



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **106724**

(13) **C2**

(51) МПК

**A61K 31/497** (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

<p>(21) Номер заявки: <b>а 2011 00983</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>29.06.2009</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>10.10.2014</b></p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>61/076,752</b></p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>30.06.2008</b></p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: <b>10.05.2011, Бюл.№ 9</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.10.2014, Бюл.№ 19</b></p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>РСТ/US2009/049027, 29.06.2009</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Ческо-Канчіан Серджіо (US), Чень Хунфен (US), Грімм Джеффрі С. (US), Мані Неелакандха С. (US), Мейпс Крістофер М. (US), Палмер Девід К. (US), Піппел Деніел Дж. (US), Соргі Кірк Л. (US), Сяо Тун (US)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ,</b> Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium (BE)</p> <p>(74) Представник: <b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</b></p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2007244126 (A1), 18.10.2007 US 2004224964 (A1), 11.11.2004 US 6372743 (B1), 16.04.2002 US 4190601 (A), 26.02.1980 US 3931195 (A), 06.01.1976 US 4191828 (A), 04.03.1980 US 2007244126 (A1), 18.10.2007 WO 2007117399 (A2), 18.10.2007</p>
---	---

## (54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ ЗАМІЩЕНИХ ПІРИМІДИНОВИХ ПОХІДНИХ

### (57) Реферат:

Даний винахід спрямований на створення способів одержання заміщених піримідинових похідних, що можуть знайти застосування як проміжні сполуки при синтезі модуляторів гістамінового рецептора H<sub>4</sub>, а також на нові проміжні сполуки в синтезі модуляторів H<sub>4</sub>.

UA 106724 C2



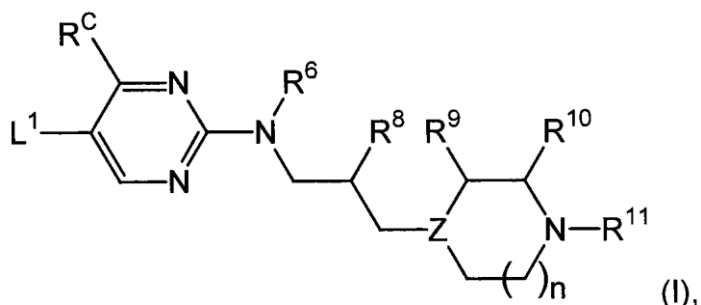
Галузь винаходу

Даний винахід спрямований на створення нових способів отримання заміщених піримідинових похідних, які можуть знайти застосування як проміжні сполуки при синтезі модуляторів гістамінового рецептора H<sub>4</sub>, а також на нові проміжні сполуки в синтезі модуляторів H<sub>4</sub>.

5

Короткий опис винаходу

Даний винахід спрямований на створення способу отримання сполук формули (I)



10

де

L<sup>1</sup> являє собою CN;

R<sup>C</sup> вибраний з групи, яка включає H, метил, етил, пропіл, ізопропіл, -CF<sub>3</sub>, циклопропіл і циклобутил;

15

R<sup>6</sup> являє собою водень;

R<sup>8</sup> вибраний з групи, яка включає водень і C<sub>1-4</sub>алкіл;

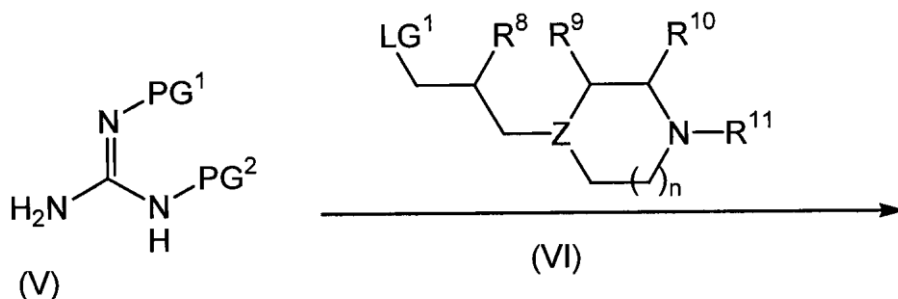
Z вибраний з групи, яка включає атом N і фрагмент CH;

n дорівнює 1 або 2;

20

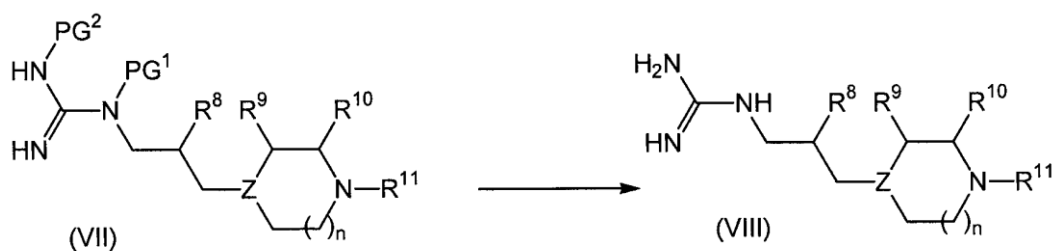
R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> і R<sup>11</sup> незалежно вибрані з групи, яка включає водень і C<sub>1-4</sub>алкіл;

а також їх фармацевтично прийнятних солей; що включає:



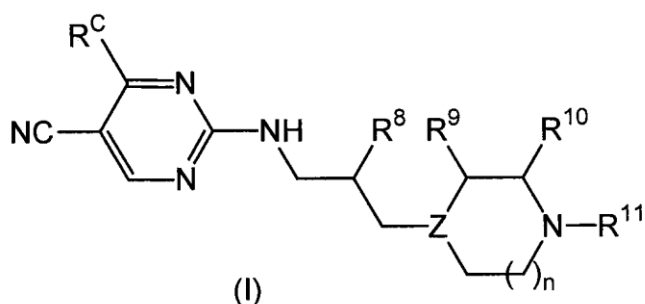
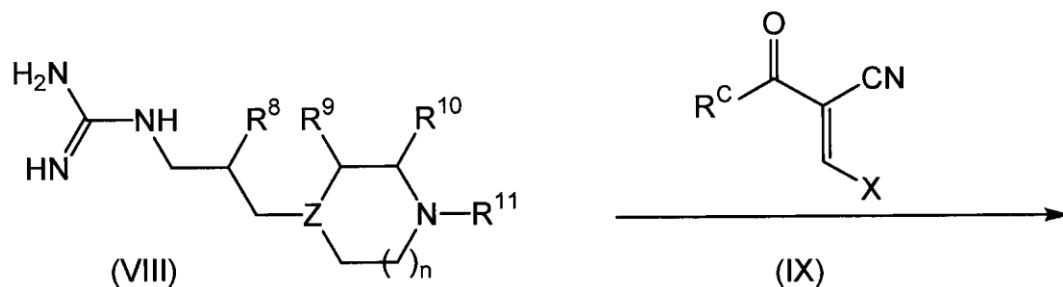
25

взаємодію сполуки формули (V), де групи PG<sup>1</sup> і PG<sup>2</sup> кожна незалежно являє собою захисну групу для азоту, зі сполукою формули (VI), де група LG<sup>1</sup> являє собою відхідну групу в першому органічному розчиннику; і, якщо група LG<sup>1</sup> являє собою -OH, в присутності системи агента сполучення; з утворенням відповідної сполуки формули (VII);



зняття захисних груп із сполуки формули (VII) з утворенням відповідної сполуки формули (VIII); і

5

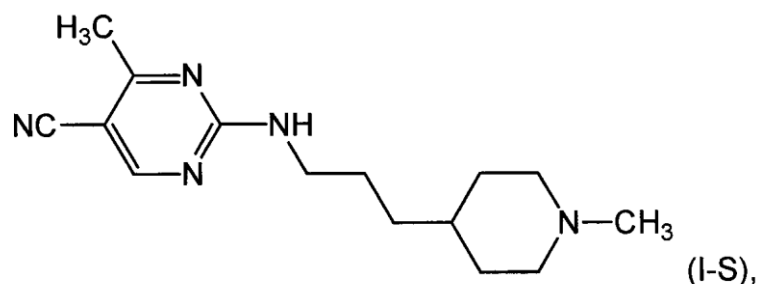


взаємодію отриманої сполуки формули (VIII) зі сполукою формули (IX) у другому органічному розчиннику з отриманням відповідної сполуки формули (I), де X вибраний з групи, яка включає  $N(R^{20})_2$  і  $-OR^{21}$ ; причому групи  $R^{20}$  можуть бути однакові або різні, так, що кожна група  $R^{20}$  вибирається незалежно від інших груп  $R^{20}$ , і подібний вибір проводиться з групи, яка включає  $C_{1-4}$ алкільні замісники (іншими словами, кожний фрагмент  $R^{20}$  незалежно вибирається з групи, яка включає  $C_{1-4}$ алкіли); альтернативно дві групи  $R^{20}$  разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють насичену кільцеву структуру, вибрану з групи, яка включає піперидиніл, піролідиніл і морфолініл; і де  $R^{21}$  вибирається з групи, яка включає  $C_{1-4}$ алкіл і бензил.

10

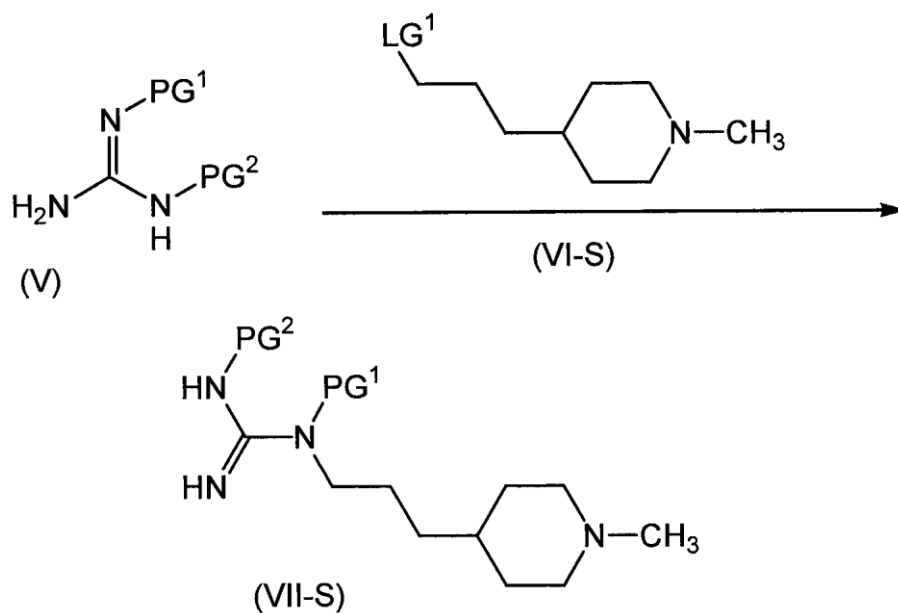
15

У одному із здійснень даний винахід спрямований на створення способу отримання сполуки формули (I-S)



20

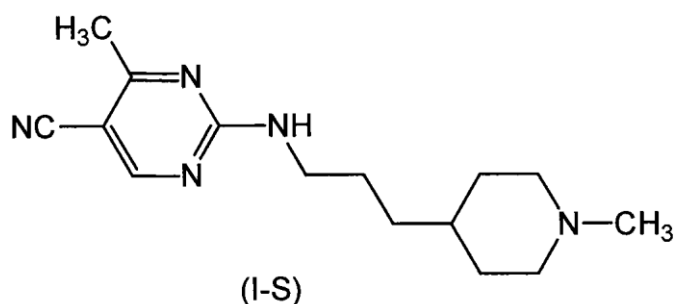
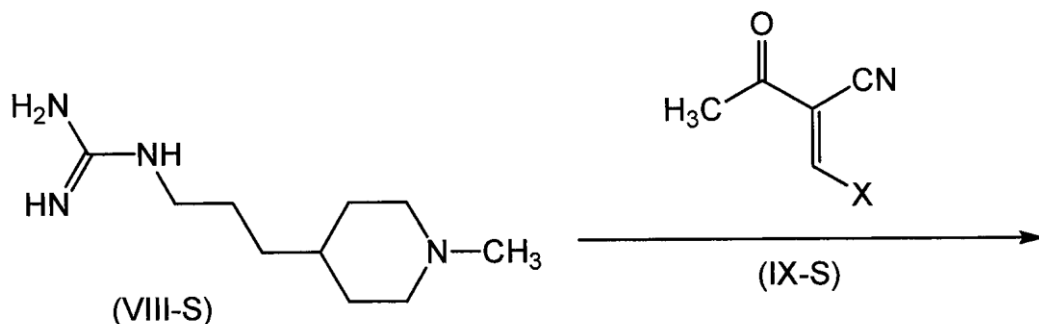
що включає:



- 5 взаємодію сполуки формули (V), де групи  $PG^1$  і  $PG^2$  кожна незалежно являє собою захисну групу для азоту, зі сполукою формули (VI-S), де група  $LG^1$  являє собою відхідну групу в першому органічному розчиннику; і, якщо група  $LG^1$  являє собою -OH, в присутності системи агента сполучення; з утворенням відповідної сполуки формули (VII-S);

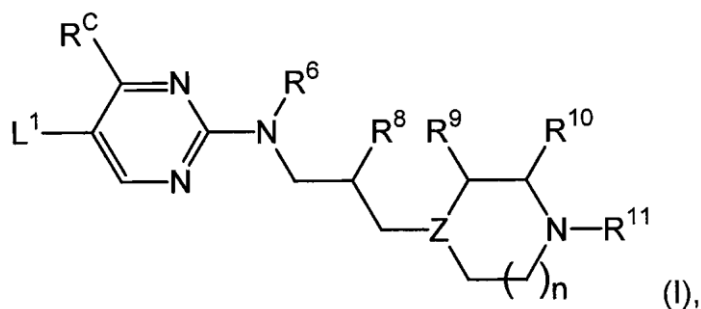


- 10 зняття захисних груп із сполуки формули (VII-S) з утворенням відповідної сполуки формули (VIII-S); і



взаємодію отриманої сполуки формули (VIII-S) зі сполукою формули (IX-S) у другому органічному розчиннику з отриманням відповідної сполуки формули (I-S), де X вибирається з групи, яка включає  $N(R^{20})_2$  і  $-OR^{21}$ ; причому групи  $R^{20}$  можуть бути однакові або різні, так, що кожна група  $R^{20}$  вибирається незалежно від інших груп  $R^{20}$ , і подібний вибір проводиться з групи, яка включає  $C_{1-4}$ алкільні замісники (іншими словами, кожний фрагмент  $R^{20}$  незалежно вибирається з групи, яка включає  $C_{1-4}$ алкіл); альтернативно дві групи  $R^{20}$  разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють насичену кільцеву структуру, вибрану з групи, яка включає піперидиніл, піролідиніл і морфолініл; і де  $R^{21}$  вибирається з групи, яка включає  $C_{1-4}$ алкіл і бензил.

Даний винахід далі спрямований на створення способу отримання сполуки формули (I)



15

де

$L^1$  являє собою CN;

$R^C$  вибирається з групи, яка включає H, метил, етил, пропіл, ізопропіл,  $-CF_3$ , циклопропіл і циклобутил;

20

$R^6$  являє собою водень;

$R^8$  вибирається з групи, яка включає водень і  $C_{1-4}$ алкіл;

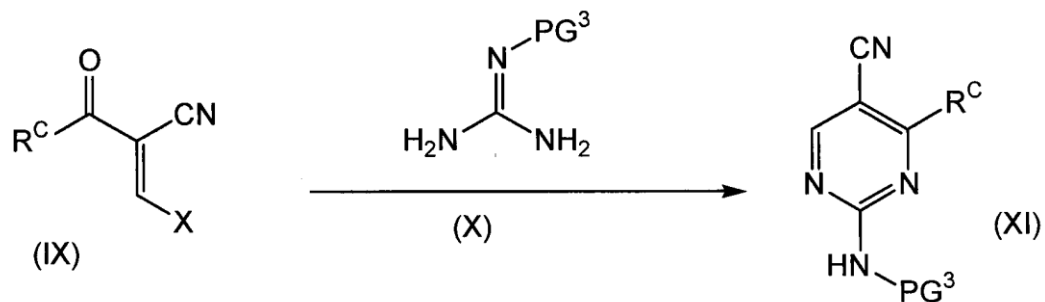
Z вибирається з групи, яка включає атом N і фрагмент CH;

n дорівнює 1 або 2;

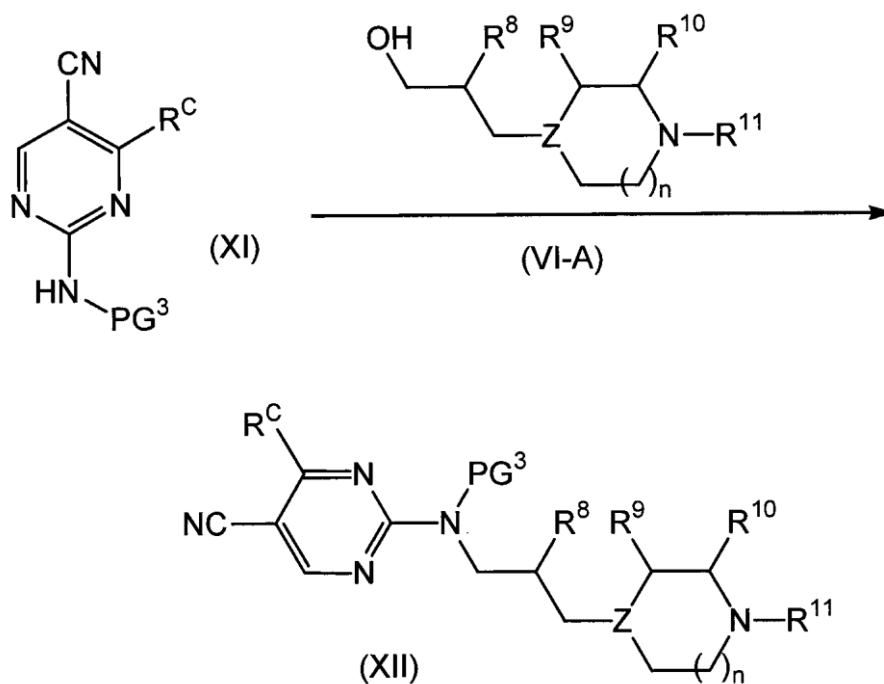
$R^9$ ,  $R^{10}$  і  $R^{11}$  кожний незалежно вибирається з групи, яка включає водень і  $C_{1-4}$ алкіл;

25

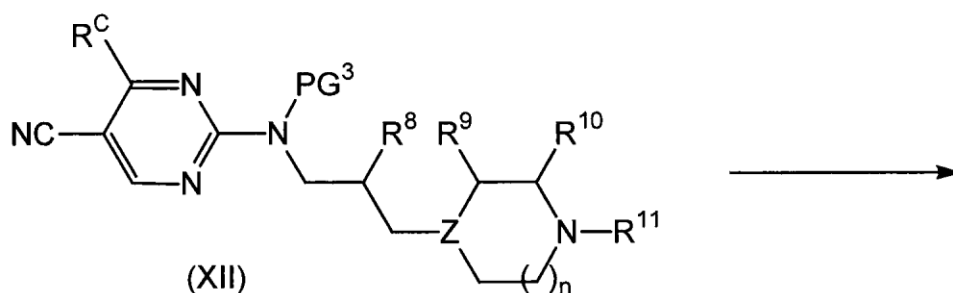
а також їх фармацевтично прийнятних солей; що включає:



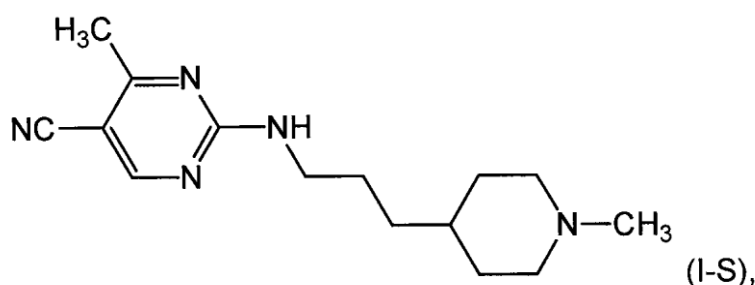
- взаємодію сполуки формули (IX), де X вибирається з групи, яка включає  $\text{N}(\text{R}^{20})_2$  і  $-\text{OR}^{21}$ ; причому групи  $\text{R}^{20}$  можуть бути однакові або різні, так що кожна група  $\text{R}^{20}$  вибирається незалежно від інших груп  $\text{R}^{20}$ , і подібний вибір проводиться з групи, яка включає  $\text{C}_{1-4}$ алкільні замісники (іншими словами, кожний фрагмент  $\text{R}^{20}$  незалежно вибирається з групи, яка включає  $\text{C}_{1-4}$ алкіли); альтернативно дві групи  $\text{R}^{20}$  разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють насичену кільцеву структуру, вибрану з групи, яка включає піперидиніл, піролідиніл і морфолініл; і де  $\text{R}^{21}$  вибирається з групи, яка включає  $\text{C}_{1-4}$ алкіл і бензил; зі сполукою формули (X), де група  $\text{PG}^3$  являє собою захисну групу для азоту, в першому органічному розчиннику з утворенням відповідної сполуки формули (XI);



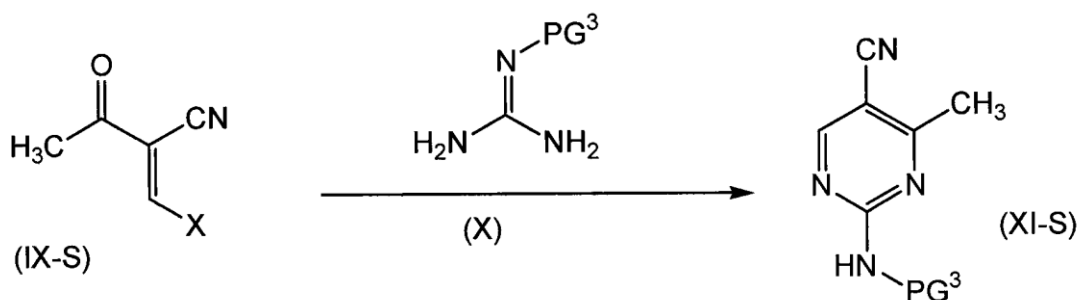
- взаємодію отриманої сполуки формули (XI) зі сполукою формули (VI-A) в присутності системи агента сполучення у другому органічному розчиннику з утворенням відповідної сполуки формули (XII); і



зняття захисних груп із сполуки формули (XII) з отриманням відповідної сполуки формули (I).  
 У одному з здійснень даний винахід спрямований на створення способу отримання сполуки  
 5 формули (I-S)



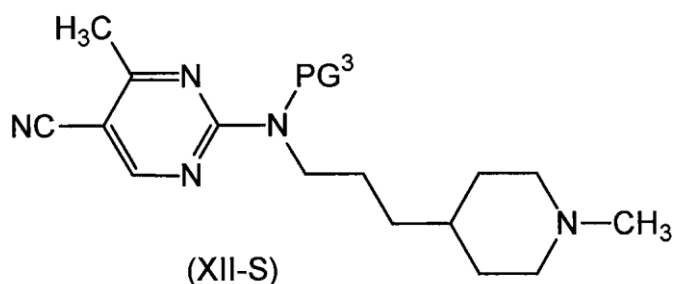
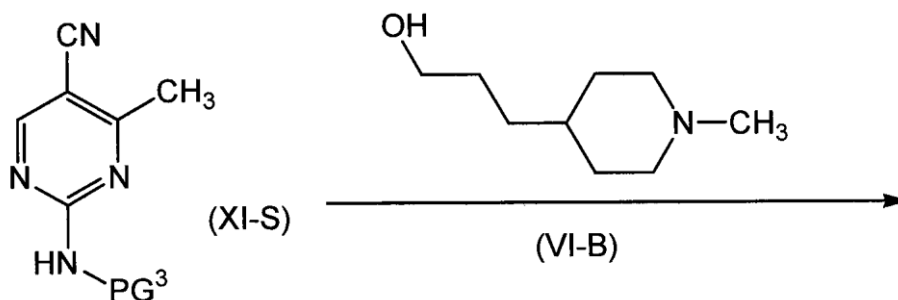
що включає:



взаємодію сполуки формули (IX-S), де X вибирається з групи, яка включає  $N(R^{20})_2$  і  $-OR^{21}$ , причому групи  $R^{20}$  можуть бути однакові або різні, так, що кожна група  $R^{20}$  вибирається  
 15 незалежно від інших груп  $R^{20}$ , і подібний вибір проводиться з групи, яка включає  $C_{1-4}$ алкільні замісники (іншими словами, кожний фрагмент  $R^{20}$  незалежно вибирається з групи, яка включає  $C_{1-4}$ алкіли, скорочена форма вираження віднесення, що використовується в цьому документі незалежно від того, приводиться більш розгорнена форма або ні, якщо не вказано інше); альтернативно дві групи  $R^{20}$  разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють насичену  
 20 кільцеву структуру, вибрану з групи, яка включає піперидиніл, піролідиніл і морфолініл; і де  $R^{21}$  вибирається з групи, яка включає  $C_{1-4}$ алкіл і бензил; зі сполукою формули (X), де група  $PG^3$

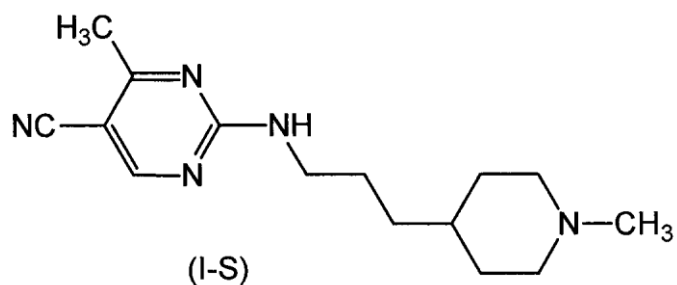
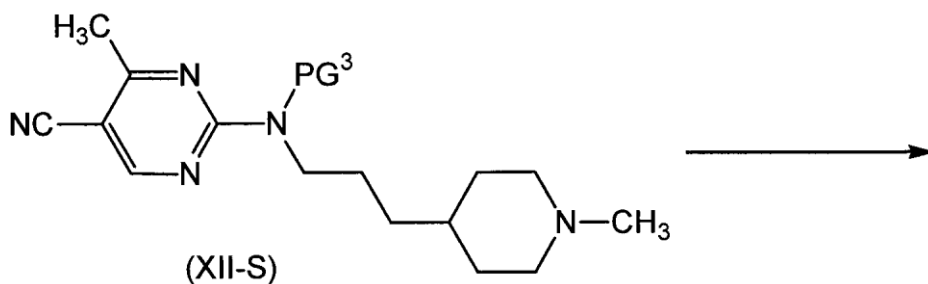


являє собою захисну групу для азоту, в першому органічному розчиннику з утворенням відповідної сполуки формули (XI-S);



5

взаємодію отриманої сполуки формули (XI-S) зі сполукою формули (VI-B) в присутності системи агента сполучення у другому органічному розчиннику з утворенням відповідної сполуки формули (XII-S); і



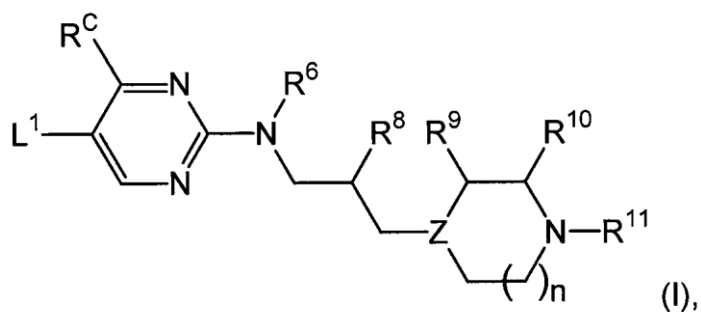
10

зняття захисних груп із сполуки формули (XII-S) з отриманням відповідної сполуки формули (I-S).

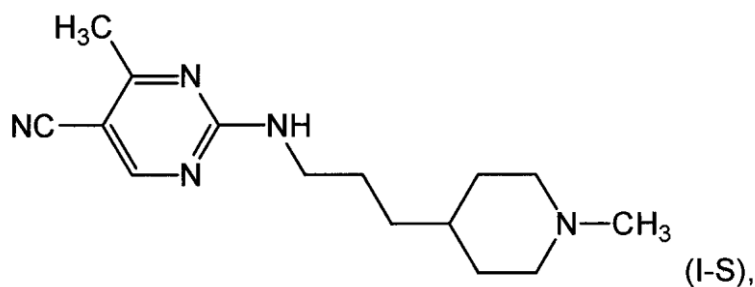
Даний винахід далі належать до продуктів, що отримуються відповідно до будь-якого з описаних в цьому документі способів.

15

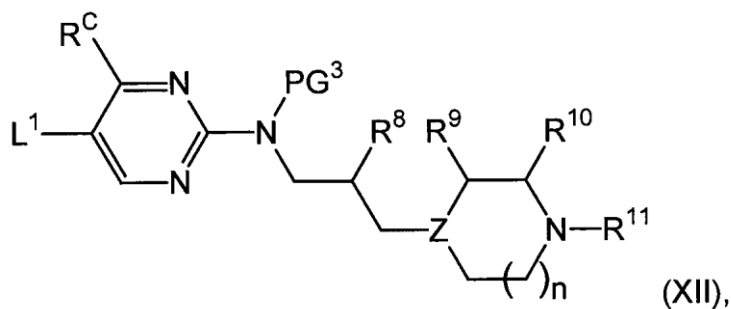
Даний винахід далі спрямований на отримання сполук формули (I)



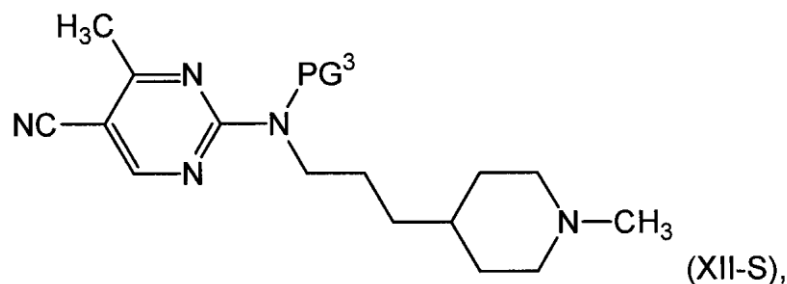
де  
 $L^1$  являє собою CN;  
 $R^C$  вибирається з групи, яка включає H, метил, етил, пропіл, ізопропіл,  $-CF_3$ , циклопропіл і  
 5 циклобутил;  
 $R^6$  являє собою водень;  
 $R^8$  вибирається з групи, яка включає водень і  $C_{1-4}$ алкіл;  
 $Z$  вибирається з групи, яка включає атом N і фрагмент CH;  
 10  $n$  дорівнює 1 або 2;  
 $R^9$ ,  $R^{10}$  і  $R^{11}$  кожний незалежно вибирається з групи, яка включає водень і  $C_{1-4}$ алкіл;  
 а також їх фармацевтично прийнятних солей. У одному із здійснень даний винахід  
 спрямований на отримання сполук формули (I-S)



а також їх фармацевтично прийнятних солей.  
 Даний винахід далі спрямований на отримання сполук формули (XII)

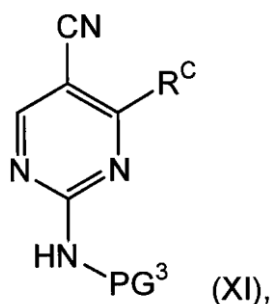


де  
 $PG^3$  являє собою захисну групу для азоту;  
 $L^1$  являє собою CN;  
 25  $R^C$  вибирається з групи, яка включає H, метил, етил, пропіл, ізопропіл,  $-CF_3$ , циклопропіл і  
 циклобутил;  
 $R^8$  вибирається з групи, яка включає водень і  $C_{1-4}$ алкіл;  
 $Z$  вибирається з групи, яка включає атом N і фрагмент CH;  
 $n$  дорівнює 1 або 2;  
 30  $R^9$ ,  $R^{10}$  і  $R^{11}$  кожний незалежно вибирається з групи, яка включає водень і  $C_{1-4}$ алкіл;  
 а також їх фармацевтично прийнятних солей. У одному із здійснень даний винахід  
 спрямований на отримання сполук формули (XII-S)

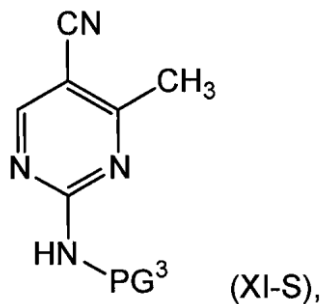


а також їх фармацевтично прийнятних солей, де група  $PG^3$  визначається так само, як для сполук формули (XII).

Даний винахід далі спрямований на отримання сполук формули (XI)

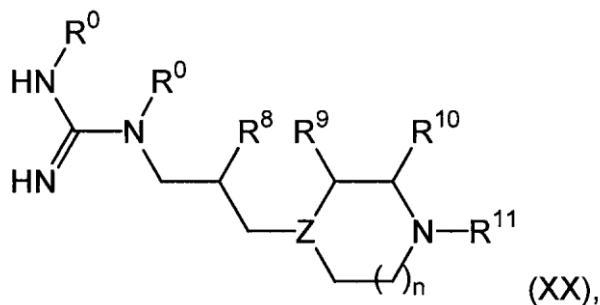


де  $PG^3$  являє собою захисну групу для азоту;  $R^C$  вибирається з групи, яка включає H, метил, етил, пропіл, ізопропіл,  $-CF_3$ , циклопропіл і циклобутил; а також їх фармацевтично прийнятних солей. У одному із здійснень даний винахід спрямований на отримання сполук формули (XI-S)



а також їх фармацевтично прийнятних солей, де група  $PG^3$  визначається так само, як для сполук формули (XI). У іншому здійсненні даний винахід спрямований на отримання сполук формули (XI-S), де захисна група  $PG^3$  вибирається з групи, яка включає:  $-C(O)OCH_2CH_3$  і  $-C(O)OC(CH_3)_3$ , а також їх фармацевтично прийнятних солей.

Даний винахід далі спрямований на отримання сполук формули (XX)



де

$R^0$  являє собою водень або захисну групу для азоту; і, де дві групи  $R^0$  однакові;

$R^8$  вибирається з групи, яка включає водень і  $C_{1-4}$ алкіл;

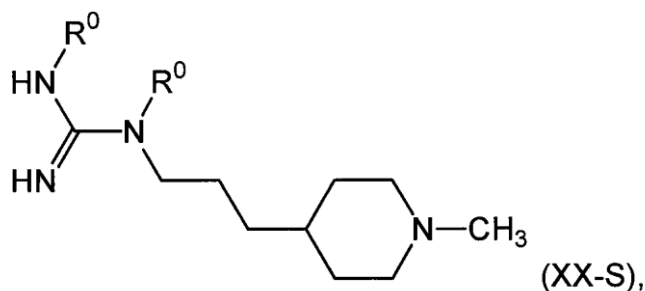
$Z$  вибирається з групи, яка включає атом N і фрагмент CH;

$n$  дорівнює 1 або 2;

5  $R^9$ ,  $R^{10}$  і  $R^{11}$  кожний незалежно вибирається з групи, яка включає водень і  $C_{1-4}$ алкіл;

при умові, що якщо кожний з  $R^8$ ,  $R^9$  і  $R^{10}$  являє собою водень,  $n$  дорівнює 1 або 2 і  $R^{11}$  являє собою метил, то  $R^0$  являє собою захисну групу для азоту, відмінну від  $-C(O)O-CH_3$ ; (тобто,  $R^0$  не є воднем або групою  $-C(O)OCH_3$ );

10 а також їх фармацевтично прийнятних солей. Сполуки формули (XX) відповідають сполукам формули (VII), коли  $R^0$  являє собою захисну групу для азоту; і сполукам формули (VIII), коли  $R^0$  являє собою водень; і тому можуть знайти застосування в синтезі сполук формули (I). У одному із здійснень даний винахід спрямований на отримання сполук формули (XX-S)



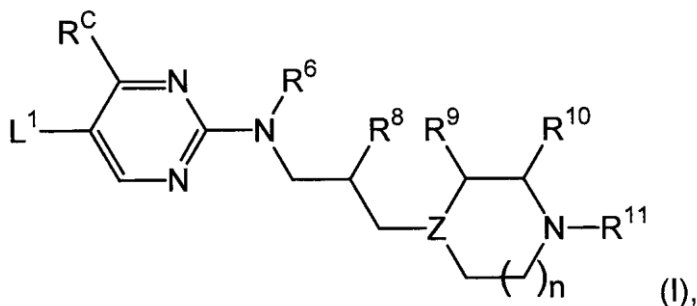
15

а також їх фармацевтично прийнятних солей, де група  $R^0$  визначається так само, як для сполук формули (XX). У іншому здійсненні даного винаходу  $R^0$  вибирається з групи, яка включає водень і захисні групи для азоту, причому згадані захисні групи для азоту вибираються з групи, яка включає: CBz, Boc, Tros і Alloc. У іншому здійсненні даного винаходу  $R^0$  вибирається з групи, яка включає водень і CBz.

20

Докладний опис винаходу

Даний винахід спрямований на отримання сполук формули (I)



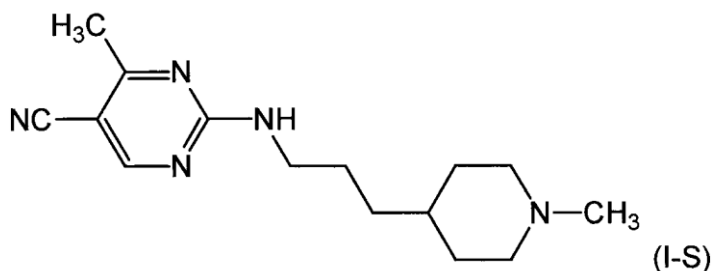
25

де  $L^1$ ,  $R^c$ ,  $R^6$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $Z$  і  $n$  вибираються відповідно до приведенного в цьому документі опису; і далі спрямовано на створення способів отримання сполук формули (I). Сполуки формули (I), відповідно до даного винаходу, можуть знайти застосування як проміжні сполуки при синтезі модуляторів гістамінового рецептора  $H_4$ , наприклад, бензоімідазол-2-іпіримідинів, як описано в патенті США № 20070244126 A1, опублікованому 18 жовтня 2007 р. Даний винахід далі спрямований на отримання проміжних сполук для синтезу сполук формули (I), більш конкретно сполук формули (VII), сполук формули (VIII) і сполук формули (XI), відповідно до приведенного в цьому документі опису.

30

У одному із здійснень даного винаходу  $Z$  являє собою фрагмент CH. У іншому здійсненні даного винаходу  $n$  дорівнює 1. В іншому здійсненні даного винаходу  $R^8$ ,  $R^9$  і  $R^{10}$  кожний являють собою водень. У іншому здійсненні даного винаходу  $R^{11}$  являє собою метил. У іншому здійсненні даного винаходу сполуки формули (I) являє собою сполуку формули (I-S)

35



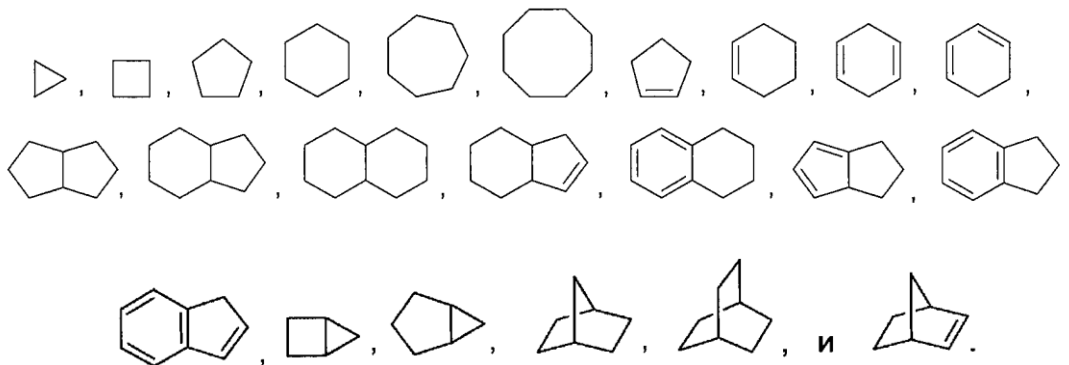
або її фармацевтично прийнятну сіль. Фахівець в даній галузі визначить, що сполука формули (I-S) відповідає сполуці формули (I), де  $R^8$  являє собою водень,  $R^9$  являє собою водень,  $R^{10}$  являє собою водень,  $Z$  являє собою фрагмент  $CH$ ,  $n$  дорівнює 1, і  $R^{11}$  являє собою метил.

Даний винахід може бути більш повно оцінений з нижченаведеного опису, що включає глосарій термінів і заключні приклади. Скорочено зміст всіх публікацій, що цитуються, включаючи патенти, включені в даний опис за допомогою посилання.

Терміни «що включає», «що містить», «що складається з» використовуються в цьому документі в їх відкритому, необмеженому значенні.

Використовуваний в даній заявці термін «алкіл» належать до алкільної групи з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 12 атомів вуглецю. Приклади алкільних груп включають: метил (Me, який також може бути показаний в структурі за допомогою символу «/»), етил (Et), н-пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл (tBu), пентил, ізопентил, трет-пентил, гексил, ізогексил, а також групи, які в світлі знань, що є у фахівця в даній галузі, і приведених в цьому документі описів можуть вважатися еквівалентними будь-яких з перерахованих вище груп.

Використовуваний в даній заявці термін «циклоалкіл» означає насичений або частково насичений моноциклічний, конденсований поліциклічний або спіро-поліциклічний карбоцикл, що містить від 3 до 12 кільцевих атомів на карбоцикл. Типові приклади циклоалкільних груп включають наступні фрагменти, у вигляді відповідним чином приєднаних фрагментів:



Якщо деяка група (наприклад, циклоалкіл, арил, гетероарил, гетероциклоалкіл і т. д.) описується як «заміщена», дана група може нести один або декілька замісників, наприклад, від одного до п'яти замісників, або від одного до трьох замісників, або від одного до двох замісників, незалежно вибраних з приведенного списку замісників.

По відношенню до замісників термін «незалежно» означає, що при можливості ввести більше одного з подібних замісників замісники, що вводяться, можуть бути однакові або різні.

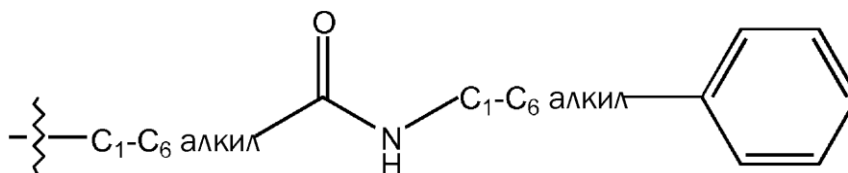
Показчик «\*», що використовується в даній заявці, означає наявність в молекулі стереогенного центру.

Якщо сполуки, що становлять предмет даного винаходу, мають щонайменше один хіральний центр, вони відповідно можуть існувати в формі різних енантіомерів. У тих випадках, коли сполуки мають два або більше хіральних центрів, вони додатково можуть існувати в формі діастереомерів. Необхідно розуміти, що всі подібні ізомери і їх суміші потрапляють в рамки даного винаходу. У одному із здійснень даного винаходу, де шукана сполука присутня у вигляді енантіомеру, згаданий енантіомер присутній з енантіомерним надлишком що більший або дорівнює приблизно 80%, наприклад, з енантіомерним надлишком, що більший або дорівнює приблизно 90%. У іншому прикладі шукана сполука присутня з енантіомерним надлишком, що

більший або дорівнює приблизно 95%. У іншому прикладі шукана сполука присутня з енантімерним надлишком, який більший або дорівнює приблизно 98%. У іншому прикладі шукана сполука присутня з енантімерним надлишком, що більший або дорівнює приблизно 99%. Аналогічним чином, якщо шукана сполука присутня у вигляді діастереомера, згаданий діастереомер присутній з діастереомерним надлишком, що більший або дорівнює приблизно 80%, наприклад, з діастереомерним надлишком, що більший або дорівнює приблизно 90%. У іншому прикладі шукана сполука присутня з діастереомерним надлишком, що більший або дорівнює приблизно 95%. У іншому прикладі шукана сполука присутня з діастереомерним надлишком, що більший або дорівнює приблизно 98%. У іншому прикладі шукана сполука присутня з діастереомерним надлишком, що більший або дорівнює приблизно 99%.

Крім того, деякі з кристалічних форм сполук, що становлять предмет даного винаходу, можуть існувати у вигляді поліморфів, які таким чином також потрапляють в сферу даного винаходу. Крім того, деякі із сполук, що становлять предмет даного винаходу, можуть утворювати сольвати з водою (тобто, гідрати) або широко поширеними органічними розчинниками, при цьому такі сольвати також потрапляють в сферу даного винаходу.

У рамках використовуваної в розкритті даного винаходу стандартної номенклатури першою вказується кінцева частина бічного ланцюга, що описується, потім перераховуються наступні функціональні групи у напрямку до точки приєднання замісника. Так, наприклад, опис замісника «феніл-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкіламінокарбоніл-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкіл» належить до групи наступної хімічної структури



Наступні скорочення використані в специфікації, зокрема, в схемах і прикладах:

Ac <sub>2</sub> O	=	оцтовий ангідрид
AcOH або HOAc	=	оцтова кислота
ADDP	=	1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидин
Alloc	=	алілоксикарбоніл
BOC або Boc	=	t-бутоксикарбоніл
BOC <sub>2</sub> O	=	Boc-ангідрид
Bu <sub>3</sub> P або PBu <sub>3</sub>	=	три-n-бутилфосфін
CBz	=	карбобензилокси (або бензилоксикарбоніл)
DBU	=	1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен
DEAD	=	діетилазодикарбоксилат
DIAD	=	діізопропілазодикарбоксилат
DIPEA або DIEA	=	діізопропілетиламін
DMF	=	N,N-диметилформамід
DMF•DMA	=	диметилформаміду диметилацеталь
DMSO	=	диметилсульфоксид
EtOAc	=	етилацетат
EtOH	=	етанол
HPLC	=	Високоєфективна рідинна хроматографія
IPA	=	ізопропіловий спирт
MeOH	=	метанол
2-Me-THF	=	2-метилтетрагідрофуран
Мезилат	=	метилсульфонат (тобто, O-SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> )
MTBE	=	метил-t-бутиловий ефір
NaOAc	=	ацетат натрію
NaOEt	=	етоксид натрію
Pd-C	=	каталізатор «паладій на вуглеці»
PPh <sub>3</sub> або TPP	=	трифенілфосфін
Rh/C	=	родій на вуглеці
TEA	=	триетиламін

THF	=	тетрагідрофуран
Troc	=	2,2,2-трихлоретоксикарбоніл

Використовуваний у даній заявці термін «композиція» належать до будь-якого продукту, до складу якого входять зазначені компоненти в зазначених кількостях, а також до будь-яких продуктів, що можуть бути отримані, прямо або опосередковано, зі сполучень зазначених компонентів у зазначених кількостях.

Багаторазово використовувані в даному письмовому викладі такі терміни, як «піддавати взаємодії» і «що був підданий взаємодії», з метою даного викладу належать до хімічної сполуки або форми, що являють собою: (а) зазначену в тексті хімічну сполуку або форму, і (б) кожен з можливих форм даної хімічної сполуки, у яких вона може бути присутньою у середовищі, що розглядається при описі сполуки.

Фахівець у даній галузі визначить, що, якщо інше не вказано особливо, всі описувані стадії хімічних перетворень проводяться у відповідних умовах і відповідно до відомих методів одержання шуканого продукту. Фахівець у даній галузі також визначить, що там, де в специфікаціях і пунктах формули винаходу, що нижче приводяться, реагент або клас/тип реагентів (наприклад, основа, розчинник і т. д.) згадується більше ніж для однієї стадії способу, індивідуальні реагенти незалежно вибираються для кожної реакційної стадії і можуть бути тими ж самими або відрізнятися один від одного. Наприклад, якщо органічна або неорганічна основа вказується як реагент для двох стадій способу, вибрана для першої стадії органічна або неорганічна основа може бути тією ж самою або відрізнятися від органічної або неорганічної основи, використовуваної в другій реакції. Далі, фахівець у даній галузі також визначить, що, якщо реакційна стадія відповідно до даного винаходу може бути проведена в різних розчинниках або системах розчинників, згадана реакційна стадія також може бути проведена в сумішах відповідних розчинників або систем розчинників.

Для більшої стислості опису ряд кількісних виразів, що приводяться в даній заявці, дається без модифікатора «приблизно». Мається на увазі, що незалежно від того, або вказується модифікатор «приблизно» явним чином або ні, кожне чисельне значення, що приводиться в даній заявці, належать до конкретного приведенного значення, а також до наближення до даного приведенного значення, що може бути розумним чином оцінено будь-яким фахівцем, включаючи наближення, пов'язані з умовами проведення експерименту і/або вимірювання для подібного приведенного значення.

Для більшої стислості опису ряд кількісних виразів, що приводяться в даній заявці, дається у вигляді діапазону від приблизної кількості X до приблизної кількості Y. Мається на увазі, що при вказуванні діапазону значень згаданий діапазон не обмежується зазначеними верхньою і нижньою межами, але включає повний діапазон від приблизної кількості X до приблизної кількості Y або будь-який менший діапазон, що входить у нього.

Приклади відповідних цілям даного винаходу розчинників, основ, температур і інших умов проведення реакції і використовуваних компонентів даються в приведених нижче докладних описах. Фахівець у даній галузі визначить, що перелік згаданих прикладів дається винятково з метою ілюстрації і ні в якій мірі не покликаний обмежити даний винахід, розкритий в пунктах формули винаходу, що приводяться далі.

Використовуваний у даній заявці термін «апротонний розчинник», якщо інше не обговорено особливо, означає будь-який розчинник, не здатний надати вільний протон. Відповідні приклади включають, крім іншого, такі розчинники, як DMF, 1,4-діоксан, THF, ацетонітрил, піридин, дихлоретан, дихлорметан, MTBE, толуол і ацетон.

Використовуваний у даній заявці термін «відхідна групи», якщо не обговорено інше, означає нейтральний або заряджений атом/групу атомів, що залишають молекулу в ході реакції заміщення або витіснення. Хоча групи, що відходять, для описуваних реакцій добре відомі фахівцям у даній галузі, нижче приводиться ряд типових відповідних цілям даного винаходу прикладів подібних груп, що включають, крім іншого, OH, Br, Cl, I, мезилат, тозилат, ціано і трифлат.

Використовуваний у даній заявці термін «захисна група для азоту», якщо не обговорено інше, означає групу, що може бути приєднана до атома азоту для захисту згаданого атома азоту від участі в реакції і, яка може бути потім легко знята після проведення реакції. Типові відповідні цілям даного винаходу приклади захисних груп для азоту включають, крім іншого: карбамати (групи, що містять фрагмент -C(O)O-R, де R являє собою, наприклад, метил, етил, т-бутил, бензил, фенілетил, CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>- і 2,2,2-трихлоретил); аміді (групи, що містять фрагмент -C(O)-R', де R' являє собою, наприклад, метил, феніл, трифторметил і т-бутил (півалол)); N-сульфонільні похідні (групи, що містять фрагмент -SO<sub>2</sub>-R'', де R'' являє собою, наприклад,

метил, толіл, феніл, трифторметил, 2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-іл- і 2,3,6-триметил-4-метоксибензол). Фахівці в даній галузі знайомі з задачею вибору захисних груп, і широкий спектр подібних груп, методи їхнього одержання і властивості описані в стандартній довідковій літературі, наприклад, у книгах P.H.G.M. Wuts & T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 2007, і *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973.

У тих випадках, коли способи одержання сполук відповідно до даного винаходу призводять до утворення суміші стереоізомерів, ці ізомери можуть бути ізольовані за допомогою широко відомих способів, таких як препаративна хроматографія. Сполуки можуть бути отримані у формі рацематів, або індивідуальні енантіомери можуть бути отримані в результаті енантіоспецифічного синтезу або за допомогою розділення. Сполуки можуть, наприклад, бути розділені енантіомери, що складають їх, за допомогою стандартних способів, таких як формування діастереомерних пар шляхом утворення солей з оптично активними кислотами, такими як, наприклад (-)-ди-п-толуоїл-D-виннокам'яна кислота і/або (+)-ди-п-толуоїл-L-виннокам'яна кислота з наступною фракційною кристалізацією і відновленням вільної основи. Сполуки можуть також бути розділені за допомогою утворення діастереомерних ефірів або амідів з наступним хроматографічним поділом і видаленням хірального партнера. В альтернативному здійсненні сполуки можуть бути розділені за допомогою хіального колонкаа для HPLC.

У ході способів одержання сполук, що становлять предмет даного винаходу, може виникнути необхідність у захисті чутливих або реакційних груп на кожній з розглянутих молекул. Для цих цілей можуть використовуватися відповідні захисні групи, наприклад, описані в книгах *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; і P.H.G.M. Wuts & T. W. Greene *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 2007. Захисні групи можуть потім бути вилучені на будь-якій зручній для цього стадії з застосуванням відомих фахівцям способів.

Для використання в медичних цілях солі сполук, що становлять предмет даного винаходу, належать до нетоксичних «фармацевтично прийнятних солей». Однак для одержання складових предмет даного винаходу сполук або їх фармацевтично прийнятних солей можуть використовуватися й інші солі. Відповідні цілям даного винаходу фармацевтично прийнятні солі описуваних сполук включають солі приєднання кислоти, що, наприклад, можуть бути отримані при змішуванні розчину однієї зі сполук, що становлять предмет даного винаходу, з розчином фармацевтично прийнятої кислоти, наприклад, соляної кислоти, сірчанної кислоти, фумарової кислоти, малеїнової кислоти, бурштинової кислоти, оцтової кислоти, бензойної кислоти, лимонної кислоти, винної кислоти, вуглекислоти або фосфорної кислоти. Крім того, коли сполуки, що становлять предмет даного винаходу, несуть кислотний фрагмент, їх фармацевтично прийнятні солі можуть також включати відповідні солі лужних металів, наприклад, натрієві або калієві солі; солі лужноземельних металів, наприклад, кальцієві або магнієві солі; а також солі з відповідними органічними лігандами, наприклад, четвертинні амонійні солі.

Так, типові фармацевтично прийнятні солі, крім іншого, включають: ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бікарбонат, бісульфат, бітарtrat, борат, бромід, кальцію едетат, камсилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигідрохлорид, едетат, едизилат, естолат, езилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гліколіларсанілат, гексилрезорцинат, гідрабамін, гідробромід, гідрохлорид, гідроксинафтоат, йодид, ізотіонат, лактат, лактобіонат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромід, метилнітрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нітрат, амонієва сіль N-метилглюкаміну, олеат, памоат (ембонат), пальмітат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полігалактуронат, саліцилат, стеарат, сульфат, субацетат, сукцинат, танат, тарtrat, теоклат, тозилат, триетіодид і валерат.

Типові кислоти, що можуть використовуватися для одержання фармацевтично прийнятних солей, крім іншого, включають: оцтову кислоту, 2,2-дихлороцтову кислоту, ацильовані амінокислоти, адипінову кислоту, алгінінову кислоту, аскорбінову кислоту, L-аспарагінову кислоту, бензолсульфонову кислоту, бензойну кислоту, 4-ацетамідобензойну кислоту, (+)-камфорну кислоту, камфоросульфову кислоту, (+)-(1S)-камфор-10-сульфову кислоту, капринову кислоту, капронову кислоту, каприлову кислоту, коричну кислоту, лимонну кислоту, цикламову кислоту, додецилсірчану кислоту, етан-1,2-дисульфову кислоту, етансульфову кислоту, 2-гідроксіетансульфову кислоту, мурашину кислоту, фумарову кислоту, галактарову кислоту, гентизінову кислоту, глюкогептонову кислоту, D-глюконову кислоту, D-глюкоронову кислоту, L-глутамінову кислоту, α-оксоглутарову кислоту, гліколеву кислоту, гіпурову кислоту, бромистоводневу кислоту, соляну кислоту, (+)-L-молочну кислоту, (±)-DL-молочну кислоту,



лактобіонову кислоту, малеїнову кислоту, (-)-L-оксіантарну кислоту, малонову кислоту, (±)-DL-мигдальну кислоту, метансульфонову кислоту, нафталін-2-сульфонову кислоту, нафталін-1,5-дисульфонову кислоту, 1-гідрокси-2-нафтойну кислоту, нікотинову кислоту, азотну кислоту, олеїнову кислоту, оротову кислоту, щавлеву кислоту, пальмітинову кислоту, памову кислоту, фосфорну кислоту, L-піроглутамову кислоту, саліцилову кислоту, 4-аміносаліцилову кислоту, себацінову кислоту, стеаринову кислоту, бурштинову кислоту, сірчану кислоту, дигалову кислоту, (+)-L-винну кислоту, роданістоводневу кислоту, п-толуолсульфонову кислоту та ундеценову кислоту.

Типові основи, що можуть використовуватися для одержання фармацевтично прийнятних солей, крім іншого, включають: аміак, L-аргінін, бенетамін, бензатин, гідроксид кальцію, холін, динол, діетаноламін, діетиламін, 2-(діетиламіно)-етанол, етаноламін, етилендіамін, N-метилглюкамін, гідрабамін, 1H-імідазол, L-лізин, гідроксид магнію, 4-(2-гідроксіетил)-морфолін, піперазин, гідроксид калію, 1-(2-гідроксіетил)-піролідін, вторинний амін, гідроксид натрію, триетаноламін, триметамін і гідроксид цинку.

Згадування хімічної сполуки в даній заявці шляхом вказування однієї з його форм означає відсилання до кожного з наступного: (а) буквально зазначеної форми даної сполуки, і (б) будь-якої форми згаданої сполуки в тому середовищі, де дана сполука знаходиться на момент згадування. Наприклад, згадування в даній заявці такої сполуки, як  $R-COOH$ , включає відсилання до кожної з, наприклад, наступних форм:  $R-COOH_{(s)}$ ,  $R-COOH_{(sol)}$  і  $R-COO^{-}_{(sol)}$ . У приведеному прикладі,  $R-COOH_{(s)}$  належить до твердої сполуки, наприклад, у вигляді таблетки або іншої твердої фармацевтичної форми або композиції;  $R-COOH_{(sol)}$  належить до недисоційованої форми сполуки в розчиннику; і  $R-COO^{-}_{(sol)}$  належить до недисоційованої форми сполуки в розчиннику, такої як дисоційована форма сполуки у водному середовищі, незалежно від того, або отримана дана дисоційована форма з  $R-COOH$ , з його солі або з будь-якої іншої сполуки, що дає  $R-COO^{-}$  при дисоціації в розглянутому середовищі. В іншому прикладі такий вираз, як «дія на хімічну сполуку сполукою за формулою  $R-COOH$ » означає дію на згадану хімічну сполуку формою або формами сполуки  $R-COOH$ , яка існує або які існують у тому середовищі, де виробляється описуваний вплив. У ще одному прикладі такий вираз, як «взаємодія хімічної сполуки зі сполукою за формулою  $R-COOH$ », належать до реакції (а) подібної сполуки у відповідній хімічній формі або формах, яка існує або які існують у тому середовищі, де здійснюється описувана реакція, з (б) відповідною хімічною формою або формами сполуки  $R-COOH$ , яка існує або які існують у тому середовищі, де здійснюється описувана реакція. У цьому зв'язку, якщо подібна сполука знаходиться, наприклад, у водному середовищі, мається на увазі, що згадана сполука  $R-COOH$  знаходиться в тому ж середовищі, і тому на згадану сполуку діють такі реагенти, як  $R-COOH_{(aq)}$  і (або)  $R-COO^{-}_{(aq)}$ , де нижній індекс «(aq)» означає «водний» відповідно до його загальноприйнятого значення в хімії і біохімії. В описаних прикладах використовуваної номенклатури застосовується карбоксильна функціональна група, однак цей вибір ні в якій мірі не є обмеженням і був зроблений тільки для ілюстрації. Мається на увазі, що аналогічні приклади можуть бути приведені і для інших функціональних груп, включаючи, крім іншого, такі групи, як гідроксильна група, азотна основна група, наприклад, в амінах, а також будь-які інші групи, що відомим чином взаємодіють або перебудовуються в середовищі, що містить дану сполуку. Подібні взаємодії і перебудови включають, крім іншого, дисоціацію, асоціацію, таутомеризм, сольволіз, включаючи гідроліз, сольватацію, включаючи гідратацію, протонування і депротонування. В іншому прикладі цвітер-іонна сполука включається в сферу дії даного винаходу шляхом відсилання до сполуки, що може утворювати цвітер-іон, навіть, якщо воно явно не називається у цвітер-іонній формі. Терміни «цвітер-іон», «цвітер-іони», а також їхні синоніми «цвітер-іонна сполука» і «цвітер-іонні сполуки» є стандартними рекомендованими IUPAC термінами, що добре відомі і входять у стандартний набір визначених наукових термінів. У цьому зв'язку в Словнику хімічних об'єктів біологічного інтересу (ChEBI) терміну «цвітер-іон» привласнений унікальний ідентифікатор ChEBI:27369 (див., наприклад, онлайн-версію словника на сайті <http://www.ebi.ac.uk/chebi/init.do>). Як у цілому добре відомо, цвітер-іон або цвітер-іонна сполука являє собою в цілому нейтральну сполуку, що має формальні одиничні заряди протилежних знаків. Іноді до подібних сполук також застосовується термін «внутрішні солі». В інших джерелах такі сполуки називаються «диполярними іонами», хоча в деяких джерелах останній термін вважається неадекватним. Як конкретний приклад, аміноетанова кислота (амінокислота гліцин) має формулу  $H_2NCH_2COOH$  і в ряді середовищ (у даному випадку в нейтральному середовищі) існує у формі цвітер-іонна  $^+H_3NCH_2COO^-$ . Цвітер-іони, цвітер-іонні сполуки, внутрішні солі і диполярні іони у відомих і добре устояних значеннях перерахованих термінів потрапляють у сферу дії даного винаходу, як з легкістю визначають фахівці в даній галузі.

Оскільки немає необхідності називати кожне окреме здійснення даного винаходу, що може уявити собі фахівець у даній галузі, у даній заявці не приводяться явно структури цвітер-іонних сполук, споріднених сполукам, що становлять предмет даного винаходу. Проте, усі такі структури є частиною здійснень даного винаходу, якщо сполуки, що згадуються в розкритті

Даний винахід спрямований на спосіб одержання сполук формули (I), показаний на Схемі 1 нижче.

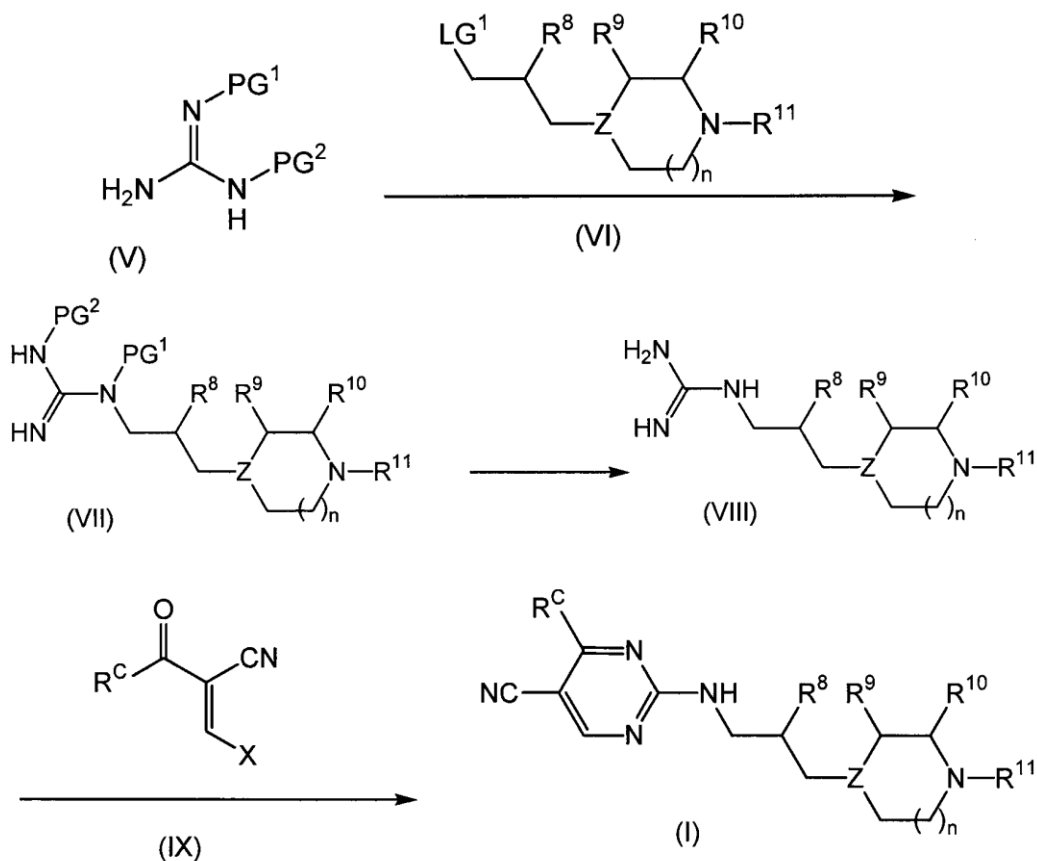


Схема 1

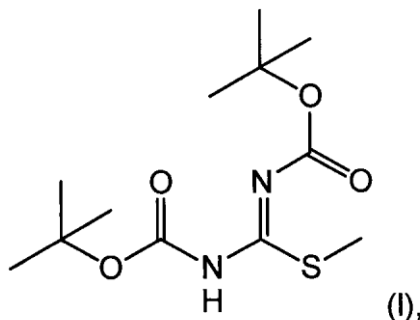
Відповідно до приведеної схеми, відповідним чином заміщена сполука формули (V), де групи  $PG^1$  і  $PG^2$  кожна незалежно являє собою відповідним чином вибрану захисну групу для азоту, таку як CBz, BOC, Tros або Alloc, наприклад, де групи  $PG^1$  і  $PG^2$  обидві являють собою CBz, відому сполуку або сполуку, отриману відомими способами, піддають взаємодії з відповідним чином заміщеною сполукою формули (VI), де група  $LG^1$  являє собою відповідним чином вибрану відхідну групу таку як OH, Cl, Br, I або мезилат, наприклад, OH; причому сполука формули (VI) присутня у кількості, наприклад, у діапазоні від приблизно 1,0 до приблизно 1,2 молярних еквівалентів, наприклад, приблизно 1,01 молярних еквівалентів; і де група  $LG^1$  являє собою OH, у присутності відповідним чином вибраної системи агента сполучення, такої як DIAD і  $PPh_3$ , DEAD і  $PPh_3$  або ADDP і  $PBu_3$ , наприклад, DIAD і  $PPh_3$ ; причому компонент  $PPh_3$  системи агента сполучення додатково може знаходитися на твердому носії; і, де система агента сполучення присутня в кількості, наприклад, у діапазоні від приблизно 1,0 до приблизно 1,4 молярних еквівалентів, наприклад, приблизно 1,2 молярних еквівалентів; і в першому органічному розчиннику або суміші органічних розчинників, такому як THF, 2-метил-THF, толуол, ацетонітрил, DMF або етилацетат, наприклад, у 2-метил-THF; при температурі в діапазоні від приблизно  $-10^\circ C$  до приблизно кімнатної температури, наприклад, приблизно  $5^\circ C$ ; з утворенням відповідної сполуки формули (VII).

В одному зі здійснень даного винаходу групи  $PG^1$  і  $PG^2$  однакові і являють собою відповідним чином вибрану захисну групу для азоту, таку як CBz або BOC. В іншому здійсненні даного винаходу групи  $PG^1$  і  $PG^2$  являють собою ту саму захисну групу для азоту і кожна являє собою CBz.

Потім з отриманих сполук формули (VII) відомими способами знімають захисні групи з утворенням відповідних сполук формули (VIII), у вигляді вільної основи або у вигляді її відповідної сольової форми (наприклад, у вигляді її відповідної гідрохлоридної форми). Наприклад, якщо групи  $PG^1$  і  $PG^2$  кожна являє собою CBz, захисні групи зі сполук формули (VII) знімають шляхом обробки газоподібним воднем при тиску приблизно 413,7 кПа (60 psi) у присутності каталізатора, такого як Pd/C, у такому розчиннику, як етанол.

Потім отриману сполуку формули (VIII), у вигляді вільної основи або у вигляді її відповідної сольової форми (наприклад, у вигляді її відповідної гідрохлоридної форми), піддають взаємодії з відповідним чином заміщеною сполукою формули (IX), де X вибирається з групи, яка включає  $-N(R^{20})_2$  і  $-OR^{21}$ ; причому кожна група  $R^{20}$  незалежно вибирається з групи, яка включає  $C_{1-4}$  алкілі; альтернативно дві групи  $R^{20}$  разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють насичену кільцеву структуру, вибрану з групи, яка включає піперидиніл, піролідиніл і морфолініл; і де  $R^{21}$  вибирається з групи, яка включає  $C_{1-4}$  алкіл і бензил, наприклад, де X являє собою групу  $-N(CH_3)_2$ ; відома сполука або сполука, отримана відомими способами, причому сполука формули (IX) присутня у кількості, наприклад, у діапазоні від приблизно 1,0 до приблизно 2,0 молярних еквівалентів, наприклад, приблизно 1,5 молярних еквівалентів; можливо додатково в присутності основи, такої як TEA, DIPEA, DBU, т-бутоксид натрію, т-бутоксид калію, метоксид натрію, етоксид натрію,  $K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $Cs_2CO_3$  або  $NaHCO_3$ , наприклад, неорганічної основи, такої як подрібнений  $K_2CO_3$ , причому згадана основа присутня у кількості, наприклад, у діапазоні від приблизно 0 до приблизно 2 молярних еквівалентів, наприклад, приблизно 2 молярних еквівалентів; у другому органічному розчиннику, такому як етанол, ізопропанол, етилацетат або ацетонітрил, наприклад, у етанолі; при температурі в діапазоні від приблизно кімнатної температури до приблизно 80 °C, наприклад, при температурі кипіння розчинника; з утворенням відповідної сполуки формули (I).

Фахівець у даній галузі визначить, що сполуки формули (VIII) можуть альтернативно бути отримані шляхом взаємодії відповідним чином заміщеної сполуки формули (VI) з несучою три захисні групи сполукою формули (V), як більш докладно описано в приведених нижче Прикладах 26-28. Фахівець у даній галузі далі визначить, що сполуки формули (VII) можуть альтернативно бути отримані шляхом взаємодії сполуки формули (L)



як більш докладно описано в приведених нижче Прикладах 29-30 і далі в Прикладі 31.

В одному зі здійснень даний винахід спрямований на спосіб одержання сполук формули (I-S), показаний на Схемі 2 нижче.

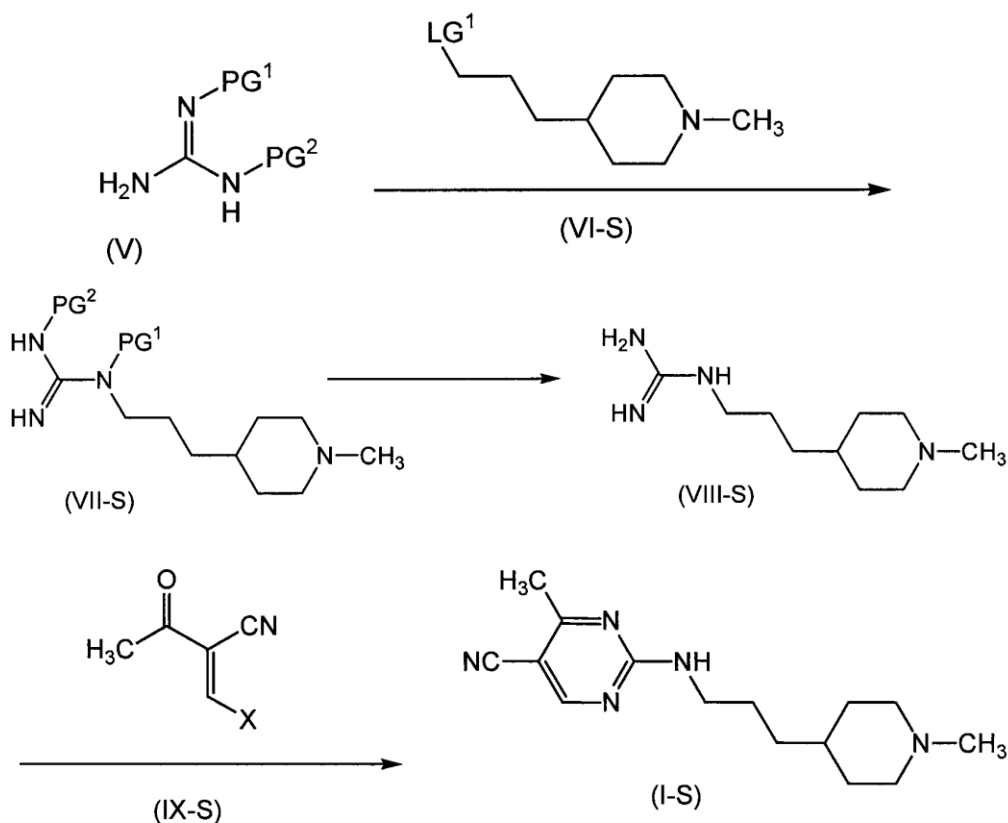


Схема 2

Відповідно до приведеної схеми, відповідним чином заміщена сполука формули (V), де групи  $PG^1$  і  $PG^2$  кожна незалежно являє собою відповідним чином вибрану захисну групу для азоту, таку як CBz, BOC, Tros або Alloc, наприклад, де групи  $PG^1$  і  $PG^2$  обидві являють собою CBz, відому сполуку або сполуку, отриману відомими способами, піддають взаємодії з відповідним чином заміщеною сполукою формули (VI), де група  $LG^1$  являє собою відповідним чином вибрану відхідну групу, таку як OH, Cl, Br, I або мезилат, наприклад, OH; причому сполука формули (VI-S) присутня у кількості, наприклад, у діапазоні від приблизно 1,0 до приблизно 1,2 молярних еквівалентів, наприклад, приблизно 1,01 молярних еквівалентів; і де група  $LG^1$  являє собою OH, у присутності відповідним чином вибраної системи агента сполучення, такої як DIAD і  $PPh_3$ , DEAD і  $PPh_3$  або ADDP і  $PBu_3$ , наприклад, DIAD і  $PPh_3$ ; причому компонент  $PPh_3$  системи агента сполучення додатково може знаходитися на твердому носії; і, де система агента сполучення присутня в кількості, наприклад, у діапазоні від приблизно 1,0 до приблизно 1,4 молярних еквівалентів, наприклад, приблизно 1,2 молярних еквівалентів; і в першому органічному розчиннику або суміші органічних розчинників, такому як THF, 2-метил-THF, толуол, ацетонітрил, DMF або етилацетат, наприклад, у 2-метил-THF; при температурі в діапазоні від приблизно  $-10^\circ C$  до приблизно кімнатної температури, наприклад, приблизно  $5^\circ C$ ; з утворенням відповідної сполуки формули (VII-S).

В одному із здійснень даного винаходу групи  $PG^1$  і  $PG^2$  однакові і являють собою відповідним чином вибрану захисну групу для азоту, таку як CBz або BOC. В іншому здійсненні даного винаходу групи  $PG^1$  і  $PG^2$  являють собою таку ж саму захисну групу для азоту і кожна являє собою CBz.

Потім з отриманих сполук формули (VII-S) відомими способами знімають захисні групи з утворенням відповідних сполук формули (VIII-S), у вигляді вільної основи або у вигляді її відповідної сольової форми (наприклад, у вигляді її відповідної гідрохлоридної форми). Наприклад, якщо група  $PG^1$  являє собою CBz, захисні групи зі сполук формули (VII-S) знімають шляхом обробки газоподібним воднем при тиску приблизно 413,7 кПа (60 psi) у присутності каталізатора, такого як Pd/C, у такому розчиннику, як етанол.

Потім отриману сполуку формули (VIII-S), у вигляді вільної основи або у вигляді її відповідної сольової форми (наприклад, у вигляді її відповідної гідрохлоридної форми),

піддають взаємодії з відповідним чином заміщеною сполукою формули (IX-S), де X вибирається з групи, яка включає  $-N(R^{20})_2$   $-OR^{21}$ ; причому кожна група  $R^{20}$  незалежно вибирається з групи, яка включає  $C_{1-4}$ алкіли; альтернативно дві групи  $R^{20}$  разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють насичену кільцеву структуру, вибрану з групи, яка включає піперидиніл, піролідиніл і морфолініл; і, де  $R^{21}$  вибирається з групи, яка включає  $C_{1-4}$ алкіл і бензил, наприклад, де X являє собою групу  $-N(CH_3)_2$ ; відома сполука або сполука, отримана відомими способами, причому сполука формули (IX-S) присутня у кількості, наприклад, у діапазоні від приблизно 1,0 до приблизно 2,0 молярних еквівалентів, наприклад, приблизно 1,5 молярних еквівалентів; можливо, додатково в присутності основи, такої як TEA, DIPEA, DBU, т-бутоксид натрію, т-бутоксид калію, етоксид натрію, метоксид натрію,  $K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $Cs_2CO_3$  або  $NaHCO_3$ , наприклад, неорганічної основи, такої як подрібнений  $K_2CO_3$ , причому згадана основа присутня у кількості, наприклад, у діапазоні від приблизно 0 до приблизно 2 молярних еквівалентів, наприклад, приблизно 2 молярних еквівалентів; у другому органічному розчиннику, такому як етанол, ізопропанол, етилацетат або ацетонітрил, наприклад, у етанолі; при температурі в діапазоні від приблизно кімнатної температури до приблизно 80 °C, наприклад, при температурі кипіння розчинника; з утворенням відповідної сполуки формули (I-S).

Сполука формули (V) може бути отримана шляхом введення захисних груп у гуанідин відомими способами. Наприклад, сполука формули (V), де група  $PG^1$  являє собою CBz, може бути отримана при взаємодії гуанідину з Cbz-Cl, відомою сполукою, у присутності основи, такої як NaOH, у суміші води і THF. Одержання сполуки формули (V), у якій група  $PG^1$  являє собою CBz, більш докладно описано в приведеному нижче Прикладі 13.

Сполука формули (VI-S) може бути отримана, наприклад, при взаємодії 3-пірид-4-ілпропан-1-олу, відомої сполуки, з газоподібним воднем при тиску приблизно 2068,4 кПа (300 psi), у присутності каталізатора, такого як Pd/C, у відповідним чином вибраному розчиннику або суміші розчинників, такому як вода або суміш метанол:оцтова кислота в співвідношенні приблизно 3:1, при температурі в діапазоні приблизно 20-50 °C, з одержанням відповідного 3-піперидин-4-ілпропан-1-олу. Отриманий 3-піперидин-4-ілпропан-1-ол потім піддають взаємодії з формальдегідом, відомою сполукою, у присутності газоподібного водню при тиску приблизно 586,1 кПа (85 psi) і каталізатора, такого як Pd/C, у відповідним чином вибраному розчиннику або суміші розчинників, такому як вода або суміш метанол:оцтова кислота в співвідношенні приблизно 3:1, при температурі в діапазоні приблизно 0-45 °C. Одержання сполуки формули (VI-S) у воді більш докладно описано в приведеному нижче Прикладі 2.

Сполука формули (IX-S) може бути отримана, наприклад, при взаємодії 3-амінобут-2-еннітрилу, відомої сполуки, з кислотою, такою як 3M HCl, в органічному розчиннику, такому як етилацетат, з утворенням 3-оксобутиронітрилу, що далі піддають взаємодії з DMF DMA, в органічному розчиннику, такому як етилацетат, при приблизно кімнатній температурі. Одержання сполуки формули (IX-S) більш докладно описано в приведеному нижче Прикладі 1.

Даний винахід спрямований на спосіб одержання сполук формули (I), показаний на Схемі 3 нижче.

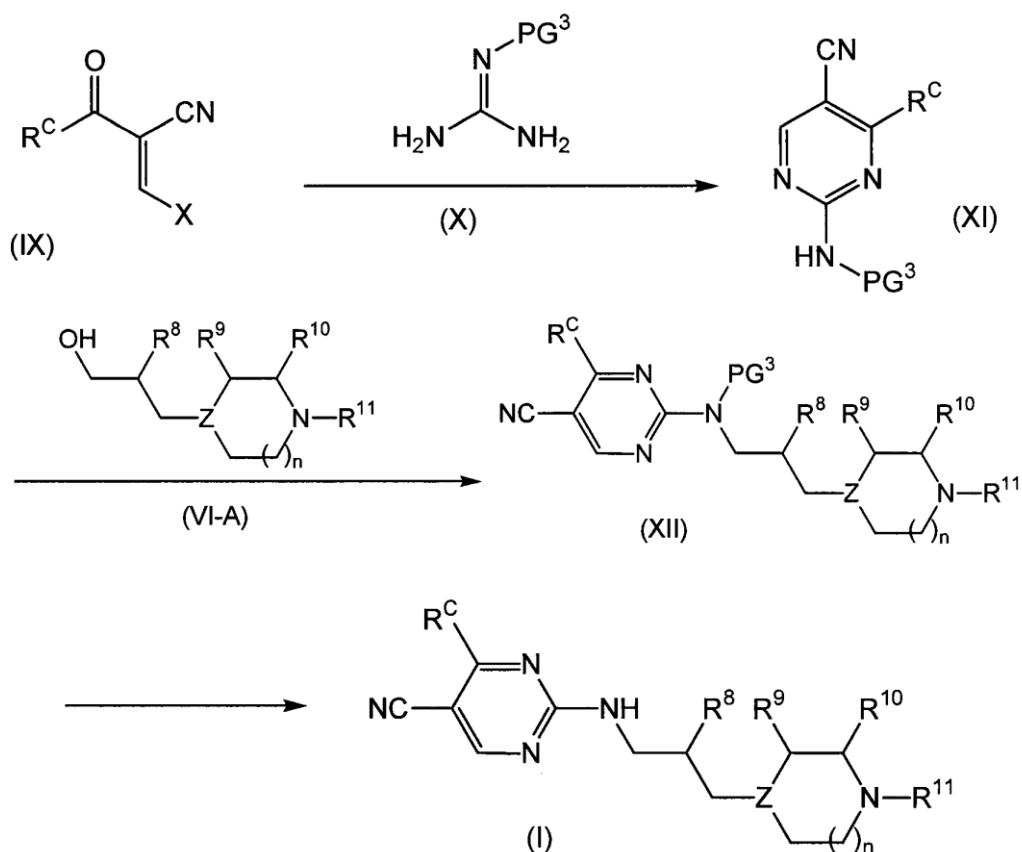


Схема 3

Відповідно до приведеної схеми, сполука формули (IX), де X вибирається з групи, яка включає  $-N(R^{20})_2$  і  $-OR^{21}$ ; причому кожна група  $R^{20}$  незалежно вибирається з групи, яка включає  $C_{1-4}$ алкіли (переважно, диметиламіно); альтернативно дві групи  $R^{20}$  разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють насичену кільцеву структуру, вибрану з групи, яка включає піперидиніл, піролідиніл і морфолініл; і де  $R^{21}$  вибирається з групи, яка включає  $C_{1-4}$ алкіл і бензил, наприклад, де X являє собою групу  $-N(CH_3)_2$ ; відому сполуку або сполуку, отриману відомими способами, піддають взаємодії з відповідним чином заміщеною сполукою формули (X), де група  $PG^3$  являє собою відповідним чином вибрану захисну групу для азоту, таку як  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)OCH_2CH_3$ ,  $-C(O)O$ -т-бутил (Вос),  $-CHO$ ,  $-C(O)OCH_3$ ,  $-C(O)O$ - $CH_2$ -феніл,  $-C(O)$ -феніл,  $-C(O)OCH_2CCl_3$ ,  $-C(O)$ -(4-нітрофеніл),  $-C(O)CCl_3$ ,  $-C(O)CF_3$ ,  $-SO_2CH_3$ ,  $-SO_2$ -феніл,  $-SO_2$ -(4-нітрофеніл) або  $-SO_2CF_3$ , наприклад,  $-C(O)CH_3$ ,  $C(O)OCH_2CH_3$  або  $-C(O)O$ -т-бутил (Вос), відомою сполукою або сполукою, отриманою відомими способами; причому сполука формули (IX) присутня у кількості в діапазоні від приблизно 1,0 до приблизно 4,0 молярних еквівалентів, наприклад, приблизно 1,5 молярних еквівалентів; у першому органічному розчиннику, такому як етанол, ізопропанол, ацетонітрил або 2-метил-THF, наприклад, у 2-метил-THF; при температурі в діапазоні від приблизно кімнатної до приблизно  $80^\circ C$ , наприклад, приблизно  $80^\circ C$ ; з утворенням відповідної сполуки формули (XI).

В одному зі здійснень даного винаходу група  $PG^3$  вибирається з групи, яка включає  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)OCH_2CH_3$ ,  $-C(O)O$ -т-бутил (Вос),  $-CHO$ ,  $-C(O)OCH_3$ ,  $-C(O)O$ - $CH_2$ -феніл,  $-C(O)$ -феніл,  $-C(O)OCH_2CCl_3$ ,  $-C(O)$ -(4-нітрофеніл),  $-C(O)CCl_3$ ,  $-C(O)CF_3$ ,  $-SO_2CH_3$ ,  $-SO_2$ -феніл,  $-SO_2$ -(4-нітрофеніл) і  $-SO_2CF_3$ . В іншому здійсненні даного винаходу група  $PG^3$  вибирається з групи, яка включає  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)OCH_2CH_3$ ,  $-C(O)O$ -т-бутил (Вос),  $-CHO$ ,  $-C(O)OCH_3$ ,  $-C(O)O$ - $CH_2$ -феніл і  $-C(O)$ -феніл. В іншому здійсненні даного винаходу група  $PG^3$  вибирається з групи, яка включає  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)OCH_2CH_3$  і  $-C(O)O$ -т-бутил (Вос). В іншому здійсненні даного винаходу група  $PG^3$  являє собою  $-C(O)CH_3$ .

В одному зі здійснень даного винаходу група  $PG^3$  являє собою відповідним чином вибрану захисну групу для азоту, причому  $pK_a$  для сполуки формули (X) складає менше ніж приблизно 13. В іншому здійсненні даного винаходу група  $PG^3$  являє собою відповідним чином вибрану захисну групу для азоту, причому  $pK_a$  для сполуки формули (X) знаходиться в діапазоні від приблизно 13 до приблизно 9 або в будь-якому вхідному в нього меншому діапазоні. В одному зі

здійснень даного винаходу група  $PG^3$  являє собою відповідним чином вибрану захисну групу для азоту, причому  $pK_a$  для сполуки формули (X) знаходиться в діапазоні від приблизно 13 до приблизно 11 або в будь-якому меншому діапазоні, що входить у нього.

Отриману сполуку формули (XI) піддають взаємодії зі сполукою формули (VI-A), відомою сполукою або сполукою, отриманою відомими способами; причому сполука формули (VI-A) присутня у кількості, наприклад, у діапазоні від приблизно 1,0 до приблизно 3,0 молярних еквівалентів, наприклад, приблизно 1,5 молярних еквівалентів; у присутності відповідним чином вибраної системи агента сполучення, такої як DIAD і  $PPh_3$ , DEAD і  $PPh_3$  або ADDP і  $PBu_3$ , наприклад, DIAD і  $PPh_3$ ; причому компонент  $PPh_3$  системи агента сполучення додатково може знаходитися на твердому носії; і, де система агента сполучення присутня в кількості, наприклад, у діапазоні від приблизно 1,0 до приблизно 2,0 молярних еквівалентів, наприклад, приблизно 1,2 молярних еквівалентів; у другому органічному розчиннику, такому як THF, 2-метил-THF, толуол, ацетонітрил, етилацетат або DMF, наприклад, у 2-метил-THF; при температурі в діапазоні від приблизно  $-10^\circ C$  до приблизно кімнатної температури, наприклад, приблизно  $5^\circ C$ ; з утворенням відповідної сполуки формули (XII).

Потім з отриманих сполук формули (XII) відомими способами знімають захисні групи з утворенням відповідних сполук формули (I). Наприклад, якщо група  $PG^3$  являє собою  $-C(O)O-C(CH_3)_3$  (BOC), захисні групи зі сполук формули (XII-S) можуть бути зняті при взаємодії з відповідним чином вибраною кислотою, такою як HCl і т. д.; альтернативно, якщо група  $PG^3$  являє собою  $-C(O)-CH_3$  або  $-C(O)O-CH_2CH_3$ , захисні групи зі сполук формули (XII-S) можуть бути зняті при взаємодії з відповідним чином вибраною основою, такою як NaOH і т. д. Фахівець у даній галузі визначить, що зняття захисних груп зі сполук формули (XII) може бути проведено або у вигляді окремої стадії (як описано, наприклад, у Прикладі 7 Стадія В, що приводиться нижче); або альтернативно, у процесі виділення отриманої сполуки формули (XII) (як описано, наприклад, у Прикладах 10 12, що приводяться нижче).

В одному зі здійснень даний винахід спрямований на спосіб одержання сполук формули (I-S), показаний на Схемі 4 нижче.

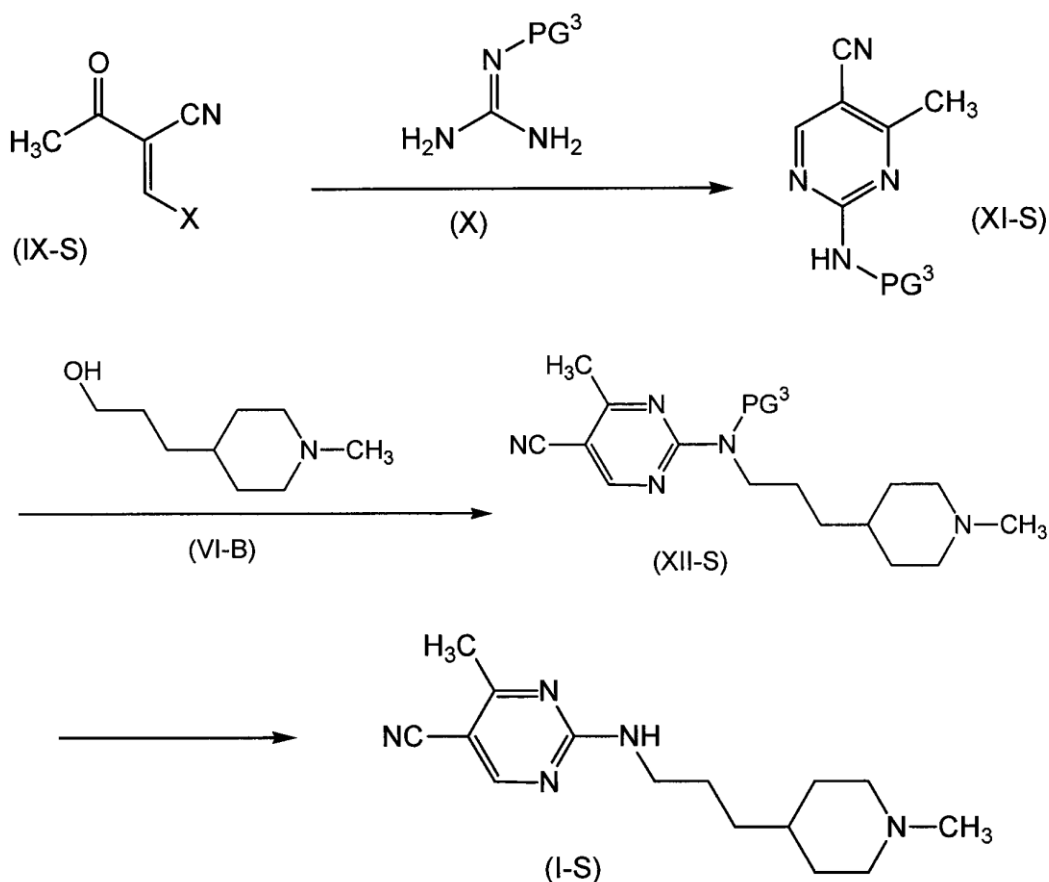


Схема 4

Відповідно до приведеної схеми, сполука формули (IX-S), де X вибирається з групи, яка включає  $-N(R^{20})_2$  і  $-OR^{21}$ ; причому кожна група  $R^{20}$  незалежно вибирається з групи, яка включає  $C_{1-4}$ -алкіли (переважно, диметиламіно); альтернативно дві групи  $R^{20}$  разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють насичену кільцеву структуру, вибрану з групи, яка включає піперидиніл, піролідиніл і морфолініл; і де  $R^{21}$  вибирається з групи, яка включає  $C_{1-4}$ -алкіл і бензил, наприклад, де X являє собою групу  $-N(CH_3)_2$ ; відому сполуку або сполуку, отриману відомими способами, піддають взаємодії з відповідним чином заміщеною сполукою формули (X), де група  $PG^3$  являє собою відповідним чином вибрану захисну групу для азоту, таку як  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)OCH_2CH_3$ ,  $-C(O)O$ -т-бутил (Boc),  $-CHO$ ,  $-C(O)OCH_3$ ,  $-C(O)O-CH_2$ -феніл,  $-C(O)$ -феніл,  $-C(O)OCH_2CCl_3$ ,  $-C(O)$ -(4-нітрофеніл),  $-C(O)CCl_3$ ,  $-C(O)CF_3$ ,  $-SO_2CH_3$ ,  $-SO_2$ -феніл,  $-SO_2$ -(4-нітрофеніл) або  $-SO_2CF_3$ , наприклад,  $-C(O)CH_3$ ,  $C(O)OCH_2CH_3$  або  $-C(O)O$ -т-бутил (Boc), відомою сполукою або сполукою, отриманою відомими способами; причому сполука формули (IX-S) присутня у кількості в діапазоні від приблизно 1,0 до приблизно 4,0 молярних еквівалентів, наприклад, приблизно 1,5 молярних еквівалентів; у першому органічному розчиннику, такому як етанол, ізопропанол, ацетонітрил або 2-метил-THF, наприклад, у 2-метил-THF; при температурі в діапазоні від приблизно кімнатної до приблизно 80 °C, наприклад, приблизно 80 °C; з утворенням відповідної сполуки формули (XI-S).

Отриману сполуку формули (XI-S) піддають взаємодії зі сполукою формули (VI-B), відомою сполукою або сполукою, отриманою відомими способами; причому сполука формули (VI-B) присутня у кількості, наприклад, у діапазоні від приблизно 1,0 до приблизно 3,0 молярних еквівалентів, наприклад, приблизно 1,5 молярних еквівалентів; у присутності відповідним чином вибраної системи агента сполучення, такої як DIAD і  $PPh_3$ , DEAD і  $PPh_3$  або ADDP і  $PBu_3$ , наприклад, DIAD і  $PPh_3$ ; причому компонент  $PPh_3$  системи агента сполучення додатково може знаходитися на твердому носії; і, де система агента сполучення присутня в кількості, наприклад, у діапазоні від приблизно 1,0 до приблизно 2,0 молярних еквівалентів, наприклад, приблизно 1,2 молярних еквівалентів; у другому органічному розчиннику, такому як THF, 2-метил-THF, толуол, ацетонітрил, етилацетат або DMF, наприклад, у 2-метил-THF; при температурі в діапазоні від приблизно -10 °C до приблизно кімнатної температури, наприклад, приблизно 5 °C; з утворенням відповідної сполуки формули (XII-S).

Потім з отриманих сполук формули (XII-S) відомими способами знімають захисні групи з утворенням відповідних сполук формули (I-S). Наприклад, якщо група  $PG^3$  являє собою  $-C(O)O-C(CH_3)_3$  (Boc), захисні групи зі сполук формули (XII-S) можуть бути зняті при взаємодії з відповідним чином вибраною кислотою, такою як HCl і т. д.; в альтернативному варіанті, якщо група  $PG^3$  являє собою  $-C(O)-CH_3$  або  $-C(O)O-CH_2CH_3$ , захисні групи з сполук формули (XII-S) можуть бути зняті при взаємодії з відповідним чином вибраною основою, такою як NaOH і т. д. Фахівець у даній галузі визначить, що зняття захисних груп зі сполук формули (XII-S) може бути проведено або у вигляді окремої стадії (як описано, наприклад, у Прикладі 7, Стадія В, що приводиться нижче); або альтернативно, у процесі виділення отриманої сполуки формули (XII-S) (як описано, наприклад, у Прикладах 10 і 12, що приводяться нижче).

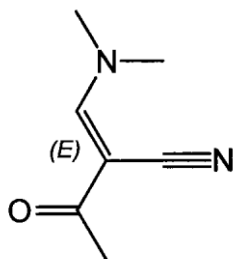
Сполука формули (X) може бути отримана шляхом введення захисних груп у гуанідин відомими способами. Наприклад, сполука формули (X), де група  $PG^3$  являє собою Boc, може бути отримана при взаємодії гуанідину з  $BOC_2O$ , відповідно до відомих методів. Одержання сполуки формули (X), у якому група  $PG^3$  являє собою Boc, більш докладно описано введеному нижче Прикладі 8.

Приклади, що приводяться нижче, для полегшення розуміння суті даного винаходу і ні яким чином не покликані обмежити даний винахід, розкритий в пунктах формули винаходу, що приводяться далі.

У приведених нижче прикладах деякі продукти синтезу згадуються як ізольовані у вигляді залишків. Фахівець у даній галузі визначить, що термін «залишок» не обмежує фізичний стан, у якому був виділений продукт, і може включати, наприклад, твердий продукт, масло, піну, смолу або сироп.

Приклад 1: (E)-2-[(диметиламіно)-метилен]-3-оксобутаннітрил





На тригорлу колбу Мортонa об'ємом 2000 мл установили верхньопривідну мішалку, ввід для подачі газоподібного  $N_2$  і термopару. У колбу помістили воду (500 г) і 36% соляну кислоту (192,00 г, 12,18 моль). Отриманий прозорий розчин перемішали, охолодили до кімнатної температури, і потім порціями протягом приблизно 15 хвилин додавали в нього 3-амінокротононітрил (100,19 г, 1,17 моль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом приблизно 1 год. Потім водну реакційну суміш двічі екстрагували етилацетатом (порції по 450,2 г).

Отримані органічні екстракти перенесли в чисту тригорлу колбу Мортонa об'ємом 2000 мл із установленої верхньопривідної мішалкою, краплинною лійкою і термopарою. Після включення перемішування в колбу через краплинну лійку протягом приблизно 18 хвилин по краплях додавали диметилформаміддиметилацеталь (165,11 г, 1,39 моль), підтримуючи температуру в колбі, що дорівнює  $<34^\circ C$ . Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом приблизно 2 год.

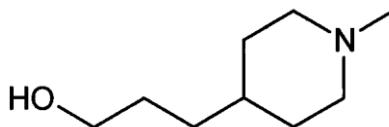
Потім додали розчин бікарбонату натрію (20,14 г, 0,24 моль) у воді (200,0 г) і отриману двофазну суміш інтенсивно перемішали при кімнатній температурі протягом приблизно 20 хвилин. Шари розділили, відділену органічну фазу висушили над  $MgSO_4$ , профільтрували, сконцентрували на роторному випарнику й одержали масло, що швидко кристалізувалося в шукану сполуку у формі легкоплавкої твердої речовини.

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,82 (с, 1H); 3,41 (с, 3H); 3,25 (с, 3H); 2,35 (с, 3H)

МС: (ХІ):  $m/z$  139 ( $M^+ + 1$ ), 161 ( $M^+ + Na$ )

Елементний аналіз для  $C_7H_{10}N_2O \cdot 0,17 H_2O$ : Розраховано: С, 59,53; Н, 7,38; N, 19,84,  $H_2O$ , 2,17. Отримано: С, 59,12; Н, 7,62; N, 19,85,  $H_2O$ , 2,04.

Приклад 2: 1-метил-4-піперидинпропанол



Розчин 4-піридинпропанолу (100,0 г, 0,70 моль) у воді (200,0 г) обробили крижаною  $AsOH$  (83,84 г, 1,40 моль) і 10%  $Pd/C$  (вологість 50%; 16,00 г, 0,015 моль). Отриману суміш потім перенесли в реактор для роботи під тиском ZippeR<sup>®</sup>lave об'ємом 500 мл. Із пристрою відкачали повітря, ввімкнули перемішування зі швидкістю 800 об/хв і подали тиск 2068,4 кПа (300 psi) водню. Реакційну суміш витримали при температурі  $35-39^\circ C$  протягом приблизно 10 год.

Отриману суміш охолодили до кімнатної температури й однією порцією додали в неї формальдегід (59,36 г, 0,73 моль). Потім реактор знову герметизували, відкачали з нього повітря, ввімкнули перемішування зі швидкістю 800 об/хв і нагріли до температури  $39^\circ C$ . Після цього в реактор подали водень під тиском 2068,4 кПа (300 psi) і підняли температуру суміші до  $45^\circ C$ , що потім підтримували до закінчення реакції. Закінчення витрати водню відзначили приблизно через 1 год., хоча реакційну суміш витримали під тиском водню протягом додаткових 0,5 год.

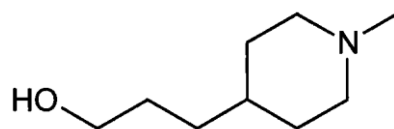
Отриману суміш охолодили до кімнатної температури і профільтрували через шар Целіту<sup>®</sup>, що потім промили водою (30 г). Об'єднані фільтрат і змив охолодили на крижаній бані і при перемішуванні додали 50%  $NaOH$  (81,00 г, 1,01 моль). Додавання лугу продовжували 15 хвилин, підтримуючи температуру суміші, що дорівнює  $<40^\circ C$ . Продукт відокремився у вигляді масла, і отриману суміш двічі екстрагували 2-Ме-THF (порції по 86,00 г). Органічні екстракти профільтрували через шар Целіту<sup>®</sup> і сконцентрували на роторному випарнику при температурі  $65^\circ C$ , одержавши масло. Невеликий залишок ацетату натрію видалили фільтруванням через грубий скляний фільтр і одержали шукану сполуку у вигляді масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,61 (т,  $J = 6,7$  Гц, 2H); 2,83 (уш д,  $J = 11,6$  Гц, 2H); 2,24 (с, 3H); 1,93-1,86 (уш т,  $J = 11,1$  Гц, 3H); 1,71-1,67 (м, 2H); 1,60-1,55 (м, 2H); 1,33-1,22 (м, 5H)

МС: (ХІ):  $m/z$  158 ( $M^+ + 1$ )

Приклад 3: 1-метил-4-піперидинпропанол

5



У реакційну посудину типу Argonaut помістили 4-піридинпропанол (500,0 мг, 3,49 ммоль) і 5% Rh/C (вологість 62%, 300,0 мг) у воді (4,00 г). Потім ввімкнули перемішування зі швидкістю 500 об/хв і подали в реактор тиск 2068,4 кПа (300 psi) водню. Отриману суміш витримали при температурі 50 °С протягом приблизно 4 - 4,5 год, за цей час витрата водню припинилася.

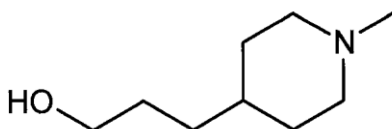
Отриману суміш охолодили до кімнатної температури й однією порцією додали в неї 37% розчин формальдегіду (340,0 мг, 4,19 ммоль). Потім реактор знову герметизували, ввімкнули перемішування зі швидкістю 500 об/хв, подали тиск 2068,4 кПа (300 psi) водню і нагріли суміш до температури 50 °С. Закінчення витрати водню відзначили приблизно через 1,2-1,5 год і одержали шукану сполуку, яку використовували на наступній стадії без подальшого очищення або виділення.

ВЕРХ-МС аналіз аліквоти продукту показав наявність тільки  $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}$

МС: (ХІ):  $m/z$  158 ( $M^+ + 1$ )

20

Приклад 4: 1-метил-4-піперидинпропанол



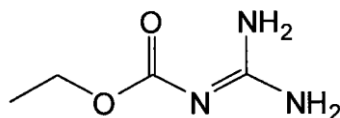
У реакційну посудину типу Argonaut помістили 4-піридинпропанол (500,0 мг, 3,49 ммоль), метанол (6 мл), оцтову кислоту (2 мл) і 10% Pd/C (сухий, 77 мг). Потім ввімкнули перемішування зі швидкістю 500 об/хв і подали в реактор тиск 2068,4 кПа (300 psi) водню при температурі 35 °С. Отриману суміш перемішували протягом 8 годин (доки не було відзначено закінчення витрати водню).

Отриману суміш охолодили до кімнатної температури й однією порцією додали в неї 37% розчин формальдегіду (340,0 мг, 4,19 ммоль). Потім реактор знову герметизували, ввімкнули перемішування зі швидкістю 500 об/хв, подали тиск 2068,4 кПа (300 psi) водню і нагріли суміш до температури 35 °С. Закінчення витрати водню відзначили приблизно через 20 хвилин. Отриману суміш профільтрували через шар Целіту® для видалення каталізатора. Потім отриманий розчин охолодили до температури 0 °С і додали 50% розчин NaOH, довівши до pH >12. Отриману суміш сконцентрували при зниженому тиску й екстрагували залишок 2-Me-THF (3×10 мл). Об'єднані органічні фази промили сольовим розчином (5 мл), висушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і сконцентрували при зниженому тиску, одержавши шукану сполуку.

МС: (ХІ):  $m/z$  158 ( $M^+ + 1$ )

Приклад 5: N-карбетоксигуанідин

40



На чотиригорлу колбу Мортон об'ємом 500 мл установили верхньопривідну мішалку, ввід для подачі газоподібного  $\text{N}_2$  і термопару. У колбу помістили гідрохлорид гуанідину (22,19 г, 230,0 ммоль) і потім абсолютний EtOH (59 г). Отриману суміш перемішали при кімнатній температурі протягом приблизно 15-20 хвилин і одержали розчин, у який однією порцією додали 21 мас. % NaOEt/EtOH (74,82 г) і потім чистий EtOH (4,0 г), при цьому NaCl негайно випав в осад. Отриману суспензію кремового кольору короткочасно перемішали при кімнатній температурі і частинами, трьома приблизно рівними порціями, додали в неї діетилкарбонат

(27,71 г, 231,4 ммоль) і потім EtOH (16,0 г). Отриману суспензію кремового кольору протягом ночі перемішували при кімнатній температурі в атмосфері N<sub>2</sub>.

Потім суспензію охолодили до температури приблизно 2-3 °С, перемішали протягом 1 год, дали відстоятися протягом 15-20 хвилин і профільтрували. Відділені неорганічні солі промили абсолютним EtOH (2×20 г) і утилізували. Об'єднаний фільтрат і змив EtOH упарили й одержали N-карбетоксигуанідин, що повільно затвердів. Отриманий продукт протягом ночі висушували у вакуумній печі при температурі 56 °С і тиску 6,7 кПа (50 торр) для видалення максимально можливої кількості EtOH. Висушена тверда речовина являла собою суміш N-карбетоксигуанідину і невеликої домішки N,N'-біс-(карбетокси)-гуанідину. Отриманий сирий продукт (~27,48 г) після гарячої фільтрації перекристалізували з 1,4-діоксану (290 г) для видалення невеликих залишків NaCl. N-карбетоксигуанідин практично миттєво кристалізувався з гарячого фільтрату. Отриману суспензію охолодили до кімнатної температури, профільтрували, і отриманий твердий осад протягом ночі висушували у вакуумній печі при температурі 56 °С і тиску 6,7 кПа (50 торр), одержавши шукану сполуку у вигляді кристалічної твердої речовини.

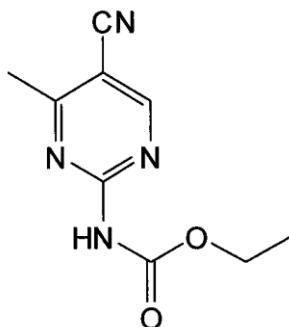
Т.пл: 97,0-99,0 °С

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,80 (уш с, 4H); 3,89 (кв, J = 7,0 Гц, 2H); 1,11 (т, J = 7,0 Гц, 3H)

МС: (ХІ): m/z 132 (M<sup>+</sup> + 1), 263 (2M<sup>+</sup> + 1)

Наступним концентруванням маткового розчину 1,4-діоксану з попередньої стадії одержали другу порцію шуканої сполуки.

Приклад 6: Етиловий ефір 2-(4-метил-5-ціано)-піримідинкарбамінової кислоти



На чотиригорлу колбу Мортон об'ємом 500 мл установили верхньопривідну мішалку, ввід для подачі газоподібного N<sub>2</sub>, зворотний холодильник і термопарний контролер температури. У колбу помістили N-(карбетокси)-гуанідин (7,16 г, 50,04 ммоль), потім 2-метилтетрагідрофуран (2-MeTHF) (85,88 г) і (Е)-2-[(диметиламіно)-метиле]-3-оксобутаннітрил (9,26 г, 65,0 ммоль). Отриману суміш при перемішуванні кип'ятили зі зворотним холодильником (75 °С). Хід реакції контролювали за допомогою ВЕРХ, реакцію зупинили після витримки протягом 50 год при температурі 75 °С.

Отриману суспензію охолодили до температури приблизно 55 °С і в теплому стані профільтрували для відділення вихідних реагентів, що не піддавалися взаємодії. Відділені тверді речовини промили 2-MeTHF (21,5 г), і об'єднані фільтрат і змив повільно охолодили до кімнатної температури. При охолодженні спостерігали утворення кристалів. Кристали відфільтрували, двічі промили МТБЕ (7,5 г) і потім висушили на повітрі, одержавши шукану сполуку у вигляді кристалічної твердої речовини.

Т.пл: 167,0-168,0 °С

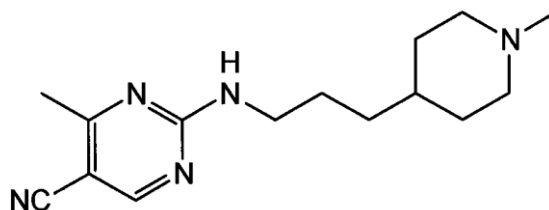
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,96 (уш с, 1H); 8,96 (с, 1H); 4,15 (кв, J = 7,1 Гц, 2H); 2,56 (с, 3H); 1,23 (т, J = 7,1 Гц, 3H)

МС: (ХІ): m/z 207 (M<sup>+</sup> + 1), 229 (M<sup>+</sup> + Na), 435 (2M<sup>+</sup> + Na)

Елементний аналіз для C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: Розраховано: С, 52,42; Н, 4,89; N, 27,17; Отримано: С, 52,10; Н, 4,80; N, 27,26.

Після охолодження об'єднаних фільтратів МТБЕ/2-MeTHF і змиву з попередньої стадії до температури -20 °С одержали другу порцію шуканої сполуки.

Приклад 7: 4-метил-2-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіламіно]-піримідин-5-карбонітрил



СТАДІЯ А: Етиловий ефір (5-ціано-4-метилпіримідин-2-іл)-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-карбамінової кислоти

5 У конічну колбу об'ємом 50 мл помістили 3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропан-1-ол (1,5 г, 9,42 ммоль) і додали 2-метилтетрагідрофуран (1,72 г). Потім додали безводний сульфат магнію (0,7 г) і перемішували отриману суспензію протягом 5 хвилин. Тверді частинки відфільтрували і промили 2-метилтетрагідрофураном (2,0 г). За результатами вимірювання вмісту води у фільтраті склав  $KF=0,66\%$ . Потім фільтрат перенесли в тригорлу колбу об'ємом 100 мл із  
10 установленою мішалкою, термopарою і краплинною лійкою і додали в нього трифенілфосфін (3,2 г, 12,1 ммоль) і етиловий ефір (5-ціано-4-метилпіримідин-2-іл)-карбамінової кислоти (2,0 г, 9,65 ммоль). Отриману суспензію охолодили до температури приблизно  $0-5^{\circ}\text{C}$ . Через краплинну лійку при перемішуванні протягом однієї години додавали діізопропілазодикарбоксилат (2,55 г, 11,98 ммоль), підтримуючи температуру суспензії, що  
15 дорівнює приблизно  $0-5^{\circ}\text{C}$ . Після цього отриману суміш протягом ночі перемішували при кімнатній температурі. Хід реакції контролювали за допомогою ВЕРХ.

Реакційну суміш погасили при температурі приблизно  $20-30^{\circ}\text{C}$  розчином  $\text{HCl}$ , приготавленим з  $37\% \text{HCl}$  (3,48 г, 34,8 ммоль) і води (14,0 г, 777,8 ммоль). Отриману двофазну суміш охолодили до кімнатної температури і дали відстоятися. Потім верхній органічний шар  
20 зібрали й екстрагували нижній водний шар толуолом (8,71 г). Водний шар при кімнатній температурі довели до основних рН додаванням розчину гідроксиду натрію, приготавленого з  $\text{NaOH}$  (0,8 г, 20,0 ммоль) і води (5,0 г). Шуканий продукт - етиловий ефір (5-ціано-4-метилпіримідин-2-іл)-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-карбамінової кислоти - екстрагували 2-метилтетрагідрофураном (17,2 г). Відділений органічний шар висушили над безводним сульфатом магнію (4,0 г), відігнали розчинник на роторному випарнику й одержали етиловий ефір (5-ціано-4-метилпіримідин-2-іл)-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-карбамінової кислоти.  
25

МС: (ХІ):  $m/z$  346 ( $M^++1$ ).

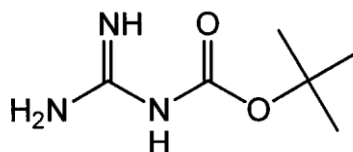
СТАДІЯ В: 4-метил-2-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіламіно]-піримідин-5-карбонітрил

У тригорлій колбі об'ємом 100 мл розчинили етиловий ефір (5-ціано-4-метилпіримідин-2-іл)-  
30 [3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-карбамінової кислоти (1,4 г, 4,05 ммоль) у  $\text{MeOH}$  (16,0 г). Отриманий розчин охолодили до температури приблизно  $0-5^{\circ}\text{C}$  і при температурі приблизно  $0-5^{\circ}\text{C}$  додали розчин гідроксиду натрію, приготавлений з  $\text{NaOH}$  (0,6 г) і води (1,2 г). Отриманий розчин перемішали при температурі  $0^{\circ}\text{C}$  і потім протягом 3 годин прогрівали до кімнатної температури. Хід реакції контролювали за допомогою ВЕРХ. Отриману суміш сконцентрували  
35 на роторному випарнику при температурі приблизно  $20-25^{\circ}\text{C}$  і отриманий твердий залишок протягом ночі перемішували з водою (20 г) при кімнатній температурі. Потім тверду речовину зібрали фільтруванням, промили водою (20 г) і протягом ночі сушили у вакуумній печі при температурі приблизно  $70-80^{\circ}\text{C}$ , одержавши шукану сполуку.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8,60 і 8,52 (синглети, що зливаються при нагріванні до  $80^{\circ}\text{C}$ ,  
40 1H); 8,25-8,17 (м, 1H); 3,34-3,24 (м, 2H); 2,70 (уш д,  $J = 11,3$  Гц, 2H); 2,41 і 2,38 (синглети, що зливаються при нагріванні до  $80^{\circ}\text{C}$ , 3H); 2,10 (с, 3H); 1,77 (уш т,  $J = 10,9$  Гц, 2H); 1,60-1,46 (м, 4H); 1,20-1,06 (м, 5H)

Елементний аналіз для  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_5 \times 0,08 \text{H}_2\text{O}$ : Розраховано: С, 65,56; Н, 8,49; N, 25,48;  $\text{H}_2\text{O}$ , 0,52. Отримано: С, 65,30; Н, 8,68; N, 25,04;  $\text{H}_2\text{O}$ , 0,33.

45 Приклад 8: N-(т-бутилоксикарбоніл)гуанідин



50 На тригорлу колбу Мортонa об'ємом 1000 мл установили верхньопривідну мішалку, ввід для подачі газоподібного  $\text{N}_2$ , краплинну лійку і термopару. У колбу помістили гідрохлорид гуанідину

(22,76 г, 235,8 ммоль) і потім 3,96 М розчин NaOH, приготовлений з 95,0 мл 5 М розчину NaOH і 25 мл води, всього 120 мл. Отриману суміш перемішали до одержання однорідного розчину й охолодили до температури  $<2^{\circ}\text{C}$ . Потім до суміші при перемішуванні протягом 50 хвилин додавали розчин  $(\text{Вос})_2\text{O}$  (42,53 г, 189,0 ммоль) у 1,4-діоксані (103,2 г), підтримуючи

5

температуру  $<8^{\circ}\text{C}$ . У процесі додавання розчину  $(\text{Вос})_2\text{O}/1,4\text{-діоксан}$  із отримуваної двофазної суміші випала тверда речовина. Отриману суспензію білого кольору перемішали при температурі крижаної бані протягом приблизно 1,25 год.

Після додавання води (200,00 г) суміш упарили й одержали твердий залишок, що складається із сирого продукту, неорганічних солей і невеликої кількості біс-Вос-гуанідину.

Твердий залишок суспендували в 2-Ме-THF (344,00 г) і отриману суспензію при перемішуванні кип'ятили зі зворотним холодильником протягом приблизно 1 год. Потім суспензію охолодили до температури приблизно  $55\text{--}60^{\circ}\text{C}$  і профільтрували в теплом стані для відділення неорганічних солей. Після розпарювання 2-МеTHF одержали твердий залишок. Отриманий залишок ресуспендували в MTBE (37,00 г) і отриману суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом приблизно 1 год. Потім суспензію профільтрували і твердий залишок промили MTBE (18,5 г). Описану обробку MTBE повторили ще раз і отриманий продукт висушили на повітрі протягом декількох годин при кімнатній температурі. Продукт - N-(t-бутилоксикарбоніл)-гуанідин - виділили у вигляді твердої речовини.

10

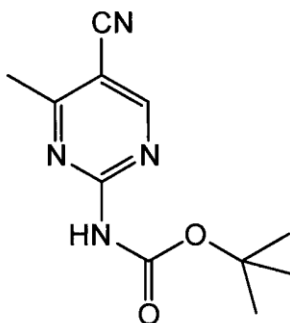
15

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  6,74 (уш с, 4H); 1,34 (с, 9H);

МС: (XI)  $m/z$  160 ( $\text{M}^+ + 1$ ), 319 ( $2\text{M}^+ + 1$ )

20

Приклад 9: Трет-бутиловий ефір (5-ціано-4-метилпіримідин-2-іл)-карбамінової кислоти



На тригорлу колбу об'ємом 250 мл установили верхньопривідну мішалку, термopару, зворотний холодильник і нагрівальну сорочку. У колбу помістили (Е)-2-ацетил-3-диметиламіноакрилонітрил (8,93 г, 63,34 ммоль), N-трет-бутилоксикарбоніл-гуанідин (10 г, 61,56 ммоль) і 2-метилтетрагідрофуран (98,76 г). Отриману суспензію при перемішуванні кип'ятили зі зворотним холодильником, при цьому тверді речовини розчинилися. Отриману суміш перемішували протягом приблизно 6 годин, потім сконцентрували на роторному випарнику й одержали тверду речовину, яку розтерли з водою (120,00 г) для повного осадження шуканого продукту. Отриману суспензію перемішували протягом приблизно 30 хвилин при кімнатній температурі, потім профільтрували, вологий залишок твердої речовини двічі промили водою (120,00 г) і протягом ночі висушували у вакуумній печі при температурі  $75\text{--}80^{\circ}\text{C}$  під слабким струмом  $\text{N}_2$ , одержавши шукану сполуку.

25

30

35

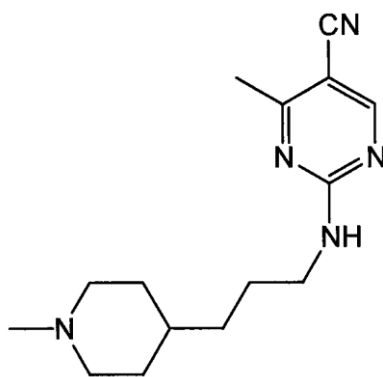
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CH}_3\text{CN-d}_3$ ):  $\delta$  8,71 (с, 1H); 8,49 (уш с 1H); 2,57 (с, 3H); 1,50 (с, 9H)

МС: (XI):  $m/z$  257 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ )

Елементний аналіз для  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ : Розраховано: С, 56,40; Н, 6,02; N, 23,92. Отримано: С, 56,46; Н, 5,96; N, 23,93

40

Приклад 10: 4-метил-2-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіламіно]-піримідин-5-карбонітрил



СТАДІЯ А: Трет-бутиловий ефір (5-ціано-4-метилпіримідин-2-іл)-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-карбамінової кислоти

5 У конічну колбу об'ємом 200 мл помістили 3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропан-1-ол (12,75 г, 80,11 ммоль) і додали 2-метилтетрагідрофуран (146,0 г). Потім додали сульфат магнію і перемішували отриману суспензію протягом 5 хвилин. Тверді частинки відфільтрували і промили 2-метилтетрагідрофураном (14,6 г). За результатами вимірювання вміст води у фільтраті склав  $KF=0,66\%$ .

10 Потім фільтрат перенесли в тригорлу колбу об'ємом 500 мл із установлені верхньопривідної мішалкою, термopарою і краплинною лійкою. У колбу послідовно додали трифенілфосфін (30,2 г, 113,99 ммоль) і потім трет-бутиловий ефір (5-ціано-4-метилпіримідин-2-іл)-карбамінової кислоти (17,0 г, 71,48 ммоль). Отриману суміш перемішували до повного розчинення твердих речовин. Отриманий розчин охолодили до температури приблизно 0-5 °C і  
15 через краплинну лійку при перемішуванні протягом приблизно 50 хвилин додали діізопропілазодикарбоксилат (DIAD) (23,91 г, 112,33 ммоль), підтримуючи температуру розчину, що дорівнює приблизно 0-5 °C. Після цього отриману суміш прогріли до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Хід реакції контролювали за допомогою ВЕРХ. Утворений в реакційній суміші трет-бутиловий ефір, (5-ціано-4-метилпіримідин-2-іл)-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-карбамінової кислоти використовували на наступній стадії без подальшого виділення  
20 і/або очищення.

СТАДІЯ В: 4-метил-2-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіламіно]-піримідин-5-карбонітрил

Отриману на описаній вище СТАДІІ А суспензію, що містить трет-бутиловий ефір (5-ціано-4-метилпіримідин-2-іл)-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-карбамінової кислоти, погасили при  
25 температурі приблизно 20-30 °C розчином HCl, приготавленим з 37% HCl (15,82 г, 158,34 ммоль) і води (34,0 г, 1890 ммоль). Отриману двофазну суміш підігріли до температури приблизно 50-55 °C і перемішували протягом приблизно 1 години. Процес зняття захисних груп контролювали за допомогою ВЕРХ. По закінченні реакції додали воду (70 г), отриману двофазну суміш охолодили до кімнатної температури і дали відстоятися. Потім верхній органічний шар  
30 зібрали й екстрагували нижній водний шар толуолом (69,7 г).

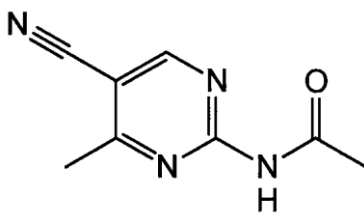
Цільовий продукт (шукана сполука) містився у водному шарі, що обробили в такий спосіб. На тригорлу колбу об'ємом 500 мл установили верхньопривідну мішалку, термopару і краплинну лійку. У колбу помістили воду (170,0 г) і гідроксид натрію (7,0 г). Суміш перемішали до одержання однорідного розчину. Потім додали MeOH (26,92 г) і отриманий розчин охолодили до  
35 температури приблизно 20-25 °C. Через краплинну лійку протягом приблизно 40 хвилин додавали продукт, що містить водний розчин. У процесі додавання з розчину випав твердий осад. По завершенні додавання суспензію перемішували протягом приблизно 30 хвилин і профільтрували. Отриманий вологий твердий залишок промили водою (170,0 г) і висушили протягом ночі у вакуумній печі при температурі 70°C, одержавши шукану сполуку.

40  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,60 і 8,52 (синглети, що зливаються при нагріванні до 80 °C, 1H); 8,25-8,17 (м, 1H); 3,32-3,24 (м, 2H); 2,70 (уш д,  $J = 10,9$  Гц, 2H); 2,41 і 2,38 (синглети, що зливаються при нагріванні до 80 °C, 3H); 2,11 (с, 3H); 1,77 (уш т,  $J = 10,8$  Гц, 2H); 1,58-1,46 (м, 4H); 1,20-1,06 (м, 5H)

МС: (XI):  $m/z$  274 ( $M^+ + 1$ )

45 Елементний аналіз для  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_5$ : Розраховано: С, 65,90; Н, 8,48; N, 25,62. Отримано: С, 66,00; Н, 8,57; N, 25,38.

Приклад 11: N-(4-метил-5-ціано-2-піримідиніл)-ацетамід



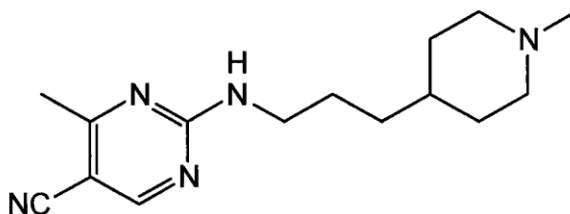
На тригорлу колбу об'ємом 250 мл установили верхньопривідну мішалку, зворотний холодильник і термopару. У колбу помістили 2-аміно-4-метил-5-ціанопіримідин (8,00 г, 59,64 ммоль) і безводний NaOAc (0,035 г, 0,43 ммоль) у суміші HOAc (16,00 г, 266,43 ммоль) і Ac<sub>2</sub>O (16,00 г, 156,72 ммоль). Отриману суспензію при перемішуванні нагріли до температури 115 °С, одержавши суспензію коричневого кольору, що перемішували при температурі 115 °С протягом 2 годин, за які усі вихідні реагенти розчинилися, і утворився однорідний розчин. Отриману суміш витримували при температурі 115 °С протягом 6,5 годин і потім охолодили до кімнатної температури, одержавши суспензію. У суспензію додали толуол (69,70 г) і отриману суміш нагріли до температури приблизно 108-114 °С, щоб атмосферною перегонкою відігнати приблизно 70 мл розчинника (розчин починав випарюватися при температурі 70 °С). Отриманий розчин охолодили, додали в нього свіжу порцію толуолу (69,70 г) і атмосферною перегонкою відігнали приблизно 90 мл розчинника при температурі приблизно 110-115 °С. Отриманий розчин охолодили до 90 °С, і при цій температурі суміш почала затвердівати. У суміш додали толуол (8,7 г) і гептан (61,2 г), і отриману суспензію при перемішуванні поступово охолодили до кімнатної температури. Після годинного перемішування при кімнатній температурі суспензію профільтрували, твердий залишок двічі промили гептаном (порції по 27,2 г) і протягом ночі висушували у вакуумній печі при температурі 70 °С. Шукану сполуку - N-(4-метил-5-ціано-2-піримідиніл)-ацетамід - виділили у вигляді твердої речовини.

Т.пл: 195,0-196,0 °С

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,03 (уш с, 1H); 8,99 (с, 1H); 2,58 (с, 3H); 2,23 (с, 3H); МС: (ХІ)

m/z 177 (M<sup>+</sup> + 1), 375 (2M<sup>+</sup> + Na)

Приклад 12: 4-метил-2-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіламіно]-піримідин-5-карбонітрил



У тригорлу колбу об'ємом 100 мл з магнітним якірцем, термopарою і краплинною лійкою помістили N-(5-ціано-4-метилпіримідин-2-іл)-ацетамід (1,00 г, 5,39 ммоль) і додали EtOAc (9,02 г). Отриману суміш перемішали до розчинення і додали 3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропан-1-ол (1,70 г, 10,81 ммоль) і потім Ph<sub>3</sub>P (2,85 г, 10,76 ммоль). Отриманий розчин охолодили до температури 0-5 °С і через краплинну лійку додали діізопропілазодикарбоксилат (DIAD) (2,30 г, 10,81 ммоль), підтримуючи температуру розчину нижче 10 °С. Після цього отриману суміш прогріли до кімнатної температури і перемішували протягом ночі при температурі 20-25 °С.

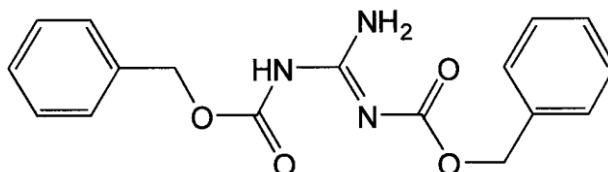
Отриману суміш при температурі 20-25°C обробили розведеним розчином HCl, отриманим розведенням 37% HCl (4,80 г) водою (15,00 г), потім додали EtOAc (9,02 г) і воду (10,00 г). Отриманій суміші дали відстоятися і відділили верхній органічний шар. Кислий водний шар перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год і одержали суміш, що містить продукт гідролізу, N-(5-ціано-4-метилпіримідин-2-іл)-N-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-ацетамід. Потім водний шар одноразово екстрагували EtOAc (9,02 г), додали 2-метил-THF (8,60 г) і довели рН двофазної суміші приблизно до рН=12 додаванням 6Н розчину NaOH (9,69 г). Потім водний шар відділили, а шар 2-Ме-THF розбавили 2-Ме-THF (8,60 г) і висушили MgSO<sub>4</sub> (1,0 г). рН висушеного розчину в 2-МеTHF довели до приблизно рН=1, додаючи по краплях 5-6Н розчин HCl у IPA, при цьому гідрохлоридна сіль шуканої сполуки випала в осад. Осад відфільтрували, розчинили в EtOH (3,95 г) і довели рН розчину приблизно до рН=12 за допомогою 6Н розчину NaOH (4,85 г). Твердий осад, що випав при додаванні лугу,

відфільтрували, промили водою (10,00 г) і висушували під вакуумом протягом 5 год при температурі 60-70°C, одержавши шукану сполуку у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,60 і 8,52 (синглети, 1H); 8,25-8,19 (м, 1H); 3,33-3,24 (м, 2H); 2,70 (уш д, J = 10,3 Гц, 2H); 2,41 і 2,38 (синглети, що зливаються при нагріванні до 80 °С, 3H); 2,11 (с, 3H); 1,77 (уш т, J = 10,7 Гц, 2H); 1,55-1,46 (м, 4H); 1,20-1,03 (м, 5H)

МС: (ХІ): m/z 274 (M<sup>+</sup>+1)

Приклад 13: N,N'-ди(бензилоксикарбоніл)гуанідин



У реактор об'ємом 100 л зі скляною футеровкою і з установленими механічною мішалкою, охолоджуючою сорочкою, холодильником і лініями для краплинного додавання помістили THF (15,53 кг) і гідроклорид гуанідину (3,10 кг, 32,02 моль). До отриманої суміші додали очищену воду (5,00 кг) і 50% розчин гідроксиду натрію (8,61 кг, 100,75 моль). Отриману суміш охолодили до температури 4-6 °С і протягом 3,5 годин повільно додали бензилхлорформіат (13,02 кг, 72,51 моль), підтримуючи температуру суміші нижче 10 °С. Отриману суміш перемішували протягом 2 годин при температурі 5-10 °С. Потім суміш профільтрували і промили твердий залишок THF (5,58 кг).

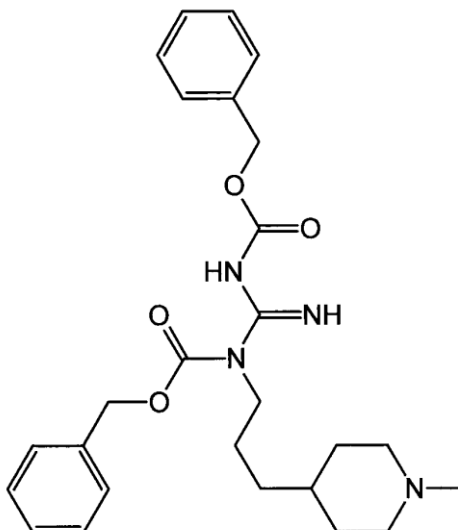
Отриманий вологий твердий залишок перенесли в реактор об'ємом 100 л і додали до нього очищену воду (35,0 кг). Отриману суміш перемішували протягом 30 хвилин і профільтрували для видалення залишків неорганічних солей. Відділений твердий залишок знову промили очищеною водою (10,0 кг). Отриманий вологий твердий залишок знову перенесли в реактор об'ємом 100 л і додали до нього метанол (23,0 кг). Отриману суміш перемішували протягом 30 хвилин і профільтрували. Відділений твердий залишок промили метанолом (7,0 кг) і висушили при тиску 29 мм рт. ст. і температурі 60-65 °С, одержавши шукану сполуку.

МС: (ХІ): m/z 328 (M<sup>+</sup> +1)

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,89 (с, 1H); 8,69 (с, 2H); 7,36 (с, 10H); 5,11 (с, 4H)

Елементний аналіз для C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: Розраховано: С, 62,38; Н, 5,23; N, 12,84; Отримано: С, 62,41; Н, 5,29; N, 12,86

Приклад 14: N-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-N,N'-ди-cbz-гуанідин



У посудину об'ємом 20 л помістили 2-метил-THF (8,00 кг) і 3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропан-1-ол (2,80 кг, 17,62 моль). До отриманого розчину додали молекулярні сита (0,28 кг) і перемішували отриману суміш доти, доки вміст води в тесті Карла-Фішера не впав нижче KF=0,1%. Отриманий розчин профільтрували через Целіт®, перенесли в реактор об'ємом 100 л зі скляною футерівкою і додали до нього 2-метил-THF (17,52 кг). Потім при перемішуванні під



азотною подушкою додали трифенілфосфін (5,38 кг, 20,29 моль) і N,N'-ди-cbz-гуанідин (5,77 кг, 17,62 моль). Стінки реактора обполіскують 2-метил-THF (2,00 кг). Отриману суспензію охолодили до температури в діапазоні від приблизно -10 до приблизно 0 °C і додали розчин діізопропілазодикарбоксилату (4,41 кг, 20,26 моль) у 2-метил-THF (8,00 кг), підтримуючи

температуру суміші нижче 5 °C. Отриманий розчин потім повільно прогріли до температури приблизно 15-20 °C протягом 30 хвилин.

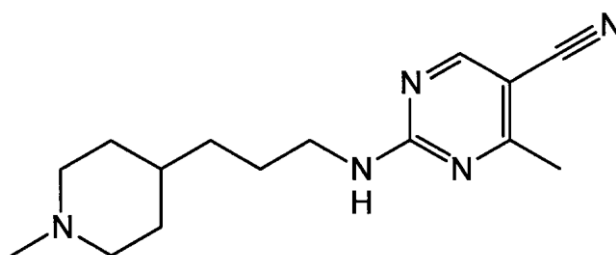
По закінченні реакції при температурі приблизно 15-20 °C додали окремо приготовлений розчин 36,5% соляної кислоти (2,61 кг, 26,12 моль) в очищеній воді (25,70 кг). Потім додали толуол (15,80 кг), отриману суміш перемішували протягом 15 хвилин і дали відстоятися протягом 20 хвилин. Водний шар відділили й обробили далі, а органічний шар 2-метил-THF/толуол утилізували. Отриману суміш тричі послідовно екстрагували толуолом (35,0 кг), після кожної екстракції утилізуючи органічний шар.

Потім до екстрагованої водної фази, що містить продукт, в реакторі об'ємом 100 л додали етанол (абсолютний, 4,42 кг) і очищену воду (48,00 кг). До отриманого розчину при перемішуванні повільно додали 6N розчин гідроксиду натрію (5,54 кг, 29,10 моль), підтримуючи температуру суміші в діапазоні приблизно 15-20 °C. Отриману суспензію перемішували протягом 1 години, профільтрували і промили очищеною водою (29,00 кг). Вологий твердий залишок висушили у вакуумній печі при температурі приблизно 40-45 °C, одержавши шукану сполуку.

Приклад 15: N-[3-(N-метил-4-піперидиніл)-1-пропіл]гуанідин

У виготовлений зі сплаву Hastelloy реактор високого тиску об'ємом 13 галонів (50 л) із установленими механічною мішалкою, сорочкою нагрівання/охолодження і лініями для краплинного додавання помістили розчин N-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-N,N'-ди-cbz-гуанідину (7,28 кг, 14,97 моль) у 95/5 EtOH/IPA (27,00 кг). До отриманого розчину під азотною подушкою додали 10% Pd/C (вологість 50%, 0,50 кг). Реактор герметизували і послідовно відкачали, напустили азот і знову відкачали для видалення всіх залишків повітря із системи. Реакційну суміш перемішували зі швидкістю 1000 об/хв під тиском 2068,4-2413,2 кПа (300-350 psi) газоподібного водню, підтримуючи температуру суміші нижче 35 °C за допомогою води, що пропускається через сорочку охолодження. Приблизно через 1,5 години тепловиділення припинилося, після цього реакційну суміш витримали ще годину при перемішуванні під тиском 2068,4-2413,2 кПа (300-350 psi) газоподібного водню. Отриману суміш профільтрували через шар Целіту® і одержали розчин, що містить шукану сполуку. Отриманий розчин зберігали при температурі 5 °C і використовували на наступній стадії без подальшого виділення або очищення продукту.

Приклад 16: 4-метил-2-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіламіно]-піримідин-5-карбонітрил



У реактор об'ємом 100 л зі скляною футеровкою при перемішуванні додали розчин (Е)-2-[(диметиламіно)метиле́н]-3-оксобутаннітрилу в етанолі/2-пропанолі (4,48 кг, 32,43 моль у 8,81 кг суміші етанол/2-пропанол) при температурі 20-25 °C до розчину N-[3-(N-метил-4-піперидиніл)-1-пропіл]гуанідину в етанолі/2-пропанолі (5,41 кг, 27,28 моль у 28,35 кг суміші етанол/2-пропанол). Отриману суміш протягом 1,5 години кип'ятили зі зворотним холодильником і потім додали ще одну порцію (Е)-2-[(диметиламіно)метиле́н]-3-оксобутаннітрилу в етанолі/2-пропанолі (2,02 кг, 14,57 моль у 3,96 кг суміші етанол/2-пропанол). Отриману суміш перемішали, охолодили до температури 70-75 °C і додали карбонат калію (7,50 кг, 54,26 моль). Отриману суміш кип'ятили зі зворотним холодильником до закінчення реакції за результатами контролю за допомогою ВЕРХ. По закінченні реакції атмосферною перегонкою відігнали приблизно 35-40 л розчинника. Потім нагрівання відключили, до отриманої суспензії додали очищену воду (80,00 кг), охолодили суміш до температури 20-25 °C і перемішували її протягом 1 год. Потім отриману суспензію охолодили ще раз до температури 0-5 °C і витримали протягом 30 хвилин. Тверду

речовину, що випала, відфільтрували, промили очищеною водою (40,00 кг) і висушили у вакуумі при температурі 75-80 °С, одержавши шукану сполуку.

Отриману шукану сполуку у вигляді твердої речовини (6,08 кг, 21,4 моль) при температурі 70-75 °С розчинили в 2-пропанолі (30,00 кг) у реакторі об'ємом 100 л зі скляною футерівкою.

Отриманий розчин протягом 30 хвилин охолоджували до температури 48-52 °С і до густої кашки, що утворилася, додали гептан (43,00 кг). Отриману суспензію перемішували при температурі 30-35 °С протягом 10-15 хвилин, потім охолодили до температури 0-5 °С і витримали 30 хвилин. Тверду речовину, що випала, відфільтрували, промили гептаном (12,00 кг) і висушили у вакуумі при температурі 75-80 °С, одержавши шукану сполуку.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,60 і 8,52 (синглети, що зливаються при нагріванні до 80 °С, 1H); 8,25-8,17 (м, 1H); 3,33-3,24 (м, 2H); 2,70 (уш д, J = 10,0 Гц, 2H); 2,41 і 2,38 (синглети, що зливаються при нагріванні до 80 °С, 3H); 2,11 (с, 3H); 1,77 (уш т, J = 10,7 Гц, 2H); 1,55-1,45 (м, 4H); 1,20-1,06 (м, 5H)

МС: (ХІ): m/z 274 (M<sup>+</sup> + 1)

Елементний аналіз для C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>: Розраховано: С, 65,90; Н, 8,48; N, 25,62. Отримано: С, 66,00; Н, 8,80; N, 25,50

В експериментальних процедурах, описаних у Прикладах 17-31, хід реакції звичайно контролювали поєднанням ВЕРХ і мас-спектроскопії. ВЕРХ виконували в наступних умовах:

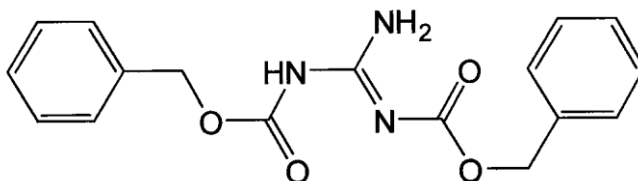
Колонка: Agilent ZORBAX® Eclipse XDB-C8, 5 мкм, 4,6×150 мм

Швидкість потоку: 1 мл/хв

Рухомі фази: ацетонітрил з добавкою 0,05% трифтороцтової кислоти і вода з добавкою 0,05% трифтороцтової кислоти

Градiєнт: лінійний ріст від 1% ацетонітрил/99% вода до 99% ацетонітрил/1% вода протягом 8 хвилин, потім витримка при 99% ацетонітрил/1% вода протягом 2 хвилин.

Приклад 17: N,N'-ди(бензилоксикарбоніл)гуанідин



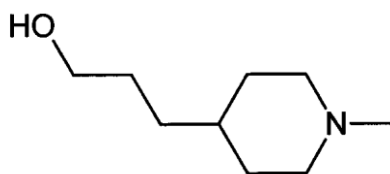
У реактор об'ємом 5 л із сорочкою і установленими верхньопривідною механічною мішалкою, термопарним датчиком температури і лінією динамічної подачі азоту помістили гідрохлорид гуанідину (119,7 г, 1,25 моль), NaOH (250 г, 6,26 моль) і деіонізовану воду (1,3 л). Отриману суміш перемішували до одержання однорідної суміші. Потім додали хлористий метилен (2,5 л) і за допомогою зовнішнього холодильника охолодили отриману двофазну суміш до температури 0 °С. Потім до отриманої суміші протягом 3 годин додавали бензилхлорформіат (641,6 г, 3,76 моль), використовуючи автоматизований дозатор J-Кет. Зовнішній холодильник відрегулювали таким чином, щоб у процесі додавання підтримувати внутрішню температуру 0 °С. Отриману неоднорідну суміш при перемішуванні витримали протягом 20 годин при температурі 0 °С. Потім отриману суміш прогріли до кімнатної температури і профільтрували, зберігши залишок з фільтра. Шари фільтрату розділили, і водну фазу екстрагували хлористим метиленом (2×1,0 л). Отримані органічні фази об'єднали, промили водою (2,0 л), висушили над MgSO<sub>4</sub> і профільтрували. Розчинник відігнали при зниженому тиску й одержали кашку. Тверді речовини відділили фільтруванням. Фільтрат ще раз сконцентрували й одержали другу порцію твердої речовини. Дві отримані порції твердої речовини об'єднали з осадом, що залишився на фільтрі після першого фільтрування реакційної суміші, і висушили протягом 18 годин у вакуумній печі при температурі 50 °С, одержавши залишок.

Отриманий залишок перенесли в реактор об'ємом 5 л із сорочкою і установленими верхньопривідною механічною мішалкою, термопарним датчиком температури, зворотним холодильником і лінією динамічної подачі азоту. Додали метанол (2,0 л) і отриману неоднорідну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником (~65 °С) протягом години, охолодили до кімнатної температури і фільтруванням відділили тверду речовину. Осад з фільтра висушували протягом 24 годин у вакуумній печі при температурі 60 °С, одержавши шукану сполуку у вигляді кристалічної твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, 10,88 (уш с, 1H); 8,67 (уш с, 2H); 7,40-7,25 (м, 10H); 5,10 (с, 4H)

МС (EPB): розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 327,12; отримано m/z: 328,1 [M+H]<sup>+</sup>

## Приклад 18: 3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропан-1-ол



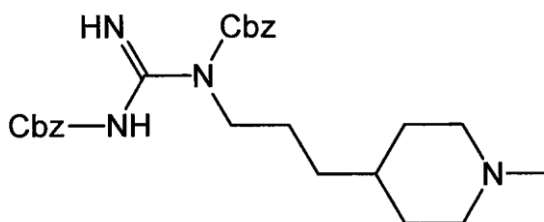
У реактор виробництва компанії Parr об'ємом 2,25 л з нагрівальною сорочкою і датчиком внутрішньої температури помістили 4-піридинпропанол (72,87 г, 530 ммоль), оцтову кислоту (450 мл) і 10% Pd/C (10,73 г). Реактор закріпили на шейкері виробництва компанії Parr, подали в нього тиск газоподібного  $H_2$ , водню, що дорівнює 413,7 кПа (60 psi), і витримували суміш у цих умовах при температурі 50 °C протягом приблизно 7 годин. Після істотного падіння витрати водню реакційну суміш витримали на шейкері під тиском газоподібного водню 413,7 кПа (60 psi) протягом додаткових 17 годин. Потім реактор охолодили до кімнатної температури і зняли із шейкера. Додали 37% розчин формальдегіду (43,8 мл розчину, 0,583 ммоль), реактор з отриманою сумішшю знову установили на шейкер і витримали під тиском газоподібного водню 413,7 кПа (60 psi) при кімнатній температурі протягом приблизно 1 години. Отриману суміш відфільтрували для видалення каталізатора і сконцентрували. Отриманий концентрат розчинили у воді (300 мл) і довели pH розчину до pH>12 за допомогою 50% розчину NaOH. Отриману водну фазу потім екстрагували етилацетатом (3×350 мл). Об'єднані органічні фази промили сольовим розчином, висушили над сульфатом магнію, профільтрували і сконцентрували, одержавши масло.

Отримане масло розчинили в метанолі (450 мл) і додали в розчин  $K_2CO_3$  (30 г, 217 ммоль). Отриману суміш протягом 3 годин перемішували в атмосфері азоту. Потім суміш відфільтрували, сконцентрували і розділили між водою (350 мл) і етилацетатом (350 мл). Водну фазу ще двічі екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні фази промили сольовим розчином, висушили над сульфатом магнію, профільтрували і сконцентрували, одержавши шукану сполуку у вигляді масла.

$^1H$ -ЯМР: (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ , 3,63 (т, J = 6,6 Гц, 2H); 2,85-2,82 (м, 2H); 2,25 (с, 3H); 1,89 (т, J = 11,2 Гц, 2H); 1,69-1,67 (м, 2H); 1,61-1,54 (м, 2H); 1,32-1,22 (м, 5H)

МС (ЕРВ): розраховано для  $C_9H_{19}NO$ : 157,15; отримано m/z: 158,1 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 19: N-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-N,N'-ди-cbz-гуанідин



У реактор об'ємом 20 л із сорочкою і установленими верхньопривідної механічною мішалкою, термопарним датчиком температури і лінією динамічної подачі азоту помістили безводний THF (14,25 л). Ввімкнули перемішування зі швидкістю 80 об/хв і однією порцією додали смолу PL-TPP (1,0 кг, 1,48 моль) виробництва компанії Polymer Labs (Varian), потім однією порцією додали N,N'-ди-cbz-гуанідин (323,3 г, 0,987 моль). До отриманої суміші через трубочку додали розчин 3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропан-1-олу (155,3 г, 0,987 моль) у THF (500 мл). Трубочку, стінки реактора і стовбур мішалки промили THF (2,0 л) і змивши додали в реактор. Швидкість перемішування збільшили до 140 об/хв і охолодили суміш до температури 10 °C. Потім до отриманої суміші протягом 1,5 годин повільно додавали DIAD (299,4 г, 1,48 моль), використовуючи автоматизований дозатор J-Kem і відрегулювавши охолодження таким чином, щоб у процесі додавання підтримувати внутрішню температуру нижчу 12 °C. По закінченні додавання отриману суміш повільно прогрівали до температури 28 °C протягом 1,5 годин. Потім суміш злили з реактора і промили його толуолом. Змив толуолу об'єднали з реакційною сумішшю. Смолу відділили фільтруванням і осад, що залишився на фільтрі, промили толуолом (2×об'єм осаду на фільтрі). Розчинники відігнали при зниженому тиску й одержали залишок, що розділили між 0,5 М розчином HCl (2,0 л) і етилацетатом (2,0 л). Шари відділили один від одного, і pH водної фази довели до pH ~10 повільним додаванням твердого

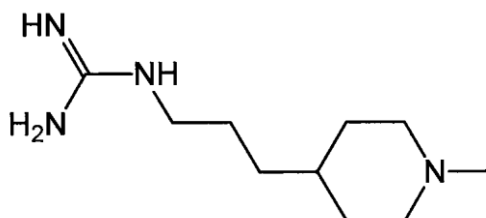
Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Потім основну водну фазу екстрагували етилацетатом (2×1,0 л). Органічні фази об'єднали, висушили над MgSO<sub>4</sub>, профільтрували і сконцентрували при зниженому тиску, одержавши густу кашку (залишилося ~0,5 л етилацетату). До отриманої кашки додали гептан (1,5 л) і протягом години перемішували отриману суміш при кімнатній температурі. Тверді речовини, що випали, зібрали фільтрацією. Осад, що залишився на фільтрі, протягом 12 годин висушували у вакуумній печі при температурі 50 °С, одержавши шукану сполуку у вигляді твердої речовини.

Виявилося, що в органічних фазах, що залишилися після описаного способу виділення, знаходиться значна кількість цільового продукту. Тому дві збережені органічні фази об'єднали і сконцентрували, одержавши залишок. Залишок розділили між 1,0 М розчином HCl (500 мл) і толуолом (500 мл), одержавши неоднорідну суміш. Після годинного перемішування тверді речовини із суміші зібрали фільтрацією. Отриманий фільтрат розділили і водний шар обробили, як описано вище, одержавши другу порцію шуканої сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР: (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ, 9,45 (уш с, 1H); 9,28 (уш с, 1H); 7,41-7,28 (м, 10H); 5,23 (с, 2H); 5,14 (с, 2H); 3,96-3,93 (м, 2H); 2,75-2,72 (м, 2H); 2,21 (с, 3H); 1,79 (т, J = 11,3 Гц, 2H); 1,60-1,54 (м, 4H); 1,18-1,13 (м, 5H)

МС (ЕРВ): розраховано для C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 466,26; отримано m/z: 467,3 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 20: N-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-гуанідин

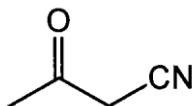


У круглодонну колбу об'ємом 1 л помістили N-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-N,N'-ди-сбз-гуанідин (140,6 г, 0,301 моль) і етанол (500 мл, абсолютний). За допомогою наявної нагрівальної сорочки колбу підігріли до температури 50 °С. Після одержання однорідного розчину жовтого кольору колбу з нагрівача перенесли в крижану баню й охолодили реакційну суміш до температури 10 °С. Отриману холодну суміш перенесли в реактор виробництва компанії Parr об'ємом 2,25 л з датчиком внутрішньої температури й однією порцією додали 10% Pd/C (10 ваг. %). Потім у реактор подали газоподібний водень (60 psi). Реактор витримали під тиском водню протягом 15 хвилин, потім відкачали газ, знову подали водень (60 psi) і перемішували на шейкері протягом ще однієї години. Потім каталізатор відділили фільтруванням (Zar-Cap) і промили етанолом (300 мл, абсолютний). Розчинник відігнали при зниженому тиску й одержали шукану сполуку.

<sup>1</sup>H-ЯМР: (400 МГц, MeOD) δ, 3,14 (т, J = 7,1 Гц, 2H); 2,89-2,82 (м, 2H); 2,25 (с, 3H); 2,03-1,93 (м, 2H); 1,77-1,67 (м, 2H); 1,64-1,55 (м, 2H); 1,34-1,20 (м, 5H)

МС (ЕРВ): розраховано для C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>: 198,18; отримано m/z: 199,1 [M+H]<sup>+</sup>

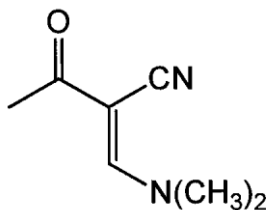
Приклад 21: 3-оксобутиронітрил



(E+Z)-3-аміно-2-бутеннітрил (115 г, 1,41 моль) протягом 2 годин перемішували в 2,0 М розчині HCl (1,15 л) при кімнатній температурі. Отриману суміш екстрагували етилацетатом (2 × 1,15 л), органічні фази об'єднали і розчинник відігнали при зниженому тиску, одержавши шукану сполуку у вигляді масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР: (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ, 3,47 (с, 2H); 2,36 (с, 3H)

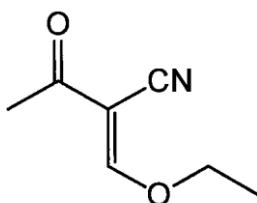
Приклад 22: (E)-2-[(диметиламіно)-метилєн]-3-оксобутаннітрил



Суміш 3-оксобутиронітрилу (113 г, 1,36 моль) і DMF•DMA (215 г, 1,81 моль) витримували при температурі 80 °С протягом 2 годин. Потім розчинник відігнали при зниженому тиску й одержали тверду речовину, яку розділили між етилацетатом (1,5 л) і насиченим розчином бікарбонату натрію (1 л). Шари відділили один від одного і водну фазу екстрагували етилацетатом (1,5 л). Органічні фази об'єднали, розчинник відігнали при зниженому тиску й одержали шукану сполуку у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР: (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ, 7,80 (с, 1H); 3,40 (с, 3H); 3,24 (2, 3H); 2,34 (с, 3H)

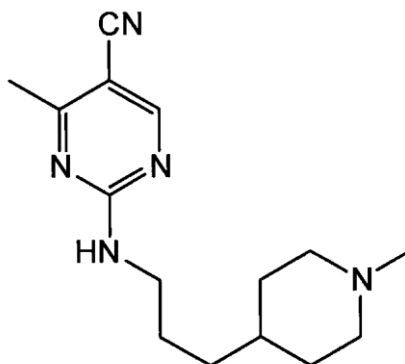
Приклад 23: 2-ацетил-3-етоксіакрилонітрил



Суміш 3-оксобутиронітрилу (4,94 г, 60,9 ммоль), триетилортоформіату (15,0 мл, 90,2 ммоль) і оцтового ангідриду (0,3 мл, 2,7 ммоль) протягом приблизно 1 години витримували при температурі приблизно 95-115 °С, збираючи й утилізуючи дистилат. Після охолодження отриманої суміші до кімнатної температури додали гексани, що призвело до випадання осаду. Отриману суміш профільтрували і твердий залишок промили гексанами, одержавши шукану сполуку у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР: (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ, 8,01 (с, 1H); 4,37 (кв, J = 7,3 Гц, 2H); 2,39 (с, 3H); 1,46 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

Приклад 24: 4-метил-2-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіламіно]-піримідин-5-карбонітрил

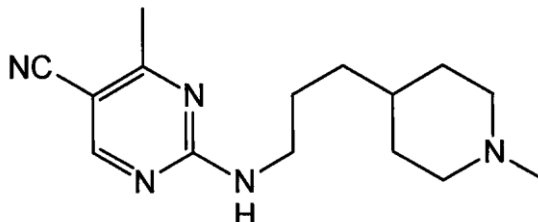


У круглодонну колбу об'ємом 5 л із установленою верхньопривідною механічною мішалкою, входом для подачі газоподібного азоту і термопарним датчиком температури помістили 2-ацетил-3-диметиламіноакрилонітрил (103,65 г, 0,75 моль), безводний карбонат калію (подрібнений, негранульований) (165,85 г, 1,2 моль) і N-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-гуанідин (119,02 г, 0,60 моль) у етанолі (2,125 л). Отриману суміш при перемішуванні кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 24 год. Потім отриману суміш сконцентрували, і отриманий залишок розділили між етилацетатом (1,5 л) і 1 Н розчином NaOH (1,5 л). Шари відділили один від одного і водну фазу екстрагували додатковою кількістю етилацетату (2×1,5 л). Потім об'єднані органічні фази сконцентрували, одержавши шукану сполуку у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР: (400 МГц, MeOD) δ, 8,46 і 8,37 (два синглети, що зливаються при записі спектра в DMSO при 100 °С, 1H); 3,43-3,36 (м, 2H); 2,88-2,81 (м, 2H); 2,48, 2,43 (два синглети, що зливаються при записі спектра в DMSO при 100 °С, 3H); 2,24 (2, 3H); 2,03-1,93 (м, 2H); 1,76-1,67 (м, 2H); 1,66-1,56 (м, 2H); 1,36-1,16 (м, 5H)

5      МС (ЕРВ): розраховано для C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>: 273,20; отримано m/z: 274,1 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 25: 4-метил-2-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіламіно]-піримідин-5-карбонітрил

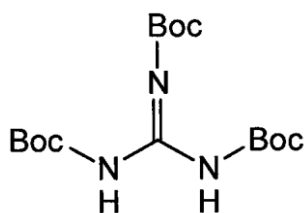


10      Колбу, що містить розчин етоксиду натрію (0,64 мл 21 ваг. % розчину в етанолі, 1,7 ммоль) і N-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-гуанідин•HCl (200 мг, 0,85 ммоль) в етанолі (2,45 мл), протягом 15 хвилин витримували при кімнатній температурі. Потім в отриману суміш додали 2-ацетил-3-етоксіакрилонітрил (148 мг, 1,06 ммоль). Отриману суміш витримали при температурі 80 °С протягом 5 годин, потім охолодили до кімнатної температури і сконцентрували.

15      Отриманий залишок розділили між 1 Н розчином NaOH і дихлорметаном. Шари відділили один від одного і водну фазу екстрагували додатковою кількістю дихлорметану (2×). Об'єднані органічні фази висушили над MgSO<sub>4</sub>, профільтрували і сконцентрували, одержавши шукану сполуку у вигляді твердої речовини.

Приклад 26: N,N',N''-три-Вос-гуанідин

20

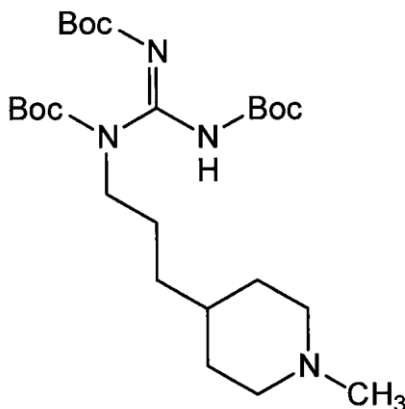


25      У круглодонну тригорлу колбу об'ємом 300 мл додали подрібнений КОН (2,94 г, 0,052 моль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,54 г, 0,052 моль) і DMSO (50 мл). Отриману кашку витримували при кімнатній температурі протягом 5 минут і додали гідрохлорид гуанідину (5,0 г, 0,052 моль). Ще через 5 хвилин додали ди-т-бутилдикарбонат (51,4 г, 0,23 моль) у вигляді розплаву. Отриману суміш витримували при температурі 40 °С протягом 65 год. Потім суміш охолодили до температури 10 °С і вилили у воду при температурі 0 °С (1,0 л). Осад, що утворився, зібрали фільтрацією й очистили розтиранням у гарячому ацетонітрилі (500 мл), одержавши N,N',N''-три-Вос-гуанідин.

30      <sup>1</sup>H-ЯМР: (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ, 1,51 (с, 27H).

МС (ЕРВ): розраховано для C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: 359,21; отримано m/z: 360,2 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 27: N-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-N,N',N''-три-Вос-гуанідин

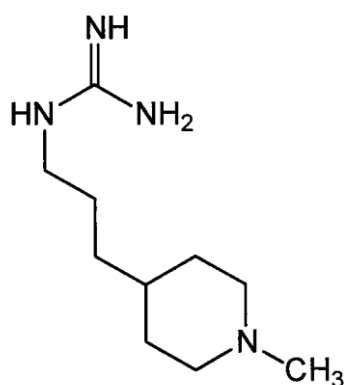


У круглодонну тригорлу колбу об'ємом 100 мл додали 3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропан-1-ол (1,91 г, 0,012 моль), смолу PL-TPP виробництва компанії Polymer Labs (Varian) (9,83 г, 0,014 моль), N,N',N''-три-Вос-гуанідин (4,36 г, 0,012 моль) і THF (безводний, 100 мл). Отриману суміш перемішали, охолодили до температури 2 °С, потім до неї протягом 10 хвилин по краплях додали DEAD (2,53 г, 0,014 моль). По закінченні додавання вміст колби прогріли до кімнатної температури, витримали 4 години і профільтрували для видалення зв'язаного смолою оксиду. Отриманий на фільтрі осад промили THF (25 мл) і потім гептаном (2×25 мл). Фільтрати об'єднали, екстрагували насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (2×25 мл), висушили на безводним MgSO<sub>4</sub>, профільтрували і сконцентрували. Отриманий залишок розтерли з гарячим етанолом (25 мл), охолодили до кімнатної температури і профільтрували. Отриманий фільтрат сконцентрували й одержали N-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-N,N',N''-три-Вос-гуанідин.

<sup>1</sup>H-ЯМР: (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ, 10,64 (уш с, 1H); 3,75 (т, J = 7,1 Гц, 2H); 2,83-2,80 (м, 2H); 2,24 (с, 3H); 1,87 (т, J = 10,1 Гц, 2H); 1,72-1,63 (м, 4H); 1,54-1,46 (м, 27H); 1,30-1,18 (м, 5H).

МС (ЕРВ): розраховано для C<sub>25</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>: 498,34; отримано m/z: 499,4 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 28: N-[3-(N-метил-4-піперидиніл)-1-пропіл]гуанідин

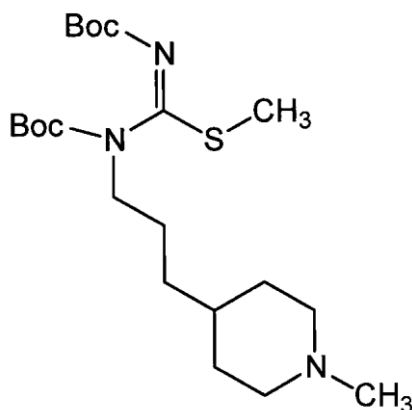


У круглодонну колбу об'ємом 200 мл додали N-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-N,N',N''-три-Вос-гуанідин, отриманий у Прикладі 27 вище (3,20 г, 0,0064 моль) і 1,4-діоксан (безводний, 50 мл). До отриманого розчину протягом 2 хвилин при перемішуванні по краплях додавали 4,0 М розчин HCl у 1,4-діоксані (6,42 мл, 0,026 моль). Отриману суміш витримували при температурі 75 °С протягом 3 год, потім охолодили до температури 0 °С, що призвело до випадання осаду. Основну масу розчинника обережно злили і тверду речовину протягом 12 годин висушили під вакуумом, одержавши N-[3-(N-метил-4-піперидиніл)-1-пропіл]гуанідин у вигляді його відповідної гідрохлоридної солі.

<sup>1</sup>H-ЯМР: (400 МГц, MeOD) δ, 3,14 (т, J = 7,1 Гц, 2H); 2,89-2,82 (м, 2H); 2,25 (с, 3H); 2,03-1,93 (м, 2H); 1,77-1,67 (м, 2H); 1,64-1,55 (м, 2H); 1,34-1,20 (м, 5H)

МС (ЕРІ): розраховано для C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>: 198,18; отримано m/z: 199,1 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 29: N-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-N,N'-ди-Вос-метилізотіосечовина

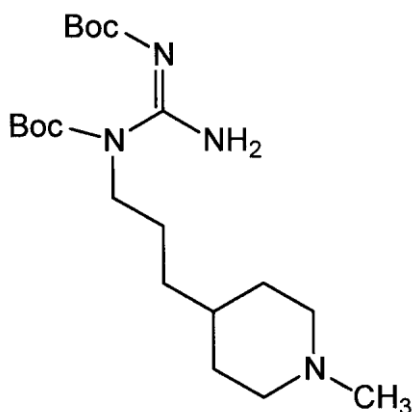


У круглодонну колбу об'ємом 25 мл додали 3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропан-1-ол (0,23 г, 0,0014 моль), 1,3-ди-Вос-2-метилізотіосечовину (0,42 г, 0,0014 моль),  $\text{PPh}_3$  (0,42 г, 0,0016 моль) і THF (безводний, 8,0 мл). Отриманий розчин при перемішуванні охолодили до температури 2,0 °С. До отриманого розчину потім по краплях додали DEAD (0,27 мл, 0,0016 моль). Реакційну суміш витримали протягом 30 хвилин, потім прогріли до кімнатної температури і витримали 14 годин. THF відігнали на роторному випарнику й отриманий залишок розчинили в MTBE (10 мл). Отриманий розчин екстрагували насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (2×10 мл) і розбавили гексанами (20 мл). Через 10 хвилин суспензію, що утворилася, відфільтрували й отриманий фільтрат сконцентрували на роторному випарнику. Отриманий залишок розчинили в гексанах (25 мл) і через 10 хвилин профільтрували отриманий розчин. Фільтрат сконцентрували й одержали N-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-N,N'-ди-Вос-метилізотіосечовину.

$^1\text{H}$ -ЯМР: (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , 3,50-3,43 (м, 2H); 2,87-2,79 (м, 2H); 2,40 (с, 3H); 2,24 (с, 3H); 1,86 (т, J = 10,9 Гц, 2H); 1,72-1,60 (м, 4H); 1,53-1,45 (м, 18H); 1,28-1,20 (м, 5H).

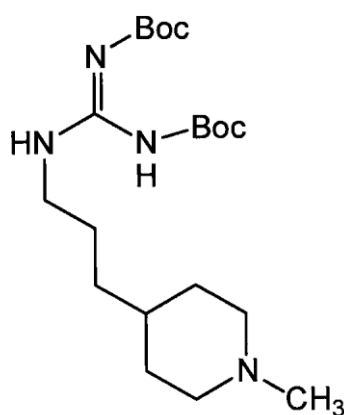
МС (ЕРВ): розраховано для  $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ : 429,27; отримано m/z: 430,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 30: N-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-N,N'-ди-Вос-гуанідин



У круглодонну колбу об'ємом 50 мл додали N-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-N,N'-ди-Вос-метилізотіосечовину, отриману в Прикладі 29 вище (0,57 г, 0,0013 моль) і 2,0 М розчин  $\text{NH}_3$  у метанолі (10 мл). Отриману суміш перемішували протягом 24 год. Потім розчинник відігнали на роторному випарнику й одержали суміш 4:1 N-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-N,N'-ди-Вос-гуанідину і N-[3-(N-метил-4-піперидиніл)-1-пропіл]гуанідину.

Приклад 31: N-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-N,N''-ди-Вос-гуанідин



У круглодонну колбу об'ємом 25 мл додали 3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіламін, 1,3-ди-Вос-2-метилізотіосечовину і метанол (10 мл). Отриману суміш витримували при кімнатній температурі протягом 2,0 годин і потім нагріли до температури кипіння розчинника, відігнавши при цьому приблизно 90% розчинника. Отриманий залишок охолодили до кімнатної температури і розділили між 1 Н розчином  $\text{NaOH}$  (20 мл) і етилацетатом (20 мл). Шари відділили один від одного і водну фазу екстрагували етилацетатом (1×20 мл). Всі органічні фази



об'єднали, висушили над безводним  $MgSO_4$ , профільтрували і сконцентрували, одержавши N-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-N,N'-ди-Вос-гуанідин (0,80 г, 106%).

$^1H$ -ЯМР: (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ , 11,5 (уш с, 1H); 8,32 (уш с, 1H); 3,39 (дт, J = 12,9 Гц, J = 6,6 Гц, 2H); 2,89-2,82 (м, 2H); 2,24 (с, 3H); 1,90 (т, J = 10,9 Гц, 2H); 1,71-1,45 (м, 22H); 1,32-1,20 (м, 5H).

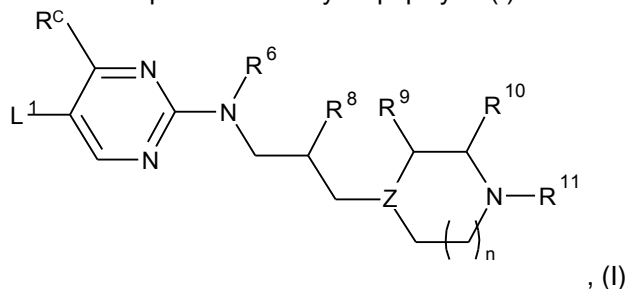
5 МС (ЕРВ): розраховано для  $C_{20}H_{38}N_4O_4$ : 398,29; отримано m/z: 399,2  $[M+H]^+$

Приведений вище технічний опис містить дані про принципи, що лежать в основі даного винаходу, і приклади, що ілюструють його, однак треба розуміти, що практичне застосування винаходу поширюється на всі звичайні варіації, адаптації і (або) модифікації, відповідно до нижчеподаних пунктів формули винаходу і їх еквівалентів.

10

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб отримання сполуки формули (I)



15

де

$L^1$  являє собою CN;

$R^c$  вибирається з групи, яка включає H, метил, етил, пропіл, ізопропіл,  $-CF_3$ , циклопропіл і циклобутил;

$R^6$  являє собою водень;

20

$R^8$  вибирається з групи, яка включає водень і  $C_{1-4}$ алкіл;

Z вибирається з групи, яка включає атом N і фрагмент CH;

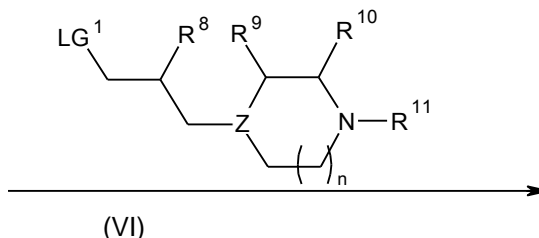
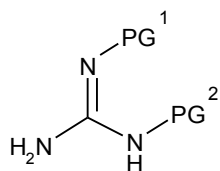
n дорівнює 1 або 2;

$R^9$ ,  $R^{10}$  і  $R^{11}$  кожний незалежно вибирається з групи, яка включає водень і  $C_{1-4}$ алкіл;

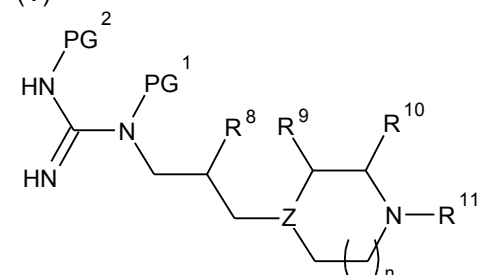
а також її фармацевтично прийнятних солей;

25

в якому здійснюють:



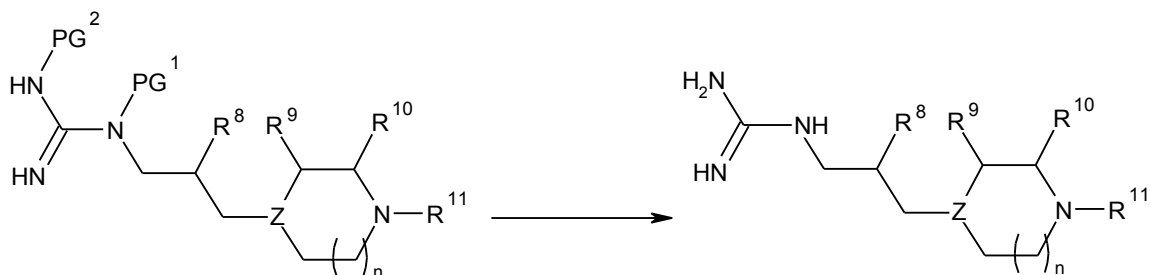
(V)



(VII)

взаємодію сполуки формули (V), де групи  $PG^1$  і  $PG^2$  кожна незалежно являє собою захисну групу для азоту, зі сполукою формули (VI), де група  $LG^1$  являє собою відхідну групу, в першому органічному розчиннику; і, якщо група  $LG^1$  являє собою  $-OH$ , в присутності системи агента сполучення; з утворенням відповідної сполуки формули (VII);

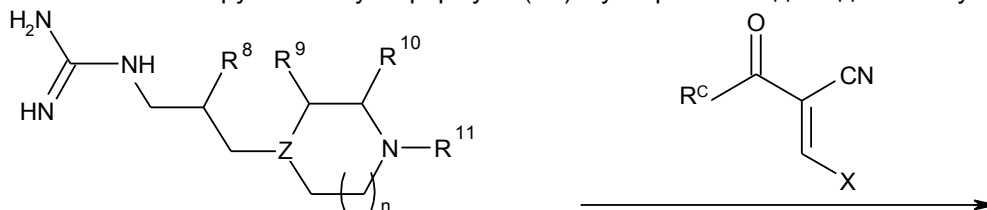
30



(VII)

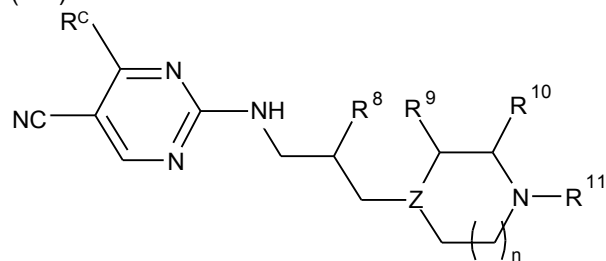
(VIII)

зняття захисних груп зі сполуки формули (VII) з утворенням відповідної сполуки формули (VIII); і



(VIII)

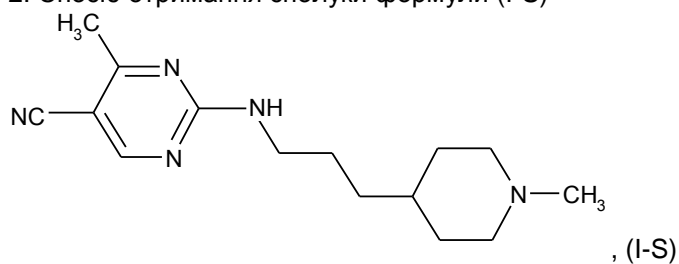
(IX)



(I)

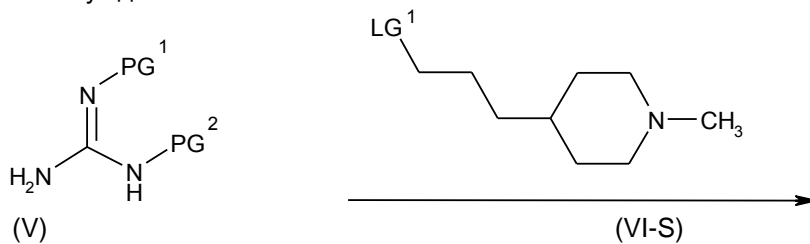
взаємодію отриманої сполуки формули (VIII) зі сполукою формули (IX) у другому органічному розчиннику з отриманням відповідної сполуки формули (I), де X вибирають з групи, яка включає  $-N(R^{20})_2$  і  $-OR^{21}$ ; причому кожна група  $R^{20}$  незалежно вибирається з групи, яка включає  $C_{1-4}$ алкіл; альтернативно дві групи  $R^{20}$  разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють насичену кільцеву структуру, вибрану з групи, яка включає піперидиніл, піролідиніл і морфолініл; і де  $R^{21}$  вибирається з групи, яка включає  $C_{1-4}$ алкіл і бензил.

2. Спосіб отримання сполуки формули (I-S)



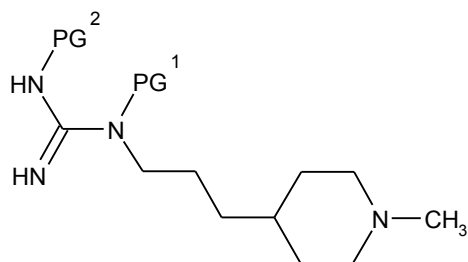
(I-S)

10 в якому здійснюють:



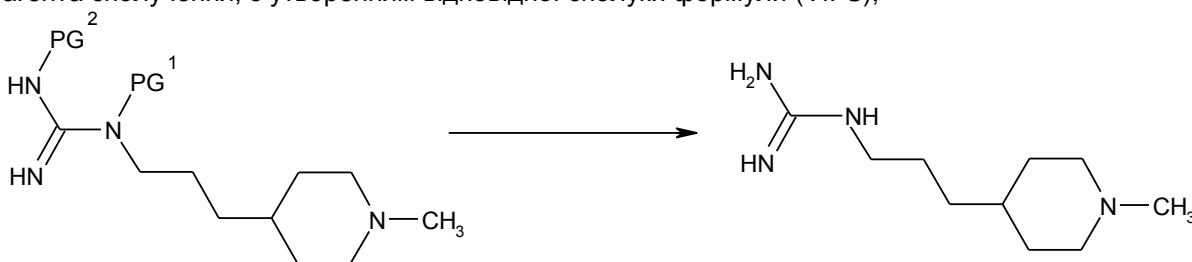
(V)

(VI-S)



(VII-S)

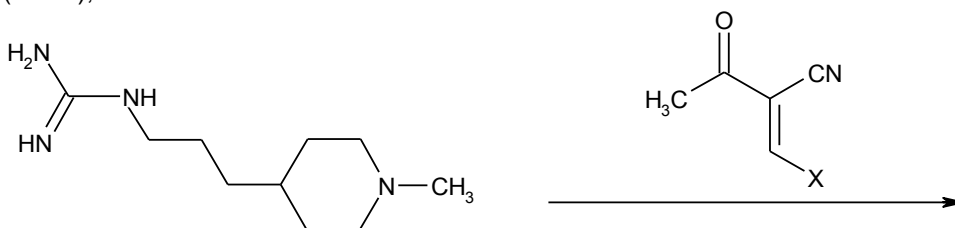
взаємодію сполуки формули (V), де групи  $PG^1$  і  $PG^2$  кожна незалежно являє собою захисну групу для азоту, зі сполукою формули (VI-S), де група  $LG^1$  являє собою відхідну групу, в першому органічному розчиннику; і, якщо група  $LG^1$  являє собою OH, в присутності системи агента сполучення; з утворенням відповідної сполуки формули (VII-S);



(VII-S)

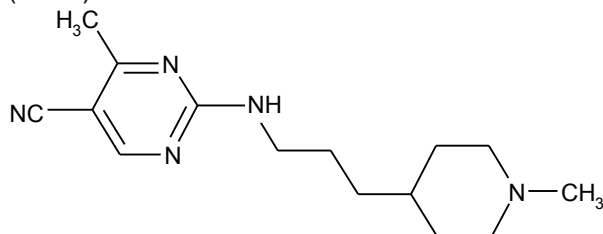
(VIII-S)

- 5 зняття захисних груп із сполуки формули (VII-S) з утворенням відповідної сполуки формули (VIII-S); і



(VIII-S)

(IX-S)



(I-S)

- 10 взаємодію отриманої сполуки формули (VIII-S) зі сполукою формули (IX-S) у другому органічному розчиннику з отриманням відповідної сполуки формули (I-S), де X вибирається з групи, яка включає  $-N(R^{20})_2$  і  $-OR^{21}$ ; причому кожна група  $R^{20}$  незалежно вибирається з групи, яка включає  $C_{1-4}$ алкіл; альтернативно дві групи  $R^{20}$  разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють насичену кільцеву структуру, вибрану з групи, яка включає піперидиніл, піролідиніл і морфолініл; і де  $R^{21}$  вибирається з групи, яка включає  $C_{1-4}$ алкіл і бензил.
3. Спосіб за п. 2, де групи  $PG^1$  і  $PG^2$  кожна являє собою CBz.
4. Спосіб за п. 2, де в сполуці формули (VI-S) група  $LG^1$  являє собою гідроксигрупу.
- 15 5. Спосіб за п. 2, де сполуку формули (VI-S) використовують в кількості приблизно 1,0 молярного еквівалента.
6. Спосіб за п. 2, де система агента сполучення являє собою DIAD і  $PPh_3$ ; і де систему агента сполучення використовують в кількості приблизно 1,2 молярного еквівалента.
7. Спосіб за п. 2, де перший органічний розчинник являє собою 2-метил-THF.
- 20 8. Спосіб за п. 2, де сполуку формули (V-S) вводять у взаємодію зі сполукою формули (VI-S) при температурі приблизно 5 °C.

9. Спосіб за п. 2, де захисні групи зі сполуки формули (VII-S) знімають шляхом обробки сполуки формули (VII-S) газоподібним воднем в присутності Pd/C-каталізатора.

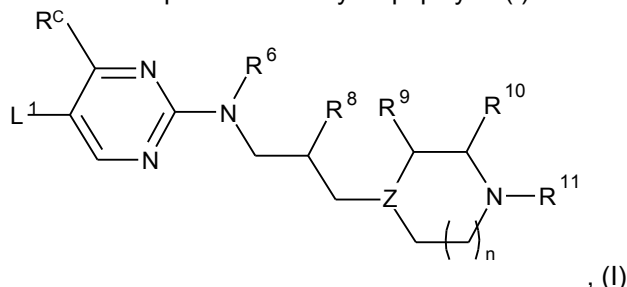
10. Спосіб за п. 2, де в сполуці формули (IX-S) X являє собою групу  $-N(CH_3)_2$ .

11. Спосіб за п. 2, де сполуку формули (IX-S) використовують в кількості приблизно 1,5 молярного еквівалента.

12. Спосіб за п. 2, де другий органічний розчинник являє собою етанол.

13. Спосіб за п. 2, де сполуку формули (VIII-S) піддають взаємодії зі сполукою формули (IX-S) при температурі, що приблизно дорівнює температурі кипіння використовуваного розчинника.

14. Спосіб отримання сполуки формули (I)



де

$L^1$  являє собою CN;

$R^C$  вибирають з групи, яка включає H, метил, етил, пропіл, ізопропіл,  $-CF_3$ , циклопропіл і циклобутил;

$R^6$  являє собою водень;

$R^8$  вибирають з групи, яка включає водень і  $C_{1-4}$ алкіл;

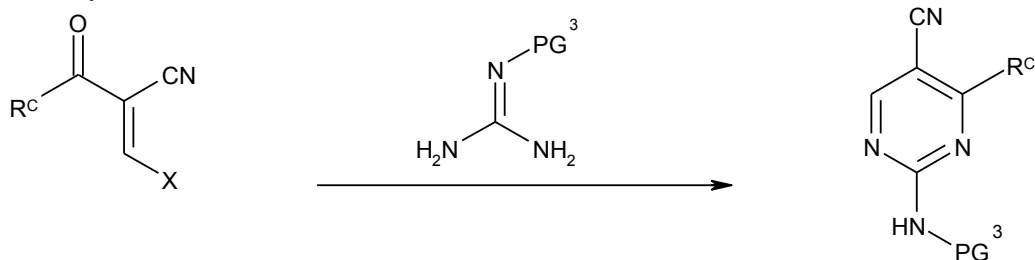
Z вибирають з групи, яка включає атом N і фрагмент CH;

n дорівнює 1 або 2;

$R^9$ ,  $R^{10}$  і  $R^{11}$  кожний незалежно вибирають з групи, яка включає водень і  $C_{1-4}$ алкіл;

а також її фармацевтично прийнятних солей;

в якому здійснюють:

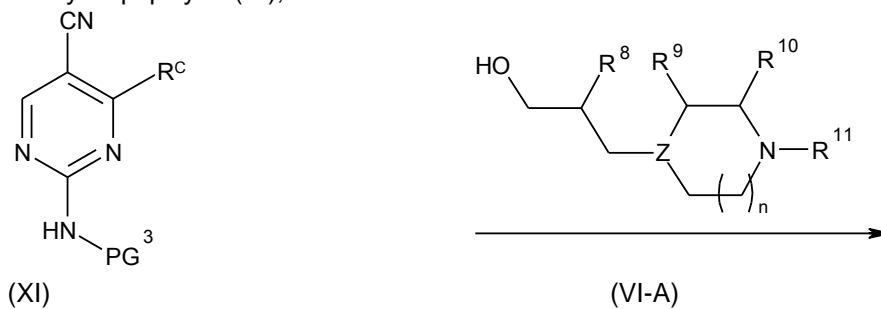


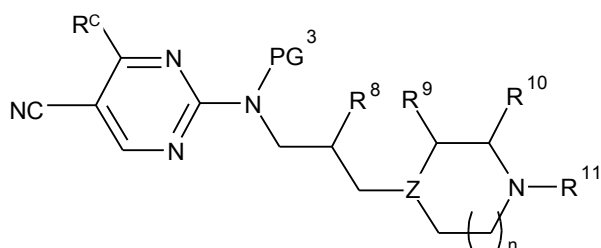
(IX)

(X)

(XI)

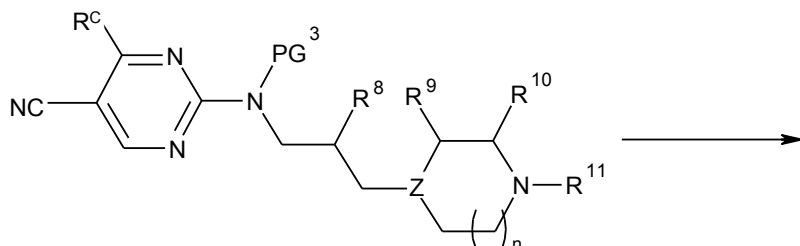
взаємодію сполуки формули (IX), де X вибирається з групи, яка включає  $-N(R^{20})_2$  і  $-OR^{21}$ ; причому кожна група  $R^{20}$  незалежно вибирається з групи, яка включає  $C_{1-4}$ алкіл; альтернативно дві групи  $R^{20}$  разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють насичену кільцеву структуру, вибрану з групи, яка включає піперидиніл, піролідиніл і морфолініл; і де  $R^{21}$  вибирають з групи, яка включає  $C_{1-4}$ алкіл і бензил; зі сполукою формули (X), де група  $PG^3$  являє собою захисну групу для азоту, в першому органічному розчиннику з утворенням відповідної сполуки формули (XI);





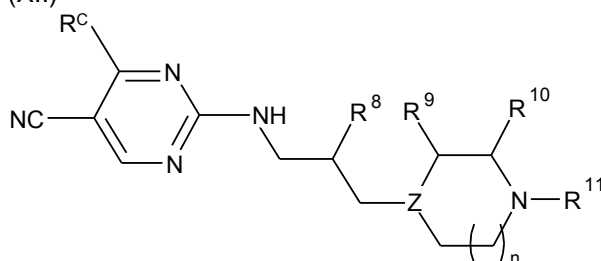
(XII)

взаємодію отриманої сполуки формули (XI) зі сполукою формули (VI-A) в присутності системи агента сполучення у другому органічному розчиннику з утворенням відповідної сполуки формули (XII); і



5

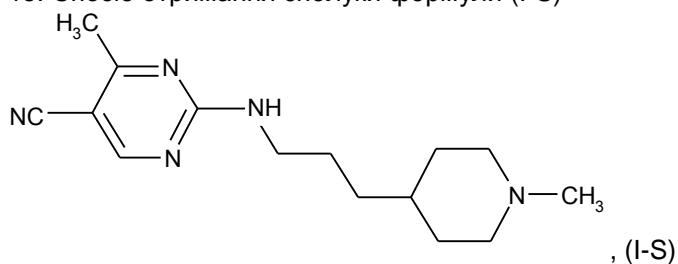
(XII)



(I)

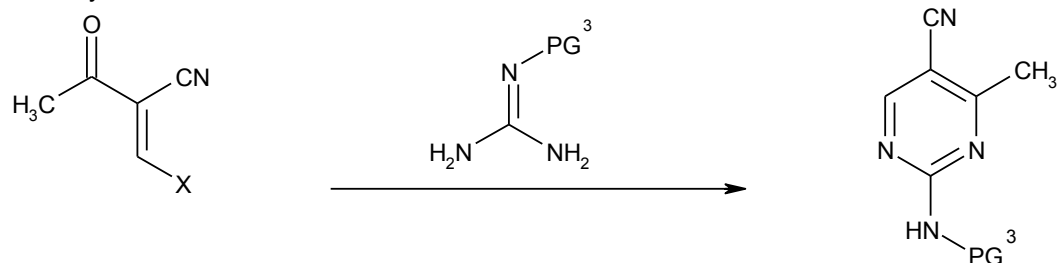
зняття захисних груп зі сполуки формули (XII) з отриманням відповідної сполуки формули (I).

15. Спосіб отримання сполуки формули (I-S)



10

в якому здійснюють:



(IX-S)

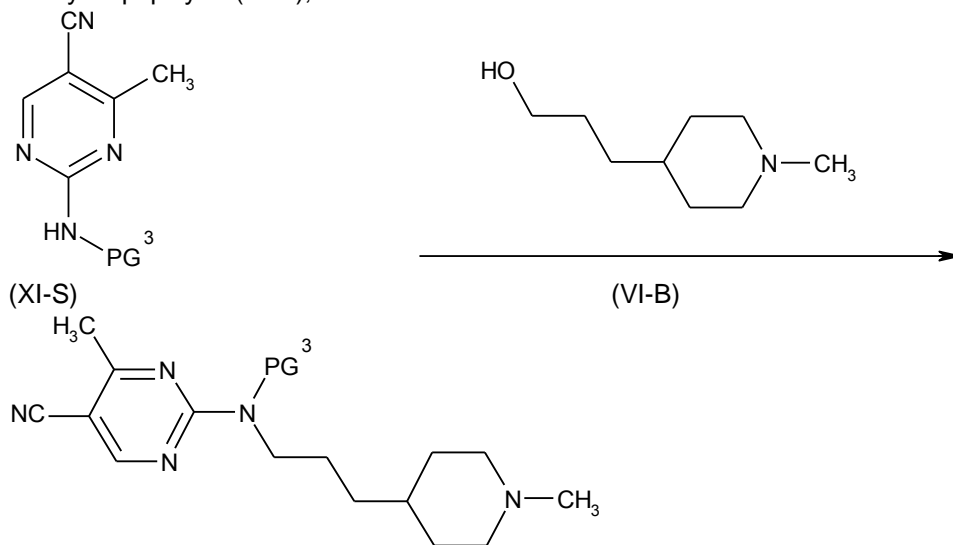
(X)

(XI-S)

взаємодію сполуки формули (IX-S), де X вибирається з групи, яка включає  $-N(R^{20})_2$  і  $-OR^{21}$ ; причому кожен групу  $R^{20}$  незалежно вибирають з групи, яка включає  $C_{1-4}$ алкіл; альтернативно дві групи  $R^{20}$  разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють насичену кільцеву структуру, вибрану з групи, яка включає піперидиніл, піролідиніл і морфолініл; і де  $R^{21}$  вибирають з групи, яка включає  $C_{1-4}$ алкіл і бензил; зі сполукою формули (X), де група  $PG^3$  являє

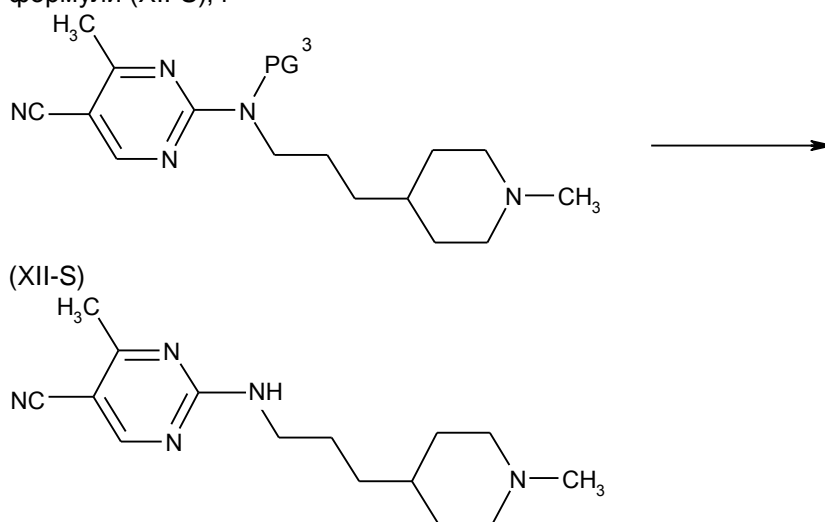
15

собою захисну групу для азоту, в першому органічному розчиннику з утворенням відповідної сполуки формули (XI-S);



(XII-S)

5 взаємодію отриманої сполуки формули (XI-S) із сполукою формули (VI-B) в присутності системи агента сполучення у другому органічному розчиннику з утворенням відповідної сполуки формули (XII-S); і



10 зняття захисних груп зі сполуки формули (XII-S) з отриманням відповідної сполуки формули (I-S).

16. Спосіб за п. 15, де групу  $PG^3$  вибирають з групи, яка включає  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)OCH_2CH_3$ ,  $-C(O)O$ -т-бутил,  $-CHO$ ,  $-C(O)OCH_3$ ,  $-C(O)O$ - $CH_2$ -феніл,  $-C(O)$ -феніл,  $-C(O)OCH_2CCl_3$ ,  $-C(O)$ -(4-нітрофеніл),  $-C(O)CCl_3$ ,  $-C(O)CF_3$ ,  $-SO_2CH_3$ ,  $-SO_2$ -феніл,  $-SO_2$ -(4-нітрофеніл) і  $-SO_2CF_3$ .

15 17. Спосіб за п. 15, де групу  $PG^3$  вибирають з групи, яка включає  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)OCH_2CH_3$  і  $-C(O)O$ -т-бутил.

18. Спосіб за п. 15, де групу  $PG^3$  вибирають з групи, яка включає  $-C(O)OCH_2CH_3$  і  $-C(O)O$ -т-бутил.

19. Спосіб за п. 15, де в сполуці формули (IX-S) X являє собою групу  $-N(CH_3)_2$ .

20 20. Спосіб за п. 15, де сполуку формули (IX-S) використовують в кількості приблизно 1,5 молярного еквівалента.

21. Спосіб за п. 15, де перший органічний розчинник являє собою 2-метил-THF.

22. Спосіб за п. 15, де сполуку формули (IX-S) піддають взаємодії зі сполукою формули (X) при температурі приблизно 80 °C.

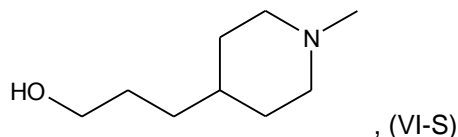
25 23. Спосіб за п. 15, де сполуку формули (VI-B) використовують в кількості приблизно 1,5 молярного еквівалента.

24. Спосіб за п. 15, де як систему агента сполучення використовують DIAD і  $\text{PPh}_3$ ; і де систему агента сполучення використовують в кількості приблизно 1,2 молярного еквівалента.

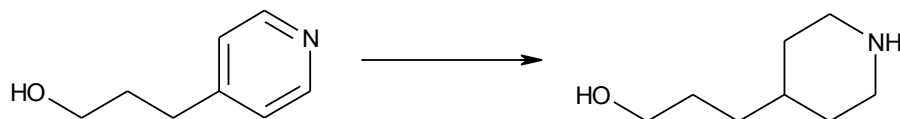
25. Спосіб за п. 15, де другий органічний розчинник являє собою 2-метил-THF.

5 26. Спосіб за п. 15, де сполуку формули (XI-S) піддають взаємодії зі сполукою формули (VI-B) при температурі приблизно  $5^\circ\text{C}$ .

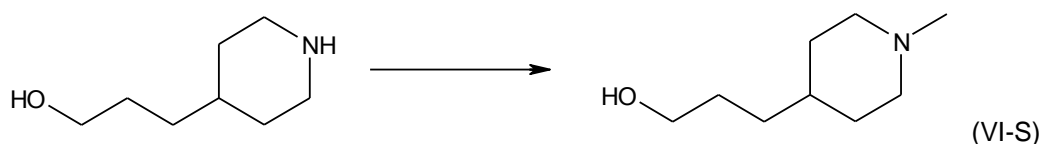
27. Спосіб отримання сполуки формули (VI-S)



в якому здійснюють:

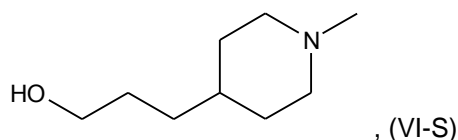


10 взаємодію 4-піридинпропанолу з газоподібним воднем в присутності Pd/C в 3:1 суміші метанол:оцтова кислота з отриманням 4-піперидинпропанолу; і

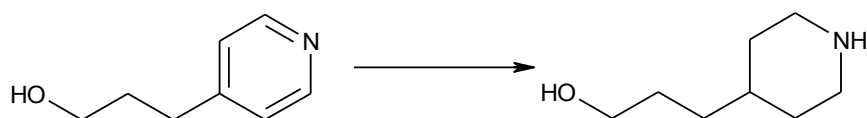


взаємодію 4-піперидинпропанолу з формальдегідом в присутності газоподібного водню в 3:1 суміші метанол:оцтова кислота з отриманням сполуки формули (VI-S).

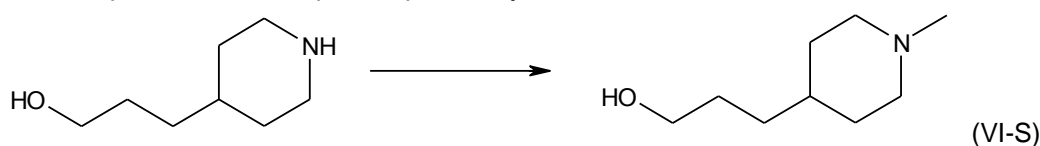
15 28. Спосіб отримання сполуки формули (VI-S)



в якому здійснюють:

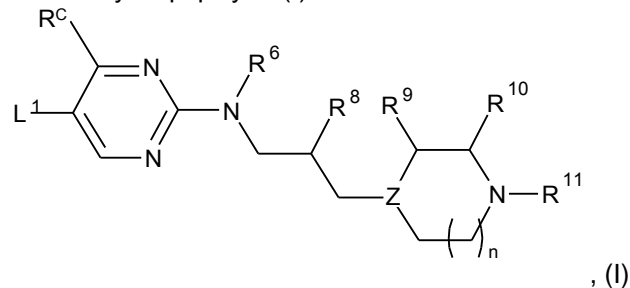


20 взаємодію 4-піридинпропанолу з газоподібним воднем в присутності 5 % Rh/C-каталізатора у воді з отриманням 4-піперидинпропанолу; і



взаємодію 4-піперидинпропанолу з формальдегідом в присутності газоподібного водню у воді з отриманням сполуки формули (VI-S).

29. Сполука формули (I)



де

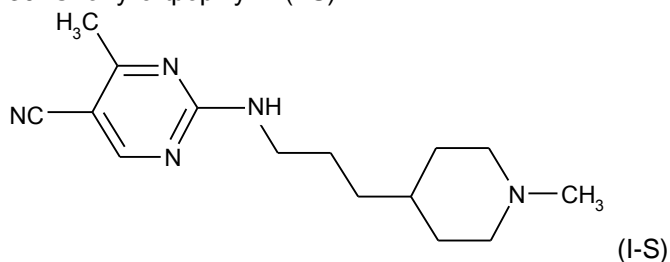
$\text{L}^1$  являє собою CN;

$\text{R}^c$  вибирають з групи, яка включає H, метил, етил, пропіл, ізопропіл,  $-\text{CF}_3$ , циклопропіл і циклобутил;

30  $\text{R}^6$  являє собою водень;

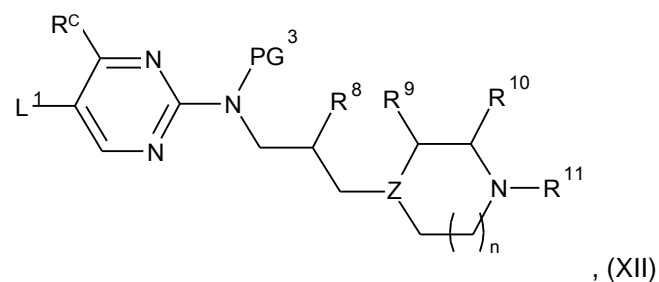
$R^8$  вибирають з групи, яка включає водень і  $C_{1-4}$ алкіл;  
 $Z$  вибирають з групи, яка включає атом N і фрагмент CH;  
 $n$  дорівнює 1 або 2;  
 $R^9$ ,  $R^{10}$  і  $R^{11}$  кожний незалежно вибирають з групи, яка включає водень і  $C_{1-4}$ алкіл;  
 або її фармацевтично прийнятні солі.

30. Сполука формули (I-S)



або її фармацевтично прийнятні солі.

31. Сполука формули (XII)



де  
 $PG^3$  являє собою захисну групу для азоту;

$L^1$  являє собою CN;

$R^C$  вибирають з групи, яка включає H, метил, етил, пропіл, ізопропіл,  $-CF_3$ , циклопропіл і циклобутил;

$R^8$  вибирають з групи, яка включає водень і  $C_{1-4}$ алкіл;

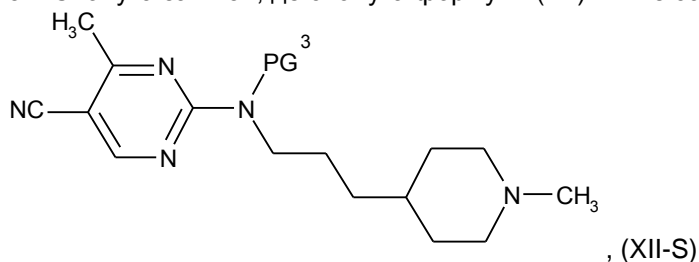
$Z$  вибирають з групи, яка включає атом N і фрагмент CH;

$n$  дорівнює 1 або 2;

$R^9$ ,  $R^{10}$  і  $R^{11}$  кожний незалежно вибирають з групи, яка включає водень і  $C_{1-4}$ алкіл;

або її фармацевтично прийнятні солі.

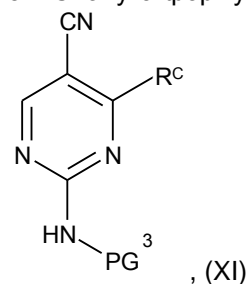
32. Сполука за п. 31, де сполука формули (XII) являє собою сполуку формули (XII-S)



або її фармацевтично прийнятні солі.

33. Сполука за п. 32, де захисна група  $PG^3$  вибирають з групи, яка включає:  $-C(O)OCH_2CH_3$  і  $-C(O)OC(CH_3)_3$ .

34. Сполука формули (XI)



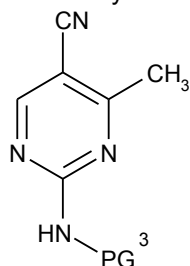
де



$PG^3$  являє собою захисну групу для азоту, яка вибрана з етоксикарбонілу ( $-C(O)OCH_2CH_3$ ), трет-бутоксикарбонілу ( $-C(O)OC(CH_3)_3$ ) і ацетилу ( $-C(O)CH_3$ );

$R^c$  вибирають з групи, яка включає метил, етил, пропіл та ізопропіл; або її фармацевтично прийнятні солі.

- 5 35. Сполука за п. 34, де сполука формули (XI) являє собою сполуку формули (XI-S)

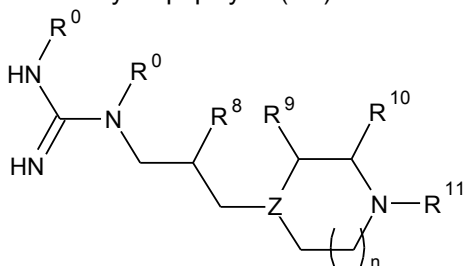


, (XI-S)

де захисна група  $PG^3$  має значення, вказані в п. 34, або її фармацевтично прийнятні солі.

36. Сполука за п. 35, де захисна група  $PG^3$  вибирають з групи, яка включає:  $-C(O)OCH_2CH_3$  і  $-C(O)OC(CH_3)_3$ .

- 10 37. Сполука формули (XX)



, (XX)

де

кожна група  $R^0$  являє собою водень або захисну групу для азоту, що вибрана з трет-бутоксикарбонілу (Boc) і бензилоксикарбонілу (CBz), і де дві групи  $R^0$  однакові;

- 15  $R^8$  являє собою водень;

Z являє собою фрагмент CH;

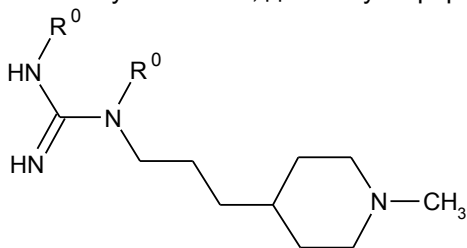
n дорівнює 1;

$R^9$  і  $R^{10}$  кожний являє собою водень;

$R^{11}$  являє собою  $C_{1-4}$  алкіл;

- 20 або її фармацевтично прийнятні солі.

38. Сполука за п. 37, де сполука формули (XX) являє собою сполуку формули (XX-S)



, (XX-S)

або її фармацевтично прийнятні солі.

- 25 39. Сполука за п. 38, де кожну з груп  $R^0$  вибирають з групи, яка включає водень і бензилоксикарбоніл (CBz); причому дві групи  $R^0$  є однаковими.