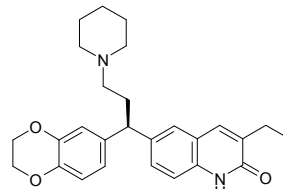
Найкращими сполуками є сполука №16, сполука № 144 і сполука № 145.



сполука 16



сполука 144



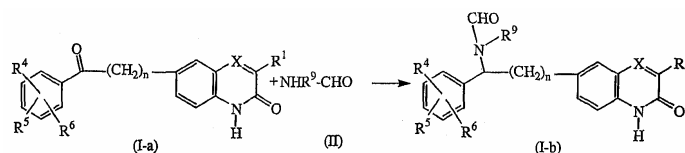
сполука 145

Сполуки формули (I) можуть бути одержані загальними способами, описаними в ЕР 371564.

Ряд таких способів одержання будуть описані нижче більш докладно.

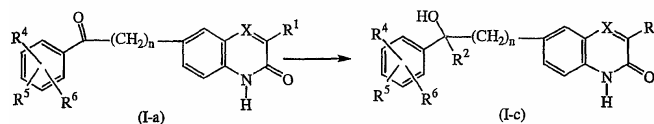
Інші способи одержання цільових сполук формули (I) описані в прикладах.

Сполуки формули (I), де R² позначає гідроген і R³ позначає -NR⁹-CHO, де R⁹ позначає гідроген або метил, називані сполуками формули (I-b), можуть бути одержані, виходячи із сполук формули (I), де R², узятий разом з R³, утворює =O, називаних сполуками формули (I-a), в присутності формаміду або метилформаміду, названих проміжними сполуками формули (II), і мурашиної кислоти.

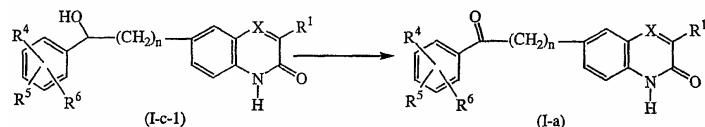


Сполуки формули (I), де R³ позначає гідроксильну групу, називані сполуками формули (I-c), можуть бути одержані перетворенням кетонного фрагмента сполук формули (I-a) на гідроксильну

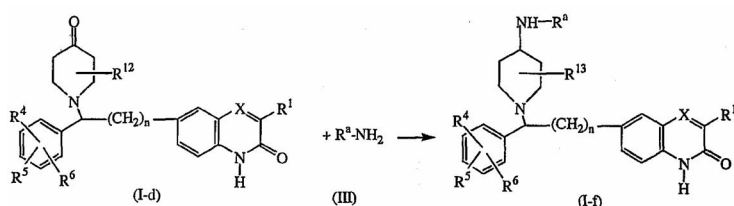
групу, з відповідним відновником, наприклад, боргідридом натрію, в придатному розчиннику, наприклад, метанолі та тетрагідрофурані.



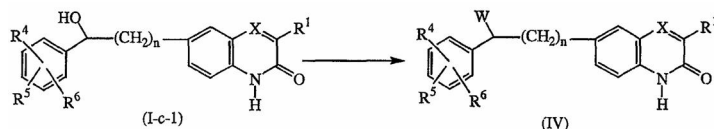
Сполуки формули (I-a) можуть бути одержані перетворенням сполук формули (I-c), де R^2 позначає гідроген, називаних сполуками формули (I-c-1), в присутності відповідного окисника, такого як



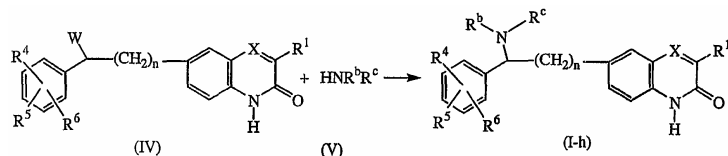
Сполуки формули (I), де R^2 позначає гідроген і R^3 позначає радикал формули (с-1), називані сполуками формули (I-f), можуть бути одержані взаємодією сполук формули (I), де R^2 позначає гідроген і R^3 позначає радикал формули (с-8),



Проміжні сполуки формули (IV), де W є відпо-відною відхідною групою, такою як, наприклад, хлор, бром, метансульфонілокси або бензолсульфонілокси, можуть бути одержані із сполук формули (I-c-1) шляхом обробки зазначених сполук



Сполуки формули (I), визначені як сполуки формули (I), де R^b є таким, як визначено в R^8 , і R^c є таким, як визначено в R^9 , або R^b та R^c , узяті разом з нітрогеном, до якого вони приєднані, утворюють відповідну гетероциклічну кільцеву систему, як визначено в Z, називані сполуками формули (I-h), можуть бути одержані реакцією проміжної спо-



Сполуки формули (I) можуть бути також перетворені одна на одну шляхом відомих у даній області реакцій або трансформацій функціональних груп. Ряд таких трансформацій вже описаний вище. Іншими прикладами є гідроліз складних ефірів карбонових кислот до відповідних карбонових кислот або спиртів; гідроліз амідів до відповідних карбонових кислот або амінів; гідроліз нітрilів до відповідних амідів; аміногрупи на імідазолі або фенілі можуть бути заміщені гідрогеном шляхом відомих в даній області реакцій діазотування та

триоксид хрому, і кислоти, такої як сірчана кислота, в придатному розчиннику, такому як 2-пропанон.

називаних сполуками формули (I-d), з аміном формули (III), де R^a є відповідним радикалом, в присутності придатного розчинника, такого як метанол, і придатного реагенту, такого як ціаноборгідрид натрію.

відповідним реагентом, наприклад, метансульфонілоксихлоридом або бензолсульфонілоксихлоридом, або галогенувальним агентом, таким як, наприклад, $POCl_3$ або $SOCl_2$.

луки формули (IV) з проміжною сполукою формули (V). Реакція може бути здійснена в реакційноінертному розчиннику, такому як диметилформамід або ацетонітрил, необов'язково, в присутності відповідної основи, такої як, наприклад, карбонат натрію, карбонат калію або триетиламін.

наступної заміни діазогрупи гідрогеном; спирти можуть бути перетворені на складні та прості ефіри; первинні аміни можуть бути перетворені на вторинні та третинні аміни; подвійні зв'язки можуть бути прогідровані до відповідного одинарного зв'язку; йодний радикал на фенільній групі може бути перетворений на складноефірну групу шляхом введення монооксиду карбону в присутності відповідного паладієвого каталізатора.

Тому, сполуки формули (I), (I-a), (I-a-l), (I-b), (I-c), (I-c-1), (I-d), (I-e), (I-f), (I-h), (I-i) і (I-j) можуть не-

обов'язково бути піддані одному або більше з таких перетворень в будь-якому бажаному порядку:

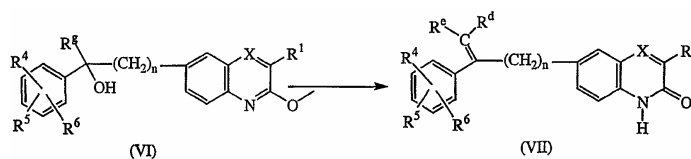
i) перетворення однієї сполуки формули (I) на іншу сполуку формули (I);

ii) перетворення сполуки формули (I) на відповідну прийнятну її сіль або N-оксид;

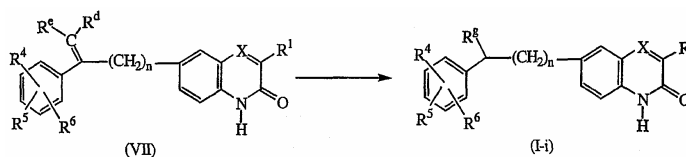
iii) перетворення фармацевтично прийнятної солі або N-оксиду формули (I) на вихідну сполуку формули (I);

iv) одержання стереохімічно ізомерної форми сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або N-оксиду.

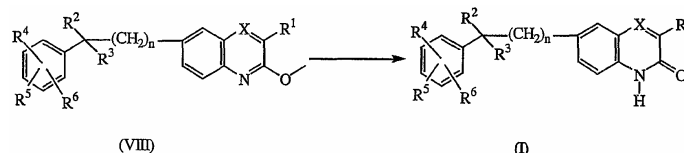
Проміжні сполуки формули (VII), де R^d та R^e є



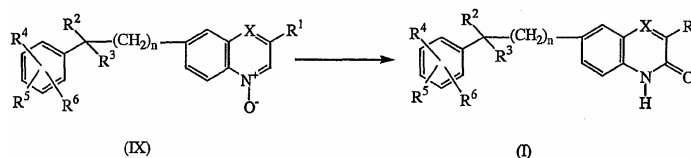
Сполуки формули (I), де R^2 позначає гідроген і R^9 визначений вище, називані сполуками формули (I-i), можуть бути одержані, виходячи із проміжних сполук формули (VII), шляхом селективного гідрування зазначеної проміжної сполуки відповідним відновником, таким як, наприклад, каталізатор на



Сполуки формули (I) можуть бути одержані гідролізом проміжних сполук формули (VIII) відомими в даній області способами, шляхом взаємодії проміжних сполук формули (VIII) з відповідними



Сполуки формули (I) можуть бути одержані, виходячи з N-оксидів (IX) шляхом перетворення проміжних сполук формули (IX) в присутності при-



Сполуки формули (I), де X позначає СН, називані сполуками формули (I-j), можуть бути також одержані шляхом циклізації проміжної сполуки формули (X). Реакція циклізації проміжних сполук формули (X) може бути здійснена відомими в даній області способами циклізації. Краще реакції проводити в присутності відповідної кислоти Льюїса, наприклад, хлориду алюмінію, в чистому виді або у відповідному розчиннику, такому як, напри-

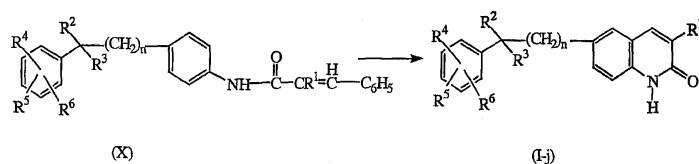
відповідними радикалами або, взяті разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічну кільцеву систему, як визначено в Z, можуть бути одержані гідролізом проміжних сполук формули (VI), де R^3 є групою формули (b-1) або радикалом формули (a-1), де s не дорівнює нулю, позначеним як R^9 , відомими в даній області способами, такими як перемішування проміжної сполуки (VI) у водному розчині кислоти в присутності реакційноінертного розчинника, наприклад, тетрагідрофурану. Відповідною кислотою є, наприклад, хлористоводнева кислота.

основі благородного металу, такого як платина на активованому вугіллі, палладій на активованому вугіллі та подібні, і відповідним відновником, таким як водень, у відповідному розчиннику, такому як метанол.

реагентами, такими як хлорид олова, оцтова кислота та хлористоводнева кислота, в присутності реакційноінертного розчинника, наприклад, тетрагідрофурану.

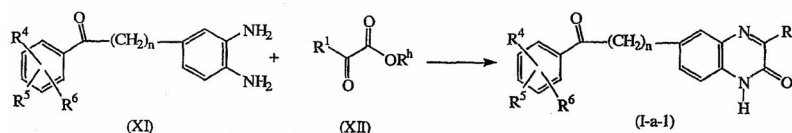
датного реагенту, такого як карбонат натрію або оцтовий ангідрид, і, коли це необхідно, у розчиннику, такому як дихлорметан.

клад, ароматичний вуглеводень, наприклад, бензол, хлорбензол, метилбензол і подібні; галогеновані вуглеводні, наприклад, трихлорметан, тетрахлорметан і подібні; простий ефір, наприклад, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан і подібні; або в суміші таких розчинників. При деяких підвищених температурах, краще, в інтервалі 70-100°C, і перемішуванні може збільшуватися швидкість реакції.



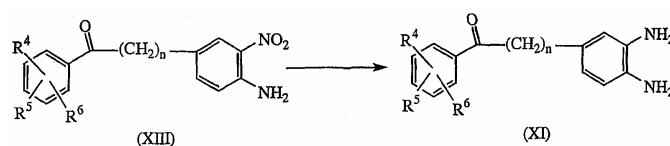
Сполуки формули (I), де X позначає N, і R², узятий разом з R³, утворює =O, називані сполуками формули (I-a-1), можуть бути одержані шляхом конденсації відповідного ортобензолдіаміну формули (XI) зі складним ефіром формули (XII), де R^h позначає C₁₋₆-алкіл. Конденсація заміщеного ортодіаміну формули (XI) і складного ефіру формули (XII) може бути проведена в присутності карбонової кислоти, наприклад, оцтової кислоти та подібної, мінеральної кислоти, такої як, наприклад, хлористоводнева кислота, сірчана кислота, або

сульфонової кислоти, такої як, наприклад, метансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, 4-метилбензолсульфонова кислота та подібні. При деяких підвищених температурах може збільшуватися швидкість реакції і в деяких випадках реакція може здійснюватися при температурі кипіння реакційної суміші зі зворотним холодильником. Вода, що виділяється при конденсації, може бути виділена із суміші азеотропною перегонкою, відгонкою і подібними способами.



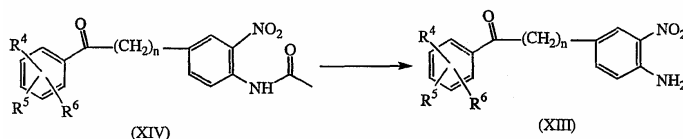
Проміжні сполуки формули (XI) можуть бути одержані реакцією відновлення нітрогрупи до аміногрупи, виходячи із проміжної сполуки формули (XIII) в присутності каталізатора на основі металу,

такого як нікель Ренея, і відповідного відновника, такого як водень, в придатному розчиннику, такому як метанол.



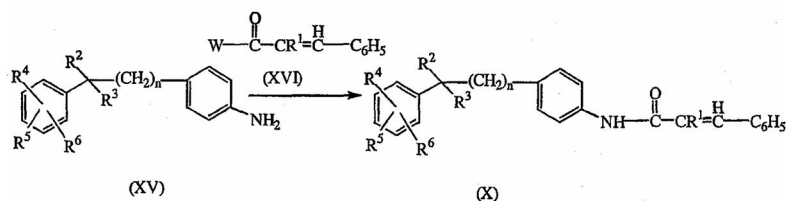
Проміжні сполуки формули (XIII) можуть бути одержані гідролізом проміжних сполук формули (XIV) відомими в даній області способами, такими як перемішування проміжної сполуки (XIV) у вод-

ному розчині кислоти в присутності реакційноінертного розчинника, наприклад, тетрагідрофурану. Відповідною кислотою є, наприклад, хлористоводнева кислота.



Проміжні сполуки формули (X) зручно одержувати взаємодією аніліну формули (XV) з галогенідом формули (XVI) в присутності основи, такої як

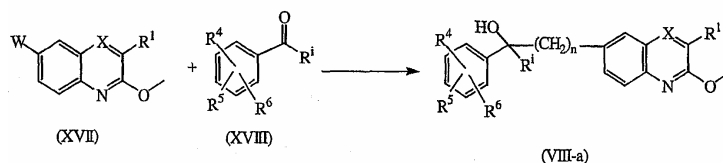
піридин, в придатному розчиннику, такому як дихлорметан.



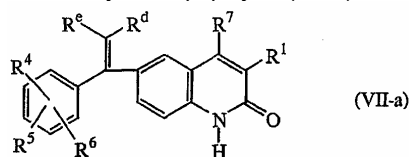
Проміжні сполуки формули (VIII), де R² позначає гідроген або гідроксил і, коли R² позначає гідроген, R³ є гідроксилом, називані проміжними сполуками формули (VIII-a), можуть бути одержані

обробкою проміжної сполуки формули (XVII), де W позначає галоген, літіюорганічним реагентом, таким як n-бутиллітій, в реакційноінертному розчиннику, наприклад, тетрагідрофурани, і наступною

взаємодією зазначеної проміжної сполуки з проміжною сполукою формули (XVIII), де R^i позначає




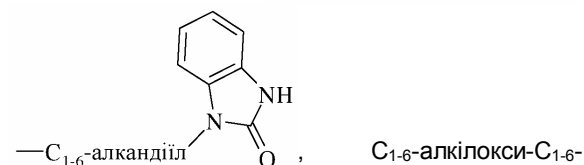
Даний винахід також стосується сполуки формули (VII), де n дорівнює 0, X позначає CR^7 , і R^e та R^d , значення яких будуть визначені нижче, називаних сполуками формули (VII-a)



її N-оксидних форм, солей приєднання та стереохімічно ізомерних форм,

де R^1, R^4, R^5, R^6, R^7 та арил є такими, як визначено для сполук формули (I);

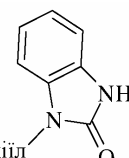
R^e позначає гідроген, або, взятий разом з R^d , може утворювати двовалентний радикал формули $-(CH_2)_2-NR^{15}-(CH_2)_2-$ (e-1) або $-CH_2-NR^{16}-(CH_2)_3-$ (e-2), де R^{15} та R^{16} кожен незалежно вибирають з гідрогену, C_{1-6} -алкілу, $-C_{1-6}$ -алкандііл ,



алкілу, C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -алкілу, піперидиніл- C_{1-6} -алкілу, C_{3-10} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкілу, арилокси(гідроксі)- C_{1-6} -алкілу, арил- C_{1-6} -алкілу або арил- C_{2-6} -алкенілу; або

R^d позначає ді-(C_{1-6} -алкіл)аміно- C_{1-6} -алкіл або піперидиніл- C_{1-6} -алкіл.

Перша група цікавих сполук формули (VII-a) складається з тих сполук формули (VII-a), на які накладається одне та більше з таких обмежень:

- R^1 позначає C_{1-6} -алкіл;
- R^{15} та R^{16} кожен незалежно вибирають з гідрогену, C_{1-6} -алкілу, $-C_{1-6}$ -алкандііл ,

арилокси(гідроксі)- C_{1-6} -алкілу, арил- C_{1-6} -алкілу або арил- C_{2-6} -алкенілу;

c) R^4, R^5 та R^6 кожен незалежно вибирають з гідрогену або галогену;

d) коли R^5 та R^6 знаходяться в суміжних положеннях, узяті разом, вони можуть утворювати двовалентний радикал формули (b-2) та (b-4); і

гідроген або радикал, як визначено в R^3 .

e) арил є фенілом або фенілом, заміщеним галогеном чи C_{1-6} -алкілокси.

Друга група цікавих сполук формули (VII-a) складається зі сполук формули (VII-a), на які накладається одне та більше з таких обмежень:

a) R^1 позначає C_{1-6} -алкіл;

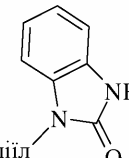
b) R^e позначає гідроген або, взятий разом з R^d , може утворювати двовалентний радикал формули (e-1);

c) R^{15} та R^{16} кожен незалежно вибирають з гідрогену або арил- C_{2-6} -алкенілу;

d) R^4, R^5 та R^6 кожен незалежно вибирають з гідрогену;

e) коли R^5 та R^6 знаходяться в суміжних положеннях, узяті разом, вони можуть утворювати двовалентний радикал формули (b-2); і

f) арил є фенілом, заміщеним галогеном або C_{1-6} -алкіломокси.

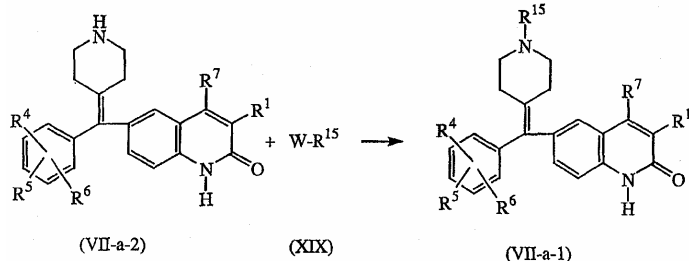
Група кращих сполук складається з таких сполук формули (VII-a), де R^1 позначає C_{1-6} -алкіл; коли R^e позначає радикал формули (a-1) чи (a-2), тоді R^{15} та R^{16} кожен незалежно вибирають з гідрогену, C_{1-6} -алкілу, $-C_{1-6}$ -алкандііл ,

арилокси(гідроксі)- C_{1-6} -алкілу, арил- C_{1-6} -алкілу або арил- C_{2-6} -алкенілу; R^4, R^5 та R^6 кожен незалежно вибирають з гідрогену або галогену, або коли R^5 та R^6 знаходяться в суміжних положеннях, узяті разом, вони можуть утворювати двовалентний радикал формули (b-2) чи (b-4); і арил є фенілом або фенілом, заміщеним галогеном чи C_{1-6} -алкілокси.

Додаткова група кращих сполук складається з таких сполук формули (VII-a), де R^1 позначає C_{1-6} -алкіл; R^e позначає гідроген, або, взятий разом з R^d , може утворювати двовалентний радикал формули (a-1); R^{15} та R^{16} кожен незалежно вибирають з гідрогену або арил- C_{2-6} -алкенілу; R^4, R^5 та R^6 кожен незалежно вибирають з гідрогену, або, коли R^5 та R^6 знаходяться в суміжних положеннях, узяті разом, вони можуть утворювати двовалентний радикал формули (b-2); і арил є фенілом, заміщеним галогеном або C_{1-6} -алкілокси.

Сполуки формули (VII-a-1), визначені як сполуки формули (VII-a), у яких R^e , узятий разом з R^d , утворює двовалентний радикал формули (e-1) або (e-2) (наприклад, двовалентний радикал формули (e-1)), і R^{15} або R^{16} (наприклад, R^{15}) не є гідрогеном, можуть бути одержані взаємодією сполуки формули (VII-a), де R^e , узятий разом з R^d , утворює двовалентний радикал формули (e-1) або (e-2) (наприклад, двовалентний радикал формули (e-

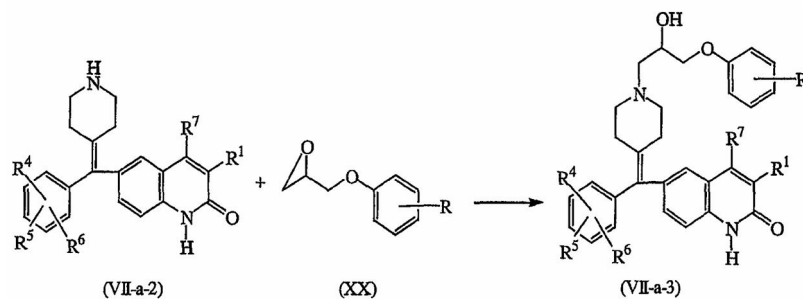
1)), і R^{15} або R^{16} (наприклад, R^{15}) позначає гідроген, називаюся сполукою формули (VII-a-2), з проміжною сполукою формули (XIX), де W є відповідною відхідною групою, такою як, наприклад, хлор, бром, метансульфонілокси або бензолсульфоні-



Сполуки формули (VII-a), де R^{15} або R^{16} (наприклад, R^{15}) є арилокси(гідрокси)- C_{1-6} -алкілом, називані сполуками формули (VII-a-3), можуть бу-

локси, і R^{15} або R^{16} (наприклад, R^{15}) не позначає гідроген. Реакція може бути здійснена в реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, карбонат натрію, карбонат калію або триетиламін.

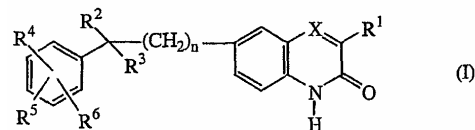
ти одержані взаємодією сполуки формули (VII-a-2) з проміжною сполукою формули (XX), де R є відповідним замісником, в присутності 2-пропанолу.



Даний винахід також стосується сполук формули (I) або формули (VII-a), визначених вище, для застосування як лікарський засіб.

Сполуки за даним винаходом мають здатність до інгібування PARP, як буде видно далі з експериментальної частини.

Даний винахід також пропонує застосування сполук для виробництва лікарського засобу для лікування одного або більше описаних в даному описі захворювань і розладів у тварини, де зазначеною сполукою є сполука формули (I)



її N-оксидні форми, солі приєднання та стереохімічно ізомерні форми, де n дорівнює 0, 1 або 2;

X позначає N або CR^7 , де R^7 позначає гідроген, або, взятий разом з R^1 , може утворювати дво-валентний радикал формули $-CH=CH-CH=CH-$;

R^1 позначає C_{1-6} -алкіл або тіофеніл;

R^2 позначає гідроген, гідрокси, C_{1-6} -алкіл, C_{3-6} -алкініл, або, взятий разом з R^3 , може утворювати $=O$;

R^3 позначає радикал, вибраний з

- $-(CH^2)_s-NR^8R^9$ (a-1),
- $-O-H$ (a-2),
- $-O-R^{10}$ (a-3),
- $-S-R^{11}$ (a-4) або

$-C\equiv N$ (a-5),

де s дорівнює 0, 1, 2 або 3;

R^8 , R^{10} та R^{11} кожен незалежно вибирають з -CHO, C_{1-6} -алкілу, гідрокси- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілкарбонілу, аміно, C_{1-6} -алкіламіно, ді- $(C_{1-6}$ -алкіл)аміно- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілоксикарбонілу, C_{1-6} -алкілкарбоніламіно- C_{1-6} -алкілу, піперидиніл- C_{1-6} -алкіламінокарбонілу, піперидиніл- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілокси, тіофеніл- C_{1-6} -алкілу, піроліл- C_{1-6} -алкілу, арил- C_{1-6} -алкілпіперидиніл, арилкарбоніл- C_{1-6} -алкілу, арилкарбонілпіперидиніл- C_{1-6} -алкілу, галогеніндазолілпіперидиніл- C_{1-6} -алкілу, арил- C_{1-6} -алкіл- $(C_{1-6}$ -алкіл)аміно- C_{1-6} -алкілу, і

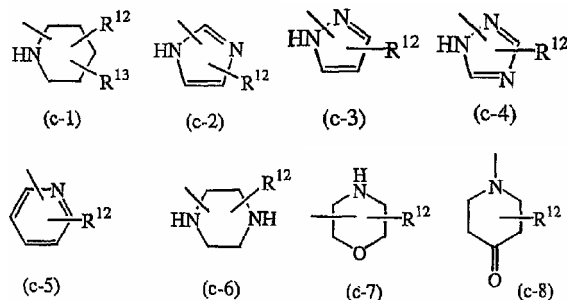
R^9 позначає гідроген або C_{1-6} -алкіл;

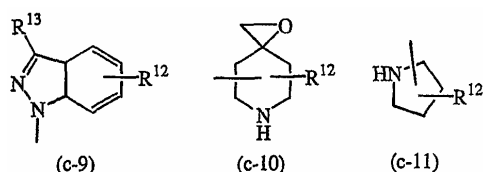
або R^3 є групою формули

$-(CH^2)_t-Z$ (b-1),

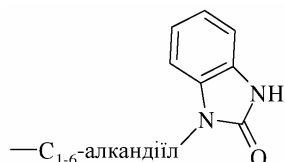
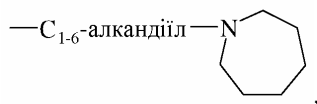
де t дорівнює 0, 1, 2 або 3;

-Z є гетероциклічною кільцевою системою, вибраною з





де R^{12} позначає гідроген, галоген, C_{1-6} -алкіл, амінокарбоніл, аміно, гідрокси, арил,



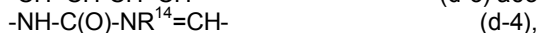
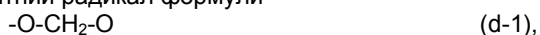
C_{1-6} -алкіламіно- C_{1-6} -

алкілокси, C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -алкіламіно, арил- C_{1-6} -алкіл, ди(феніл- C_{2-6} -алкеніл), піперидиніл, піперидиніл- C_{1-6} -алкіл, C_{3-10} -циклоалкіл, C_{3-10} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкіл, арилокси(гідрокси)- C_{1-6} -алкіл, галогеніндазоліл, арил- C_{1-6} -алкіл, арил- C_{2-6} -алкеніл, арил- C_{1-6} -алкіламіно, морфоліно, C_{1-6} -алкілімідазоліл, піридиніл- C_{1-6} -алкіламіно; і

R^{13} позначає гідроген, піперидиніл або арил;

R^4 , R^5 та R^6 кожен незалежно вибирають з гідрогену, галогену, тригалогенметилу, тригалогенметокси, C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілокси, аміно, аміно- C_{1-6} -алкілу, ді-(C_{1-6} -алкіл)аміно, ді-(C_{1-6} -алкіл)аміно- C_{1-6} -алкілокси або C_{1-6} -алкілоксикарбонілу, або C_{1-6} -алкілу, заміщеного 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, C_{1-6} -алкілокси або аміно- C_{1-6} -алкілокси; або

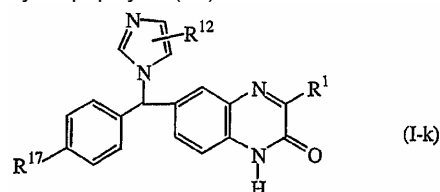
коли R^5 та R^6 знаходяться в суміжних положеннях, узяті разом, вони можуть утворювати двовалентний радикал формули



де R^{14} позначає C_{1-6} -алкіл;

арил є фенілом, фенілом, заміщеним галогеном, C_{1-6} -алкілом або C_{1-6} -алкілокси.

Даний винахід також пропонує застосування сполук формули (I) для виробництва лікарського засобу для лікування одного або більше описаних вище захворювань у тварини, де сполукою є сполука формули (I-k)



її N-оксидні форми, солі приєднання та стереохімічно ізомерні форми, де

n дорівнює 0;

X позначає N;

R^1 є метилом або етилом;

R^2 позначає гідроген;

R^3 є групою формули (b-1);

t дорівнює 0;

-Z є гетероциклічною кільцевою системою (с-2), у якій зазначена гетероциклічна кільцева система -Z приєднана до решти молекули атомом нітрогену;

R^{12} позначає гідроген або C_{1-6} -алкіл; і

R^{17} є галогеном або C_{1-6} -алкілокси, або, якщо R^1 є етилом, R^{17} може бути гідрогеном.

Більш конкретно, сполукою формули (I-k) є 6-[(1H-імідазол-1-іл)-(4-метоксифеніл)метил]-3-метил-2(1H)-хіноксалінон (сполука № 128), 3-етил-6-(1H-імідазол-1-ілфенілметил)-2(1H)-хіноксалінон (сполука № 127) і 6-[(4-хлорофеніл)-1H-імідазол-1-ілметил]-3-метил-2(1H)-хіноксалінон (сполука № 146).

Даний винахід також пропонує застосування сполук формули (VII-a) для виробництва лікарського засобу для лікування одного або більше описаних в даному описі захворювань у тварини.

Сполуки за даним винаходом можуть лікувати або запобігати ушкодженню тканини в результаті ушкодження або загибелі клітин через некроз або апоптоз; можуть виправляти ушкодження нервової або серцево-судинної тканини, які включають вогнищеву ішемію, інфаркт міокарда та травму в результаті реперфузії; можуть лікувати різні захворювання та стани, викликані або загострені активністю PARP; можуть продовжувати або збільшувати ресурс або проліферативну здатність клітин; можуть змінювати експресію генів старіючих клітин; можуть радіосенсибілізувати та/або хіміосенсибілізувати клітини. Звичайно, інгібування активності PARP охороняє клітини від енергетичних втрат, запобігаючи, у випадку нервових клітин, необоротній деполяризації нейронів, і таким чином, забезпечує нейрозахисну дію.

У зв'язку з вищевказаним, даний винахід, крім того, стосується способу введення терапевтично ефективної кількості ідентифікованих вище сполук в кількості, достатній для інгібування активності PARP, для лікування або запобігання ушкодженню тканини в результаті ушкодження або загибелі клітин через некроз або апоптоз, для впливу на нейронну активність, не опосередковану NMDA токсичністю, для впливу на нейронну активність, опосередковану NMDA токсичністю, для лікування ушкодження нервової тканини в результаті ішемії та реперфузійної травми, неврологічних розладів і нейродегенеративних захворювань; для запобігання або лікування судинних порушень; для лікування або запобігання серцево-судинних захворювань; для лікування інших станів та/або розладів, таких як вікове переродження м'язів, СНІД та інші імунні вікові захворювання, запалення, подагра, артрит, атеросклероз, кахексія, рак, дегенеративні захворювання кістякових м'язів, що включають реплекативне старіння, діабет, головна травма, запальні захворювання кишечника (такі як коліт і хвороба Крона), м'язова дистрофія, остеоартрит, остеопороз, хронічний та/або гострий біль (такий як невропатичний біль), ниркова недостатність, ішемія сітківки, септичний шок (такий як ендотоксичний шок) і старіння шкіри, для збільшення ресурсу та проліферативної здатності клітин; для зміни експресії генів старіючих клітин; або хемосе-

нсібiлiзацiї та/або радiосенсибілізацiї (гiпоксичних) пухлинних клітин. Даний винахід також стосується лікування захворювань і станів у тварини, яке включає введення зазначеній тварині терапевтично ефективної кількості ідентифікованих вище сполук.

Зокрема, даний винахід стосується способу лікування, запобігання або інгібування неврологічного захворювання у тварини, який включає введення зазначеній тварині терапевтично ефективної кількості ідентифікованих вище сполук. Неврологічний розлад вибирають з групи, що складається з периферичної невропатії, викликаній фізичним ушкодженням або хворобливим станом, травматичного ушкодження мозку, фізичного ушкодження спинного мозку, удару, пов'язаного з ушкодженням мозку, вогнищевої ішемії, глобальної ішемії, реперфузійного ушкодження, демієлінізуючого захворювання та неврологічного розладу, пов'язаного з нейродегенерацією.

Даний винахід також пропонує застосування сполук формули (I) і сполук формули (VII-a) для інгібування активності PARP, для лікування, запобігання або інгібування ушкодження тканини в результаті ушкодження або загибелі клітин через некроз або апоптоз, для лікування, запобігання або інгібування неврологічного розладу у тварини.

Термін "запобігання нейродегенерації" включає здатність запобігати нейродегенерації у пацієнтів з повторно поставленим діагнозом нейродегенеративного захворювання або при ризику розвитку нового дегенеративного захворювання, та для запобігання додаткової нейродегенерації у пацієнтів, які вже страждають або мають симптоми нейродегенеративного захворювання.

Термін "лікування", використовуваний в описі, охоплює будь-яке лікування захворювання та/або стану у тварини, особливо, у людини, і включає: (i) запобігання виникненню захворювання та/або стану у суб'єкта, який може бути схильним до захворювання та/або стану, але якому ще не поставлений діагноз про те, що він хворий; (ii) інгібування захворювання та/або стану, наприклад, зупинення його розвитку; (iii) полегшення перебігу хвороби та/або стану, наприклад, таке, що приводить до регресії захворювання та/або стану.

Термін "радіосенсибілізатор", використовуваний в описі, визначає молекулу, краще, з низькою молекулярною масою, яку вводять тварині в терапевтично ефективних кількостях для збільшення чутливості клітин до іонізуючого випромінювання та/або для прискорення лікування захворювань, які піддаються лікуванню іонізуючим випромінюванням. Такі захворювання включають захворювання з новоутвореннями, доброякісні та злоякісні пухлини, і ракові клітини. Іонізуюча променева терапія для інших захворювань, не вказаних в описі, також пропонується даним винаходом.

Термін "хіміосенсибілізатор", використовуваний в описі, визначає молекулу, краще, з низькою молекулярною масою, яку вводять тварині в терапевтично ефективних кількостях для збільшення чутливості клітин до хіміотерапії та/або для прискорення лікування захворювань, які піддаються лікуванню хіміотерапією. Захворювання, які підда-

ються лікуванню хіміотерапією, включають захворювання з новоутвореннями, доброякісні та злоякісні пухлини, і ракові клітини. Хіміотерапія для інших захворювань, не згаданих в описі, також пропонується даним винаходом.

Сполуки, композиції та способи за даним винаходом є особливо корисними для лікування або запобігання ушкодженню тканини в результаті ушкодження або загибелі клітин через некроз або апоптоз.

Сполуки за даним винаходом можуть бути "протираковими засобами", термін, що також включає "засоби проти росту пухлинних клітин" та "протиракові засоби". Наприклад, способи за винаходом є корисними для лікування раку та чутливих до хіміо- та/або променевої терапії пухлинних клітин при злоякісних новоутвореннях, таких як АКТГ-продукуючі пухлини, гострий лімфобластний лейкоз, гострий нелімфобластний лейкоз, рак кори надниркової залози, рак сечового міхура, рак мозку, рак молочної залози, рак шийки матки, хронічний лімфолейкоз, хронічний мієлолейкоз, колоректальний рак, шкірна Т-клітинна лімфома, рак ендометрію, рак стравоходу, саркома Юїнга, рак жовчного міхура, лейкоз ворсистих клітин, рак голови та шиї, лімфома Ходжкіна, саркома Капоші, рак нирки, рак печінки, рак легенів (дрібноклітинний та/або недрібноклітинний), злоякісний перитонеальний випот, злоякісний плевральний випот, меланома, мезотеліома, множинна міелома, нейробластома, неходжкінська лімфома, остеосаркома, рак яєчників, рак яєчників (гермінально-клітинний), рак передміхурової залози, рак підшлункової залози, рак полового члена, ретинобластома, рак шкіри, саркома м'яких тканин, плоскоклітинний рак, рак шлунка, рак яєчок, рак щитовидної залози, трофобластичні пухлини, рак матки, рак піхви, рак вульви та пухлина Вільмса.

Тому, сполуки за даним винаходом можуть бути використані як "радіосенсибілізатор" та/або "хіміосенсибілізатор".

Відомо, що радіосенсибілізатори збільшують чутливість ракових клітин до токсичної дії іонізуючого випромінювання. В літературі було запропоновано кілька механізмів дії радіосенсибілізаторів, включаючи: радіосенсибілізатори гіпоксичної клітини (наприклад, сполуки 2-нітроімідазолу та сполуки діоксиду бензотриазину), які імітують кисень або, альтернативно, проявляють себе як біовідновлювальні засоби при гіпоксії; радіосенсибілізатори негіпоксичної клітини (наприклад, галогеновані піримідини) можуть бути аналогами основ ДНК і краще вбудовуються в ДНК ракових клітин та у такий спосіб прискорюють викликуваний випромінюванням розпад молекул ДНК та/або перешкоджають нормальним механізмам репарації ДНК; і були висунуті гіпотези з приводу інших різних механізмів дії радіосенсибілізаторів при лікуванні захворювання. У багатьох схемах лікування раку постійно використовують радіосенсибілізатори в сполученні з рентгенівським випромінюванням. Приклади радіосенсибілізаторів, активованих рентгенівським випромінюванням, включають, без обмеження, метронідазол, мізонідазол, дезметил-мізонідазол, пімонідазол, етанідазол, німоразол,

мітоміцин С, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, нікотинамід, 5-бромдезоксидеоксиридин (BUdR), 5-йоддезоксидеоксиридин (IUdR), бромдезоксидеокситидин, фтордезоксидеоксиридин (FUdR), гідроксисечовину, цисплатин та їхні терапевтично ефективні аналоги і похідні. Фотодинамічна терапія (ФТП) раку використовує видиме світло як радіаційний активатор сенсibilізатора. Приклади фотодинамічних радіосенсibilізаторів включають, без обмеження ними, похідні гематопорфірину, фотофрин (Photofrin), похідні бензопорфірину, етіопорфірин олова, фео-борбід-а, бактеріохлорофіл-а, нафталоціаніни, фталоціаніни, фталоціанін цинку та їхні терапевтично ефективні аналоги і похідні.

Радіосенсibilізатори можуть вводитися в сполученні з терапевтично ефективною кількістю однієї або більше інших сполук, включаючи, без обмеження ними, сполуки, які прискорюють включення радіосенсibilізаторів в клітини-мішені; сполуки, які регулюють потік ліків, живильних речовин та/або кисню до клітин-мішеней; хіміотерапевтичні засоби, які діють на пухлину з або без додаткового опромінення; або інші терапевтично ефективні сполуки для лікування раку та інших захворювань. Приклади додаткових терапевтичних засобів, які можуть бути використані в сполученні з радіосенсibilізаторами, включають, без обмеження ними, 5-фторурацил, лейковорин, 5'-аміно-5'-дезокситимідин, кисень, карбоген, переливання еритроцитарної маси, перфторкарбони (наприклад, Fluosol 10 DA), 2,3-DPG, BW12C, блокатори кальцієвих каналів, пентоксифілін, сполуки, що пригнічують ріст судин, гідралазин та LBSO. Приклади хіміотерапевтичних засобів, які можуть бути використані в сполученні з радіосенсibilізаторами, включають, без обмеження ними, адриаміцин, камтотецин, карбоплатин, цисплатин, даунорубіцин, доцетаксел, доксорубіцин, інтерферон (альфа, бета, гамма), інтерлейкін-2, іринотекан, паклітаксел, топотекан та їхні терапевтично ефективні аналоги і похідні.

Хіміосенсibilізатори можуть бути введені в сполученні з терапевтично ефективною кількістю однієї або більше сполук, включаючи, без обмеження ними, сполуки, які прискорюють включення хіміосенсibilізаторів в клітини-мішені; сполуки, які регулюють потік ліків, живильних речовин та/або кисню до клітин-мішеней; хіміотерапевтичні засоби, які діють на пухлину, або інші терапевтично ефективні сполуки для лікування раку та інших захворювань. Приклади додаткових терапевтичних засобів, які можуть бути використані в сполученні з хіміосенсibilізаторами, включають, без обмеження ними, метилуєвальні засоби, інгібітори топоізомерази I та інші хіміотерапевтичні засоби, такі як цисплатин і блеоміцин.

Сполуки формули (I) і сполуки формули (VII-a) можуть також застосовуватися для виявлення або ідентифікації PARP, і особливо, PARP-1 рецептора. З цієї метою в сполуки може бути введена мітка. Зазначена мітка може бути вибрана з групи, яка включає радіоізоотоп, спінову мітку, антигенну мітку, ферментну мітку флуоресцентної групи або хемілюмінесцентної групи.

Для одержання фармацевтичних композицій

за даним винаходом, ефективну кількість конкретної сполуки, у формі солі приєднання основи або кислоти, як активний інгредієнт, поєднують в однорідну суміш із фармацевтично прийнятним носієм, який може набувати різних форм залежно від бажаної для введення форми препарату. Бажано, щоб ці фармацевтичні композиції знаходилися в одиничній дозованій формі, зручній, краще, для перорального, ректального, підшкірного введення або для парентеральної ін'єкції. Наприклад, при одержанні композицій в пероральній дозованій формі може бути використане будь-яке звичайне фармацевтичне середовище, таке як, наприклад, вода, гліколі, масла, спирти та подібні, у випадку пероральних рідких препаратів, таких як суспензії, сиропи, еліксири та розчини; або тверді носії, такі як крохмалі, цукри, каолін, лубриканти, зв'язуючі, дезінтегруючі речовини та подібні, у випадку порошків, пігулок, капсул і таблеток. Через зручність введення таблетки та капсули є найзручнішими пероральними одиничними дозованими формами, очевидно, в тому випадку, коли використовують тверді фармацевтичні носії. Для парентеральних композицій носій звичайно містить стерильну воду, щонайменше, як основний компонент, хоча можуть бути включені й інші інгредієнти, наприклад, для поліпшення розчинності. Розчини для ін'єкцій, наприклад, можуть бути приготовлені в носії, що містить фізіологічний розчин, розчин глюкози або суміш фізіологічного розчину з розчином глюкози. Суспензії для ін'єкцій можуть бути також приготовлені у відповідних рідких носіях, можуть застосовуватися суспендувальні та подібні засоби. В композиціях, зручних для підшкірного введення, носій необов'язково містить засіб, що посилює проникнення, та/або придатний зволожуючий агент, необов'язково поєднуваний з придатними добавками будь-якої природи в невеликих кількостях, які не викликають значного шкідливого впливу на шкіру. Зазначені добавки можуть полегшувати введення в шкіру та/або можуть бути корисними для одержання бажаних композицій. Ці композиції можуть бути введені різними способами, наприклад, у вигляді трансдермального пластиру, у вигляді наклею, у вигляді мазі. Особливо зручно складати вищевказані фармацевтичні композиції в дозований одиничний форми для полегшення введення та сталості дози. «Дозована одинична форма», відповідно до опису та формули винаходу, позначає фізично дискретні одиниці, зручні як разові дози, кожна з яких містить задану кількість активного інгредієнта, обчислену для досягнення бажаної терапевтичної дії, в сполученні з необхідним фармацевтичним носієм. Прикладами таких дозованих одиничних форм є таблетки (включаючи таблетки з насичкою та таблетки з покриттям), капсули, пігулки, пакетики з порошком, галети, розчини або суспензії для ін'єкцій, чайні ложки, столові ложки та подібні, і поділені на кратні частини.

Для фахівця в даній області не важко визначити ефективну кількість на основі представлених в описі результатів тестів. Звичайно вважають, що ефективна кількість становить від 0,001 до 100мг/кг маси тіла, і, зокрема, від 0,005 до 10мг/кг маси тіла. Зручно вводити необхідну дозу у вигляді

ді двох, трьох, чотирьох або більше субдоз через відповідні інтервали протягом дня. Зазначені суб- дози можна готувати у вигляді одиничних дозованих форм, які містять, наприклад, від 0,05мг до 500мг, і, зокрема, від 0,1мг до 200мг, активного інгредієнта на одиничну дозовану форму.

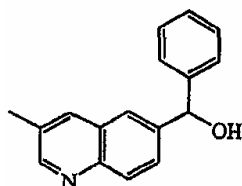
Експериментальна частина

Далі в описі "BuLi" позначає бутиллітій, "MeOH" позначає метанол, "ДІПЕ" позначає діізопропіловий ефір, "ДМФА" позначає N,N-диметилформамід, "ДХМ" позначає дихлорметан, "ДМСО" позначає диметилсульфоксид, "EtOAc" позначає етилацетат, "ТГФ" позначає тетрагідрофуран, "МЕК" позначає метилетилкетон.

А. Одержання проміжних сполук

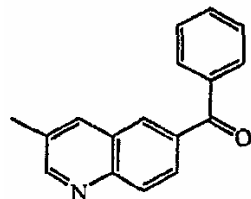
Приклад А1

а) Одержання проміжної сполуки 1



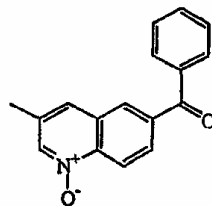
Розчин бромбензолу (0,316моль) в діетиловому ефірі додавали по краплях до розчину Mg стружки (0,316моль) в діетиловому ефірі при кімнатній температурі і суміш перемішували протягом 1 години 30хв. Суміш охолоджували до 0°C, додавали по краплях 3-метил-6-хінолінкарбоксальдегід (0,263 моль) у ТГФ (200мл) і суміш перемішували протягом 2 годин. Суміш виливали в насичений водний розчин хлориду амонію та екстрагували ДХМ. Органічний шар осушали (MgSO₄), фільтрували та випарювали досуха. Залишок (65,65г) кристалізували з ДІПЕ. Продукт використовували без додаткового очищення, одержуючи 45,92г (70%) проміжної сполуки 1.

б) Одержання проміжної сполуки 2



Перманганат калію (0,24моль) додавали порціями до розчину проміжної сполуки 1 (0,16моль) у ДХМ (300мл) та триетаноламінтрис(2-метоксietил)овому ефірі (5мл) і суміш перемішували протягом 2 годин. Суміш фільтрували через целіт і випарювали досуха, одержуючи 35г (88%) проміжної сполуки 2.

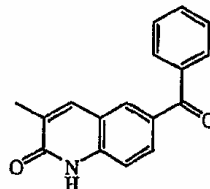
с) Одержання проміжної сполуки 3



Розчин проміжної сполуки 2 (0,142моль) у ДХМ

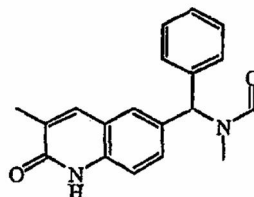
(200мл) додавали по краплях до розчину 3-хлорбензолпероксикарбонової кислоти (0,283моль) у ДХМ при кімнатній температурі та суміш перемішували протягом 12 годин. Суміш виливали у воду, підлогували карбонатом калію та екстрагували ДХМ. Органічний шар осушали (MgSO₄), фільтрували та випарювали досуха, одержуючи 32,68г (87%) проміжної сполуки 3.

д) Одержання проміжної сполуки 4



Тозилхлорид (0,145моль) додавали порціями до суміші проміжної сполуки 3 (0,121моль) у ДХМ (300мл) та карбонаті калію 10% (665мл) і суміш перемішували протягом 1 години 30хв. Додавали ДХМ і воду, суміш фільтрували через целіт та екстрагували ДХМ. Органічний шар осушали (MgSO₄), фільтрували та випарювали досуха. Залишок (36,43г) очищали хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: ДХМ/MeOH 98/2). Чисті фракції збирали та випарювали. Залишок (4,09г) кристалізували з 2-пропанону, одержуючи 1,67г (5%) проміжної сполуки 4, температура плавлення 264,60°C.

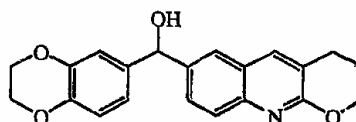
е) Одержання проміжної сполуки 5



Суміш проміжної сполуки 4 (0,037моль) і N-метилформаміду (1,85моль) у мурашиній кислоті (15мл) перемішували та нагрівали при 160°C протягом 48 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали в льодяну воду, підлогували карбонатом калію 10% та екстрагували EtOAc. Органічний шар осушали (MgSO₄), фільтрували та випарювали. Залишок кристалізували з діетилового ефіру. Частину (3г) залишку (7г) перекристалізовували із суміші ДХМ/діетиловий ефір, одержуючи 2,15г проміжної сполуки 5, температура плавлення 189,8°C.

Приклад А2

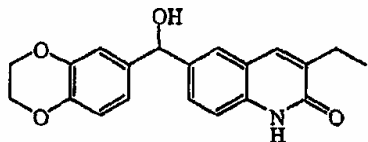
Одержання проміжної сполуки 6



n-BuLi 1,6М у гексані (0,0382моль) додавали по краплях при 60°C в потоці N₂ до суміші 6-бром-3-етил-2-метоксихіноліну (0,03моль) у ТГФ (50мл). Суміш перемішували при -60°C протягом 1 години. Додавали по краплях розчин 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксальдегіду (0,0361моль) у ТГФ (50мл). Суміш перемішували при -60°C протя-

гом 2 годин, потім при -40°C протягом 1 години, виливали у воду і гідроксид амонію та екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, осушали (MgSO_4), фільтрували та розчинник випарювали. Продукт використовували без додаткового очищення, одержуючи 10,56г проміжної сполуки 6.

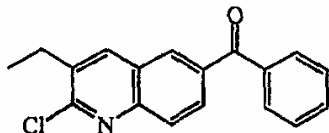
b) Одержання проміжної сполуки 7



Суміш проміжної сполуки 6 (0,0398моль) у хлористоводневій кислоті 3Н (100мл) і ТГФ (20мл) перемішували при 60°C протягом 12 годин, потім виливали в льодяну воду та гідроксид амонію і екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, осушали (MgSO_4), фільтрували та розчинник випарювали. Осад поміщали в 2-пропанон і ДІПЕ, відфільтровували та сушили, одержуючи 6,2г (47%) проміжної сполуки 7, температура плавлення 232°C .

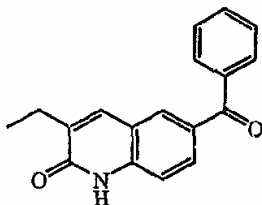
Приклад А3

a) Одержання проміжної сполуки 8



$n\text{-BuLi}$ 1,6М (0,102моль) додавали по краплях при -78°C до розчину 6-бром-2-хлор-3-етилхіноліну (0,085моль) у ТГФ (200мл) в потоці N_2 . Суміш перемішували при -78°C протягом 1 години. Додавали по краплях розчин N -метокси- N -метилбензаміду (0,085моль) у ТГФ (50мл) при -78°C . Суміш перемішували при температурі від -78°C до 0°C протягом 2 годин 30хв., гідролізували водою та екстрагували EtOAc . Органічний шар відокремлювали, осушали (MgSO_4), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (15-35мкм) (елюент: циклогексан/ EtOAc 93/7). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали. Залишок (7,5г, 30%) кристалізували з 2-пропанону. Осад відфільтровували та сушили, одержуючи 7,15г (28%) проміжної сполуки 8, температура плавлення 94°C .

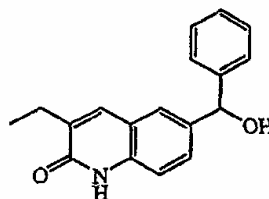
b) Одержання проміжної сполуки 9



Суміш проміжної сполуки 8 (0,169моль) у хлористоводневій кислоті 3Н (250мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 12 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували. Осад промивали водою, потім 2-пропаном, а потім діетиловим ефіром.

Продукт використовували без додаткового очищення, одержуючи 26г (55%) проміжної сполуки 9.

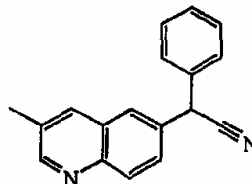
c) Одержання проміжної сполуки 10



Гідроборат натрію (0,018моль) додавали порціями при 0°C в атмосфері N_2 до розчину проміжної сполуки 9 (0,018моль) в MeOH (100мл), суміш перемішували при 5°C протягом 1 години, а потім при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш виливали в льодяну воду та фільтрували. Осад промивали 2-пропаном та діетиловим ефіром і перекристалізовували із суміші 2-пропанон/ MeOH , одержуючи 2,6г (52%) проміжної сполуки 10, температура плавлення $235,7^{\circ}\text{C}$.

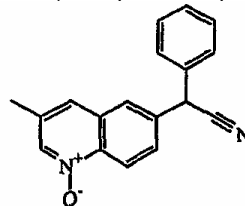
Приклад А4

a) Одержання проміжної сполуки 11



2-Метил-2-пропанол, сіль калію (0,21моль), а потім MeOH (10,5мл) додавали при 0°C до розчину тозилметилізоціаніду (0,085моль) у DMCO (300мл). Додавали проміжну сполуку 2 (0,06моль) при 5°C і суміш перемішували при 5°C протягом 1 години. Суміш виливали в льодяну воду та екстрагували ДХМ. Органічний шар промивали 3Н розчином хлористоводневої кислоти та випарювали досуха. Залишок перекристалізовували з діетилового ефіру, одержуючи 6,3г (40%) проміжної сполуки 11.

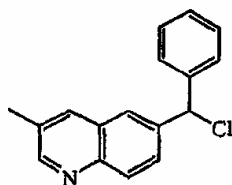
b) Одержання проміжної сполуки 12



Розчин 3-хлорбензолпероксикарбонової кислоти (0,048моль) у ДХМ додавали при 0°C до розчину проміжної сполуки 11 (0,024моль) в ДХМ і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Суміш промивали 10% карбонатом калію та екстрагували ДХМ. Органічний шар осушали (MgSO_4), фільтрували та випарювали, одержуючи 6,28г (94%) проміжної сполуки 12.

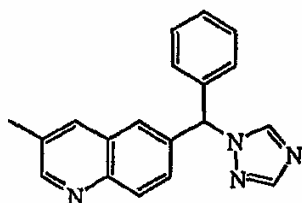
Приклад А5

a) Одержання проміжної сполуки 13.



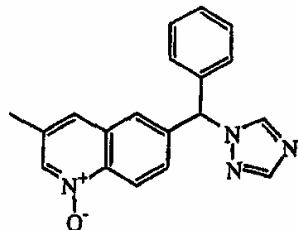
Розчин проміжної сполуки 1 (0,08моль) у ДХМ (300мл) охолоджували до 0°C. Додавали по краплях тіонілхлорид (0,4моль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Суміш виливали в льодяну воду, підлюговували гідроксидом амонію та екстрагували ДХМ. Органічний шар осушали (MgSO₄), фільтрували та випарювали досуха. Продукт використовували без додаткового очищення, одержуючи 21,5г проміжної сполуки 13.

b) Одержання проміжної сполуки 14



Суміш проміжної сполуки 13 (0,08моль), 1H-1,2,4-триазолу (0,24моль) і карбонату калію (0,24моль) в ацетонітрилі (200мл) перемішували та нагрівали при 80°C протягом 48 годин. Суміш виливали у воду та екстрагували ДХМ. Органічний шар осушали (MgSO₄), фільтрували та випарювали досуха. Залишок (25,22г) очищали хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: ДХМ/MeOH 97/3). Чисті фракції збирали та випарювали, одержуючи 14,3г (60%) проміжної сполуки 14.

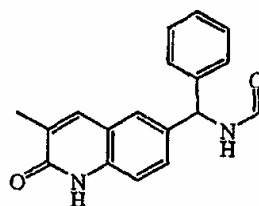
c) Одержання проміжної сполуки 15



Розчин проміжної сполуки 14 (0,043моль) і 3-хлорбензолпероксокарбонової кислоти (0,086моль) у ДХМ (150мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Суміш виливали у воду, підлюговували гідроксидом амонію та екстрагували ДХМ. Органічний шар осушали (MgSO₄), фільтрували та упарювали досуха. Продукт використовували без додаткового очищення, одержуючи 14г проміжної сполуки 15.

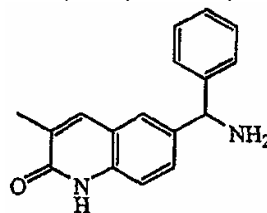
Приклад А6

a) Одержання проміжної сполуки 16

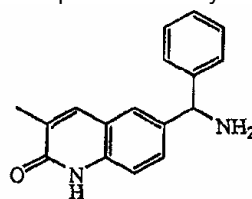


Суміш проміжної сполуки 4 (0,076моль) у формаміді (300мл) та мурашиній кислоті (100мл) перемішували при 160°C протягом тижня і виливали в льодяну воду. Осад відфільтровували, промивали водою, потім діетиловим ефіром і сушили. Залишок кристалізували із ДХМ/MeOH. Осад відфільтровували та сушили, одержуючи 14,5г (65%) проміжної сполуки 16, температура плавлення >260°C.

b) Одержання проміжних сполук 17 та 18



Проміжна сполука 17 та



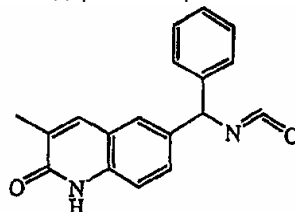
.HCl (1:1)

Проміжна сполука 18

Суміш проміжної сполуки 16 (0,044моль) в 6N хлористоводневій кислоті (290мл) перемішували при 100°C протягом 4 годин 30 хвилин, а потім доводили до кімнатної температури. Осад відфільтровували, промивали водою, потім діетиловим ефіром, одержуючи 13,5г (100%) проміжної сполуки 18 у вигляді моногідрохлоридної солі, температура плавлення >260°C. Частину цієї фракції (11,8г) підлюговували гідроксидом натрію та екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, осушали (MgSO₄), фільтрували та розчинник випарювали, одержуючи 9,95г проміжної сполуки 17.

Приклад А7

Одержання проміжної сполуки 19

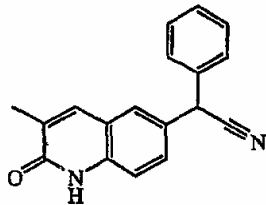


Суміш 1,1'-карбонілбіс-1H-імідазолу (0,0794моль) у ТГФ (100мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 15хв. Повільно додавали суміш проміжної сполуки 18 (0,0265моль) у ТГФ (100мл). Суміш перемішували

при кімнатній температурі протягом 2 годин. Продукт використовували без додаткового очищення, одержуючи 7,7г (100%) проміжної сполуки 19.

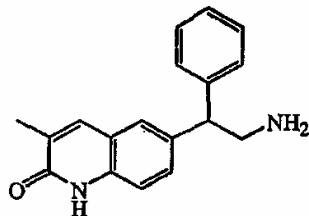
Приклад А8

а) Одержання проміжної сполуки 20



Суміш проміжної сполуки 12 (0,022моль) і тозилхлориду (0,033моль) в 10% карбонаті калію (100мл) і ДХМ (100мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш екстрагували ДХМ. Органічний шар осушали (MgSO_4), фільтрували та випарювали. Залишок перекристалізовували з діетилового ефіру, одержуючи 5г (84%) проміжної сполуки 20, температура плавлення $227,5^\circ\text{C}$

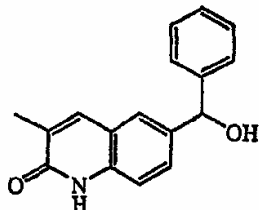
б) Одержання проміжної сполуки 21



Проміжну сполуку 20 (0,015моль) в MeOH/NH_3 7Н (100мл) підрували на нікелі Ренея (4г) як каталізаторі при кімнатній температурі протягом 6 годин при тиску 3 бар, і колбу продували N_2 . Після поглинання H_2 (2екв.) каталізатор відфільтровували та фільтрат упарювали. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: ДХМ/ $\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 90/10/0,1). Чисті фракції збирали та випарювали, одержуючи 3г (73%) проміжної сполуки 21.

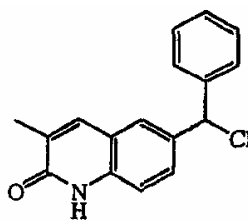
Приклад А9

а) Одержання проміжної сполуки 22



Гідроборат натрію (0,15моль) додавали порціями при 5°C в атмосфері N_2 до суміші проміжної сполуки 4 (0,075моль) в MeOH (500мл) і ТГФ (500мл). Суміш перемішували при 5°C протягом 1 години, а потім при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш виливали на лід та екстрагували ДХМ. Органічний шар осушали (MgSO_4), фільтрували та випарювали. Частину (3г) залишку (36,82г, 92%) перекристалізовували з діетилового ефіру та ТГФ, одержуючи 2г проміжної сполуки 22, температура плавлення $237,7^\circ\text{C}$.

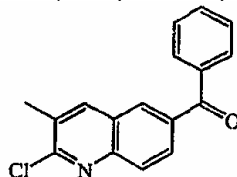
б) Одержання проміжної сполуки 23



Тіонілхлорид (10мл) додавали по краплях до розчину проміжної сполуки 22 (0,0162моль) у ДХМ (200мл) при 0°C . По закінченні додавання суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Суміш випарювали у вакуумі, і продукт використовували без додаткового очищення, одержуючи 4,6г (100%) проміжної сполуки 23.

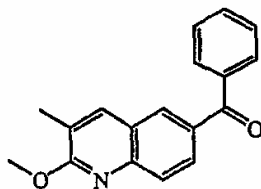
Приклад А10

а) Одержання проміжної сполуки 24



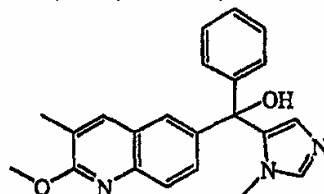
Суміш проміжної сполуки 4 (0,076моль) у фосфорилхлориді (60мл) перемішували при 60°C протягом 5 годин. Суміш випарювали досуха, залишок переносили на лід, підлугували NaHCO_3 та екстрагували EtOAc . Органічний шар осушали (MgSO_4), фільтрували та випарювали. Продукт використовували без додаткового очищення, одержуючи 18г (86%) проміжної сполуки 24.

б) Одержання проміжної сполуки 25



Метилат натрію (0,16моль) додавали до розчину проміжної сполуки 24 (0,035моль) в MeOH (100мл) і суміш перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали в льодяну воду та екстрагували EtOAc . Органічний шар осушали (MgSO_4), фільтрували та випарювали. Залишок кристалізували з діетилового ефіру, одержуючи 7г (72%) проміжної сполуки 25.

с) Одержання проміжної сполуки 26

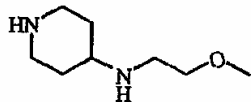


$n\text{-BuLi}$ (0,0539моль) повільно додавали при -70°C в потоці N_2 до розчину 1-метил-1Н-імідазолу (0,0539моль) у ТГФ (80мл). Суміш перемішували при -70°C протягом 30хв. Додавали хлортриетилсилан (0,0539моль). Давали суміші нагрітиса до кімнатної температури, а потім охолоджували до -70°C . Повільно додавали $n\text{-BuLi}$ (0,0539моль). Су-

міш перемішували при -70°C протягом 1 години, потім давали суміші нагрітися до -15°C і охолоджували до -70°C . Додавали розчин проміжної сполуки 25 (0,0414 моль) у ТГФ (50мл). Давали суміші нагрітися до кімнатної температури, а потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали воду. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, осушали (MgSO_4), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок (28г) очищали хроматографією на колонці з силікагелем (20–45мкм) (елюент: ДХМ/MeOH/ NH_4OH 96,5/3,5/0,1). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали, одержуючи 9,7г (65%) проміжної сполуки 26.

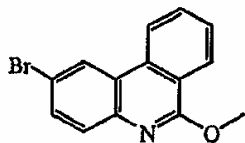
Приклад A11

а) Одержання проміжної сполуки 27



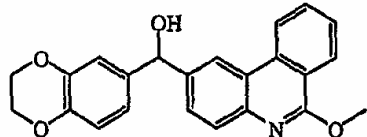
Суміш N-(2-метоксіетил)-1-(фенілметил)-4-піперидинаміну (0,0402моль) в етанолі (100мл) гідрували при 40°C протягом 2 годин, а потім при кімнатній температурі при тиску 3 бар протягом 3 годин на Pd/C 10% (1г) як каталізаторі. Після поглинання H_2 (1екв.) каталізатор відфільтровували через целіт, каталізатор промивали етанолом і фільтрат випарювали. Продукт використовували без додаткового очищення, одержуючи 6,5г (99%) проміжної сполуки 27.

б) Одержання проміжної сполуки 28



30% метилат натрію в MeOH (138мл) додавали до суміші 2-бром-6-хлорфенантридину (0,124моль) в MeOH (413мл). Суміш перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі, потім виливали на лід та екстрагували ДХМ. Осад відфільтровували та сушили. Фільтрат осушали (MgSO_4), фільтрували та випарювали. Залишок (19,7г) очищали хроматографією на колонці з силікагелем (20–45мкм) (елюент: ДХМ/циклогексан 30/70). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 9,6г (27%) проміжної сполуки 28.

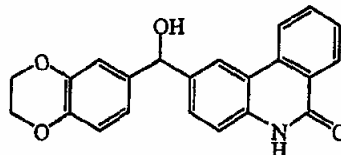
с) Одержання проміжної сполуки 29



n-BuLi 1,6M (0,028моль) додавали по краплях при -78°C в потоці N_2 до суміші проміжної сполуки 28 (0,014моль) у ТГФ (40мл). Суміш перемішували при -78°C протягом 1 години. Додавали суміш 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксальдегіду (0,0305моль) у ТГФ (40мл). Суміш перемішували при -78°C протягом 1 години, гідролізували та екстрагували EtOAc. Відокремлювали органічний шар, осушали (MgSO_4), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок (11,2г) очищали хромато-

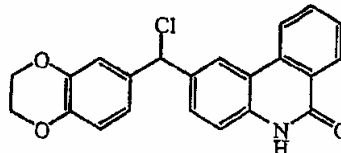
графією на колонці з силікагелем (15–35мкм) (елюент: циклогексан/EtOAc 70/30). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 4г (77%) проміжної сполуки 29.

д) Одержання проміжної сполуки 30



Суміш проміжної сполуки 29 (0,0107моль) в 3Н хлористоводневій кислоті (40л) і ТГФ (10мл) перемішували, кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі та виливали у воду. Осад відфільтровували та сушили, одержуючи 3,7г (97%) проміжної сполуки 30.

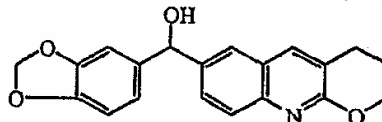
е) Одержання проміжної сполуки 31



Тіонілхлорид (10мл) додавали при кімнатній температурі до суміші проміжної сполуки 30 (0,0028 моль) у ДХМ (10мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випарювали досуха. Продукт використовували без додаткового очищення, одержуючи 1,3г (кількісно) проміжної сполуки 31.

Приклад A12

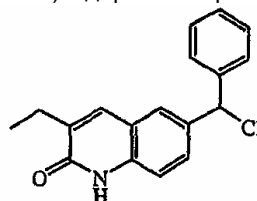
Одержання проміжної сполуки 32



n-BuLi 1,6M (0,0451моль) повільно додавали при -78°C в потоці N_2 до розчину 6-бром-3-етил-2-метоксифенолу (0,0376моль) у ТГФ (200мл). Суміш перемішували протягом 90хв. і знову охолоджували до -78°C . Додавали по краплях суміш піпероніальдегіду (0,0376моль) у ТГФ (100мл). Суміш перемішували протягом 2 годин, виливали у воду та хлорид амонію і екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, осушали (MgSO_4), фільтрували та розчинник випарювали досуха. Залишок (14,9г) очищали хроматографією на колонці з силікагелем (15–35мкм) (елюент: ДХМ/MeOH 99/1). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали. Залишок кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтровували та сушили, одержуючи 1г проміжної сполуки 32, температура плавлення 116°C .

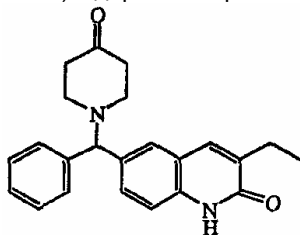
Приклад A13

а) Одержання проміжної сполуки 33



Тіонілхлорид (0,069моль) додавали по краплях при 10°C в атмосфері N₂ до розчину проміжної сполуки 10 (0,0183моль) у ДХМ (50мл) і суміш перемішували при 10°C протягом 1 години та при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш упарювали і залишок поміщали в ДХМ. Суміш підлугувували 10% карбонатом калію та екстрагували ДХМ. Органічний шар осушали (MgSO₄), фільтрували та випарювали, одержуючи 5,10г (94%) проміжної сполуки 33.

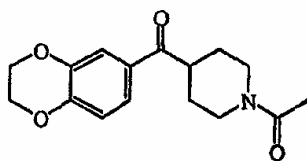
b) Одержання проміжної сполуки 34



Суміш гідрохлориду 4,4-піперидиндіолу (0,1974моль) і карбонату калію (0,396моль) у ДМФА (150мл) перемішували при 40°C в потоці N₂ протягом 15хв. і потім швидко додавали при 40°C в потоці N₂ до розчину проміжної сполуки 33 (0,0987моль) у ДМФА (150мл). Суміш перемішували в потоці N₂ протягом 12 годин. Розчинник випарювали досуха. Залишок поміщали у воду та ДХМ, промивали 3Н хлористоводневою кислотою та декантували. Водний шар підлугувували гідроксидом амонію та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари осушали (MgSO₄), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок (17г) очищали хроматографією на колонці з силікагелем (15-40мкм) (елюент: ДХМ/MeOH/NH₄OH 97/25/0,5). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали. Залишок кристалізували із суміші 2-пропанон/ДІПЕ. Осад відфільтровували та сушили, одержуючи 3,2г проміжної сполуки 34.

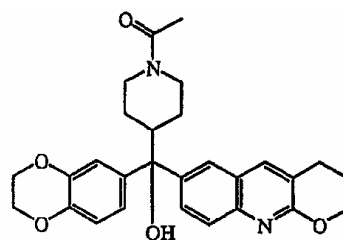
Приклад A14

a) Одержання проміжної сполуки 35



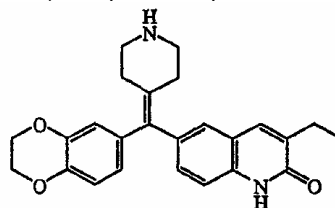
1-Ацетил-4-піперидинкарбонілхлорид (0,1227моль) повільно додавали при 5°C до суміші хлориду алюмінію (0,2699 моль) в 1,2-дихлоретані (25л). Суміш нагрівали до 65°C. Додавали 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин (0,18405моль). Суміш перемішували при 65°C протягом 15 годин, охолоджували до кімнатної температури, виливали у воду та екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, осушали (MgSO₄), фільтрували та розчинник випарювали досуха. Залишок (44,44г) очищали хроматографією на колонці з силікагелем (15-35мкм) (елюент: ДХМ/MeOH 97,5/2,5). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали. Частину (0,2г) залишку (27г, 76%) кристалізували з МЕК і ДІПЕ. Осад відфільтровували та сушили, одержуючи проміжну сполуку 35, температура плавлення 102°C.

b) Одержання проміжної сполуки 36



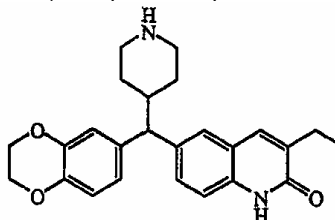
n-BuLi 1,6M у гексані (0,09моль) повільно додавали при -78°C в потоці N₂ до розчину 6-бром-3-етил-2-метоксифініліну (0,075моль) у ТГФ (200мл). Суміш перемішували протягом 1 години. Суміш проміжної сполуки 35 (0,075моль) у ТГФ (100мл) додавали по краплях при -78°C. Суміш перемішували при -30°C протягом 2годин, виливали у воду та хлорид амонію та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, осушали (MgSO₄), фільтрували та розчинник випарювали досуха. Залишок (37,1г) очищали хроматографією на колонці з силікагелем (15-35мкм) (елюент: ДХМ/MeOH/NH₄OH 97/3/0,15). Потрібні фракції збирали та випарювали розчинник. Залишок кристалізували з ДІПЕ. Осад відфільтровували та сушили, одержуючи 0,8г проміжної сполуки 36, температура плавлення 114°C.

c) Одержання проміжної сполуки 37.



Суміш проміжної сполуки 36 (0,0504моль) в 3Н хлористоводневій кислоті (400мл) і ТГФ (200мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 12 годин, потім виливали в льодяну воду, підлугувували гідроксидом амонію та екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, осушали (MgSO₄), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: ДХМ/MeOH/NH₄OH 90/10/0,1). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали. Залишок кристалізували з ДІПЕ. Осад відфільтровували та сушили, одержуючи 7,45г (37%) проміжної сполуки 37, температура плавлення 249°C.

d) Одержання проміжної сполуки 38

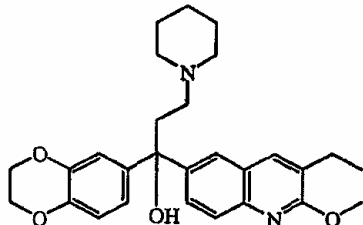


Суміш проміжної сполуки 37 (0,015моль) в MeOH (100мл) гідрували при 50°C при тиску 20 бар протягом 15 годин на Pd/C 10% (1,3г) як катализаторі. Після поглинання H₂ катализатор відфільтровували. Гідрування продовжували. Після поглинання H₂ катализатор відфільтровували та фільтрат випарювали досуха. Залишок (5,4г) очи-

щали хроматографією на колонці з силікагелем (15-40мкм) (елюент: ДХМ/МеОН/НН₄ОН 85/15/1). Потрібні фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 3,5г (54%) проміжної сполуки 38.

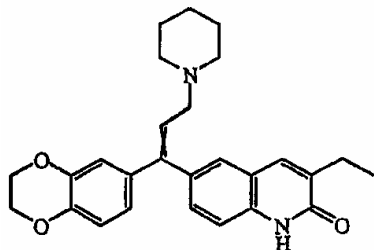
Приклад А15

а) Одержання проміжної сполуки 39

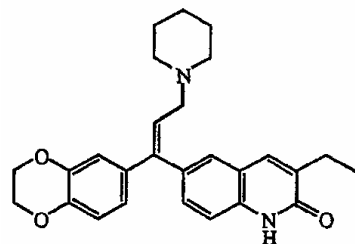


n-BuLi 1,6М (0,02986моль) додавали при -78°C в потоці N₂ до розчину 6-бром-3-етил-2-метоксихіноліну (0,02488моль) у ТГФ (120мл). Суміш перемішували при -30 °С протягом 1 години та знов охолоджували до -70°C. Повільно додавали суміш 1-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-3-(1-піперидиніл)-1-пропанону (0,02488моль) у ТГФ (60мл). Суміш перемішували при -70 °С протягом 1 години, виливали у воду та хлорид амонію і екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, осушали (MgSO₄), фільтрували та розчинник випарювали досуха. Залишок (14,92г) очищали хроматографією на колонці з силікагелем (15-35мкм) (елюент: ДХМ/МеОН/НН₄ОН 94/6/0,1). Потрібні фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 7,2г (63%) проміжної сполуки 39.

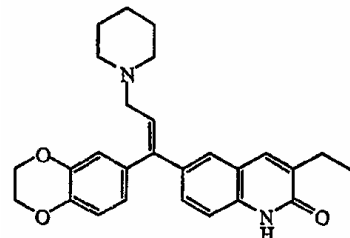
б) Одержання проміжних сполук 40, 41 та 42



Проміжна сполука 40
(суміш Е + Z ізомерів)



Проміжна сполука 41
(Е ізомер)

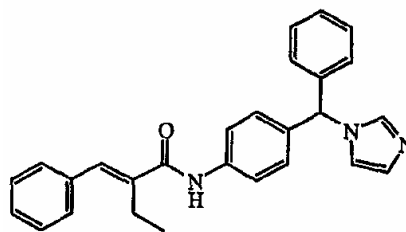


Проміжна сполука 4 (Z ізомер)

Суміш проміжної сполуки 39 (0,0123моль) в 6Н хлористоводневій кислоті (95мл) і ТГФ (38мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 15 годин, охолоджували до кімнатної температури, виливали на лід, підлговували концентрованим розчином гідроксиду амонію та екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, осушали (MgSO₄), фільтрували та розчинник випарювали досуха. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (5-35мкм) (елюент: ДХМ/МеОН/НН₄ОН 94/6/0,5). Три потрібних фракції збирали та їхні розчинники випарювали, одержуючи 2,1г F1 (Е ізомер), 2г F2 (Z ізомер) і 0,67г проміжної сполуки 40 (суміш Е+Z ізомерів). Фракції F1 та F2 кристалізували з 2-пропанону. Осад відфільтровували та сушили, одержуючи 0,7г проміжної сполуки 41 (Е) і 0,7г проміжної сполуки 42 (Z).

Приклад А16

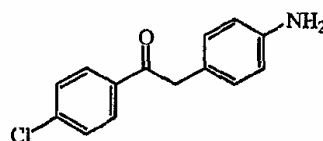
Одержання проміжної сполуки 43



α-Етилцинамоїлхлорид (0,107моль) додавали при 0°C до розчину 4-(1H-імідазол-1-ілфенілметил)бензаміну (0,089моль) у піридині (20мл) та ДХМ (150мл) і суміш перемішували протягом 4 годин. Суміш випарювали досуха, залишок підлговували гідроксидом амонію та екстрагували ДХМ. Органічний шар осушали (MgSO₄), фільтрували та випарювали досуха. Продукт використовували без додаткового очищення, одержуючи проміжну сполуку 43.

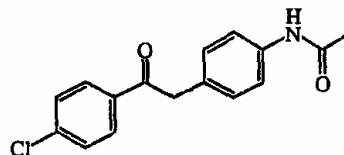
Приклад А17

а) Одержання проміжної сполуки 44



До розчину 1-(4-хлорфеніл)-2-(4-нітрофеніл)етанону (0,09064моль) в МеОН (500мл) додавали нікель Ренея (25г). Суміш перемішували при зниженому тиску (3 бар) протягом 30 хвилин. Потім гарячу реакційну суміш фільтрували. Розчинник випарювали, одержуючи проміжну сполуку 44.

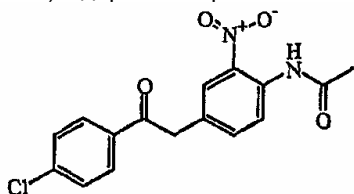
б) Одержання проміжної сполуки 45



До розчину проміжної сполуки 44 (0,252моль) у ДХМ (600мл) додавали по краплях ангідрид оцтової кислоти (71,5мл). Суміш перемішували протя-

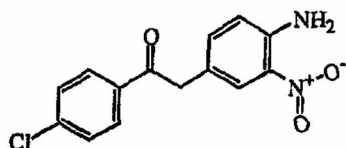
гом 1 години при кімнатній температурі. Потім суміш виливали в холодну воду, нейтралізували концентрованим гідроксидом амонію, декантували, промивали, сушили та розчинник випарювали, одержуючи 72г (99%) проміжної сполуки 45, температура плавлення 190°C.

с) Одержання проміжної сполуки 46



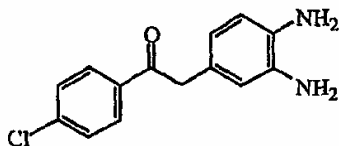
До суміші проміжної сполуки 45 (0,25моль) в ангідриді оцтової кислоти (500мл) при кімнатній температурі, додавали порціями азотну кислоту (димлячу) (39,6мл). Суміш перемішували протягом 1 години. Потім суміш виливали в льодяну воду, нейтралізували концентрованим гідроксидом амонію, фільтрували, промивали МЕК і сушили, одержуючи 47г (56,5%) проміжної сполуки 46, температура плавлення 145°C.

д) Одержання проміжної сполуки 47



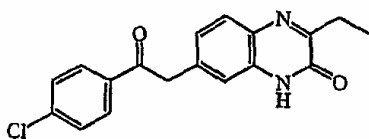
Суміш проміжної сполуки 46 (0,1202моль) в 3Н хлористоводневій кислоті (100мл) і ТГФ (300мл) перемішували при 60°C протягом 12 годин, виливали у воду та екстрагували три рази ДХМ (3×80мл). Органічний шар відокремлювали, осушали (MgSO₄), фільтрували та розчинник випарювали, одержуючи 34г (97%) проміжної сполуки 47, температура плавлення 112°C.

е) Одержання проміжної сполуки 48

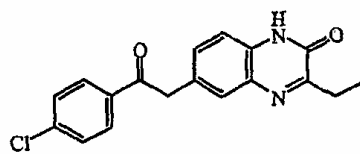


Суміш проміжної сполуки 47 (0,0103моль) в MeOH (350мл) гідрували при кімнатній температурі при тиску 3 бар протягом 90хв. на нікелі Ренея (34г) як каталізаторі. Після поглинання H₂ (3екв.) каталізатор відфільтровували через целіт, промивали MeOH і фільтрат випарювали, одержуючи 23г (75%) проміжної сполуки 48, температура плавлення 128°C.

ф) Одержання проміжних сполук 49 та 50



Проміжна сполука 49 та

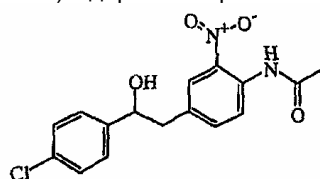


Проміжна сполука 50

Суміш проміжної сполуки 48 (0,0882моль) у воді (160мл) перемішували при 0°C. Додавали порціями розчин 2-оксомасляної кислоти (0,112моль) в оцтовій кислоті (70мл) при 0°C. Суміші давали нагрітися до кімнатної температури, потім перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин, виливали у воду та 3Н гідроксид натрію і екстрагували ДХМ та MeOH. Органічний шар відокремлювали, осушали (MgSO₄), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок (33г) розчиняли в суміші ДХМ/MeOH/NH₄OH 97/3/0,1. Осад відфільтровували(*) і двічі кристалізували з MeOH і ДХМ. Осад відфільтровували та сушили, одержуючи 0,64г (3%) проміжної сполуки 49, температура плавлення 228°C. (*) Фільтрат очищали хроматографією на колонці з силікагелем (20-45мкм) (елюент: ДХМ/MeOH/NH₄OH 97/3/0,1). Потрібні фракції збирали та розчинник випарювали. Залишок кристалізували з 2-пропанону та діетилового ефіру. Осад відфільтровували та сушили, одержуючи 1,5г (5%) проміжної сполуки 50, температура плавлення 236°C.

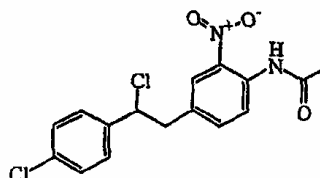
Приклад А18

а) Одержання проміжної сполуки 51



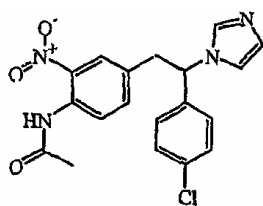
До розчину проміжної сполуки 46 (0,141моль) в MeOH (500мл), охолодженого до 10°C, додавали порціями гідроборат натрію (0,0141 моль). Потім додавали воду та осад відфільтровували, промивали і сушили, одержуючи 44г (93,2%) проміжної сполуки 51.

б) Одержання проміжної сполуки 52



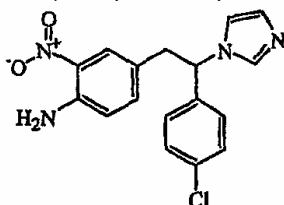
До розчину проміжної сполуки 51 (0,131моль) у ДХМ (400мл) додавали триетиламін (36,6мл). Суміш охолоджували до 0°C. Потім додавали по краплях метансульфонілхлорид (20,35мл). Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім суміш виливали в льодяну воду, декантували, промивали, осушали (MgSO₄) і розчинник випарювали, одержуючи 58г (100%) проміжної сполуки 52.

с) Одержання проміжної сполуки 53



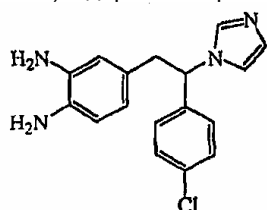
Суміш проміжної сполуки 52 (0,131моль) в ацетонітрилі (400мл), 1H-імідазолі (0,658 моль) і карбонаті калію (89,06г) перемішували при 80°C протягом ночі. Розчинник випарювали досуха, а потім осад поміщали в ДХМ, декантували, промивали, сушили та розчинник випарювали. Залишок (35г) очищали хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: ДХМ/МеОН 98/2), одержуючи 13г (27,6%) проміжної сполуки 53, температура плавлення 131°C.

d) Одержання проміжної сполуки 54



Суміш проміжної сполуки 53 (0,0352моль) в 2Н гідроксиді натрію (130мл) та етанолі (13мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин, потім реакційну суміш нейтралізували хлористоводневою кислотою та екстрагували ДХМ. Органічний шар промивали водою, осушали (MgSO₄), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок кристалізували із суміші ДІПЕ/2-пропанол і збирали осад, що утворився, одержуючи 10г (82,8%) проміжної сполуки 54, температура плавлення 153°C.

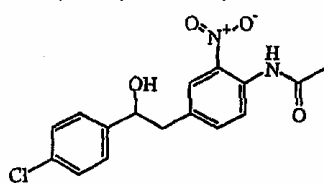
e) Одержання проміжної сполуки 55



Суміш проміжної сполуки 54 (0,0292моль) в МеОН (100мл) гідрували при кімнатній температурі протягом 1 години на нікелі Ренея (10г) як каталізаторі. Після поглинання Н₂ (Зекв.) розчин фільтрували через целіт, і розчинник випарювали (у вакуумі), одержуючи 9,1г проміжної сполуки 55 (використовуваної в наступній реакції без додаткового очищення).

Приклад А19

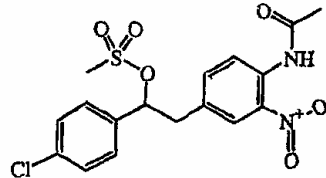
a) Одержання проміжної сполуки 56



До розчину проміжної сполуки 46 (0,141моль) в МеОН (500мл), охолодженого до 10°C, додавали

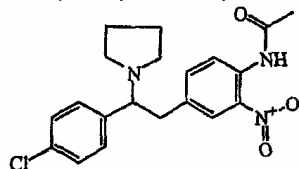
порціями гідроборат натрію (0,0141моль). Потім додавали воду та відфільтровували осад, промивали і сушили, одержуючи 44г (93,2%) проміжної сполуки 56.

b) Одержання проміжної сполуки 57



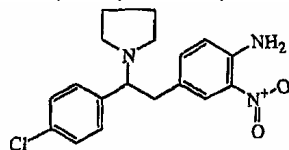
Метилсульфонілхлорид (0,048моль) повільно додавали при 0°C до розчину проміжної сполуки 56 (0,0239 моль) і триетаноламіну (0,048моль) у ДХМ (80мл). Суміші давали нагрітися до кімнатної температури протягом 4 годин. Розчинник випарювали досуха. Продукт використовували без додаткового очищення, одержуючи проміжну сполуку 57.

c) Одержання проміжної сполуки 58



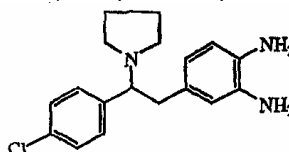
Суміш проміжної сполуки 57 (0,0291моль), піролідину (0,0871моль) і карбонату калію (0,0868 моль) в ацетонітрилі (150мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 12 годин, потім охолоджували, фільтрували, промивали ацетонітрилом, знову фільтрували та розчинник випарювали досуха. Залишок поміщали в ДХМ і воду. Органічний шар відокремлювали, осушали (MgSO₄), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок (12г) очищали хроматографією на колонці з силікагелем (15-40мкм) (елюент: ДХМ/МеОН/НН₄ОН 99/1/0,1). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 1,7г (15%) проміжної сполуки 58.

d) Одержання проміжної сполуки 59



Суміш проміжної сполуки 58 (0,00438моль) в 3Н гідроксиді натрію (80мл) і етанолі (20мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин, виливали у воду та екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, осушали (MgSO₄), фільтрували та розчинник випарювали, одержуючи 1,2г (80%) проміжної сполуки 59.

e) Одержання проміжної сполуки 60

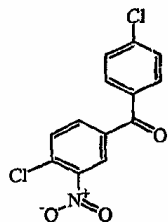


Суміш проміжної сполуки 59 (0,00347моль) в МеОН (80мл) гідрували при кімнатній температурі при тиску 3 бар протягом 30хв. на нікелі Ренея

(1,2г) як каталізаторі. Після поглинання водню H_2 (Зекв.) каталізатор відфільтровували через целіт, промивали MeOH і фільтрат випарювали. Продукт використовували без додаткового очищення, одержуючи 0,98г проміжної сполуки 60.

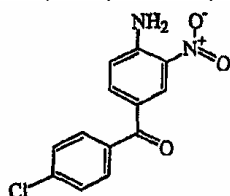
Приклад A20

а) Одержання проміжної сполуки 61



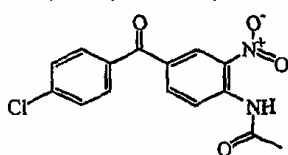
Реакція (I): Суміш 4-хлор-3-нітробензойної кислоти (0,125моль) у тіонілхлориді (30мл) і хлороформі (60мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4,5 годин, а потім реакційну суміш концентрували досуха з одержанням залишку (I). Реакція (II): Залишок (I) розчиняли в хлорбензолі (65мл) і розчин, що утворився, додавали по краплях при охолодженні (льодяна баня) до перемішуваної суспензії хлориду алюмінію (0,188моль) у хлорбензолі (65мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі та виливали у воду з льодом, потім екстрагували ДХМ. Екстракт промивали розчином $NaHCO_3$ і водою, потім осушали ($MgSO_4$) і концентрували (у вакуумі) досуха. Залишок кристалізували з 2-пропанолу і потрібний продукт збирали, одержуючи 23,7г проміжної сполуки 61, температура плавлення $83,4^\circ C$.

б) Одержання проміжної сполуки 62



Суміш проміжної сполуки 61 (0,06моль) і NH_3 (10г) в MeOH (180мл) та діоксиді тіофану (20мл) нагрівали протягом ночі в нагрівальній трубці при $120-130^\circ C$, потім відганяли MeOH при зниженому тиску і залишок перемішували в киплячому розчині розведеної хлористоводневої кислоти. Суміш охолоджували, і осад, що утворився, відфільтровували, потім промивали водою та перекристалізовували з етанолу. Нарешті, потрібний продукт збирали, одержуючи 12г (72,3%) проміжної сполуки 62, температура плавлення $200,9^\circ C$.

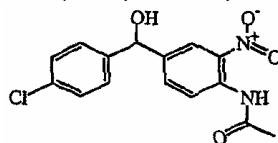
с) Одержання проміжної сполуки 63



Суміш проміжної сполуки 62 (0,0686моль) у ДХМ (200мл) та ацетилхлориді (20мл) перемішували протягом 12 годин при кімнатній температурі, а потім розчинник випарювали досуха. Залишок поміщали в діетиловий ефір (50мл), потім потріб-

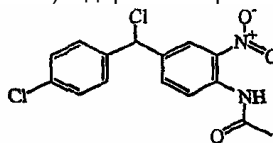
ний продукт відфільтровували та сушили, одержуючи 21,6г (99%) проміжної сполуки 63, температура плавлення $138^\circ C$.

д) Одержання проміжної сполуки 64



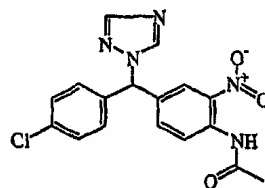
Суміш проміжної сполуки 63 (0,066моль) в MeOH (200мл) перемішували при $0^\circ C$ і по краплях додавали розчин гідроборату натрію (0,066моль) у воді, потім реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі та розчинник випарювали. Залишок екстрагували ДХМ/MeOH/ H_2O і екстракт осушали ($MgSO_4$). Нарешті, розчинник випарювали і потрібний продукт збирали, одержуючи 20,4г (97%) проміжної сполуки 64, температура плавлення $198^\circ C$.

е) Одержання проміжної сполуки 65



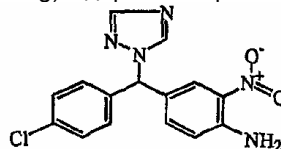
У тригорлій реакційній колбі (500мл), обладнаній краплинною лійкою та термометром, суміш проміжної сполуки 64 (0,062моль) та триетиламіну (0,125моль) у ДХМ (200мл) охолоджували до $0^\circ C$ і додавали по краплях метилсульфонілхлорид (0,12 моль), підтримуючи температуру $0-5^\circ C$, потім реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі та виливали у воду (1000мл). Органічний шар відокремлювали, осушали ($MgSO_4$), фільтрували та розчинник випарювали, одержуючи 18г (масляниста рідина, 85%) проміжної сполуки 65.

ф) Одержання проміжної сполуки 66



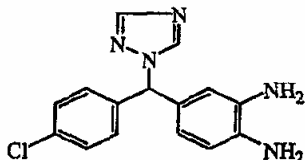
Суміш проміжної сполуки 65 (0,0490моль), 1H-1,2,4-триазолу (0,265моль) і карбонату калію (0,267моль) в ацетонітрилі (200мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин, потім розчинник випарювали досуха і залишок розподіляли між водою та ДХМ. Органічний шар відокремлювали, осушали ($MgSO_4$), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок очищали високоефективною рідинною хроматографією на силікагелі (елюент: ДХМ/MeOH 98/2). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 14г (71%) проміжної сполуки 66.

г) Одержання проміжної сполуки 67



Суміш проміжної сполуки 66 (0,0376моль) в 3Н хлористоводневій кислоті (80мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин і додавали воду (200мл), потім реакційну суміш нейтралізували карбонатом калію та екстрагували ДХМ/МеОН. Органічний екстракт осушали (MgSO_4) і розчинник випарювали. Залишок (12г) очищали хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: ДХМ/МеОН 98/2). Фракції продукту збирали та розчинник випарювали, одержуючи 7,2г (58%) проміжної сполуки 67.

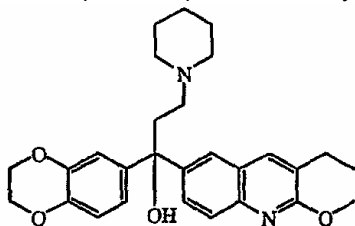
h) Одержання проміжної сполуки 68



Суміш проміжної сполуки 67 (0,0218моль) в МеОН (100мл) гідрували протягом 1 години на нікелі Ренея (7г) як каталізаторі. Після поглинання H_2 (Зекв.) H_2 видували за допомогою N_2 , і каталізатор відфільтровували через целіт. Залишок, що утворився, використовували на наступній стадії реакції без додаткової обробки, одержуючи 6,54г проміжної сполуки 68.

Приклад A21

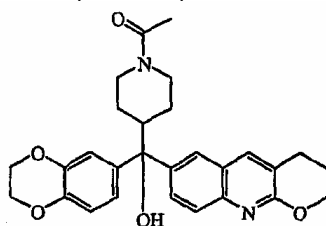
Одержання проміжної сполуки 69



$n\text{-BuLi}$ 1,6M (0,02986 моль) додавали при -78°C в потоці N_2 до розчину 6-бром-3-етил-2-метоксихіноліну (0,02488моль) у ТГФ (120мл). Суміш перемішували при -30°C протягом 1 години та знову охолоджували до -70°C . Повільно додавали суміш 1-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-3-(1-піперидиніл)-1-пропанолу (0,02488моль) у ТГФ (60мл). Суміш перемішували при -70°C протягом 1 години, виливали у воду та хлорид алюмінію і екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, осушали (MgSO_4), фільтрували та розчинник випарювали досуха. Залишок (14,92г) очищали хроматографією на колонці з силікагелем (15-35мкм) (елюент: ДХМ/МеОН/ NH_4OH 94/6/0,1). Потрібні фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 7,2г (63%) проміжної сполуки 69.

Приклад A22

Одержання проміжної сполуки 70



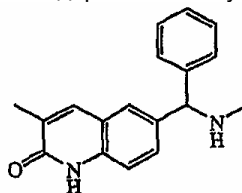
$n\text{-BuLi}$ 1,6M у гексані (0,09моль) повільно додавали при -78°C в потоці N_2 до розчину 6-бром-3-

етил-2-метоксихіноліну (0,075моль) у ТГФ (200мл). Суміш перемішували протягом 1 години. Додавали по краплях суміш 1-ацетил-4-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)карбоніл]піперидину (0,075моль) у ТГФ (100мл) при -78°C . Суміш перемішували при -30°C протягом 2 годин, виливали у воду та хлорид амонію та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, осушали (MgSO_4), фільтрували та розчинник випарювали досуха. Залишок (37,1г) очищали хроматографією на колонці з силікагелем (15-35мкм) (елюент: ДХМ/МеОН/ NH_4OH 97/3/0,15). Потрібні фракції збирали та розчинник випарювали. Залишок кристалізували з ДІПЕ. Осад відфільтровували та сушили, одержуючи 0,8г проміжної сполуки 70, температура плавлення 114°C .

В. Одержання кінцевих сполук

Приклад В1

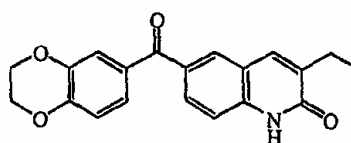
Одержання сполуки 1



Суміш проміжної сполуки 5 (0,013моль) в 6Н хлористоводневій кислоті (40мл) і 2-пропанолі (40мл) перемішували та нагрівали при 80°C протягом 6 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали в льодяну воду, підлговували NH_4OH та екстрагували ДХМ. Органічний шар осушали (MgSO_4), фільтрували та випарювали. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (15-40мкм) (елюент: ДХМ/МеОН/ NH_4OH 97/3/0,1). Чисті фракції збирали та випарювали. Залишок (3,9г) кристалізували з EtOAc, одержуючи 2,47г (27%) сполуки 1, температура плавлення $174,3^\circ\text{C}$.

Приклад В2

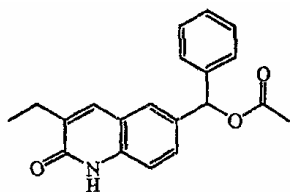
Одержання сполуки 2



Сірчану кислоту (1мл) додавали при 0°C до розчину оксиду хрому(VI) (0,01186моль) у воді (2,2мл). Одержану суміш потім додавали при 0°C до суспензії проміжної сполуки 7 (0,00593моль) в 2-пропанолі (40мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, виливали в 10% водний розчин карбонату калію та екстрагували ДХМ. Осад відфільтровували та промивали киплячою сумішшю ДХМ та МеОН (50/50). Об'єднані органічні шари осушали (MgSO_4), фільтрували та розчинник випарювали досуха. Залишок кристалізували з МеОН. Осад відфільтровували та сушили, одержуючи 0,69г сполуки 2, температура плавлення 255°C .

Приклад В3

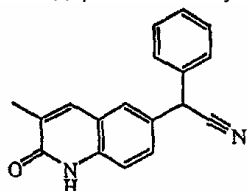
Одержання сполуки 3



Суміш проміжної сполуки 10 (0,01432моль) в ангідриді оцтової кислоти (50мл) перемішували при 100°C протягом 3 годин. Суміш виливали на лід, підлговували гідроксидом амонію та екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали водою, осушали (MgSO₄), фільтрували та випарювали досуха. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (15-40мкм) (елюент: ДХМ/МеОН/НН₄ОН 97/3/0,1). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали. Залишок кристалізували з діетилового ефіру, одержуючи 65г (36%) сполуки 3, температура плавлення 168,2°C.

Приклад В4

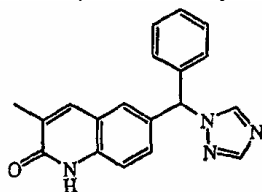
Одержання сполуки 4



Суміш проміжної сполуки 12 (0,022моль) і тозилхлориду (0,033моль) в 10% карбонаті калію (100мл) і ДХМ (100мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш екстрагували ДХМ. Органічний шар осушали (MgSO₄), фільтрували та випарювали. Залишок перекристалізували з діетилового ефіру, одержуючи 5г (84%) сполуки 4, температура плавлення 227,5°C.

Приклад В5

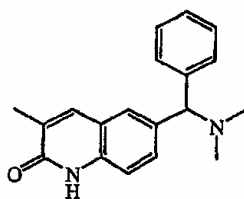
Одержання сполуки 5



Розчин проміжної сполуки 15 (0,044моль) в ангідриді оцтової кислоти (100мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 12 годин. Суміш випарювали досуха. Залишок поміщали у воду, підлговували гідроксидом амонію та екстрагували ДХМ. Органічний шар осушали (MgSO₄), фільтрували та випарювали досуха. Залишок (13,49г) очищали хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: ДХМ/МеОН/НН₄ОН 97/3/0,1). Чисті фракції збирали та випарювали. Залишок (3г, 22%) додавали до розчину активованого вугілля та МеОН. Суміш перемішували, фільтрували через целіт і випарювали досуха. Осад кристалізували з MEK, одержуючи 1,77г (13%) сполуки 5, температура плавлення 254,2°C.

Приклад В6

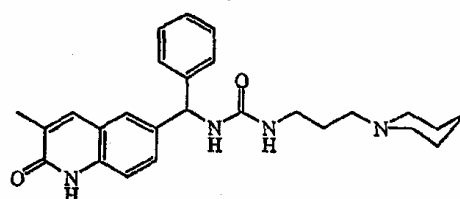
Одержання сполуки 6



Формальдегід (0,189моль) і ціантригідроборат натрію (0,028моль) додавали до суміші проміжної сполуки 17 (0,00945моль) в ацетонітрилі (50мл). Обережно додавали оцтову кислоту (0,019моль) протягом 10хв. і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш екстрагували діетиловим ефіром і промивали 3Н гідроксидом натрію. Органічний шар осушали (MgSO₄), фільтрували та випарювали. Залишок перекристалізували з 2-пропанону, одержуючи 1,6г (76%) сполуки 6, температура плавлення 226,7°C.

Приклад В7

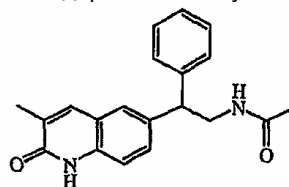
Одержання сполуки 7



1-Піперидинпропанамін (0,0794моль) додавали до розчину проміжної сполуки 19 (0,0265моль) у ТГФ (200мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Розчинник випарювали досуха. Залишок промивали кілька разів водою та поміщали в ДХМ/МеОН 98/2. Органічний шар осушали (MgSO₄), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок (4г) очищали хроматографією на колонці з силікагелем (35-70мкм) (елюент: ДХМ/МеОН/НН₄ОН 90/10/1). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали. Залишок промивали діетиловим ефіром і сушили. Залишок (2,8г) поміщали в 10% карбонат калію та ДХМ і екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, осушали (MgSO₄), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (2,2г) кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтровували та сушили, одержуючи 1,85г (16%) сполуки 7 у вигляді гідрату (1:1).

Приклад В8

Одержання сполуки 8

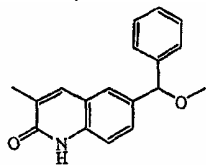


Ацетилхлорид (0,012моль) у ДХМ додавали при 0°C до розчину проміжної сполуки 21 (0,01моль) у ДХМ (52мл) та піридині (3мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали воду та продукт екстрагували ДХМ. Органічний шар промивали водною 1Н НСІ, потім водним 10% карбонатом калію, осушали (MgSO₄), фільтрували та випарювали. Залишок (3,02г) перекристалізовували з EtOAc і діетилового ефіру, одержуючи 1,7г (51%) сполуки 8, темпера-

тура плавлення 206,2°C.

Приклад В9

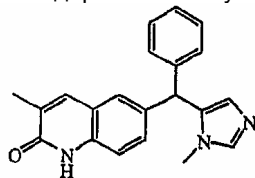
Одержання сполуки 9



Розчин проміжної сполуки 23 (0,0088моль) в MeOH (50мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури та випарювали у вакуумі. Залишок поміщали в EtOAc/ДХМ/MeOH і перемішували з активованим вугіллем. Осад відфільтровували через целіт і фільтрат випарювали. Залишок перекристалізовували із ДХМ/MeOH, одержуючи 1,5г (62%) сполуки 9, температура плавлення 207,3°C.

Приклад В10

Одержання сполуки 10

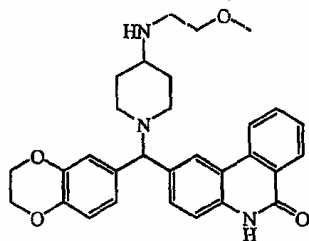


. H₂O (1:1)

12Н Хлористоводневу кислоту (20мл) і хлорид олова(II) (0,0888моль) додавали до суміші проміжної сполуки 26 (0,0148 моль) в оцтовій кислоті (80мл). Суміш перемішували при 120°C протягом 24 годин, виливали у воду, підлгоували гідроксидом амонію, фільтрували через целіт і промивали ДХМ. Органічний шар відокремлювали, осушали (MgSO₄), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок (4,86г) кристалізували з 2-пропанону та діетилового ефіру. Осад відфільтровували та сушили. Залишок (4,05г, 83%) поміщали в ДХМ. Суміш промивали водою та фільтрували через целіт. Органічний шар відокремлювали, осушали (MgSO₄), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок (3,46г) кристалізували з 2-пропанону та діетилового ефіру. Осад відфільтровували та сушили, одержуючи 2,71г сполуки 10 у вигляді гідрату (1:1), температура 240°C.

Приклад В11

Одержання сполуки 11

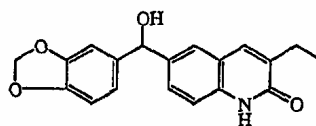


Суміш проміжної сполуки 31 (0,0028моль), проміжної сполуки 27 (0,0056моль) і карбонату калію (0,0084моль) в ацетонітрилі (10мл) перемішували при 80°C протягом 2 годин. Додавали воду. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, осушали (MgSO₄), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок (1,1г) очищали хроматографією на колонці з силікагелем (15-

40мкм) (елюент: ДХМ/MeOH/NH₄OH 94/6/0,2). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали. Залишок (0,6г, 43%) кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтровували та сушили, одержуючи 0,201г (14%) сполуки 11, температура плавлення 116°C.

Приклад В12

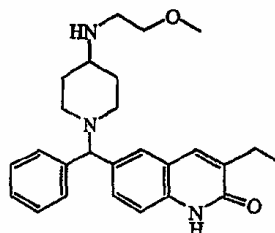
Одержання сполуки 12



Суміш проміжної сполуки 32 (0,0235моль) в 3Н хлористоводневій кислоті (132мл) і ТГФ (80мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 годин, охолоджували до кімнатної температури та виливали в льодяну воду. Осад відфільтровували, промивали водою та діетиловим ефіром і сушили. Частину (1г) залишку (5,7г) кристалізували з 2-пропанону. Осад відфільтровували, промивали діетиловим ефіром і сушили, одержуючи 0,5г сполуки 12, температура плавлення 211°C.

Приклад В13

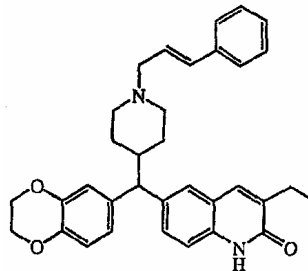
Одержання сполуки 13



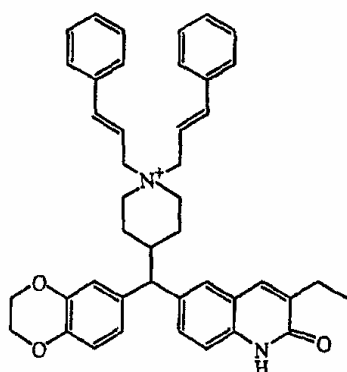
Ціантригідроборат натрію (0,0147моль) додавали порціями до розчину проміжної сполуки 34 (0,0147моль) і 2-метоксіетанаміну (0,0176моль) в MeOH (80мл) при перемішуванні при 0°C в потоці N₂. Суміші давали нагрітися до кімнатної температури протягом 30хв., потім виливали у воду та екстрагували двічі ДХМ (2×100мл). Об'єднані органічні шари осушали (MgSO₄), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок (5г) очищали хроматографією на колонці з силікагелем (15-40мкм) (елюент: ДХМ/MeOH/NH₄OH 95/5/0,3). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали. Залишок кристалізували. Осад відфільтровували та сушили. Осад перекристалізовували з діетилового ефіру та петролейного ефіру. Осад відфільтровували та сушили, одержуючи 2,1г (34%) сполуки 13.

Приклад В14

Одержання сполук 14 та 15



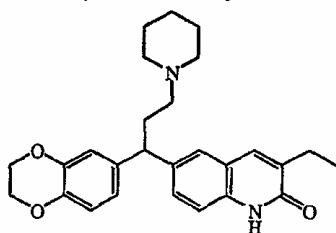
Сполука 14 та



Сполука 15
(E,E)-H₂O (1:1)

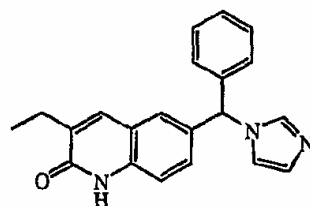
Суміш проміжної сполуки 38 (0,001409моль), (3-хлор-1-пропеніл)бензолу (0,00183моль) і карбонату калію (0,00507моль) у ДМФА (10мл) перемішували при 70°C протягом 15 годин, охолоджували до кімнатної температури, виливали у воду та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, осушали (MgSO₄), фільтрували та розчинник випарювали досуха. Залишок (2,95г) очищали хроматографією на колонці з силікагелем (15-35мкм) (елюент: ДХМ/МеОН/Н₄ОН 95/5/0,1 та 80/20/0,5). Збирали дві фракції та випарювали їхні розчинники, одержуючи 0,24г F1 (33%) та 0,5г F2 (53%). F1 кристалізували з 2-пропанону та ДІПЕ. Осад відфільтровували та сушили, одержуючи 0,16 г сполуки 14, температура плавлення 107 °C. F2 кристалізували з 2-пропанону та діетилового ефіру. Осад відфільтровували та сушили. Залишок (0,38 г) поміщали в HCl (3H). Суміш екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, осушали (MgSO₄), фільтрували та розчинник випарювали досуха, одержуючи 0,25г сполуки 15, температура плавлення 198°C.

Приклад В15
Одержання сполуки 16



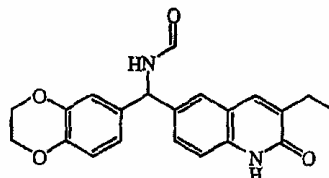
Суміш проміжної сполуки 40 (0,00836моль) в МеОН (60мл) гідрували при тиску 3 бар протягом 15 годин на Pd/C 10% (0,36г) як каталізаторі. Після поглинання H₂ (1екв.) каталізатор відфільтровували через целіт і фільтрат випарювали досуха. Залишок (3,4г) очищали хроматографією на колонці з силікагелем (15-40мкм) (елюент: ДХМ/МеОН/Н₄ОН). Чисті фракції збирали та розчинники випарювали. Залишок (1,8г, 50%) кристалізували з МЕК та ДІПЕ. Осад відфільтровували та сушили, одержуючи сполуку 16, температура плавлення 181°C.

Приклад В16
Одержання сполуки 17



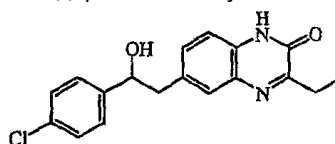
Суміш проміжної сполуки 43 (0,088моль) і хлорбензолу (1,162моль) у хлориді алюмінію (300мл) перемішували при 100°C протягом 12 годин. Суміш виливали в льодяну воду, підлогували гідроксидом амонію, фільтрували через целіт і екстрагували ДХМ. Органічний шар осушали (MgSO₄), фільтрували та випарювали досуха. Залишок (49,35г) очищали хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: ДХМ/МеОН/Н₄ОН 97/3/0,2). Чисті фракції збирали та випарювали. Залишок (4,1г, 14%) і активоване вугілля (Norite) в МеОН перемішували при 50°C. Суміш фільтрували через целіт і фільтрат випарювали досуха. Залишок кристалізували з МЕК/ДІПЕ/МеОН, одержуючи 2,58г (9%) сполуки 17, температура плавлення 220,1°C.

Приклад В17
Одержання сполуки 18



Суміш сполуки 2 (0,0089моль) у мурашиній кислоті (11,3мл) і формаміді (3мл) перемішували при 160°C протягом 15 годин і потім охолоджували до кімнатної температури. Знов додавали мурашину кислоту (11,3мл) і формамід (3мл). Суміш перемішували при 160°C протягом 6 годин, охолоджували до кімнатної температури, виливали в льодяну воду та підлогували концентрованим розчином гідроксиду амонію. Додавали ДХМ. Осад відфільтровували та поміщали у воду та МеОН. Суміш перемішували протягом 20хв. Осад відфільтровували та сушили, одержуючи 55г (48%) сполуки 18, температура плавлення >260°C.

Приклад В18
Одержання сполуки 19

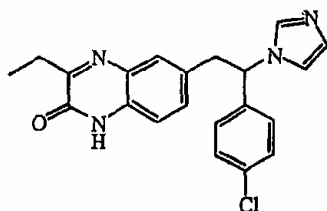


Тетрагідроборат натрію (0,0292моль) повільно додавали при 0°C в потоці N₂ до суспензії [суміш (0,024моль) проміжної сполуки 49 (0,012моль) і проміжної сполуки 50 (0,012моль)] в МеОН (80мл) і ТГФ (80мл). Суміш перемішували протягом 1 години, потім виливали у воду та екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, осушали (MgSO₄), фільтрували та розчинник випарювали досуха. Залишок (7,5г) очищали хроматографією на колонці з силікагелем (15-40мкм) (елюент: ДХМ/2-пропанол/Н₄ОН 96/4/0,1). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали. Залишок (5г) розділяли на ізомери хроматографією на колонці

C18 (колонка: HYPERSBO C18 10мкм) (елюент: MeOH/H₂O 68/32). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали. Залишок (2г, 25%) кристалізували з MeOH. Осад відфільтровували та сушили, одержуючи 2г сполуки 19, температура плавлення 204°C.

Приклад B19

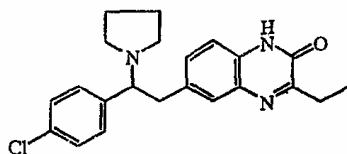
Одержання сполуки 20



Розчин проміжної сполуки 55 (0,02моль) у воді (100мл) перемішували при 0°C і потім додавали по краплях розчин пропіонілмурашиної кислоти (0,029моль) в оцтовій кислоті (30мл), після чого розчин, що утворився, перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і виливали в льодяну воду. Суміш нейтралізували до pH 7 гідроксидом натрію (3Н) і екстрагували ДХМ. Органічний шар осушали (MgSO₄) і розчинник випарювали досуха. Маслянистий залишок (11г) очищали високоефективною рідинною хроматографією на силікагелі (елюент: толуол/2-пропанол/NH₄OH 90/10/0,1). Фракції продукту збирали та розчинник випарювали. Залишок кристалізували з MeOH/ДХМ і тверді речовини, що утворюються, збирали, одержуючи 1,6г (15%) сполуки 20, температура плавлення 270°C.

Приклад B20

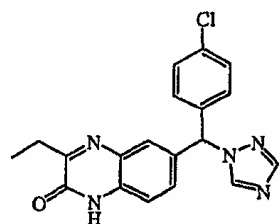
Одержання сполуки 21



Суміш проміжної сполуки 60 (0,0031моль) і етиловий ефір 2-оксомасляної кислоти (0,00622моль) в MeOH (50мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 12 годин. Розчинник випарювали. Залишок (2г) очищали хроматографією на колонці з силікагелем (15-40мкм) (елюент: ДХМ/MeOH/NH₄OH 95/5/0,5). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали. Залишок кристалізували з MEK і ДІПЕ. Осад відфільтровували та сушили, одержуючи 0,215г (18%) сполуки 21, температура плавлення 194°C.

Приклад B21

Одержання сполуки 22

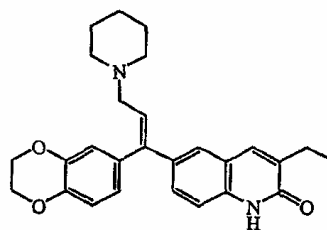


Суміш пропіонілмурашиної кислоти (0,0264моль) в оцтовій кислоті (достатня кількість)

додавали по краплях при 0°C до розчину проміжної сполуки 68 (0,0250моль) в оцтовій кислоті (достатня кількість) і воді (80мл), потім розчин перемішували протягом 2 годин при 0°C і виливали в льодяну воду. Додавали гідроксид натрію (3Н) до pH 7 і одержаний розчин екстрагували ДХМ/MeOH. Органічний шар осушали (MgSO₄) і розчинник випарювали (у вакуумі). Неочищений маслянистий осад (12 г) поміщали в MeOH/ДХМ. Маточні шари випарювали досуха, залишок кристалізували з EtOAc/MeOH і, нарешті, потрібний продукт збирали, одержуючи 1,4г (16%) сполуки 22, температура плавлення 188°C.

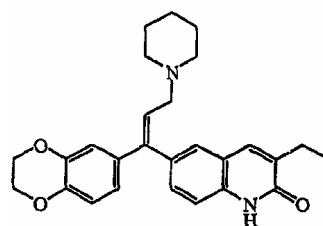
Приклад B22

Одержання сполук 129 та 130



(Z)

Сполука 129



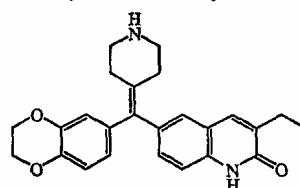
(E)

Сполука 130

Суміш проміжної сполуки 69 (0,0123моль) в 6Н хлористоводневій кислоті (95мл) і ТГФ (38мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 15 годин, охолоджували до кімнатної температури, виливали на лід, підлогували концентрованим розчином NH₄OH та екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, осушали (MgSO₄), фільтрували та розчинник випарювали досуха. Залишок (13,6г) очищали хроматографією на колонці з силікагелем (15-35мкм) (елюент: ДХМ/MeOH/NH₄OH 94/6/0,5). Збирали дві потрібних фракції та розчинники випарювали. Обидві фракції кристалізували з 2-пропанолу. Кожен осад відфільтровували та сушили, одержуючи 0,7г сполуки 130, температура плавлення 170°C, та 0,7г сполуки 129, температура плавлення 252°C.

Приклад B23

Одержання сполуки 131

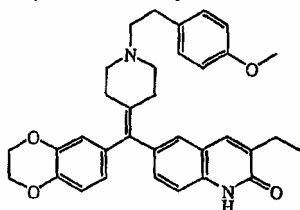


Суміш проміжної сполуки 70 (0,0504моль) в 3Н

хлористоводневій кислоті (400мл) і ТГФ (200мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 12 годин, потім виливали в льодяну воду, підлюговували гідроксидом амонію та екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, осушали (MgSO_4), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: ДХМ/MeOH/ NH_4OH 90/10/0,1). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали. Залишок кристалізували з ДІПЕ. Осад відфільтровували та сушили, одержуючи 7,45г (37%) сполуки 131, температура плавлення 249°C .

Приклад В24

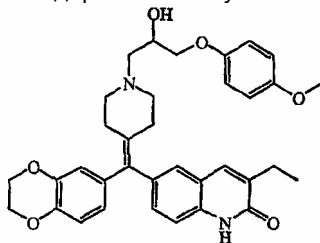
Одержання сполуки 132



Суміш сполуки 131 (0,00124моль), 1-(2-брометил)-4-метоксибензолу (0,00186моль) і карбонату калію (0,00657моль) у ДМФА (10мл) перемішували при 70°C протягом 15 годин, охолоджували до кімнатної температури, виливали у воду та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, осушали (MgSO_4), фільтрували та розчинник випарювали досуха. Залишок (2,33г) очищали хроматографією на колонці з силікагелем (15-40мкм) (елюент: ДХМ/MeOH/ NH_4OH 97/3/0,1). Збирали потрібні фракції та розчинник випарювали. Залишок (0,37 г) кристалізували з 2-пропанону та діетилового ефіру. Осад відфільтровували та сушили, одержуючи 0,24г сполуки 132, температура плавлення 203°C .

Приклад В25

Одержання сполуки 133

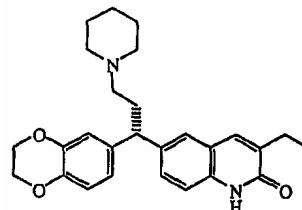


Розчин сполуки 131 (0,00248моль) і [(4-метоксифенокс)метил]оксирану (0,00289моль) в 2-пропанолі (15мл) перемішували при 80°C протягом 12 годин. Тверду речовину відфільтровували та сушили. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (35-70мкм) (елюент: ДХМ/MeOH/ NH_4OH 95/5/0,1). Збирали потрібні фракції та розчинник випарювали. Залишок кри-

сталізували з метилетилкетону та діетилового ефіру. Осад відфільтровували та сушили, одержуючи 0,72г (50%) сполуки 133, температура плавлення 219°C .

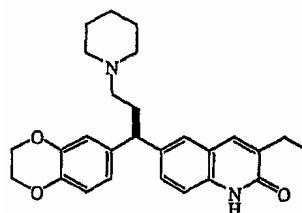
Приклад В26

Одержання сполук 144 та 145



Енантіомер А

Сполука 144
та



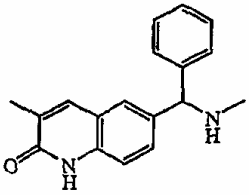
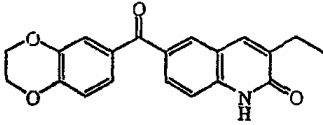
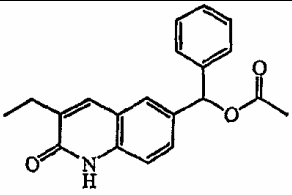
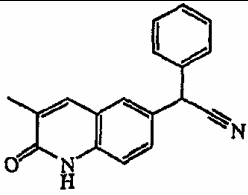
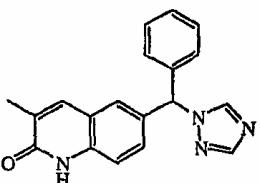
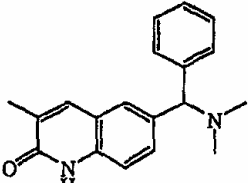
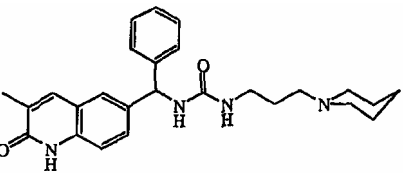
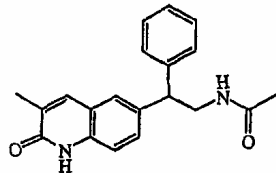
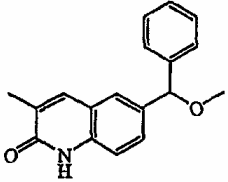
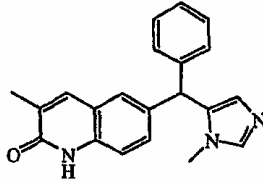
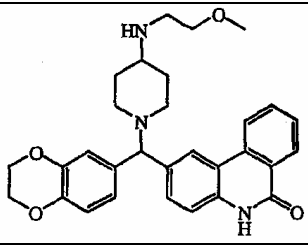
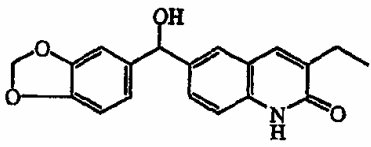
Енантіомер В

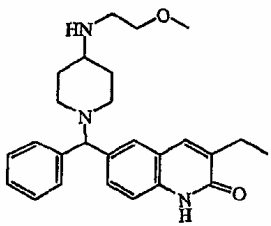
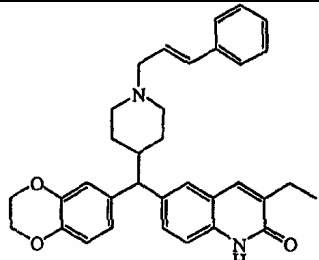
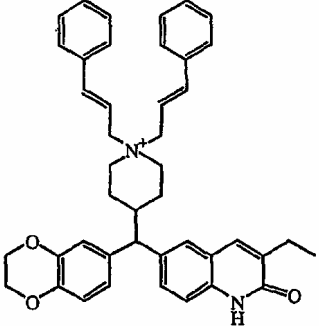
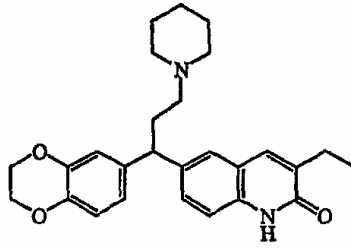
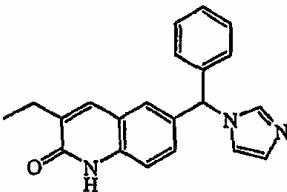
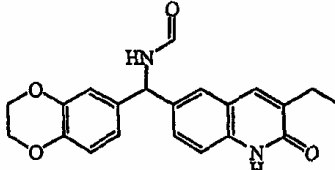
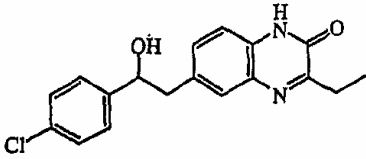
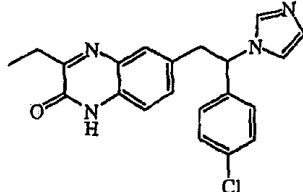
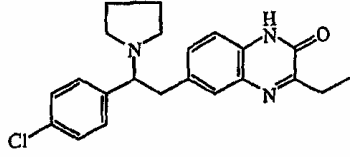
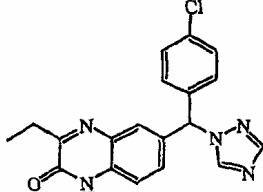
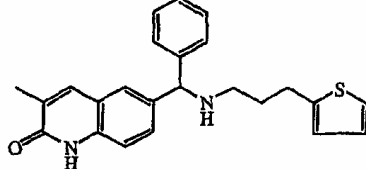
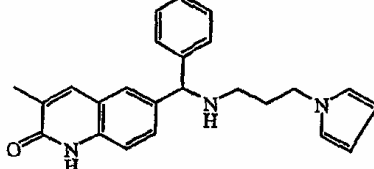
Сполука 145

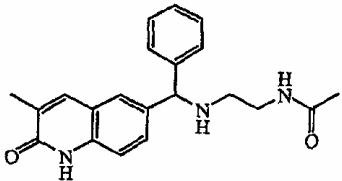
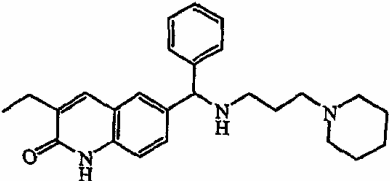
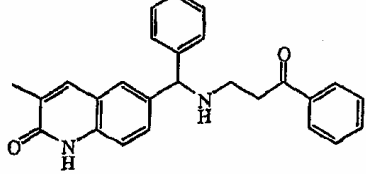
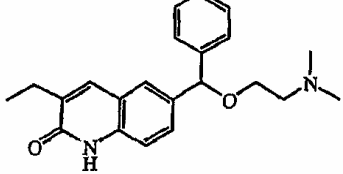
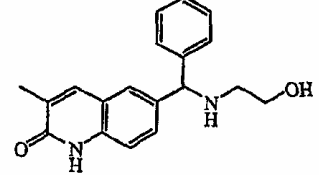
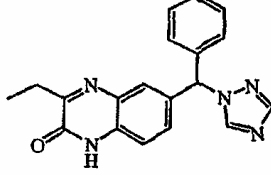
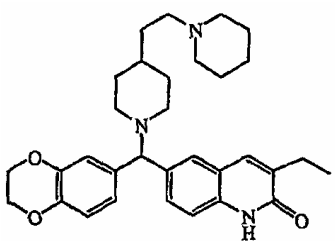
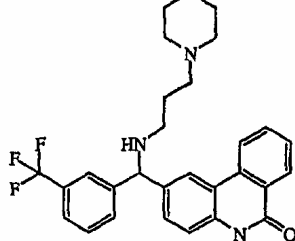
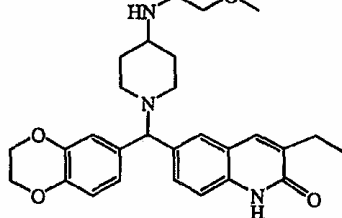
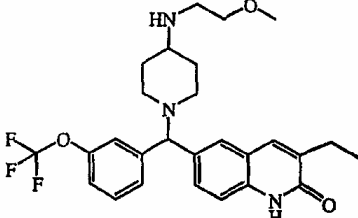
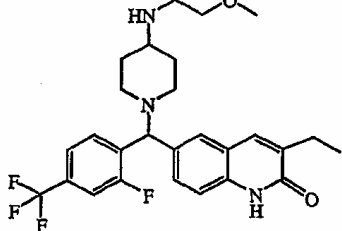
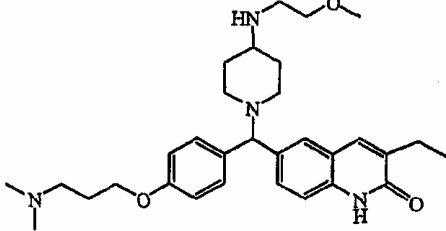
Суміш проміжної сполуки 42 (0,0046моль) і Pd/C (0,1г) у ТГФ (40мл) гідрували при кімнатній температурі протягом 18 годин при атмосферному тиску, потім фільтрували через целіт. Фільтрат випарювали. Залишок (2,5г) очищали хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: ДХМ/MeOH/ NH_4OH 95/5/0,5; 15-40мкм). Збирали дві фракції та розчинник випарювали, одержуючи 1,6г F1 та 0,5г F2. F1 розділяли на два енантіомери хиральною хроматографією (Chiralpak AD: елюент: MeOH 100; 20мкм). Збирали дві фракції та розчинник випарювали, одержуючи 0,56 г F3 та 0,38г F4. F3 кристалізували із суміші 2-пропанон/ДІПЕ. Осад відфільтровували та сушили, одержуючи 0,43г (21%) сполуки 144 (температура плавлення 159°C) (енантіомер А). F4 кристалізували з 2-пропанону/ДІПЕ. Осад відфільтровували та сушили, одержуючи 0,33г (16%) сполуки 145 (температура плавлення 172°C) (енантіомер В).

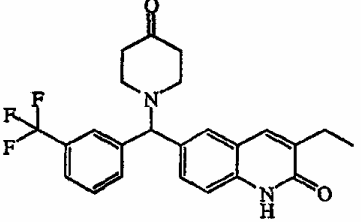
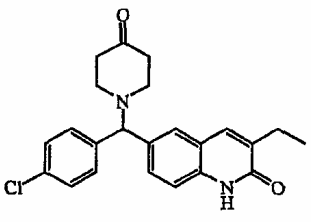
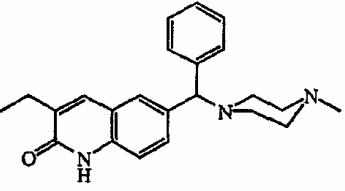
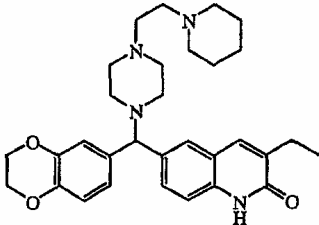
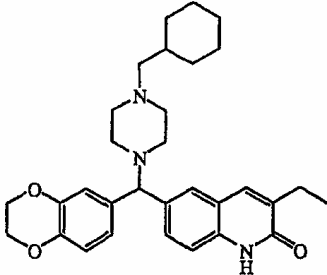
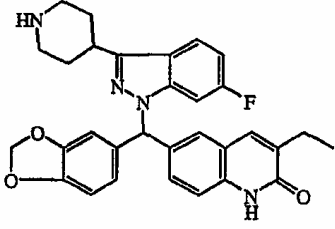
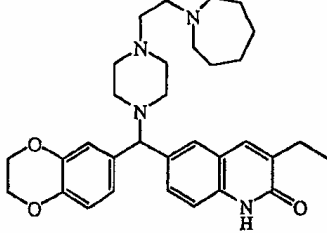
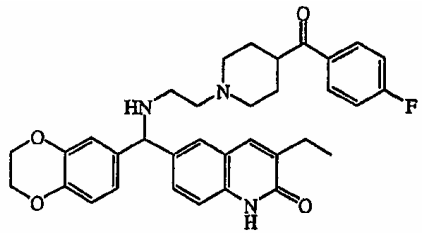
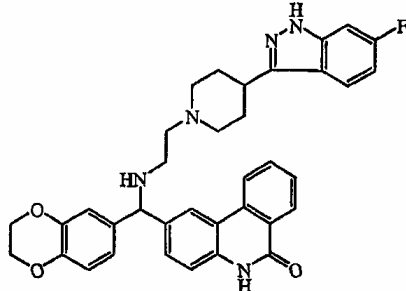
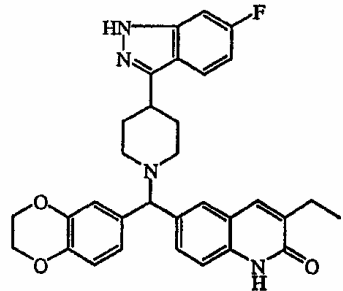
В таблиці 1 наведені сполуки, які були одержані відповідно до одного з вищенаведених прикладів. У таблиці використовували такі скорочення: Сп.№ позначає номер сполуки, Прикл.[Вn°] стосується способу, аналогічному описаному в прикладах Вn°.

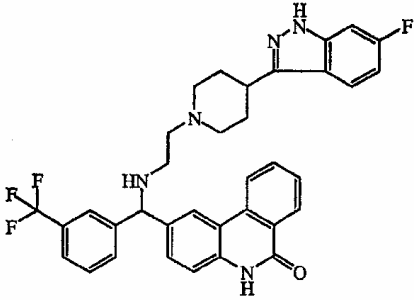
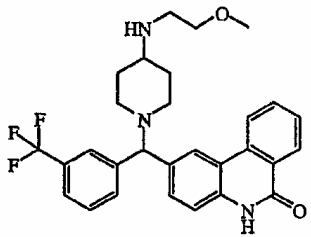
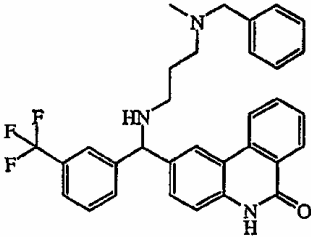
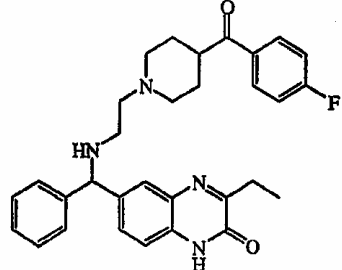
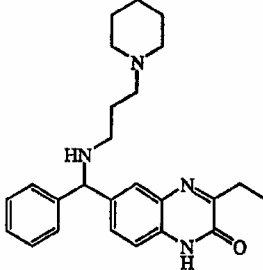
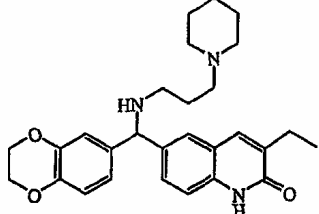
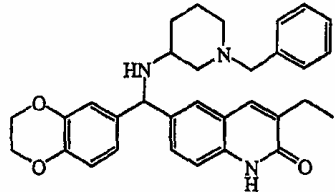
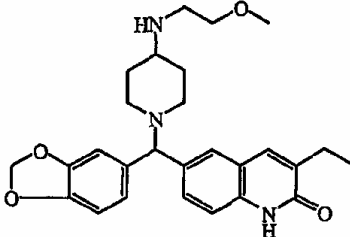
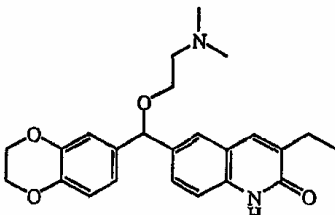
Таблица 1

	
Сп.№1; Прикл. [B1]; т.пл. 174,3°С	Сп.№2; Прикл. [B2]; т.пл. 255°С
	
Сп.№3; Прикл. [B3]; т.пл. 162,2°С	Сп.№4; Прикл. [B4]; т.пл. 227,5°С
	
Сп.№5; Прикл. [B5]; т.пл. 254,2°С	Сп.№6; Прикл. [B6]; т.пл. 226,7°С
	
H ₂ O (1:1); Сп.№7; Прикл. [B7]	Сп.№8; Прикл. [B8]; т.пл. 206,2°С
	
Сп.№9; Прикл. [B9]; т.пл. 207,3°С	H ₂ O (1:1); Сп.№10; Прикл. [B10]; т.пл. 240°С
	
Сп.№11; Прикл. [B11]; т.пл. 116°С	Сп.№12; Прикл. [B12]; т.пл. 211°С

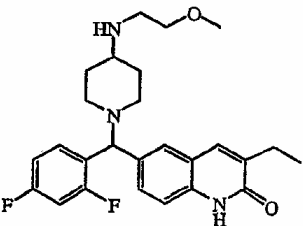
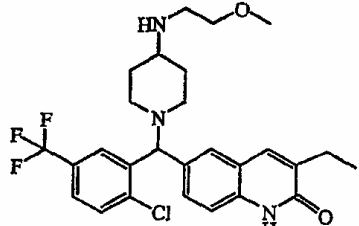
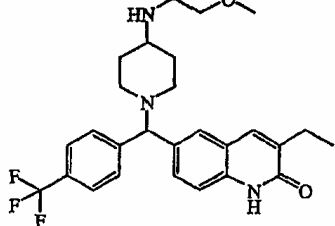
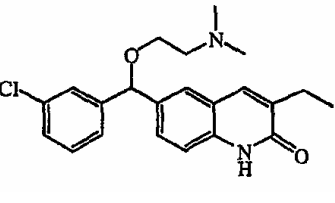
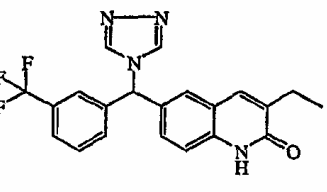
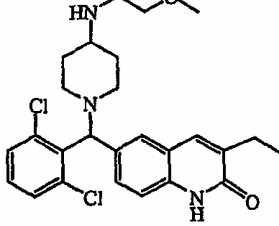
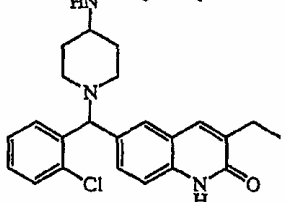
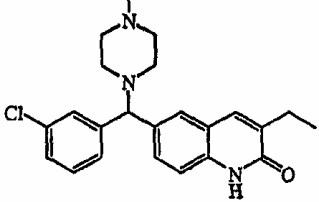
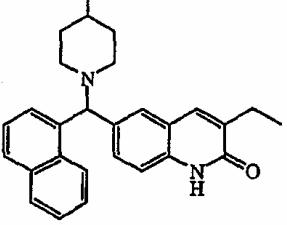
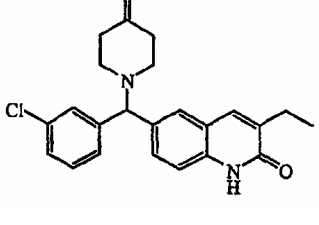
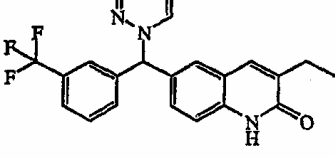
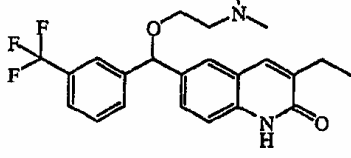
	
Сп.№13; Прикл. [B13]	Сп.№14; Прикл. [B14]; т.пл. 107°C
	
H ₂ O (1:1), (E,E); Сп.№15; Прикл. [B14]; т.пл. 198°C	Сп.№16; Прикл. [B15]; т.пл. 181°C
	
Сп.№17; Прикл. [B16]; т.пл. 220,1°C	Сп.№18; Прикл. [B17]; т.пл. >260°C
	
Сп.№19; Прикл. [B18]; т.пл. 204°C	Сп.№20; Прикл. [B19]; т.пл. 270°C
	
Сп.№21; Прикл. [B20]; т.пл. 194°C	Сп.№22; Прикл. [B21]; т.пл. 188°C
	
Сп.№23; Прикл. [B11]; т.пл. 140,7°C	Сп.№24; Прикл. [B11]; т.пл. 135°C

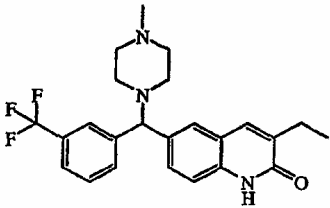
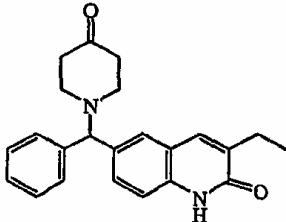
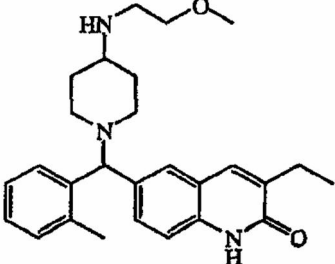
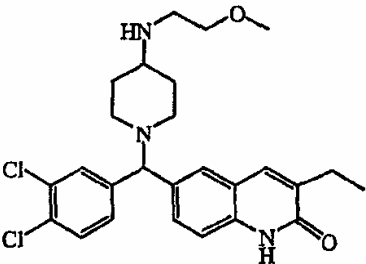
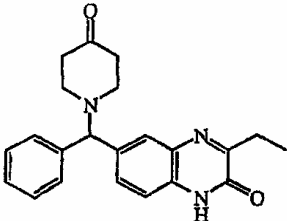
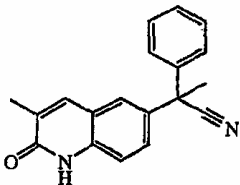
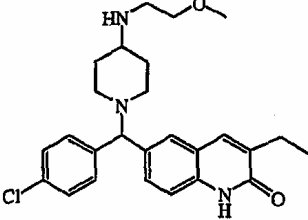
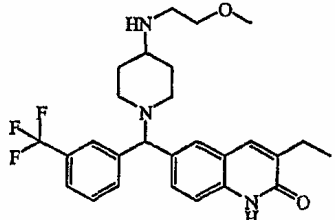
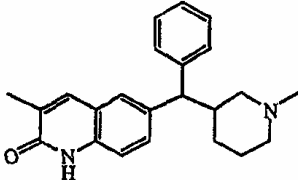
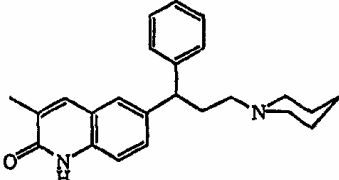
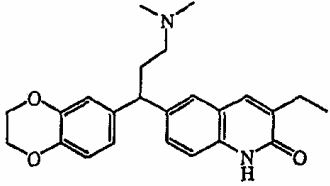
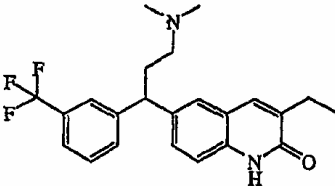
	
Сп.№25; Прикл. [B11]; т.пл. 177,3°C	Сп.№26; Прикл. [B11]; т.пл. 131,2°C
	
Сп.№27; Прикл. [B11]; т.пл. 183,2°C	Сп.№28; Прикл. [B11]; т.пл. 117,1°C
	
Сп.№29; Прикл. [B11]; т.пл. 170,6°C	Сп.№30; Прикл. [B11]; т.пл. 192°C
	
·C ₂ H ₂ O ₄ (2:5); Сп.№31; Прикл. [B11]; т.пл. 140°C	·C ₂ H ₂ O ₄ (2:5); H ₂ O (1:1); Сп.№32; Прикл. [B11]; т.пл. 122°C
	
Сп.№33; Прикл. [B11]; т.пл. 108°C	Сп.№34; Прикл. [B11]; т.пл. 142°C
	
Сп.№35; Прикл. [B11]; т.пл. 110°C	H ₂ O (1:1); Сп.№36; Прикл. [B11]; т.пл. 88°C

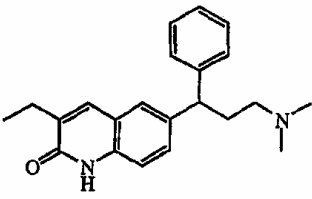
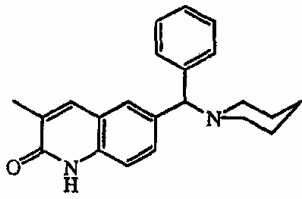
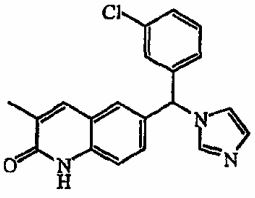
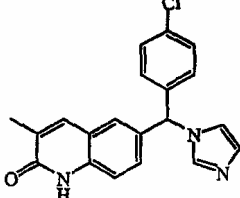
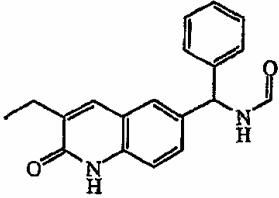
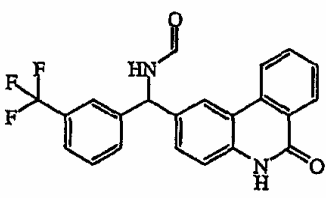
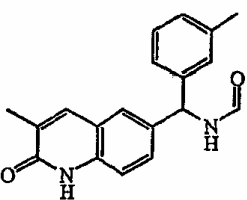
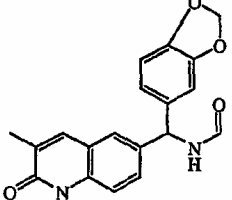
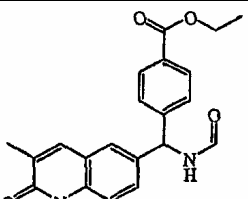
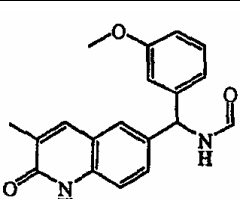
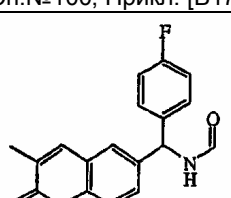
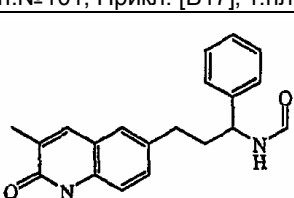
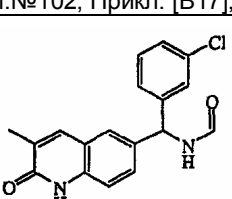
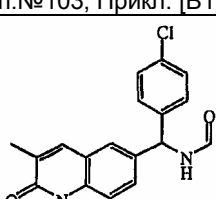
	
Сп.№37; Прикл. [B11]; т.пл. 182°C	Сп.№38; Прикл. [B11]
	
Сп.№39; Прикл. [B11]	·C ₂ H ₂ O ₄ (1:3); Сп.№40; Прикл. [B11]; т.пл. 130°C
	
·C ₂ H ₂ O ₄ (2:3); Сп.№41; Прикл. [B11]; т.пл. 125°C	·H ₂ O (1:1); Сп.№42; Прикл. [B11]; т.пл. 158°C
	
·C ₂ H ₂ O ₄ (2:5); H ₂ O (1:1); Сп.№43; Прикл. [B11]; т.пл. 138°C	Сп.№44; Прикл. [B11]; т.пл. 104°C
	
Сп.№45; Прикл. [B11]; т.пл. 240°C	Сп.№46; Прикл. [B11]; т.пл. 180°C

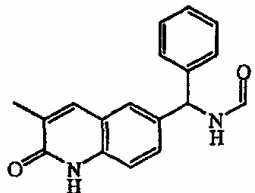
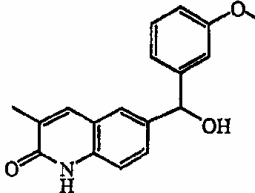
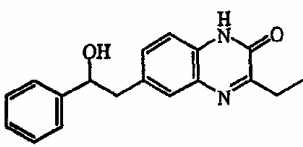
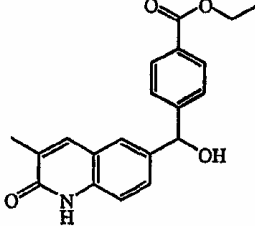
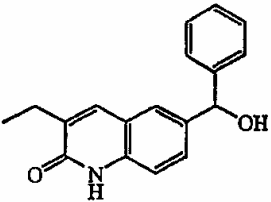
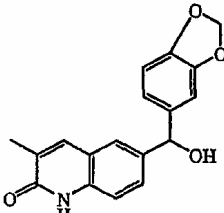
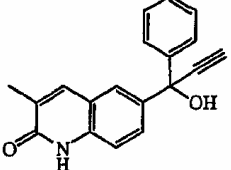
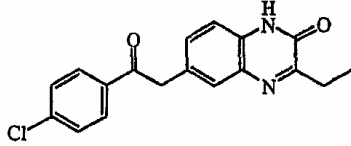
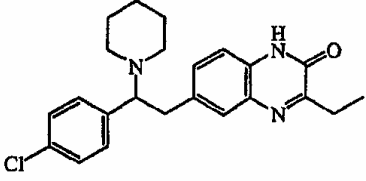
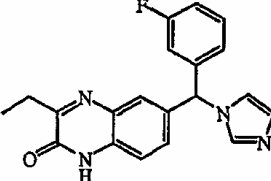
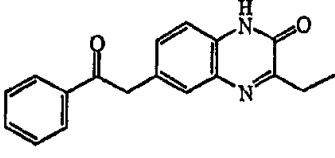
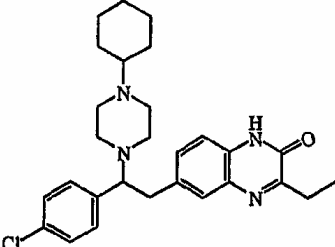
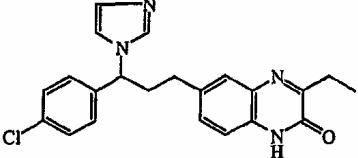
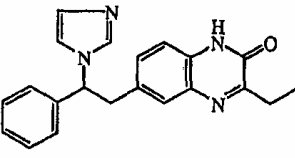
	
Сп.№47; Прикл. [B11]; т.пл. 200°C	Сп.№48; Прикл. [B11]; т.пл. 188°C
	
$\cdot\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ (1:2); Сп.№49; Прикл. [B11]; т.пл. 120°C	
	
$\cdot\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ (2:5); H_2O (1:1); Сп.№50; Прикл. [B11]; т.пл. 130°C	$\cdot\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ (2:5); H_2O (1:1); Сп.№51; Прикл. [B11]; т.пл. 114°C
	
$\cdot\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ (1:2); H_2O (1:1); Сп.№ 52; Прикл. [B11]; т.пл. 130 °C	$\cdot\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ (2:5); H_2O (1:1); Сп.№ 53; Прикл. [B11]; т.пл. 150 °C
	
Сп.№54; Прикл. [B11]; т.пл. 157°C	$\cdot\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ (2:3); Сп.№55; Прикл. [B11]; т.пл. 134°C

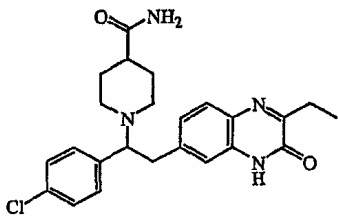
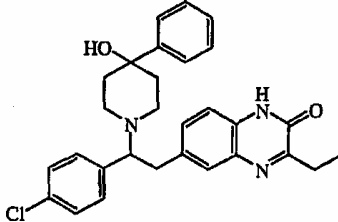
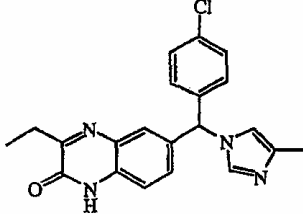
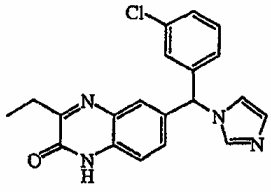
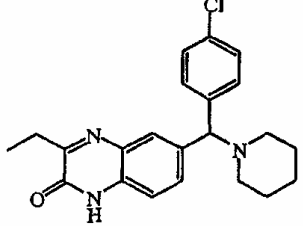
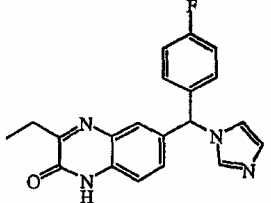
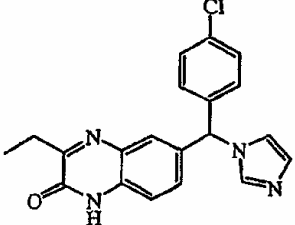
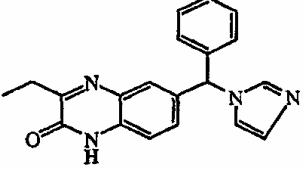
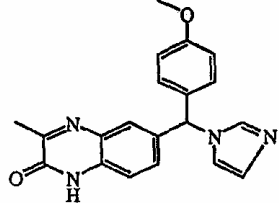
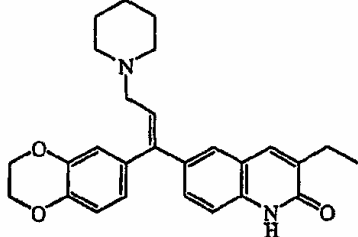
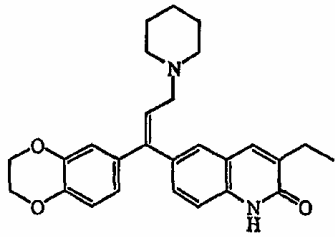
·C ₂ H ₂ O ₄ (1:2); H ₂ O (1:1); Сп.№56; Прикл. [В11]; т.пл. 130°С	·C ₂ H ₂ O ₄ (1:2); H ₂ O (1:1); Сп.№57; Прикл. [В11]; т.пл. 132°С
·C ₂ H ₂ O ₄ (1:2); H ₂ O (1:1); Сп.№58; Прикл. [В11]; т.пл. 150°С	Сп.№59; Прикл. [В11]; т.пл. 172°С
Сп.№60; Прикл. [В11]; т.пл. 122°С	H ₂ O (1:1); Сп.№61; Прикл. [В11]; т.пл. 122°С
Сп.№62; Прикл. [В11]; т.пл. 156°С	Сп.№63; Прикл. [В11]; т.пл. 148°С
H ₂ O (1:1); Сп.№64; Прикл. [В11]; т.пл. 110°С	H ₂ O (1:1); Сп.№65; Прикл. [В11]; т.пл. 110°С
Сп.№66; Прикл. [В11]; т.пл. 110°С	Сп.№67; Прикл. [В11]; т.пл. 138°С

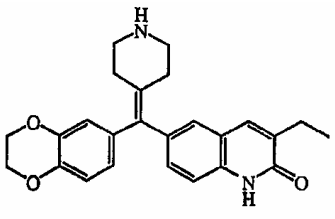
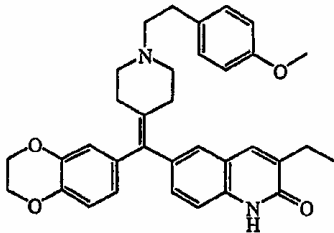
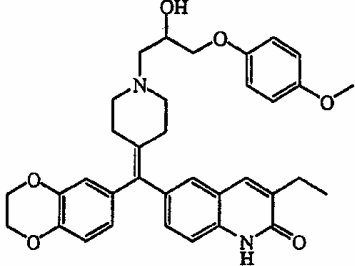
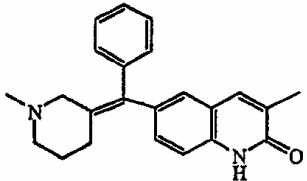
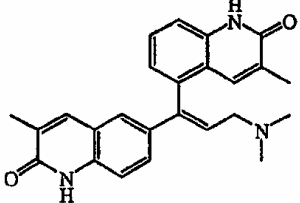
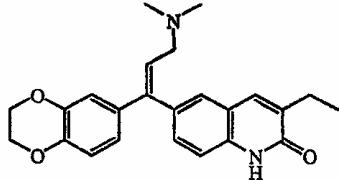
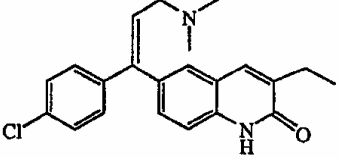
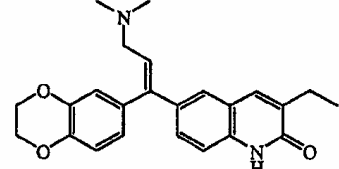
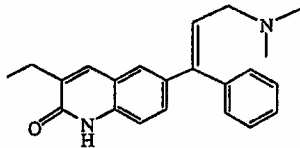
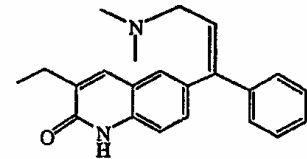
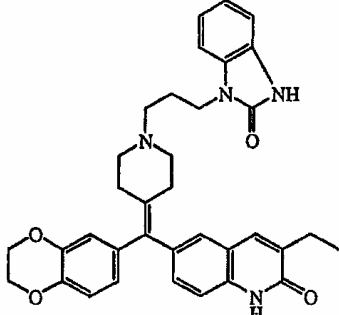
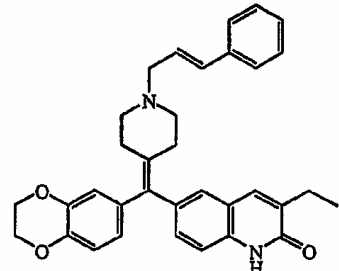
	
Сп.№68; Прикл. [B11]; т.пл. 96°C	Сп.№69; Прикл. [B11]; т.пл. 108°C
	
Сп.№70; Прикл. [B11]; т.пл. 112°C	Сп.№71; Прикл. [B11]; т.пл. 144°C
	
Сп.№72; Прикл. [B11]; т.пл. >260°C	Сп.№73; Прикл. [B11]; т.пл. 114°C
	
Сп.№74; Прикл. [B11]; т.пл. 102°C	Сп.№75; Прикл. [B11]; т.пл. 126°C
	
Сп.№76; Прикл. [B11]; т.пл. 118°C	Сп.№77; Прикл. [B11]
	
Сп.№78; Прикл. [B11]; т.пл. 165°C	C ₂ H ₂ O ₄ (1:1); Сп.№79; Прикл. [B11]; т.пл. 105°C

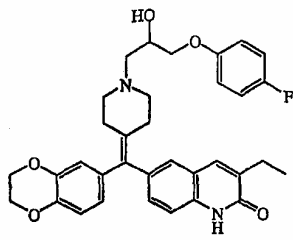
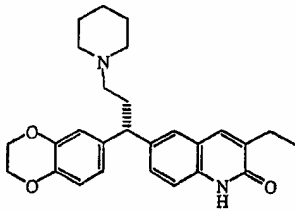
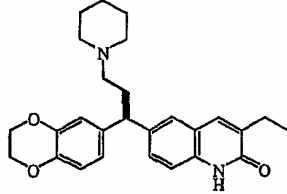
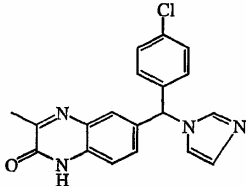
	
Сп.№80; Прикл. [B11]; т.пл. 157°C	Сп.№81; Прикл. [B11]
	
Сп.№82; Прикл. [B11]; т.пл. 144°C	Сп.№83; Прикл. [B11]; т.пл. 172°C
	
Сп.№84; Прикл. [B11]; т.пл. 189°C	Сп.№85; Прикл. [B12]; т.пл. 178°C
	
Сп.№86; Прикл. [B13]	Сп.№87; Прикл. [B13]; т.пл. 174-178°C
	
Сп.№88; Прикл. [B15]	Сп.№89; Прикл. [B15]
	
Сп.№90; Прикл. [B15]; т.пл. 150°C	C ₂ H ₂ O ₄ (1:1); Сп.№91; Прикл. [B15]; т.пл. 197°C

	
Сп.№92; Прикл. [B15]; т.пл. 136°C	Сп.№93; Прикл. [B16]; т.пл. 206,5°C
	
Сп.№94; Прикл. [B16]; т.пл. 221,9°C	Сп.№95; Прикл. [B16]; т.пл. 215,1°C
	
Сп.№96; Прикл. [B17]; т.пл. >260°C	Сп.№97; Прикл. [B17]; т.пл. >260°C
	
Сп.№98; Прикл. [B17]; т.пл. 258,6°C	Сп.№99; Прикл. [B17]; т.пл. 267,5
	
Сп.№100; Прикл. [B17]; т.пл. 221°C	Сп.№101; Прикл. [B17]; т.пл. 223,6°C
	
Сп.№102; Прикл. [B17]; т.пл. 257,9°C	Сп.№103; Прикл. [B17]; т.пл. 217°C
	
Сп.№104; Прикл. [B17]; т.пл. 258°C	Сп.№105; Прикл. [B17]; т.пл. 259,7°C

	
Сп.№106; Прикл. [В17]; т.пл.268,7°С	Сп.№107; Прикл. [В18]; т.пл. 226,8°С
	 <p style="text-align: center;">а</p>
Сп.№108; Прикл. [В18]; т.пл. 194°С	Сп.№109; Прикл. [В18]; т.пл. 242,2°С
	
Сп.№110; Прикл. [В18]; т.пл. 235,7°С	Сп.№111; Прикл. [В18]; т.пл. 240,1°С
	
Сп.№112; Прикл. [В18]; т.пл. 233,1°С	Сп.№113; Прикл. [В19]; т.пл. 236°С
	
Сп.№114; Прикл. [В19]; т.пл. 192°С	Сп.№115; Прикл. [В19]; т.пл. 255,4°С
	
Сп.№116; Прикл. [В20]; т.пл. 201°С	Сп.№117; Прикл. [В20]; т.пл. 216°С
	
Сп.№118; Прикл. [В20]; т.пл. 102°С	Сп.№119; Прикл. [В20]; т.пл. 224°С

	
Сп.№120; Прикл. [B20]	Сп.№121; Прикл. [B20]
	
Сп.№122; Прикл. [B21]; т.пл. 260°C	Сп.№123; Прикл. [B21]; т.пл. 251°C
	
Сп.№124; Прикл. [B21]; т.пл. 212°C	Сп.№125; Прикл. [B21]; т.пл. 247,7°C
	
Сп.№126; Прикл. [B21]; т.пл. 203,8°C	Сп.№127; EP0371564; т.пл. 262°C
	
Сп.№128; EP0371564	
	
(Z); Сп.№129; Прикл. [B22]; т.пл.252°C	(E); Сп.№130; Прикл. [B22]; т.пл.170°C

	
Сп.№131; Прикл. [B23]; т.пл. 249°C	Сп.№132; Прикл. [B24]; т.пл. 203°C
	
Сп.№133; Прикл. [B25]; т.пл. 219°C	Сп.№134; Прикл. [B22]; т.пл. 205°C
	
Сп.№135; Прикл. [B22]; т.пл. >250°C	Сп.№136; Прикл. [B22]; т.пл. 187°C
	
(E); Сп.№137; Прикл. [B22]; т.пл. 214°C	(Z); Сп.№138; Прикл. [B22]; т.пл. 180°C
	
(E); Сп.№139; Прикл. [B22]; т.пл. 173°C	(Z); Сп.№140; Прикл. [B22]; т.пл. 170°C
	
Сп.№141; Прикл. [B24]; т.пл. 118°C	(E); Сп.№142; Прикл. [B24]; т.пл. 190°C

	
Сп.№143; Прикл. [B25]; т.пл. 200°C	енантіомер А; Сп.№144; Прикл. [B25]; т.пл. 159°C
	
Енантіомер В; Сп.№145; Прикл. [B25]; т.пл. 172°C	Сп.№146; EP371564

Фармакологічний приклад

In vitro сцинтиляційний проксимальний аналіз (SPA) інгібування активності PARP-1

Сполуки за даним винаходом тестували за допомогою in vitro аналізу, оснований на технології SPA (запатентованій фірмою Amersham Pharmacia Biotech).

В принципі, аналіз ґрунтується на технології SPA, яка добре зарекомендувала себе для детектування полі(АДФ-рибозил)ювання біотинільованих білків мішеней, наприклад, гістонов. Це рибозилування індукується при використанні ДНК з одноланцюговим розривом, активованої PARP-1 ферментом та $[^3\text{H}]$ -нікотинамідаденіндинуклеотидом ($[^3\text{H}]$ -NAD⁺) як донором АДФ-рибозилу.

Як індуктор активності ферменту PARP-1 одержували ДНК із одноланцюговим розривом. Для цього 25мг ДНК (постачальник: Sigma) розчиняли в 25мл буфера ДНКази (10мМ Tris-HCl, pH 7,4; 0,5мг/мол бичачого сироваткового альбуміну (BSA); 5мМ MgCl₂·6H₂O та 1мМ KCl), до якого додавали 50мкл розчину ДНКази (1мг/мл в 0,15М NaCl). Після інкубації протягом 90хв. при 37°C реакцію переривали шляхом додавання 1,45г NaCl, з наступною додатковою інкубацією при 58°C протягом 15хв. Реакційну суміш охолоджували на льоді та піддавали діалізу при 4°C протягом, відповідно, 1,5 та 2 годин проти 1,5л 0,2М KCl, і двічі проти 1,5л 0,01М KCl протягом 1,5 та 2 годин, відповідно. Суміш розділяли на аліквати і зберігали при -20°C. Гістони (1мг/мл, тип II-A, постачальник: Sigma) біотинільували за допомогою набору для біотинільування фірми Amersham і зберігали розділеними на аліквати при -20°C. Вихідний розчин 100мг/мл гранул SPA полівінілтолуолу (ПВТ) (постачальник: Amersham) готували в PBS. Вихідний розчин $[^3\text{H}]$ -NAD⁺ готували шляхом додавання 120мкл $[^3\text{H}]$ -NAD⁺ (0,1 мілікюри/мл, постачальник: NEN) до 6 мл інкубаційного буфера (50мМ Tris/HCl, pH 8; 0,2мМ DTT; 4мМ MgCl₂). Розчин 4мМ NAD⁺ (постачальник: Roche) готували в інкубаційному буфері (з 100мМ вихідного розчину у воді, що зберігається

при -20°C). Фермент PARP-1 одержували відомими в даній області методами, наприклад, клонуванням та експресією білка, виходячи із кДНК людської печінки. Інформацію щодо використовуваної послідовності білка ферменту PARP-1, включаючи посилання на літературу, можна знайти в базі даних Swiss-Prot під первинним інвентарним номером P09874. Біотинільовані гістони та PVT-SPA гранули змішували та попередньо інкубували протягом 30хв. при кімнатній температурі. Фермент PARP-1 (концентрація залежала від партії) змішували з ДНК із одноланцюговим розривом і суміш попередньо інкубували протягом 30хв. при 4°C. Рівні частини цього розчину гістони/PVT-SPA гранули та розчину ферменту PARP-1/ДНК змішували і 75мкл цієї суміші разом з 1мкл сполуки в ДМСО та 25мкл $[^3\text{H}]$ -NAD⁺ додавали в кожну лунку 96-лункового мікротитрувального планшета. Остаточні концентрації в інкубаційній суміші становили 2мкг/мл для біотинільованих гістонов, 2мг/мл для PVT-SPA гранул, 2кг/мл для ДНК із одноланцюговим розривом, від 5 до 10мкг/мл для ферменту PARP-1. Після інкубації суміші протягом 15хв. при кімнатній температурі реакцію переривали шляхом додавання 100мкл 4мМ NAD⁺ в інкубаційному буфері (остаточна концентрація 2мМ) і планшети змішували.

Давали можливість гранулам відстоятися, щонайменше, протягом 15хв. і планшети поміщали в TopCountNXT (Packard) для сцинтиляційного підрахунку, величини виражали як імпульси за хвилину (срм). Для кожного експерименту проводили паралельно аналіз контрольних зразків (які містять фермент PARP-1 і ДМСО без сполуки), холостих зразків інкубації (які містять ДМСО, але не фермент PARP-1 або сполуки) та зразків (які містять фермент PARP-1 і сполуки, розчинені в ДМСО). Всі тестовані сполуки розчиняли і, нарешті, додатково розводили в ДМСО. В першому прикладі, сполуки тестували при концентрації 10⁻⁵М або 10⁻⁶М. Якщо сполуки виявляли активність при 10⁻⁵М або 10⁻⁶М, будували криву доза-відповідь, для якої сполуки тестували при концентраціях від

10^{-5} до 10^{-8} М. В кожному тесті, значення для холостого дослідження віднімали від значень для контрольного дослідження та від значень для зразка. Контрольний зразок представляв максимальну активність ферменту PARP-1. Для будь-якого зразка величину срт виражали як відсоток від середньої величини срт контрольних зразків. При необхідності обчислювали значення IC_{50} (концентрація ліків, необхідна для зниження активності ферменту PARP-1 до 50% від контрольного значення), використовуючи лінійну залежність між експериментальними точками безпосередньо вище та нижче 50% рівня. В описі винаходу ефекти тестованих сполук виражені як pIC_{50} (негативний логарифм значення величини IC_{50}). Для перевірки вірогідності SPA-аналізу використовували 4-амін-1,8-нафталімід як еталонну сполуку. Сполуки за винаходом показали інгібуючу дію при вихідних концентраціях тестування 10^{-5} М або 10^{-6} М (див. таблицю 2).

In vitro фільтраційний аналіз інгібування активності PARP-1

Сполуки за даним винаходом тестували in vitro за допомогою фільтраційного аналізу, який оцінює активність PARP-1 (стимульованого в присутності ДНК із одностороннім розривом) за допомогою активності полі(АДФ-рибозил)ювання його гістону, використовуючи $[^{32}P]$ -NAD⁺ як донор АДФ-рибозилу. Радіоактивні рибозильовані гістони осаджували трихлороцтовою кислотою (ТХК) в 96-лункових фільтрувальних планшетах і введений $[^{32}P]$ вимірювали сцинтиляційним лічильником.

Готували суміш гістонів (вихідний розчин: 5мг/мл в H₂O), NAD⁺ (вихідний розчин: 100мМ в H₂O), і $[^{32}P]$ -NAD⁺ в інкубаційному буфері (50мМ Tris/HCl, pH 8; 0,2мМ DTT; 4мМ MgCl₂). Готували також суміш ферменту PARP-1 (5-10мкг/мл) і ДНК із одностороннім розривом. ДНК із одностороннім розривом одержували, як описано в методі аналізу in vitro SPA для інгібування активності PARP-1. 75мкл суміші ферменту PARP-1/ДНК разом з 1мкл сполуки в ДМСО та 25мкл суміші гістони-NAD⁺/ $[^{32}P]$ -NAD⁺ додавали в кожну лунку 96-лункового фільтрувального планшета (0,45мкм, постачальник Millipore). Кінцеві концентрації в інкубаційній суміші становили 2мкг/мл для гістонів, 0,1мМ для NAD⁺, 200 мікромоль (0,5 мікрокюри) для $[^{32}P]$ -NAD⁺ та 2мкг/мл для ДНК із одностороннім розривом. Планшети інкубували протягом 15хв. при кімнатній температурі та реакцію переривали шляхом додавання 10мкл охолодженої на льоді 100% ТХК із наступним додаванням 10 мкл охолодженого на льоді розчину BSA (1% в H₂O). Білковій фракції давали можливість осісти протягом 10хв. при 4°C і планшети фільтрували під вакуумом. Далі планшети промивали послідовно, кожну лунку, 1мл 10% охолодженої на льоді ТХК, 1мл 5% охолодженої на льоді ТХК та 1мл 5% ТХК при кімнатній температурі. Нарешті, додавали в кожну лунку 100мкл сцинтиляційного розчину (Microscint 40, Packard) і планшети поміщали в TopCountNXT™ (постачальник: Packard) для сцинтиляційного підрахунку, величини виражали як імпульси за хвилину (срт). Для кожного експерименту, проводили паралельно аналіз контрольних

зразків (які містять фермент PARP-1 і ДМСО без сполуки), холостих зразків інкубації (які містять ДМСО, але не фермент PARP-1 або сполуки) і зразків (які містять фермент PARP-1 і сполуки, розчинені в ДМСО). Всі тестовані сполуки розчиняли і, нарешті, додатково розводили в ДМСО. В першому прикладі, сполуки тестували при концентрації 10^{-5} М. Якщо сполуки виявляли активність при 10^{-5} М, будували криву доза-відповідь, для якої сполуки тестували при концентраціях від 10^{-5} до 10^{-8} М. В кожному тесті значення для холостого дослідження віднімали від значень для контрольного дослідження та від значень для зразка. Контрольний зразок представляв максимальну активність ферменту PARP-1. Для будь-якого зразка величину срт виражали як відсоток від середньої величини срт контрольних зразків. Коли це було потрібно, обчислювали значення IC_{50} (концентрація ліків, необхідна для зниження активності ферменту PARP-1 до 50% від контрольного значення), використовуючи лінійну залежність між експериментальними точками безпосередньо вище та нижче 50% рівня. В описі винаходу ефекти тестованих сполук виражені як pIC_{50} (негативний логарифм значення величини IC_{50}). Для перевірки вірогідності фільтраційного аналізу використовували 4-аміно-1,8-нафталімід як еталонну сполуку. Випробування сполук за винаходом показали інгібуючу дію при вихідних концентраціях тестування 10^{-5} М (див. Таблицю 2).

Таблиця 2

Сполука №	In vitro SPA аналіз pIC_{50}	In vitro фільтраційний аналіз pIC_{50}
1	6,545	5,632
2	6,134	
3	6,39	5,363
4	6,362	5,574
5	5,855	5,025
6	6,019	5,404
7	5,845	5,135
8	6,671	5,596
9	5,744	5,027
10	6,148	5,621
11	8,137	
12	7,397	
13	6,657	5,675
14	7,013	
15	6,926	
16	8,036	
17	6,817	6,208
18	7,711	
19	6,591	
20	6,561	5,757
21	6,718	
22	6,436	5,393
23	5,85	5,485
24	5,565	5,12
25	6,303	5,409
26	6,925	6,037
27	6,034	5,633
28	6,645	6,112
29	6,099	5,321
30	6,441	5,744
31	7,672	
32	7,127	
33	7,59	

34	6,28	
35	6,096	
36	6,525	
37	6,52	5,932
38	6,5	5,576
39	6,225	5
40	7,625	
41	6,912	
42	6,023	
43	7,673	
44	7,035	
45	7,341	
46	6,393	
47	6,287	
48	6,722	
49	6,391	
50	6,169	
51	6,338	
52	7,263	
53	6,819	
54	6,995	
55	7,735	
56	6,292	
57	7,474	
58	6,235	
59	6,663	
60	6,529	
61	6,559	
62	6,506	
63	6,442	
64	6,274	
65	6,535	
66	6,38	
67	6,681	
68	6,428	
69	6,341	
70	6,118	
71	6,751	
72	6,676	5,677
73	6,908	
74	6,675	
75	6,47	
76	6,386	
77	6,598	5,759
78	6,706	5,626
80	6,16	5,408
81	6,515	5,401
82	6,448	
83	6,303	
84	6,497	
85	6,723	5,925
86	6,535	5,65
87	6,23	5,305
88	6,579	5,39
89	6,346	5,572
90	8,074	
91	6,728	6,082
92	6,977	5,929
93	6,294	5,667
94	6,177	5,448

95	6,087	5,197
96	7,156	6,453
97	7,508	
98	6,562	5,417
99	6,539	5,833
100	6,299	5,455
101	6,112	5,546
102	6,437	5,799
103	6,045	5,112
104	6,3	5,624
105	6,209	5,833
106	6,307	5,775
107	6,075	5
108	6,391	
109	6,122	5,634
110	6,557	5,588
111	6,214	5,354
112	6,162	5,567
113	6,255	5,227
114	6,258	5,802
115	6,087	5,463
116	6,249	
117	6,149	
118	6,061	
119	6,704	
120	6,257	
121	6,081	
122	6,057	5,569
123	6,213	5,481
124	5,803	5,86
125	6,148	5,251
126	6,242	5,648
127	5,954	5,436
128	6,442	5,638
129	7,243	
130	6,725	
131	7,558	
132	7,243	
133	6,906	
134	6,525	5,806
135	6,1	5,379
136	6,864	
137	6,369	
138	7,201	
139	6,175	5,385
140	6,366	5,667
141	6,917	
142	6,492	
143	6,804	

Сполуки можна додатково протестувати за допомогою клітинного хіміо- та/або радіосенсибілізаційного аналізу, аналізу з вимірюванням інгібування ендогенної активності PARP-1 у ракових клітинних лініях і, нарешті, в *in vivo* радіосенсибілізаційному тесті.