



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **74791** (13) **C2**

(51) МПК (2006)

C07D 417/10 (2006.01)**C07D 417/14** (2006.01)**C07D 413/10** (2006.01)**A61K 31/53****A61P 11/06** (2006.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) ПОХІДНІ 6-АЗАУРАЦИЛУ, ЩО ПРИГНІЧУЮТЬ ІНТЕРЛЕЙКІН-5, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ ТА СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ**

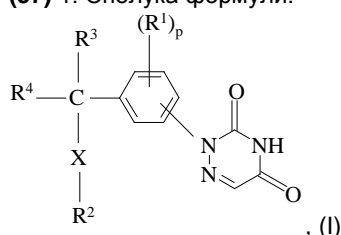
1

2

(21) 2002021474**(22)** 31.07.2000**(24)** 15.02.2006**(86)** РСТ/ЕР00/07358, 31.07.2000**(31)** 99870170.0**(32)** 06.08.1999**(33)** ЕР**(31)** 99126035.7**(32)** 27.12.1999**(33)** ЕР**(46)** 15.02.2006, Бюл. № 2, 2006 р.**(72)** Лакрампе Жан Фернан, FR, Фрейне Едді Жан, BE, Дерозі Фредерік Дірк, BE, Фортін Джером Мішель, FR, Коісманс Ірвін, BE**(73)** ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., BE**(56)** WO 9902504 A, 21.01.1999

WO 9902505 A, 21.01.1999

FR 2532313 A, 02.03.1984

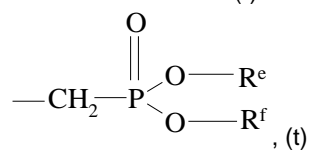
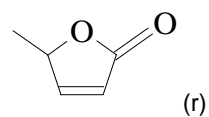
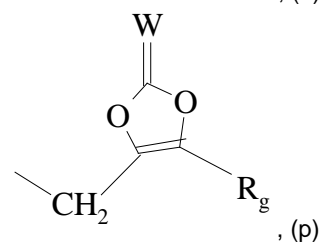
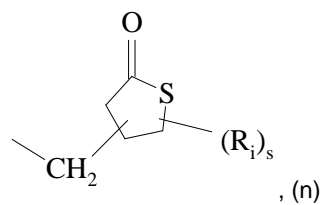
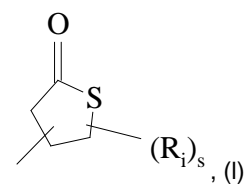
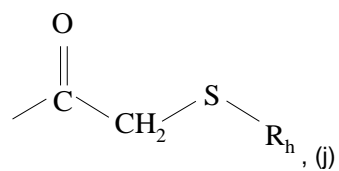
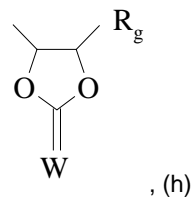
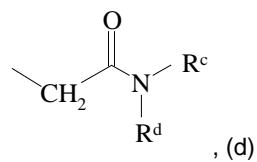
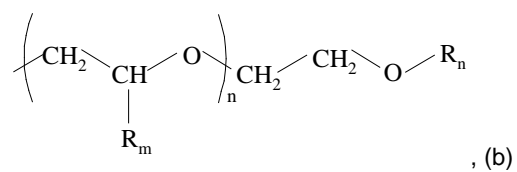
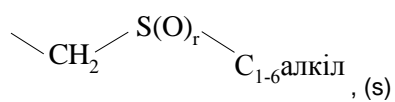
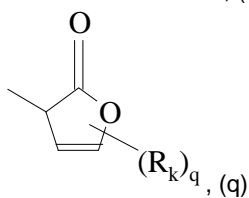
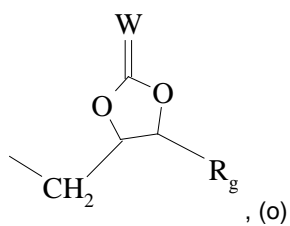
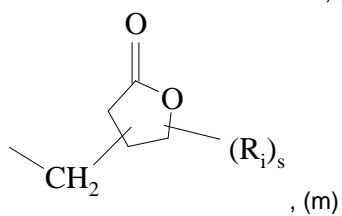
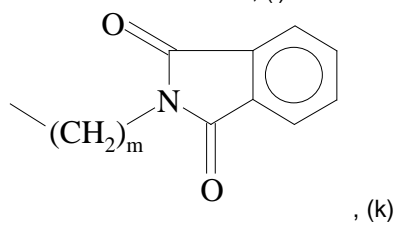
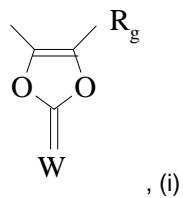
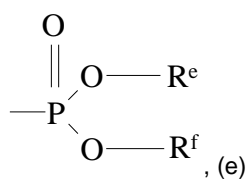
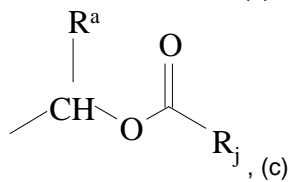
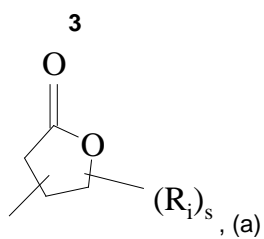
(57) 1. Сполука формули:

її N-оксиди, фармацевтично прийнятні адитивні солі та стереоізомеричні форми, де:

р являє собою ціле число 0, 1 або 2;

X є прямим зв'язком;

Y є O, S, NR⁵ або S(O)₂;кожний R¹ незалежно представляє атом хлору або трифторометил;R² являє собою Гет¹;R³ представляє водень, C₁-алкіл або C₃₋₇ циклоалкіл;R⁴ представляє водень, C₁-алкіл або C₃₋₇ циклоалкіл;кожний R⁵ незалежно представляє аміносультоніл, моно- або ді(C₁₋₄алкіл)аміносультоніл або Гет⁶сультоніл;кожний R¹¹ незалежно вибирають з фенілу, -C(=O)-O-R¹⁴, -C(=O)-S-R¹⁴ або -C(=O)-NH-R¹⁴;кожний R¹⁴ незалежно представляє водень; C₁₋₂₀ацил або C₁₋₂₀алкілC₁₋₂₀ацил (з прямим або розгалуженим, насиченим або ненасиченим вуглеводневим ланцюгом, який має у складі від 1 до 20атомів вуглецю), необов'язково заміщений одним або більшою кількістю замісників, вибраних з гідроксигрупи, меркаптогрупи, гідроксіC₁₋₄алкілу, меркаптоC₁₋₄алкілу, NR¹⁷R¹⁸, арилу, моно- або ді-(C₁₋₄алкіл)аміногрупи, ціаногрупи та Гет⁵; C₁₋₂₀алкіл, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю замісників, вибраних з гідроксигрупи, меркаптогрупи, гідроксіC₁₋₄алкілу, меркаптоC₁₋₄алкілу, NR¹⁷R¹⁸, арилу, моно- або ді-(C₁₋₄алкіл)аміногрупи, ціаногрупи та Гет⁵; C₁₋₄алкілоксикарбоніл, арилC₁₋₄арилоксикарбоніл, арилC₁₋₄алкілоксигруп, арилC₁₋₄алкілтіокарбоніл, арилC₁₋₄алкілтіогруп, Гет⁵C₁₋₄алкілоксигрупу, арилC₁₋₄алкілтіогрупу, C₃₋₇ циклоалкіл та Гет⁵C₁₋₄алкілтіогрупу; C₃₋₂₀алкініл, необов'язково заміщений фенілом; C₃₋₂₀алкініл; C₃₋₇ циклоалкілу, необов'язково заміщеного одним або більшою кількістю замісників, вибраних з гідроксигрупи, меркаптогрупи, атома галогену, меркаптоC₁₋₄алкілу та гідроксіC₁₋₄алкілу; Гет⁵ або феніл, або R¹⁴ представляє радикал однієї з наступних формул:**C2**
(13)**74791**
(11)**UA**
(19)



де m є від 1 до 4, n є від 0 до 5, q є від 0 до 2, r є від 0 до 2 та s є від 0 до 4;

R^b вибирають з водню, C_{1-6} алкілу, фенілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{1-4} алкілокси- C_{1-6} алкілу та C_{1-4} алкіл- Y - C_{1-4} алкілу;

кожний з R^a , R^c , R^d , R^e та R^f незалежно вибирають з водню, C_{1-6} алкілу, фенілу та C_{3-7} циклоалкілу, або R^e та R^f , узяті разом, можуть утворювати $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ або $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$;

кожний з R_g , R_h та R_k незалежно є воднем або C_{1-4} алкілом;

R_i вибирають з гідроксигрупи, C_{3-7} циклоалкілу та C_{1-4} алкілу, або два R_i , узяті разом, можуть утворювати $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ або $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ (утворюючи таким чином спірорадикал);

R_j вибирають з $-OR_b$; C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного фенілом або C_{3-7} циклоалкілом; фенілу; C_{3-7} циклоалкілу, необов'язково заміщеного C_{1-4} алкілоксигрупою та моно- або ді(C_{1-4} алкіл)аміногрупою;

R_m є воднем або C_{1-4} алкілоксигрупою;

R_n є воднем, C_{1-4} алкілом, C_{3-7} циклоалкілом, фенілом або феніл- C_{1-4} алкілом; та

W є O або S ;

кожний Z незалежно є O або S ;

кожен з R^{17} та R^{18} незалежно вибирають з водню, C_{1-6} алкілу необов'язково заміщеного одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраними з гідроксигрупи, меркаптогрупи, арилу, моно- або ді(C_{1-4} алкіл)аміногрупи, C_{1-4} алкілоксигрупи та піридинілу; C_{1-4} алкілоксикарбонілу; арилу; C_{1-4} алкілкарбонілу; C_{1-4} алкілтіокарбонілу; арилкарбонілу; арилтіокарбонілу; ариламинокarbonілу; ариламинокarbonілу; C_{3-7} циклоалкілу; C_{1-4} алкандііл- $C(=O)-Z-C_{1-6}$ алкілу; $-C(=O)-Z-C_{1-6}$ алкілу; $-Y-C_{1-4}$ алкандііл- $C(=O)-Z-C_{1-6}$ алкілу та R^6 ;

арил є фенілом;

Гет¹ є тіазолілом, піридинілом або оксадіазолілом, де вказані гетероцикли кожний незалежно є заміщеними фенілом та або i) R^{11} або ii) C_{1-4} алкілом, заміщеним R^{11} , де R^{11} є групою $-C(=O)-O-R^{14}$;

Гет⁵ є гетероциклом, вибраним з піролілу, піролінілу, імідазолілу, імідазолінілу, піразолілу, піразолінілу, триазолілу, тетразолілу, фуранілу, тетрагідрофуранілу, тієнілу, тіоланілу, діоксоланілу, оксазолілу, оксазолінілу, ізоксазолілу, тіазолілу, тіазолінілу, ізотіазолілу, тіадіазолілу, оксадіазолілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу, піранілу, піридазинілу, піролідинілу, піперидинілу, піперазинілу, морфолінілу, тіоморфолінілу, тетрагідропіранілу, діоксанілу, дитіанілу, тритіанілу, триазинілу, бензотієнілу, ізобензотієнілу, бензофуранілу, ізобензофуранілу, бензотіазолілу, бензоксазолілу, бензодіоксанілу, індолілу, ізоіндолілу, індолінілу, пуринілу, 1H-піразоло[3,4-d]піримідинілу, бензімідазолілу, хінолілу, ізохінолілу, цинолінілу, фталазинілу, хіназолінілу, хіноксалінілу, тіазолопіридинілу, оксазолопіридинілу та імідазо[2,1-b]тіазолілу;

де вказані гетероцикли кожний незалежно може бути заміщений, якщо припустимо, одним, двома, трьома або чотирма замісниками, кожен незалежно вибраний з карбонілу, C_{1-4} алкілу, $C(=O)-Z-C_{1-6}$ алкілу та R^6 ;

Гет⁶ є піролідинілом,

за умови, що

R^{14} є відмінним за гідроген, C_{1-4} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, амінокарбонілметиле́н, моно- або ді(C_{1-4} алкіл)амінокарбонілметиле́н у випадку, коли R^{11} є $C(=O)-O-R^{14}$.

2. Сполука за п.1, яка відрізняється тим, що

R^3 є воднем, метилом, етилом, пропілом або циклогексилем;

R^4 є воднем або метилом;

кожний R^{14} незалежно є дигідрофуранілом, C_{5-20} алкілом, C_{3-20} алкенілом, полігалоген- C_{1-6} алкілом, Гет⁶, радикалом формули (а) або C_{1-20} алкілом, заміщеним одним або більшою кількістю замісників, вибраних з фенілу, C_{1-4} алкіламіногрупи, ціаногрупи, Гет⁵, гідроксигрупи та C_{3-7} циклоалкілу;

кожний R^{17} та R^{18} незалежно є воднем або фенілом; та

Гет⁵ є піперидинілом або піперазинілом, необов'язково заміщеним C_{1-4} алкілом, сульфонамідогрупою або R^6 .

3. Сполука за п.1, яка відрізняється тим, що складова 6-азаурацилу є у парапозиції відносно атома вуглецю, до якого приєднано $-X-R^2$, замісники R^3 та R^4 .

4. Сполука за п.1, яка відрізняється тим, що Гет¹ є тіазолілом.

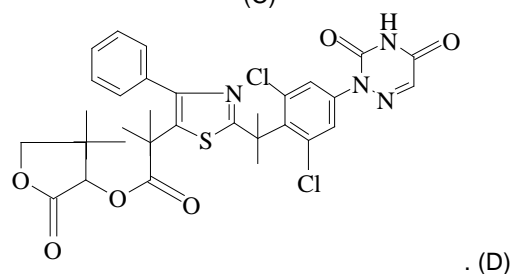
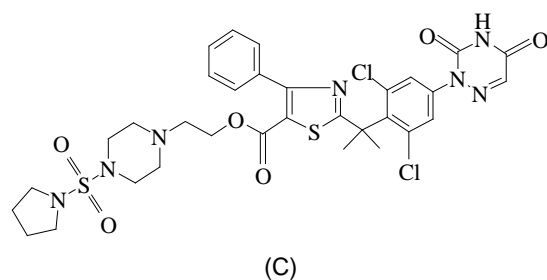
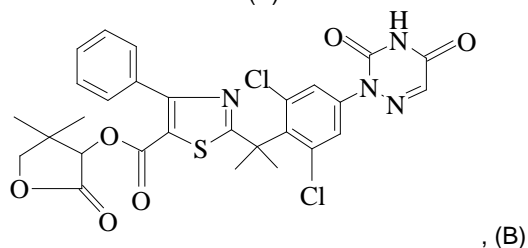
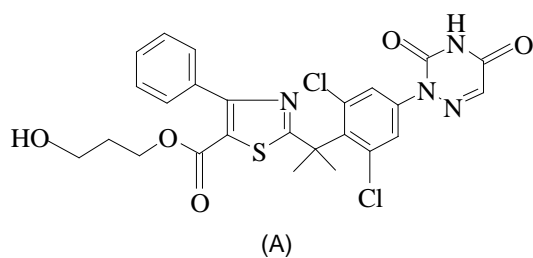
5. Сполука за п.1, яка відрізняється тим, що R^3 та R^4 обидва є метилом.

6. Сполука за п.1, яка відрізняється тим, що r дорівнює 1 або 2, а кожний R^1 є атомом хлору.

7. Сполука за п.1, яка відрізняється тим, що R^3 та R^4 обидва є метилом, $-X-R^2$ є необов'язково заміщеним 2-тіазолілом або 3-оксадіазолілом, складова 6-азаурацилу є у парапозиції відносно атома вуглецю, до якого приєднано $-X-R^2$, замісники R^3 та R^4 , та r дорівнює 2, причому обидва замісники R^1 представлені хлорними радикалами, знаходяться в ортопозиції відносно атома вуглецю, до якого приєднані $-X-R^2$, замісники R^3 та R^4 .

8. Сполука за п. 7, яка відрізняється тим, що радикал $-X-R^2$ є двозаміщеним фенілом та або (i) R^{11} , де R^{11} є групою формули $-C(=O)-Z-R^{14}$, у якій Z є O , та R^{14} є C_{1-20} алкілом, заміщеним гідроксигрупою або Гет⁵, де Гет⁵ є піперазинілом заміщеним Гет⁶сульфонілом, або R^{14} є радикалом формули (а), в якій R_i є C_{1-6} алкілом та s дорівнює 2, або (ii) C_{1-6} алкілом, заміщеним R^{11} , де R^{11} є групою формули $-C(=O)-Z-R^{14}$, у якій Z є O та R^{14} є радикалом формули (а), де R_i є C_{1-6} алкілом та s дорівнює 2.

9. Сполука за п.1, вибрана зі сполук формул (А), (В), (С), (D):



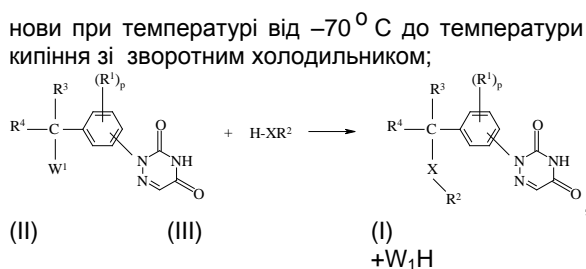
10. Композиція, яка містить фармацевтично прийнятний носій та, як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість сполуки за п.1.

11. Спосіб одержання композиції за п.10, який **відрізняється** тим, що фармацевтично прийнятний носій ретельно змішують з терапевтично ефективною кількістю сполуки за п.1.

12. Застосування сполуки за п.1 для виробництва медикаментів для лікування еозинофілзалежних запальних захворювань.

13. Спосіб одержання сполуки за п.1, який включає етапи:

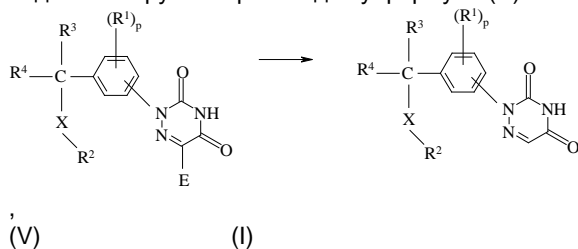
реакція проміжної сполуки формули (II), де W^1 є придатною для заміщення групою, з відповідним реагентом формули (III), необов'язково у інертному розчиннику та необов'язково у присутності основи при температурі від -70°C до температури кипіння зі зворотним холодильником;



де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , p та X визначені у п.1; та, якщо бажано, перетворення сполук формули (I) за допомогою відомих з рівня техніки перетворень, та далі, якщо бажано, перетворення сполуки формули (I) у терапевтично активну нетоксичну кислоту адитивну сіль шляхом обробки кислотою або у терапевтично активну нетоксичну основну адитивну сіль шляхом обробки основою або, навпаки, перетворення кислотної адитивної солі у вільну основу шляхом обробки лугом, або перетворення основної адитивної солі у вільну кислоту шляхом обробки кислотою; а також, якщо бажано, одержання їх стереохімічно ізомерних форм або форм N-оксиду.

14. Спосіб одержання сполуки за п.1, який включає етапи:

видалення групи Е триазиндіону формули (V)



де Е є відповідною групою – акцептором електронів, та R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X та число p визначені у п.1; та, якщо бажано, перетворення сполук формули (I) за допомогою відомих з рівня техніки перетворень, та далі, якщо бажано, перетворення сполуки формули (I) у терапевтично активну нетоксичну кислоту адитивну сіль шляхом обробки кислотою або у терапевтично активну нетоксичну основну адитивну сіль шляхом обробки основою або, навпаки, перетворення кислотної адитивної солі у вільну основу шляхом обробки лугом, або перетворення основної адитивної солі у вільну кислоту шляхом обробки кислотою; а також, якщо бажано, одержання їх стереохімічно ізомерних форм або форм N-оксиду.

15. Спосіб мічення рецептора, який містить етапи:

а) мічення сполуки за п.1 радіоактивними ізотопами;
б) введення зазначеної радіоактивної сполуки до біологічного матеріалу;
в) визначення випромінювання від радіоактивної сполуки.

16. Спосіб візуалізації органа, який відрізняється тим, що вводять достатню кількість радіоактивної сполуки формули (I) у складі відповідної композиції та визначають випромінювання від радіоактивної сполуки.

Three chemical structures are shown, each representing a different lactam. The first structure is N-methyl-2-pyrrolidone, a five-membered ring with a carbonyl group and a nitrogen atom substituted with a methyl group. The second structure is N-methyl-2-piperidone, a six-membered ring with a carbonyl group and a nitrogen atom substituted with a methyl group. The third structure is N-methyl-2-pyrrolidone, a five-membered ring with a carbonyl group and a nitrogen atom substituted with a methyl group.

Three chemical structures are shown, each representing a different lactam. The first structure is N-methyl-2-pyrrolidone, a five-membered ring with a carbonyl group and a nitrogen atom substituted with a methyl group. The second structure is N-methyl-2-piperidone, a six-membered ring with a carbonyl group and a nitrogen atom substituted with a methyl group. The third structure is N-methyl-2-pyrrolidone, a seven-membered ring with a carbonyl group and a nitrogen atom substituted with a methyl group.

(a)

(b)

(c)

(d)

(e)

(f)

(g)

(h)

(i)

(j)

(k)

(l)

(m)

(n)

(o)

(p)

(q)

(r)

(s)

(t)

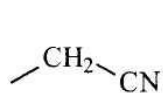
R_n представлений воднем, C_{1-4} алкілом,

C₃₋₇-циклоалкілом, фенілом або фенілC₁₋₄-алкілом; та

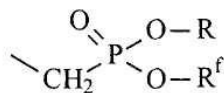
W являє собою O або S;

кожний з радикалів Z незалежно представлений O, S, NH, -CH₂-O- або -CH₂-S-, внаслідок чого -CH₂- приєднується до карбонільної групи; або

-Z-R¹⁴, разом взяті, формують радикал, що відповідає формулі:

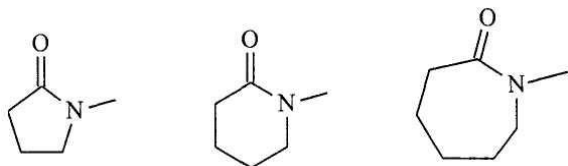


(f)



(g)

кожен з радикалів R¹⁵ та R¹⁶ незалежно вибраний з водню; C₁₋₄-алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, меркапто, арилу, моно- або ді(C₁₋₄-алкіл)аміно та піридинілу; C₁₋₄-алкілокси; арилу; -C(=O)-Z-R¹⁴; арилкарбонілу; арилтіокарбонілу; ариламінотіокарбонілу; амінокарбонілметилєну; моно- або ді(C₁₋₄-алкіл)амінокарбонілметилєну; Het³амінокарбонілу; Het³амінотіокарбонілу; піридинілC₁₋₄-алкілу; Het³ та R⁶, або R¹⁵ та R¹⁶ які, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, формують радикал, що відповідає формулі:



кожен з радикалів R¹⁷ та R¹⁸ незалежно вибраний з водню, C₁₋₆-алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, незалежно обраними з гідрокси, меркапто, арилу, моно або ді(C₁₋₄-алкіл)аміно, C₁₋₄-алкілокси та піридинілу;

C₁₋₄-алкілоксикарбонілу; арилу; C₁₋₄-алкілкарбонілу; C₁₋₄-алкілтіокарбонілу; арилкарбонілу; арилтіокарбонілу; ариламінотіокарбонілу; C₃₋₇-циклоалкілу;

C₁₋₄-алкандііл-C(=O)-Z-C₁₋₆-алкілу; -C(=O)-Z-C₁₋₆-алкілу;

-Y-C₁₋₄-алкандііл-C(=O)-Z-C₁₋₆-алкілу та R⁶;

арил представлений фенілом, необов'язково заміщеним одним, двома або трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з нітро, азидо, ціано, гало, гідрокси, меркапто, C₁₋₄-алкілу, C₃₋₇-циклоалкілу, C₁₋₄-алкілокси, C₁₋₄-алкілтіо, формулу, полігалоC₁₋₄-алкілу, NR⁹R¹⁰, C(=O)NR⁹R¹⁰, C(=O)-Z-R¹⁴, R⁶, -O-R⁶, фенілу, Het³, C(=O)Het³ та C₁₋₄-алкілу, заміщеного одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з гало, гідрокси, меркапто, C₁₋₄-алкілокси, C₁₋₄-алкілтіо, C(O)-Z-R¹⁴, -Y-C₁₋₄-алкандііл-C(=O)-Z-R¹⁴, Het³ або NR⁹R¹⁰;

Het¹ представляє тричленний, чотиричленний, п'ятичленний або шестичленний ароматичний або неароматичний, моноциклічний або поліциклічний гетероцикл, який містить один або більше, переважно від одного до чотирьох, гетероатомів, здебільшого обраних з азоту, кисню, сірки та фосфору, або замкнуту поліциклічну кільцеву систему, до складу якої входить вказаний гетероцикл (наприклад, замкнутий бензогетероцикл); до подібних гетероциклів належать, але не обмежуються ними,

наприклад, пірроліл, пірролініл, імідазоліл, імідазолініл, піразоліл, піразолініл, тріазоліл, тетразоліл, фураніл, тетрагідрофураніл, тієніл, тіоланіл, діоксоланіл, оксазоліл, оксазолініл, ізоксазоліл, тіазоліл, тіазолініл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піраніл, піридазиніл, пірролідініл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, діоксаніл, дитіаніл, тритіаніл, тріазиніл, бензотієніл, ізобензотієніл, бензофураніл, ізобензофураніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, бензодіоксаніл, індоліл, ізоіндоліл, індолініл, пуриніл, 1H-піразоло[3,4-d]піримідиніл, бензімідазоліл, хіноліл, ізохіноліл, циннолініл, фталазиніл, хіназолініл, хіноксалініл, тіазолопіридиніл, оксазолопіридиніл, та імідазо[2,1-b]тіазоліл; в яких кожен з вищезазначених гетероциклів може бути необов'язково заміщений одним або, в тих випадках, коли це можливо, двома або трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з Het², R¹¹ та C₁₋₄-алкілу, необов'язково заміщеного одним або, якщо можливо, двома чи трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з Het² та R¹¹;

Het² являє собою тричленний, чотиричленний, п'яти- або шестичленний ароматичний або неароматичний, моноциклічний або поліциклічний гетероцикл який містить один або більше, переважно від одного до чотирьох, гетероатомів, здебільшого обраних з азоту, кисню, сірки та фосфору, або замкнуту поліциклічну кільцеву систему, до складу якої входить вказаний гетероцикл (наприклад, замкнутий бензогетероцикл); до зразків подібних гетероциклів і в належать, але не обмежуються ними, наприклад, пірроліл, пірролініл, імідазоліл, імідазолініл, піразоліл, піразолініл, тріазоліл, тетразоліл, фураніл, тетрагідрофураніл, тієніл, тіоланіл, діоксоланіл, оксазоліл, оксазолініл, ізоксазоліл, тіазоліл, тіазолініл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піраніл, піридазиніл, діоксаніл, дитіаніл, тритіаніл, тріазиніл, бензотієніл, ізобензотієніл, бензофураніл, ізобензофураніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, індоліл, ізоіндоліл, індолініл, пуриніл, 1H-піразоло[3,4-d]піримідиніл, бензімідазоліл, хіноліл, ізохіноліл, циннолініл, фталазиніл, хіназолініл, хіноксалініл, тіазолопіридиніл, оксазолопіридиніл, та імідазо[2,1-b]тіазоліл; в яких кожен з вищезазначених гетероциклів окремо може необов'язково бути заміщеним одним або, в тих випадках, коли це можливо, двома чи трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з Het⁴, R¹¹ та C₁₋₄-алкілу, необов'язково заміщеного одним або, якщо припустимо, двома чи трьома замісниками, кожен з яких незалежно обраний з Het⁴ та R¹¹;

Het³ представлений тричленним, чотиричленним, п'ятичленним або шестичленним ароматичним або неароматичним, моноциклічним гетероциклом який містить один або більше, переважно від одного до чотирьох, гетероатомів, здебільшого обраних з азоту, кисню, сірки та фосфору; до зразків подібних гетероциклів належать, але не обмежуються ними, наприклад, пірролідініл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, діоксоланіл та тетрагідропіраніл; в яких кожен з вищезазначених моноциклічних гетероциклів окремо може бути необов'язково заміщений, де

можливо, одним, двома, трьома або чотирма замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з гідрокси, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, C_{1-4} алкілкарбонілу, піперидинілу, $NR^{12}R^{13}$, $C(=O)-Z-R^{14}$, R^6 та C_{1-4} алкілу, заміщеного одним або двома замісниками, незалежно обраними з гідрокси, карбоніл C_{1-4} алкілокси, фенілу, $C(=O)-Z-R^{14}$, $-Y-C_{1-4}$ алкандііл- $C(=O)-2-R^{14}$, R^6 та $NR^{12}R^{13}$;

Het^4 представлений тричленним, чотиричленним, п'ятичленним або шестичленним ароматичним або неароматичним моноциклічним гетероциклом, який містить один або більше, переважно від одного до чотирьох, гетероатомів, здебільшого обраних з азоту, кисню, сірки та фосфору; до зразків цих гетероциклів належать, але не обмежуються ними, наприклад, пірроліл, імідазоліл, піразоліл, тріазоліл, тетразоліл, фураніл, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, оксатіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піраніл, піридазиніл та тріазиніл;

Het^5 представлений тричленним, чотиричленним, п'ятичленним або шестичленним ароматичним або неароматичним, моноциклічним або поліциклічним гетероциклом, який містить один або більше, переважно від одного до чотирьох, гетероатомів, здебільшого обраних з азоту, кисню, сірки та фосфору, або замкнуту поліциклічну кільцеву систему, до складу якої входить вказаний гетероцикл (наприклад, замкнутий бензогетероцикл); до зразків подібних гетероциклів належать, але не обмежуються ними, наприклад, пірроліл, пірролініл, імідазоліл, імідазолініл, піразоліл, піразолініл, тріазоліл, тетразоліл, фураніл, тетрагідрофураніл, тієніл, тіоланіл, діоксоланіл, оксазоліл, оксазолініл, ізоксазоліл, тіазоліл, тіазолініл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, оксатіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піраніл, піридазиніл, пірролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, тетрагідропіраніл, діоксаніл, дитіаніл, тритіаніл, тріазиніл, бензотієніл, ізобензотієніл, бензофураніл, ізобензофураніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, бензодіоксаніл, індоліл, ізоіндоліл, індолініл, пуриніл, 1H-піразоло[3,4-d]піримідиніл, бензімідазоліл, хіноліл, ізохіноліл, цинноліл, фталазиніл, хіназолініл, хіноксалініл, тіазолопіридиніл, оксазолопіридиніл та імідазо[2,1-b]тіазоліл; в яких кожен з вищезазначених гетероциклів окремо може необов'язково бути заміщений, це можливо, одним, двома, трьома або чотирма замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з гідрокси, меркапто, карбонілу, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, C_{1-4} алкілтію, C_{1-4} алкілкарбонілу, піперидинілу, $NR^{17}R^{18}$, $C(=O)-Z-C_{1-6}$ алкілу, R^6 , сульфонамідо та C_{1-4} алкілу, заміщеного одним або двома замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, C_{1-4} алкілокси, меркапто, C_{1-4} алкілтію, фенілу, $C(=O)-Z-C_{1-6}$ алкілу, $-Y-C_{1-4}$ алкандііл- $C(=O)-Z-C_{1-6}$ алкілу, R^6 та $NR^{17}R^{18}$;

Het^6 представлений тричленним, чотиричленним, п'ятичленним або шестичленним ароматичним або неароматичним моноциклічним гетероциклом, який містить один або більше, переважно від одного до чотирьох, гетероатомів, здебільшого обраних з азоту, кисню, сірки та фосфору; до зразків цих гетероциклів належать, але не обмежуються ними, наприклад, пірролідиніл, піперидиніл,

азаридиніл, піразолініл та піролініл, в яких кожен з вищезазначених гетероциклів може бути необов'язково заміщений одним або, якщо припустимо, двома чи трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з Het^2 , R^{11} та C_{1-4} алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, незалежно вибраними з Het^2 та R^{11} .

однак за умов, що

- R^2 відмінний від C_{1-6} алкілоксикарбоніл

C_{1-6} алкілу або амінокарбонілу та

- R^7 , R^8 , R^9 та R^{10} відмінні від амінокарбонілу, C_{1-4} алкілкарбонілокси- C_{1-4} алкілкарбонілу, гідрокси- C_{1-4} алкілкарбонілу, C_{1-4} алкілоксикарбонілкарбонілу, $C(=O)-O-R^{19}$, C_{1-4} алкандііл- $C(=O)-O-R^{19}$ або $-Y-C_{1-4}$ алкандііл- $C(=O)-O-R^{19}$ та

- R^{12} та R^{13} відмінні від C_{1-4} алкілкарбонілокси- C_{1-4} алкілкарбонілу, гідрокси- C_{1-4} алкілкарбонілу або C_{1-4} алкілкарбонілкарбонілу та

- R^{11} відмінний від $C(=O)-O-R^{19}$, $-Y-C_{1-4}$ алкандііл- $C(=O)-OR^{19}$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)NHCl_{1-4}$ алкілу або $C(=O)NHC_{3-7}$ циклоалкілу та

- R^{15} та R^{16} відмінні від амінокарбонілу, C_{1-4} алкілкарбонілокси- C_{1-4} алкілкарбонілу, гідрокси C_{1-4} алкілкарбонілу або C_{1-4} алкілоксикарбонілкарбонілу та

- арил відмінний від фенілу, заміщеного $C(=O)-O-R^{19}$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)NHC_{1-4}$ алкілом, $C(=O)NHC_{3-7}$ циклоалкілом та/або C_{1-4} алкілом, заміщеним $C(=O)-O-R^{19}$ або $Y-C_{1-4}$ алкандііл- $C(=O)-O-R^{14}$ та

- Het^3 відмінний від моноциклічного гетероциклу, заміщеного $C(=O)-O-R^{19}$ та/або C_{1-4} алкілом, заміщеним $C(=O)-O-R^{19}$ та/або $Y-C_{1-4}$ алкандііл $C(=O)-O-R^{19}$ та

- у кожній з вищеперерахованих умов R^{19} представляє собою водень, C_{1-4} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, амінокарбонілметилен або моночи ді(C_{1-4} алкіл)-амінокарбонілметилен та

у яких вищезазначена сполука, що відповідає формулі (I), містить принаймні одну $-C(=O)-Z-R^{14}$ складову.

Вищеперераховані визначення, які використовуватимуться і надалі:

- термін "гало" використовується для позначення радикалів фтору, хлору, бром та йоду;

- термін " C_{3-7} циклоалкіл" є загальним позначенням сполук циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил та циклогептил;

- терміном " C_{1-4} алкіл" визначено нерозгалужений або розгалужений ланцюг насичених вуглеводневих радикалів, які містять від 1 до 4 атомів вуглецю, як, наприклад, метил, етил, пропіл, бутіл, 1-метилетил, 2-метилпропіл, 2,2-диметилетил та подібні до них;

- термін " C_{1-6} циклоалкіл" використовується для позначення C_{1-4} алкільних та вищих гомологічних сполук, що містять 5 або 6 атомів вуглецю, наприклад, пентил, 2-метилбутил, гексил, 2-метилпентил та подібних до них;

- термін " C_{1-20} алкіл" використовується для позначення C_{1-6} алкільних та вищих гомологічних сполук, що містять від 7 до 20 атомів вуглецю, як, наприклад, гептил, октил, ноніл, децил, ундецил, додецил, тридецил, тетрадецил, пентадецил, октадецил, нонадецил, ейкозил та подібних до них;

- термін " C_{5-20} алкіл" призначений для

C₁₋₂₀алкільних сполук за виключенням C₁₋₄алкілу;

- терміном "C₃₋₂₀алкеніл" позначені розгалужені та нерозгалужені ланцюги вуглеводневих радикалів, які мають один подвійний зв'язок та містять від 3 до 20 атомів вуглецю, як, наприклад, 2-пропеніл, 3-бутеніл, 2-бутеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 3-метил-2-бутеніл, 3-гексеніл та подібні до них, атом вуглецю згаданих C₃₋₂₀алкенільних сполук, зв'язаний із залишком молекули, переважно насичений;

- терміном "C₃₋₂₀алкініл" позначені розгалужений та нерозгалужений ланцюги вуглеводневих радикалів, які мають один потрійний зв'язок та містять від 3 до 20 атомів вуглецю, як, наприклад, 2-пропініл, 3-бутиніл, 2-бутиніл, 2-пентиніл, 3-пентиніл, 3-метил-2-бутиніл, 3-гексиніл та подібні до них, атом вуглецю згаданих C₃₋₂₀алкінільних сполук, зв'язаний із залишком молекули, переважно насичений;

- термін "полігалоC₁₋₄алкіл" визначає полігало-заміщений C₁₋₄алкіл, зокрема заміщений C₁₋₄алкіл з 1-6 атомами галогену, частіше діфторо- або трифторометил;

- термін "полігалоC₁₋₆алкіл" визначає полігало-заміщений C₁₋₆алкіл;

- термін "полігалоC₁₋₂₀алкіл" визначає полігало-заміщений C₁₋₂₀алкіл;

- термін "C₁₋₄алкандііл" визначає двохвалентні алканділові радикали із розгалуженим або нерозгалуженим ланцюгом, які містять від 1 до 4 атомів вуглецю, як, наприклад, метилен, 1,2-етандііл, 1,3-пропандііл, 1,4-бутандііл та подібні до них;

- термін "C₂₋₆алкандііл" визначає двовалентні

алканділові радикали із розгалуженим або нерозгалуженим ланцюгом, які містять від 2 до 6 атомів вуглецю, як, наприклад, 1,2-етандііл, 1,3-пропандііл, 1,4-бутандііл, 1,5-пентандііл, 1,6-гександііл та подібні до них.

Позначення Het¹, Het², Het³, Het⁴ та Het⁵ включають всі можливі ізомерні форми гетероциклів, означених у вищенаведених визначеннях, наприклад, пірроліл також вміщує 2H-пірроліл; тріазоліл включає 1,2,4-тріазоліл та 1,3,4-тріазоліл; оксадіазоліл включає 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл та 1,3,4-оксадіазоліл; тіадіазоліл включає 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл та 1,3,4-тіадіазоліл; піраніл включає 2H-піраніл та 4H-піраніл.

Гетероцикли, позначені як Het¹, Het², Het³, Het⁴ та Het⁵, можуть бути приєднані до залишку молекули, що описується формулою (1), за допомогою будь-якого відповідного вуглеводневого кільця або гетероатому. Таким чином, наприклад, коли гетероцикл позначений як імідазоліл, він може бути 1-імідазолілом, 2-імідазолілом, 4-імідазолілом та 5-імідазолілом; коли він позначений як тіазоліл, він може бути 2-тіазолілом, 4-тіазолілом та 5-тіазолілом; коли він позначений як тріазоліл, він може бути 1,2,4-тріазол-1-ілом, 1,2,4-тріазол-3-ілом, 1,2,4-тріазол-5-ілом, 1,3,4-тріазол-1-ілом та 1,3,4-тріазол-2-ілом; коли гетероцикл представляє бензотіазоліл, він може бути 2-бензотіазолілом, 4-бензотіазолілом, 5-бензотіазолілом, 6-бензотіазолілом та 7-бензотіазолілом.

C₁₋₂₀ацил є похідним наступних сполук:

оцтова кислота	CH ₃ COOH	Трідеканоєва кислота	C ₁₂ H ₂₅ COOH
Пропіонова кислота	C ₂ H ₅ COOH	Міристинова кислота	C ₁₃ H ₂₇ COOH
масляна кислота	C ₃ H ₇ COOH	Пентадеканова кислота	C ₁₄ H ₂₉ COOH
валеріанова кислота	C ₄ H ₉ COOH	Пальмітинова кислота	C ₁₅ H ₃₁ COOH
гексанова кислота	C ₅ H ₁₁ COOH	Гептадеканова кислота	C ₁₆ H ₃₃ COOH
гептанова кислота	C ₆ H ₁₃ COOH	Стеаринова кислота	C ₁₇ H ₃₅ COOH
каприлова кислота	C ₇ H ₁₅ COOH	олеїнова кислота	C ₁₇ H ₃₃ COOH
нонанова кислота	C ₈ H ₁₇ COOH	лінолева кислота	C ₁₇ H ₃₁ COOH
капронова кислота	C ₉ H ₁₉ COOH	Ліноленова кислота	C ₁₇ H ₂₉ COOH
ундецилова кислота	C ₁₀ H ₂₁ COOH	Нонадеканова кислота	C ₁₈ H ₃₇ COOH
лаурилова кислота	C ₁₁ H ₂₃ COOH	Айкозаноєва кислота	C ₁₉ H ₃₉ COOH

Вищезазначені фармацевтично прийнятні адитивні солі включають терапевтично активні нетоксичні кислі адитивні солі, здатні формувати сполуки, що відповідають формулі (1). Найзручніший спосіб отримання останніх полягає в обробці основних форм вказаними відповідними кислотами - неорганічними кислотами, наприклад галоводневими, такими як соляна, бромоводнева та подібними до них; сірчаною кислотою; азотною кислотою; фосфорною кислотою та подібними до Het¹; або органічними кислотами, наприклад, оцтовою, пропіоною, гідрооцтовою, 2-гідропропіоною, 2-оксипропіоною, щавелевою, маліновою, бутандікислотою, 2-бутендікислотою, 2-гідроксибутандікислотою, 2,3-дигідроксибутандікислотою, 2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбоною, метансульфоною, етансульфоною, бензенсульфоною, 4-метилбензенсульфоною, циклогексансульфамі-

ною, 2-гідроксибензойною, 4-аміно-2-гідроксибензойною або подібними до них. І навпаки, соль може бути перетворена на вільну основу шляхом обробки лугом.

Сполуки, що відповідають формулі (1) та містять кислотні протони, можуть перетворюватись на їх терапевтично активні нетоксичні метало- або аміноформи адитивних солей шляхом взаємодії з відповідними органічними або неорганічними основами. До відповідних основних солей належать, наприклад, солі амонію, солі лужних та лужноземельних металів, наприклад, літію, натрію, калію, магнію, кальцію та подібні до них, солі органічних основ, наприклад, бензатин, N-метил-D-глюкамін, 2-аміно-2-(гідроксиметил)-1,3-пропандіол, гідрабамінові солі та солі природних амінокислот, наприклад, аргініну, лізину та подібні до них. Навпаки, сіль може перетворюватись на вільну кислотну форму шляхом взаємодії з кислотою. Поняття

адитивна соль представлено також гідратами та розчинними формами цих солей, які здатні формувати сполуки, що відповідають формулі (1). Прикладами цих форм можуть виступати гідрати, алкоголяти та подібні до них.

N-оксиди представлених сполук включають речовини, що відповідають формулі (1), в яких один або декілька атомів азоту окиснені до так званої N-оксидної форми. Наприклад, один або більше атомів азоту в будь-якому з гетероциклів, означених як Het¹, Het², Het³, Het⁴ та Het⁵, можуть бути N-окислені.

Деякі із сполук, що відповідають формулі (1), можуть також існувати у вигляді своїх таутомерних форм. Хоча ці форми явно не наведені у вищезначеній формулі, вважається, що вони належать до об'єктів даного винаходу. Наприклад, складова гідроксизаміщеного тріазину може існувати у вигляді тріазинонової складової складова гідрокси-заміщеного піримідину також існувати у вигляді піримідинонової складової.

Терміном "стереохімічні ізомерні форми", який згадувався раніше, описуються всі можливі стереоізомерні форми, в яких можуть існувати сполуки, що відповідають формулі (1). Якщо не вказано інакше, то хімічне позначення сполуки означає суміш всіх можливих стереохімічних ізомерних форм, ця суміш містить всі діастереомери та енантіомери основної молекулярної структури. Зокрема, стереогенні центри можуть мати R- або S-конфігурацію, позначення яких наводиться у відповідності до Узагальненої Хімічної номенклатури. Цей винахід обов'язково вміщує стереохімічні ізомерні форми сполук, що відповідають формулі (1).

Сполуки, які відповідають формулі (1), та деякі проміжні продукти, що описуються в даному винаході, містять один або більше асиметричних атомів вуглецю. Чисті стереоізомери та суміші стереохімічних ізомерних форм сполук, що відповідають формулі (1), також входять до даного винаходу. Далі по тексту термін "сполука, що відповідає формулі (1)" включає також її N-оксидні форми, фармацевтично прийнятні адитивні солі та стереоізомерні форми.

Цікавою групою сполук, які відповідають формулі (1), є така, де складова 6-азаурацилу зв'язана з фенільним кільцем та знаходиться в пара- або мета-положенні відносно атому вуглецю, до якого приєднані замісники -X-R², R³ та R⁴, здебільшого - в пара- положенні. До іншої цікавої групи належать ті сполуки формули (I), які мають наступні обмеження:

- р представлений 0, 1 або 2;
- X представлений S, NR⁵ чи прямим зв'язком; найкраще - прямим зв'язком;
- кожний радикал R¹ незалежно представляє гало, полігалоC₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілокси або арил, бажано хлоро- або трифторометил, краще хлоро;
- як мінімум одна складова -C(=O)-Z-R¹⁴, що міститься у сполуці, яка відповідає формулі (1), утворена радикалом R²;
- R² являє собою Het¹ або C₁₋₆алкіл, заміщений одним або двома замісниками, вибраними з гідрокси, ціано, аміно, моно- або ді(C₁₋₄алкіл)аміно, C(=O)-Z-R¹⁴, C₁₋₆алкілокси, необов'язково заміще-

ний C(=O)-Z-R¹⁴, C₁₋₆алкілсульфонілокси, C₃₋₇ циклоалкіл, необов'язково заміщений C(=O)-Z-R¹⁴, арил, арилокси, арилтіо. Het¹, Het¹-окси та Het¹-тіо; та якщо X представлений O, S або NR⁵, тоді R² може також представляти амінітокарбоніл, C₁₋₄ алкіл карбоніл, можливо, заміщений C(=O)-Z-R¹⁴, C₁₋₄алкілтіокарбоніл, необов'язково заміщений C(=O)-Z-R¹⁴, арилкарбоніл, арилтіокарбоніл, Het¹-карбоніл або Het¹-тіокарбоніл; найбільш бажано, щоб R² був представлений Het¹;

- R³ представляє водень, метил, етил, пропіл або циклогексил, найбільш бажано - метил;

- R⁴ представляє водень або метил, найбільш бажано - метил;

- R³ та R⁴ разом формують 1,4-бутандііл;

- R⁶ представляє C₁₋₆алкілсульфоніл, аміносульфоніл або Het⁶сульфоніл, найбільш бажано - Het⁶сульфоніл;

- кожен з радикалів R⁷ та R⁸ незалежно представлений воднем, C₁₋₄алкілом, Het³ або R⁶;

- кожен з радикалів R⁹ та R¹⁰ незалежно представлений воднем, C₁₋₄алкілоксиC₁₋₄алкілом, амінокарбонілом, Het³ карбонілом, Het³ або R⁶;

- R¹¹ представляє ціано, нітро, гало, C₁₋₄ алкілокси, форміл, NR⁷R⁸, C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)-Z-R¹⁴, арил, арилкарбоніл, Het³ або C(=O)Het³; найбільш бажано, щоб R¹¹ був представлений фенілом, -C(=O)-O-R¹⁴, -C(=O)-S-R¹⁴ або C(=O)-NH-R¹⁴.

- кожен радикал R¹¹ був незалежно вибраний з гідрокси, меркапто, ціано, нітро, гало, тригалометилу, C₁₋₄алкілокси, можливо заміщеного C(=O)-Z-R¹⁴, C₁₋₆алкілтіо, необов'язково заміщеного C(=O)-Z-R¹⁴, формілу, тригалоC₁₋₄алкілсульфонілокси, R⁶, NR⁷R⁸, C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)-Z-R¹⁴, -Y-C₁₋₄алкандііл-C(=O)-Z-R¹⁴, арилу, арилокси, арилкарбонілу, арилтіокарбонілу, C₃₋₇циклоалкілу, необов'язково заміщеного C(=O)-Z-R¹⁴,

- C₃₋₇циклоалкілокси, необов'язково заміщеного C(=O)-Z-R¹⁴, C₃₋₇циклоалкілтіо, можливо заміщеного C(=O)-Z-R¹⁴, фталімід-2-ілу, Het³, C(=O)Het³, C(=O)C₁₋₄алкілу, можливо заміщеного одним або двома замісниками, незалежно обраними з гідрокси, меркапто, гало та фенілу;

- R¹⁴ представляє дігідрофураніл, C₅₋₂₀алкіл, C₃₋₂₀алкеніл, полігалоC₁₋₆алкіл, Het⁵, радикал формули (а) або C₁₋₂₀алкіл заміщений одним або більше замісниками, вибраними з наступних: феніл, C₁₋₄алкіламіно, ціано, Het¹, Het⁵, гідрокси та C₃₋₇циклоалкілу, найбільш бажаним є радикал формули (а), в якому R_i є C₁₋₆алкілом та s дорівнює 2, або C₁₋₂₀алкілом, заміщеним гідрокси або Het⁵;

- R¹⁷ та R¹⁸ незалежно представлені воднем або фенілом;

- арил являє собою феніл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожен з яких незалежно обраний з нітро, ціано, гало, гідрокси, C₁₋₄алкілу, C₃₋₇циклоалкілу, C₁₋₄алкілокси, формілу, полігалоC₁₋₄алкілу, NR⁹R¹⁰, C(=O)NR⁹R¹⁰, C(=O)-O-R¹⁴, -O-R⁶, фенілу, C(=O)Het³ та C¹⁻⁴алкілу, заміщеного одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з гало, гідрокси, C₁₋₄алкілокси, C(=O)-O-R¹⁴, Het³ та NR⁹R¹⁰;

- Het¹ представляє моноциклічний гетероцикл, вибраний з наступних: піроліл, імідазоліл, піразоліл, тріазоліл, тетразоліл, фураніл, тієніл, оксазо-

ліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піраніл, піридазиніл та тріазиніл, зокрема імідазоліл, оксадіазоліл, тріазоліл, піримідиніл або піридиніл, в яких кожен з вищезгаданих моноциклічних гетероциклів незалежно може необов'язково бути заміщеним одним або, якщо можливо, двома чи трьома замісниками, незалежно вибраними з Het^2 , R^{11} та C_{1-4} алкілу, можливо заміщеного Het^2 або R^{11} ; більш бажано, щоб Het^1 був представлений імідазолілом, оксадіазолілом, тіазолілом або піридинілом, особливо тіазолілом, кожен з яких незалежно може бути заміщений одним або, при можливості, двома чи трьома замісниками, з яких кожен незалежно вибраний з Het^2 , R^{11} та C_{1-4} алкілу, можливо заміщеного Het^2 або R^{11} , найбільш бажано - двома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з R^{11} та C_{1-4} алкілу, заміщеного R^{11} ;

- Het^2 представляє ароматичний гетероцикл; зокрема фураніл, тієніл, піридиніл або бензотієніл, де кожен із згаданих ароматичних гетероциклів незалежно може бути заміщений одним або, за можливості, двома чи трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з R^{11} та C_{1-4} алкілу;

- Het^3 представлений піперидинілом, піперазинілом, морфолінілом або тетрагідропіранілом, кожен з яких незалежно заміщається, де можливо, одним, двома, трьома або чотирма замісниками, з яких кожен незалежно вибраний з гідрокси, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілкарбонілу, піперидинілу та C_{1-4} алкілу, заміщеного одним чи двома замісниками, незалежно обраними з гідрокси, C_{1-4} алкілокси та фенілу;

- Het^4 представлений тієнілом;

- Het^5 представлений піперидинілом або піперазинілом, необов'язково заміщеним C_{1-4} алкілом, сульфонамідо або R^6 , найбільш бажано - R^6 ;

- Het^6 представлений пірролідинілом.

В окремих речовинах, які належать до сполук, що відповідають формулі (1), p представлено числом 2 та обидва замісники R^1 представлені хлоро; найбільш бажано, якщо два хлорних замісники знаходяться в ортопозиції відносно атому вуглецю, до якого приєднані замісники $-\text{X}-\text{R}^2$, R^3 та R^4 .

В інших окремих речовинах, що належать до сполук, які відповідають формулі (1), складова 6-азаурацилу знаходиться в парапозиції відносно атому вуглецю, до якого приєднані замісники $-\text{X}-\text{R}^2$, R^3 та R^4 , а p представлено числом 2, внаслідок чого обидва замісники R^1 є хлоро- та знаходяться в ортопозиції відносно атому вуглецю, до якого приєднані замісники $-\text{X}-\text{R}^2$, R^3 та R^4 .

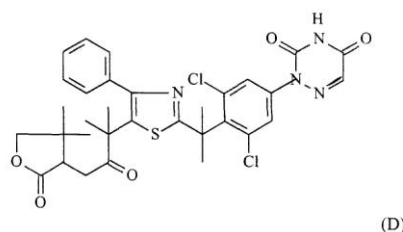
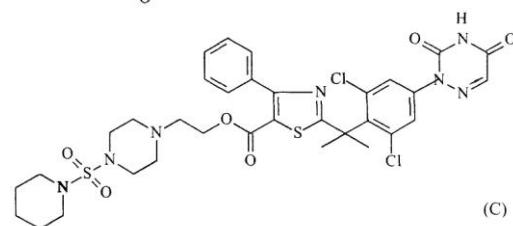
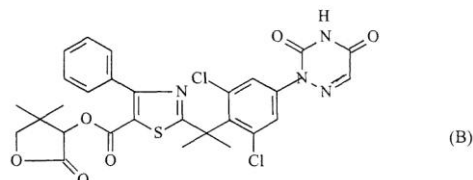
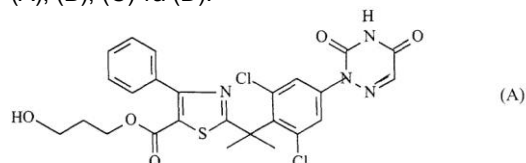
В інших окремих речовинах, що належать до сполук формули (1), X представлений прямим зв'язком, а R^2 є моноциклічним гетероциклом, вибраним з пірролілу, імідазолілу, піразолілу, тріазолілу, тетразолілу, фуранілу, тієнілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, ізотіазолілу, тіадіазолілу, оксадіазолілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу, піранілу, піридазинілу та тріазинілу, зокрема імідазолілу, оксадіазолілу, тіазолілу, піримідинілу та піридинілу, в яких кожен з вищезгаданих моноциклічних гетероциклів може бути заміщеним одним або, де можливо, двома чи трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з Het^2 , R^{11} та C_{1-4} алкілу, можливо заміщеного Het^2 або R^{11} ; зок-

рема R^2 може бути заміщений тіазолілом, піридинілом або оксадіазолілом.

Бажаними є сполуки, які відповідають формулі (1), де обидва радикали R^3 та R^4 представлені метилом та $-\text{X}-\text{R}^2$ є Het^1 , де Het^1 можливо заміщений тіазолілом, піридинілом або оксадіазолілом.

Більш бажаними є сполуки, які відповідають формулі (1), де обидва радикали R^3 та R^4 представлені метилом та $-\text{X}-\text{R}^2$ можливо заміщений 2-тіазолілом або 3-оксадіазолілом, складова 6-азаурацилу знаходиться у парапозиції по відношенню до атому вуглецю, до якого приєднані замісники $-\text{X}-\text{R}^2$, R^3 та R^4 , а p дорівнює 2, внаслідок чого обидва замісники R^1 є хлоро та знаходяться в ортопозиції відносно атому вуглецю, до якого приєднані замісники $-\text{X}-\text{R}^2$, R^3 та R^4 . Зокрема, найбільш бажаними є ті сполуки, в яких $-\text{X}-\text{R}^2$ двозаміщені фенілом та або (i) R^{11} , де R^{11} представлений групою $-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}-\text{R}^{14}$, в якій Z представлений O , а R^{14} є C_{1-20} алкілом, заміщеним гідрокси або Het^5 , особливо де Het^5 являє собою піперазиніл, заміщений Het^6 сульфонілом, особливо де Het^6 є пірролідинілом, або R^{14} представлений радикалом, що відповідає формулі (а), в якому R_i є C_{1-6} алкілом, а s дорівнює 2, або (ii) C_{1-4} алкілом, заміщеним R^{11} , де R^{11} представлений групою $-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}-\text{R}^{14}$, в якій Z є O , а R^{14} являє собою радикал, що описується формулою (а), де R_i є C_{1-6} алкіл, а s дорівнює 2.

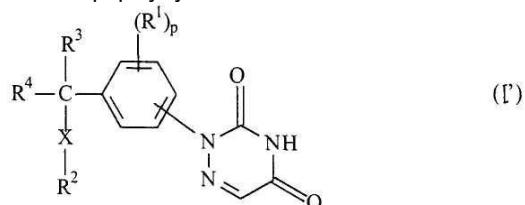
Найбільш переважними речовинами є наступні, які описуються нижченаведеними формулами (A), (B), (C) та (D):



Прикладами сполук, які відповідають формулі (1), в подальшому включають сполуки, що опису-

ються формулою (I'), де $p, X, Y, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, n, m, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^{15}, R^{16}, Z$, арил, $\text{Het}^1, \text{Het}^2, \text{Het}^3, \text{Het}^4$ коли вони використовуються по відношенню до сполук, які відповідають формулі (1'), мають наступні значення:

Представлений винахід стосується сполук, які мають формулу:



їх N-оксидів, фармацевтично прийнятних адитивних солей та стереохімічно ізометричних форм, де:

p являє собою ціле число 0, 1, 2, 3 або 4;

X представлений O, S, NR^5 чи прямим зв'язком, або радикали $X\text{-R}^2$ разом можуть бути представлені ціаногрупою;

Y представлений O, S, NR^5 або S(O)_2 ;

кожен радикал R^1 незалежно представляє C(=O)-Z-R^{14} , C_{1-6} алкіл, гало, полігало C_{1-6} алкіл, гідрокси, меркапто, C_{1-6} алкілокси, C_{1-6} алкілтіо, C_{1-6} алкілкарбонілокси, арил, ціано, нітро, $\text{Het}^3, R^6, \text{NR}^7\text{R}^8$ або C_{1-4} алкіл, заміщений C(=O)-Z-R^{14} , Het^3, R^6 або NR^7R^8 ;

R^2 представляє Het^1 , C_{3-7} циклоалкіл, який може бути заміщений C(=O)-Z-R^{14} , C_{1-6} алкіл або C_{1-6} алкіл, заміщений одним або двома замісниками, вибраними з C(=O)-Z-R^{14} , гідрокси, ціано, аміно, моно- або ді(C_{1-4} алкіл)аміно; C_{1-6} алкілокси, можливо заміщений C(=O)-Z-R^{14} , C_{1-6} алкілсульфонілокси, C_{3-7} циклоалкіл, можливо заміщений C(=O)-Z-R^{14} , арил, арилокси, арилтіо, Het^1 , Het^1 -окси та Het^1 -тіо; та якщо X представлений O, S або NR^5 , тоді R^2 може також являти собою амінотіокарбоніл, C_{1-4} алкілкарбоніл, необов'язково заміщений C(=O)-Z-R^{14} , C_{1-4} алкілтіокарбоніл, можливо заміщений C(=O)-Z-R^{14} , арилкарбоніл, арилтіокарбоніл, Het^1 -карбоніл або Het^1 -тіокарбоніл;

R^3 представляє водень, C_{1-6} алкіл або C_{3-7} циклоалкіл;

R^4 представляє водень, C_{1-6} алкіл або C_{3-7} циклоалкіл;

або R^3 та R^4 разом формують C_{2-6} алкандііл;

R^5 представляє водень або C_{1-4} алкіл;

кожний радикал R^6 окремо представляє

C_{1-6} алкілсульфоніл, аminosульфоніл, моно- або ді(C_{1-4} алкіл)аміносульфоніл, моно- або ди(бензил)аміносульфоніл, полігало

C_{1-6} алкілсульфоніл, C_{1-6} алкілсульфініл, феніл

C_{1-4} алкілсульфоніл, піперазинілсульфоніл, аміно-піперидинілсульфоніл, піперидиніламіносульфоніл, N- C_{1-4} алкіл-N-піперидиніламіносульфоніл або моно- чи ді(C_{1-4} алкіл)аміно C_{1-4} алкілсульфоніл,

кожен з радикалів R^7 та R^8 незалежно вибраний з водню, C_{1-4} алкілу, гідрокси C_{1-4} алкілу, дигідрокси C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілкарбонілу, арилкарбонілу, Het^3 карбонілу, моно- або ді(C_{1-4} алкіл)аміно C_{1-4} алкілу, ариламінокарбонілу, ариламінотіокар-

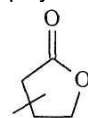
бонілу, Het^3 амінокарбонілу, Het^3 амінотіокарбонілу, C_{3-7} циклоалкілу, піридиніл C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкандііл- C(=O)-Z-R^{14} , $-\text{C(=O)-Z-R}^{14}$, $-\text{Y-C}_{1-4}$ алкандііл- C(=O)-Z-R^{14} , Het^3 , Het^4 та R^6 ;

кожен з радикалів R^9 та R^{10} незалежно вибраний з водню, C_{1-4} алкілу, гідрокси C_{1-4} алкілу, дигідрокси C_{1-4} алкілу, фенілу, феніл C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілкарбонілу, фенілкарбонілу, Het^3 карбонілу, моно- або ді(C_{1-4} алкіл)аміно C_{1-4} алкілу, феніламінокарбонілу, феніламінотіокарбонілу, Het^3 амінокарбонілу, Het^3 амінотіокарбонілу, C_{3-7} циклоалкілу, піридиніл C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкандііл- C(=O)-Z-R^{14} , $-\text{C(=O)-Z-R}^{14}$, $-\text{Y-C}_{1-4}$ алкандііл- C(=O)-Z-R^{14} , Het^3 та R^6 ;

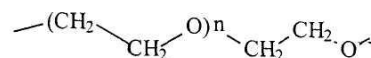
кожен радикал R^{11} був незалежно вибраний з гідрокси, меркапто, ціано, нітро, гало, тригалометилу, C_{1-4} алкілокси, необов'язково заміщеного C(=O)-Z-R^{14} , формілу, тригало C_{1-4} алкілсульфонілокси, R^6 , NR^7R^8 , $\text{C(=O)NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{C(=O)-Z-R}^{14}$, $-\text{Y-C}_{1-4}$ алкандііл- C(=O)-Z-R^{14} , арил, арилокси, арилкарбонілу, C_{3-7} циклоалкілу, необов'язково заміщеного з C(=O)-Z-R^{14} , C_{3-7} циклоалкілокси, необов'язково заміщеного C(=O)-Z-R^{14} , фталімід-2-ілу, Het^3 , Het^4 та C(=O)Het^3 ;

кожен з радикалів R^{12} та R^{13} незалежно вибраний з водню, C_{1-4} алкілу, гідрокси C_{1-4} алкілу, дигідрокси C_{1-4} алкілу, фенілу, феніл C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілкарбонілу, фенілкарбонілу, моно- або ді(C_{1-4} алкіл)аміно C_{1-4} алкілу, феніламінокарбонілу, феніламінотіокарбонілу, C_{3-7} циклоалкілу, піридиніл C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкандііл- C(=O)-Z-R^{14} , $-\text{C(=O)-Z-R}^{14}$, $-\text{Y-C}_{1-4}$ алкандііл- C(=O)-Z-R^{14} та R^6 ;

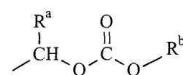
кожний радикал R^{14} незалежно представлений C_{1-4} алкілом, заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з фенілу, ді- C_{1-4} алкіламіно, ціано, Het^1 та C_{3-7} циклоалкілу, воднем, C_{1-20} ацилом (з розгалуженою або нерозгалуженою структурою, з насиченим або ненасиченим вуглеводневим ланцюгом, який має у складі від 1 до 20 атомів вуглецю), C_{1-20} алкілом, C_{3-7} циклоалкілом, полігало C_{1-20} алкілом або радикалом, що відповідає формулі



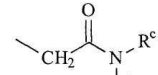
(a)



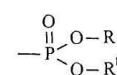
(b)



(c)



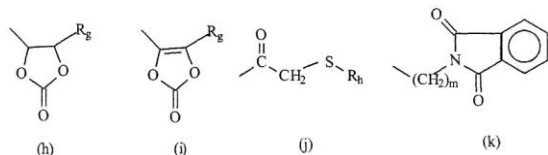
(d)



(e)

де n є ціле 0 до 5;

кожен з радикалів R^a, R^b, R^c, R^d, R^e та R^f незалежно представлений воднем, C_{1-6} алкілом або C_{3-7} циклоалкілом; або R^e та R^f разом взяті можуть утворювати $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ або $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ або радикал, що описується формулою



де m є ціле від 0 до 4

кожен Z незалежно представлений O , S , NH , $-CH_2-O-$ або $-CH_2-S-$, завдяки чому $-CH_2-$ приєднаний до карбонільної групи;

$-Z-R^{14}$, разом взяті, формують радикал, що описується формулою



кожен з радикалів R^{15} та R^{16} незалежно вибраний з дигідрокси C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси C_{1-4} алкілу, $C(=O)-O-R^{14}$, арилкарбонілу; моно- або ді(C_{1-4} алкіл)аміно C_{1-4} алкілу, ариламінкарбонілу, ариламінотіокарбонілу, Het^3 амінокарбонілу; Het^3 амініотіокарбонілу; піридиніл C_{1-4} алкілу; Het^3 та R^6 , амінокарбонилметилу або моно- чи ді(C_{1-4} алкіл)амінокарбонилметилу; арил представляє феніл, можливо заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з нітро, азида, ціано, гало, гідрокси, C_{1-4} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{1-4} алкілокси, формілу, полігало C_{1-4} алкілу, NR^9R^{10} , $C(=O)NR^9R^{10}$, $C(=O)-O-R^{14}$, R^6 , $-O-R^6$, фенілу, Het^3 , $C(=O)Het^3$ та C_{1-4} алкілу, заміщеного одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з гало, гідрокси, C_{1-4} алкілокси, $C(=O)-O-R^{14}$, $-Y-C_{1-4}$ алкандііл- $C(=O)-Z-R^{14}$, Het^3 або NR^9R^{10} ; Het^1 представляє гетероцикл, вибраний з наступних: піроліл, піролініл, імідазоліл, імідазолініл, піразоліл, піразолініл, тріазоліл, тетразоліл, фураніл, тетрагідрофураніл, тієніл, тіоланіл, діоксоланіл, оксазоліл, оксазолініл, ізоксазоліл, тіазоліл, тіазолініл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піраніл, піридазиніл, пірролідініл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, діоксаніл, дитіаніл, тритіаніл, тріазиніл, бензотієніл, ізобензотієніл, бензофураніл, ізобензофураніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, індоліл, ізоіндоліл, індолініл, пуриніл, 1H-піразоло[3,4-d]піримідиніл, бензімідазоліл, хіноліл, ізохіноліл, циннолініл, фталазиніл, хіназолініл, хіноксалініл, тіазолопіридиніл, оксазолопіридиніл та імідазо[2,1-b]тіазоліл; в яких кожен з вищезазначених гетероциклів може бути необов'язково заміщений одним або, коли це можливо, двома або трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з Het^2 , R^{11} та C_{1-4} алкілу, необов'язково заміщеного одним або двома замісниками, незалежно вибраними з Het^2 та R^{11} .

Het^2 являє собою гетероцикл, вибраний з наступних: піроліл, піролініл, імідазоліл, імідазолініл, піразоліл, піразолініл, тріазоліл, тетразоліл, фураніл, тетрагідрофураніл, тієніл, тіоланіл, діоксоланіл, оксазоліл, оксазолініл, ізоксазоліл, тіазоліл, тіазолініл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піраніл, піридазиніл, діоксаніл, дитіаніл, тритіаніл, тріазиніл, бензотієніл, ізобензотієніл, бензофураніл, ізо-

бензофураніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, індоліл, ізоіндоліл, індолініл, пуриніл, 1H-піразоло[3,4-d]піримідиніл, бензімідазоліл, хіноліл, ізохіноліл, циннолініл, фталазиніл, хіназолініл, хіноксалініл, тіазолопіридиніл, оксазолопіридиніл та імідазо[2,1-b]тіазоліл; в яких кожен з вищезазначених гетероциклів окремо може бути необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома чи трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з R^{11} та C_{1-4} алкілу, необов'язково заміщеного одним або двома замісниками, незалежно вибраними з R^{11} ;

Het^3 представлений моноциклічним гетероциклом, вибраним з наступних: пірролідініл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл та тетрагідропіраніл; в яких кожен з вищезазначених моноциклічних гетероциклів незалежно може необов'язково бути заміщений, де можливо, одним, двома, трьома або чотирма замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з гідрокси, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, C_{1-4} алкілкарбонілу, піперидинілу, $NR^{12}R^{13}$, $C(=O)-Z-R^{14}$, R^6 та C_{1-4} алкілу, заміщеного одним або двома замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, C_{1-4} алкілокси, фенілу, $C(=O)-Z-R^{14}$, $-Y-C_{1-4}$ алкандііл- $C(=O)-Z-R^{14}$, R^6 та $NR^{12}R^{13}$;

Het^4 представлений моноциклічним гетероциклом, вибраним з наступних: піроліл, імідазоліл, піразоліл, тріазоліл, тетразоліл, фураніл, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піраніл, піридазиніл та тріазиніл, однак за умов, що:

- R^2 відмінний від C_{1-6} алкілоксикарбоніл C_{1-6} алкілу, амінокарбонілу та

- R^7 , R^8 , R^9 та R^{10} відмінні від амінокарбонілу, C_{1-4} алкілкарбонілокси- C_{1-4} алкілкарбонілу, гідрокси C_{1-4} алкілкарбонілу, C_{1-4} алкілоксикарбонілкарбоніл $C(=O)-O-R^{14}$, C_{1-4} алкандііл $C(=O)-O-R^{14}$ та $-Y-C_{1-4}$ алкандііл $C(=O)-O-R^{14}$; та

- R^{12} та R^{13} відмінні від C_{1-4} алкілкарбонілокси- C_{1-4} алкілкарбонілу, гідрокси C_{1-4} алкілкарбонілу, C_{1-4} алкілкарбонілкарбонілу; та

- R^{11} відмінний від $C(=O)-O-R^{14}$, $Y-C_{1-4}$ алкандііл- $C(=O)-OR^{14}$, $C(O)NH_2$, $C(=O)NHC_{1-4}$ алкілу або $C(=O)NHC_{3-7}$ циклоалкілу; та

- R^{14} відмінний від водню, C_{1-4} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, амінокарбонілметилу, моно- або ді (C_{1-4} алкіл)амінокарбонілметилу у випадку, якщо Z дорівнює 0; та

- R^{15} та R^{16} відмінні від амінокарбонілу, C_{1-4} алкілкарбонілокси C_{1-4} алкілкарбонілу, гідрокси C_{1-4} алкілкарбонілу або C_{1-4} алкілоксикарбонілкарбонілу; та

- арил відмінний від фенілу, заміщеного $C(=O)-O-R^{14}$ $C(=O)NH_2$, $C(=O)NHC_{1-4}$ алкілом, $C(=O)NHC_{3-7}$ циклоалкілом та/або C_{1-4} алкілом, заміщеним $C(=O)-O-R^{14}$ або $Y-C_{1-4}$ алкандііл- $C(=O)-O-R^{14}$; та

- Het^3 відмінний від моноциклічного гетероциклу, заміщеного $C(=O)-O-R^{14}$ та/або C_{1-4} алкілом, заміщеним $C(=O)-O-R^{14}$ та/або $Y-C_{1-4}$ алкандііл- $C(=O)-O-R^{14}$; та

- Згадані сполуки, що описуються формулою (I), містять принаймні одну складову $-C(=O)-Z-R^{14}$.

У цікавлячій групі сполук, які відповідають формулі (I'), складова 6-азаурацилу зв'язана з фенільним кільцем та знаходиться в пара- або метапозиції відносно атому вуглецю, до якого приєднаний

замісники $-X-R^2$, R^3 та R^4 , здебільшого -в парапозиції.

Наступні сполуки відповідно до винаходу вміщують такі за формулою (I'), які мають одне або більше нижченаведених обмежень:

- p має значення 0, 1 або 2;
- X представлений S , NR^5 чи прямим зв'язком; зокрема NH або прямим зв'язком;
- кожний радикал R^1 незалежно представляє гало, полігало C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкілокси або арил, бажано хлоро- або трифторометил, краще хлоро-;
- R^2 представляє Het^1 або C_{1-6} алкіл, заміщений одним або двома замісниками, вибраними з гідрокси, ціано, аміно, моно- або ді(C_{1-4} алкіл)аміно, $C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-6} алкілокси, необов'язково заміщений $C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-6} алкілсульфонілокси, C_{3-7} циклоалкіл, необов'язково заміщений $C(=O)-Z-R^{14}$, арил, арилокси, арилтіо, Het^1 , Het^1 окси та Het^1 тіо; та якщо X представлений O , S або NR^3 , тоді R^2 може також представляти амінотіокарбоніл, C_{1-4} алкілкарбоніл, необов'язково заміщений $C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-4} алкілтіокарбоніл, необов'язково заміщений $C(=O)-Z-R^{14}$, арилкарбоніл, арилтіокарбоніл, Het^1 -карбоніл або Het^1 -тіокарбоніл; зокрема R^2 представлений Het^1 або у випадку, коли X представлений NH , R^2 може також бути амінотіокарбонілом або Het^1 карбонілом;
- R^3 представляє водень, метил, етил, пропіл або циклогексил, найбільш бажано - метил;
- R^4 представляє водень або метил, найбільш бажано - метил;
- R^3 та R^4 , разом взяті, формують 1,4-бутандііл;
- R^6 представляє C_{1-6} алкілсульфоніл або аміносульфоніл;
- кожен з радикалів R^7 та R^8 незалежно представлений воднем, C_{1-4} алкілом, Het^3 або R^6 ;
- кожен з радикалів R^9 та R^{10} незалежно представлений воднем, C_{1-4} алкілокси C_{1-4} алкілом, C_{1-4} алкілкарбонілом, амінокарбонілом, Het^3 карбонілом, Het^3 або R^6 ;
- R^{11} представляє ціано, нітро, гало, C_{1-4} алкілокси, форміл, NR^8 , $C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)-Z-R^{14}$, арил, арилкарбоніл, Het^2 , Het^4 та $C(=O)Het^3$;
- R^{14} представляє дігідрофураніл, C_{5-20} алкіл, C_{1-4} алкіл, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з наступних: феніл, C_{1-4} алкіламіно, ціано, Het^1 та C_{3-7} циклоалкіл;
- арил представляє феніл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожен з яких незалежно обраний з нітро, ціано, гало, гідрокси, C_{1-4} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{1-4} алкілокси, формілу, полігало C_{1-4} алкілу, NR^9R^{10} , $C(=O)NR^9R^{10}$, $C(=O)-O-R^{14}$, $-O-R^6$, фенілу, $C(=O)Het^3$ та C_{1-4} алкілу, заміщеного одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з гало, гідрокси, C_{1-4} алкілокси, $C(=O)-O-R^{14}$, Het^3 та NR^9R^{10} ;
- Het^1 представляє моноциклічний гетероцикл, вибраний з наступних: пірроліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, фураніл, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піраніл, піридазиніл та тріазиніл, зокрема імідазоліл, оксадіазоліл, тіазоліл, піримідиніл або піриди-

ніл, в яких кожен з вищезгаданих моноциклічних гетероциклів незалежно може необов'язково бути заміщеним одним або, де можливо, двома чи трьома замісниками, незалежно вибраними з Het^2 , R^{11} та C_{1-4} алкілу, необов'язково заміщеного Het^2 або R^{11} ; найбільш бажано, щоб Het^1 був представлений імідазолілом, оксадіазолілом, тіазолілом або піридинілом, кожен з яких незалежно необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома чи трьома замісниками, з яких кожен незалежно вибраний з Het^2 , R^{11} та C_{1-4} алкілу, необов'язково заміщеного Het^2 або R^{11} ;

- Het^2 представляє ароматичний гетероцикл; зокрема фураніл, тієніл, піридиніл або бензотієніл, де кожен із згаданих ароматичних гетероциклів незалежно може необов'язково бути заміщений одним або, за можливості, двома чи трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з R^{11} та C_{1-4} алкілу;

- Het^3 представлений піперидинілом, піперазинілом, морфолінілом або тетрагідропіранілом, кожен з яких незалежно необов'язково заміщається, якщо можливо, одним, двома, трьома або чотирма замісниками, з яких кожен незалежно вибраний з гідрокси, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілкарбонілу, піперидинілу та C_{1-4} алкілу, заміщеного одним чи двома замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, C_{1-4} алкілокси та фенілу;
- Het^4 представлений тієнілом.

До спеціальних сполук формули (I'), належать ті, де p дорівнює 2 та обидва замісники R^1 є хлоро-; найбільш бажано, щоб обидва хлорних замісники знаходились в ортопозиції відносно атому вуглецю, до якого приєднані замісники $-X-R^2$, R^3 та R^4 .

Окремими речовинами, які належать до сполук формули (I') є ті, в яких складова 6-азаурацилу знаходиться в парапозиції відносно атому вуглецю, до якого приєднані замісники $-X-R^2$, R^3 та R^4 , а p дорівнює 2, внаслідок чого обидва замісники R^1 є хлоро- та знаходяться в ортопозиції по відношенню до атому вуглецю, до якого приєднані замісники $-X-R^2$, R^3 та R^4 .

В інших окремих речовинах, які належать до сполук формули (I'), X представлений прямим зв'язком, а R^2 є моноциклічним гетероциклом, вибраним з наступних: пірроліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, фураніл, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піраніл, піридазиніл та тріазиніл, зокрема імідазоліл, оксадіазоліл, тіазоліл, піримідиніл або піридиніл, в яких кожен з вищезгаданих моноциклічних гетероциклів незалежно може необов'язково бути заміщеним одним або, де можливо, двома чи трьома замісниками, незалежно вибраними з Het^2 , R^{11} та C_{1-4} алкілу, необов'язково заміщеного Het^2 або R^{11} ; зокрема, R^2 представлений тіазолілом, піридинілом або оксадіазолілом, можливо заміщеним.

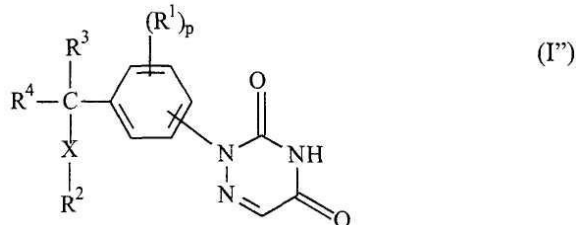
Більш бажаними речовинами, що належать до сполук формули (I'), є ті, де обидва радикали R^3 та R^4 представлені метильними групами, а $-X-R^2$ являє собою Het^1 , де Het^1 можливо заміщений тіазолілом, піридинілом або оксадіазолілом.

Найбільш переважними речовинами, що належать до сполук формули (I'), є ті, де обидва

радикали R^3 та R^4 є метильними групами, $-X-R^2$ - можуть бути заміщеними 2-тіазоліном або 3-оксадіазоліном, складова 6-азаурацилу знаходиться у парапозиції по відношенню до атому вуглецю, до якого приєднані замісники $-X-R^2$, R^3 та R^4 , а p дорівнює 2, завдяки чому обидва замісники R^1 є хлоро та знаходяться в ортопозиції відносно атому вуглецю, до якого приєднані замісники $-X-R^2$, R^3 та R^4 .

Приклади сполук формули (I) в подальшому включають сполуки, що описуються формулою (I''), в якій p , X , Y , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , m , n , q , r , s , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R_g , R_h , R_k , R_l , R_m , R_n , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , Z , арил, Het^1 , Het^2 , Het^3 , Het^4 , Het^5 так, як вони використовуються для описання сполук формули (I''), мають наступні значення:

Представлений винахід стосується сполук, які мають формулу:



її N-оксидів, фармацевтично прийнятних адитивних солей та стереохімічно ізомерних форм, де:

p являє собою ціле число 0, 1, 2, 3 або 4;

X представлений O, S, NR^5 чи прямим зв'язком або радикали $-X-R^2$, разом взяті, можуть бути представлені ціаногрупою;

Y представлений O, S, NR^5 або $S(O)_2$;

кожний радикал R^1 незалежно представляє $C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-6} алкіл, гало, полігало C_{1-6} алкіл, гідрокси, меркапто, C_{1-6} алкілокси, C_{1-6} алкілтіо, C_{1-6} алкілкарбонілокси, арил, ціано, нітро, Het^3 , R^6 , NR^7R^8 або C_{1-4} алкіл, заміщений $C(=O)-Z-R^{14}$, Het^3 , R^6 або NR^7R^8 ;

R^2 представляє Het^1 , C_{3-7} циклоалкіл, можливо заміщений $C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-6} алкіл або C_{1-6} алкіл, заміщений одним або двома замісниками, вибраними з $C(=O)-Z-R^{14}$, гідрокси, ціано, аміно, моно- або ді(C_{1-4} алкіл)аміно, C_{1-6} алкілокси, необов'язково заміщений $C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-6} алкілсульфонілокси, C_{3-7} циклоалкіл, можливо заміщений $C(=O)-Z-R^{14}$, арил, арилокси, арилтіо, Het^1 , Het^1 окси та Het^1 тіо; якщо X представлений O, S або NR^5 , тоді R^2 може також являти собою амінотіокарбоніл, C_{1-4} алкілкарбоніл, необов'язково заміщений $C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-4} алкілтіокарбоніл, можливо заміщений $C(=O)-Z-R^{14}$, арилкарбоніл, арилтіокарбоніл, Het^1 карбоніл або Het^1 тіокарбоніл;

R^3 представляє водень, C_{1-6} алкіл або C_{3-7} циклоалкіл;

R^4 представляє водень, C_{1-6} алкіл або C_{3-7} циклоалкіл; або

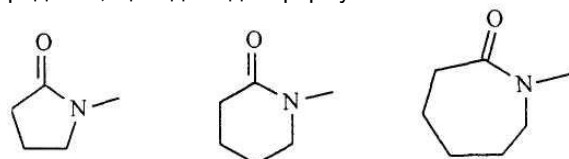
R^3 та R^4 , разом взяті, формують C_{2-6} алкандііл;

R^5 представляє водень або C_{1-4} алкіл;

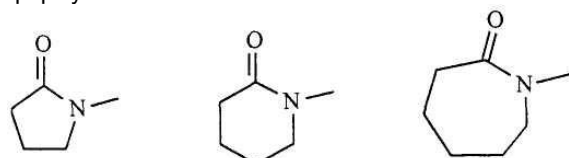
кожний радикал R^6 окремо представляє C_{1-6} алкілсульфоніл, аміносульфоніл, піперидинілсульфоніл, моно- або ді(C_{1-4} алкіл)аміносульфоніл, моно- або ди(бензил)аміносульфоніл, полігало

C_{1-6} алкілсульфоніл, C_{1-6} алкілсульфініл, фенол C_{1-4} алкілсульфоніл, піперазинілсульфоніл, амінопіперидинілсульфоніл, піперидиніламіносульфоніл, N- C_{1-4} алкіл-N-піперидиніламіносульфоніл або моно- чи ді-(C_{1-4} алкіл)аміно C_{1-4} алкілсульфоніл,

кожен з радикалів R^7 та R^8 незалежно вибраний з водню, C_{1-4} алкілу, гідрокси C_{1-4} алкілу, дигідрокси C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілкарбонілу, арилкарбонілу, Het^3 карбонілу, моно- або ді(C_{1-4} алкіл)аміно C_{1-4} алкілу, ариламінокарбонілу, ариламінотіокарбонілу, Het^3 амінокарбонілу, Het^3 амінотіокарбонілу, C_{3-7} циклоалкілу, піридиніл C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкандііл- $C(=O)-Z-R^{14}$, $-C(=O)-Z-R^{14}$, $-Y-C_{1-4}$ алкандііл- $C(=O)-Z-R^{14}$, Het^3 , Het^4 та R^6 ; або R^7 та R^8 , взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, формують радикал, що відповідає формулі:

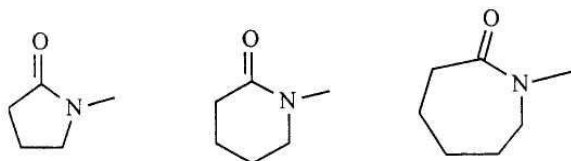


кожен з радикалів R^9 та R^{10} незалежно вибраний з водню, C_{1-4} алкілу, гідрокси C_{1-4} алкілу, дигідрокси C_{1-4} алкілу, фенолу, фенол C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілкарбонілу, Het^3 карбонілу, моно- або ді(C_{1-4} алкіл)аміно C_{1-4} алкілу, феноламінокарбонілу, феноламінотіокарбонілу, Het^3 амінокарбонілу, Het^3 амінотіокарбонілу, C_{3-7} циклоалкілу, піридиніл C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкандііл- $C(=O)-Z-R^{14}$, $-C(=O)-Z-R^{14}$, $-Y-C_{1-4}$ алкандііл- $C(=O)-Z-R^{14}$, Het^3 , Het^4 та R^6 ; або R^9 та R^{10} , взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, формують радикал, що відповідає формулі:

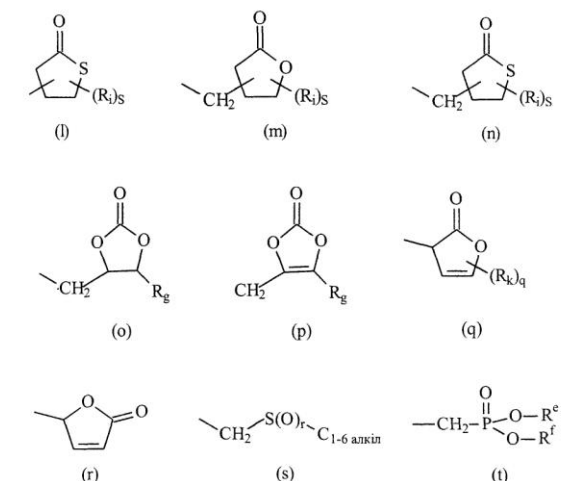
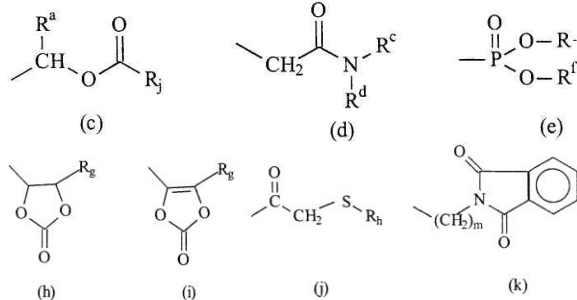
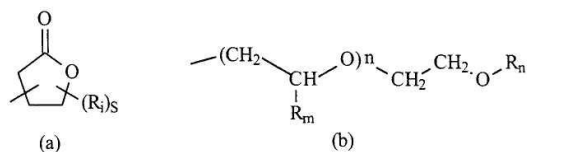


кожен радикал R^{11} був незалежно вибраний з гідрокси, меркапто, ціано, нітро, гало, тригалометилу, C_{1-4} алкілокси, необов'язково заміщеного $C(=O)-Z-R^{14}$, формулу, тригало C_{1-4} алкілсульфонілокси, R^6 , NR^7R^8 , $C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)-Z-R^{14}$, $-Y-C_{1-4}$ алкандііл- $C(=O)-Z-R^{14}$, арилу, арилокси, арилкарбонілу, C_{3-7} циклоалкілу, необов'язково заміщеного $C(=O)-Z-R^{14}$, C_{3-7} циклоалкілокси, необов'язково заміщеного $C(=O)-Z-R^{14}$, фталімід-2-іл, Het^3 та $C(=O)Het^3$;

кожен з радикалів R^{12} та R^{13} незалежно вибраний з водню, C_{1-4} алкілу, гідрокси C_{1-4} алкілу, дигідрокси C_{1-4} алкілу, фенолу, фенол C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілкарбонілу, фенолкарбонілу, моно- або ді(C_{1-4} алкіл)аміно C_{1-4} алкілу, феноламінокарбонілу, феноламінотіокарбонілу, C_{3-7} циклоалкілу, піридиніл C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкандііл- $C(=O)-Z-R^{14}$, $-C(=O)-Z-R^{14}$, $-Y-C_{1-4}$ алкандііл- $C(=O)-Z-R^{14}$, та R^6 , або R^{12} та R^{13} , взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, формують радикал, що відповідає формулі:



кожний радикал R^{14} незалежно представлений воднем; C_{1-20} ацилом (з розгалуженою або нерозгалуженою структурою, з насиченим або ненасиченим вуглеводневим ланцюгом, який має у складі від 1 до 20 атомів вуглецю), C_{1-20} алкілом, C_{3-20} алкенилом, необов'язково заміщеним фенілом або C_{1-20} алкілом, заміщеним одним або більше замісниками з наступних: гідрокси, $NR^{17}R^{18}$, фенілу, моно- або ді(C_{1-4} алкіл)аміно, ціано, Het^5 , C_{1-4} алкілоксикарбонілу, феніл C_{1-4} алкілоксикарбонілу та C_{3-7} циклоалкілу, або R^{14} представляє радикал, що описується формулою



де m представляє ціле число від 1 до 4, n - від 0 до 5, q - від 0 до 2, r - від 0 до 2 та s - від 0 до 4;

R^a , R^b , R^c , R^d , R^e та R^f незалежно представлені воднем, C_{1-6} алкілом, фенілом або C_{3-7} циклоалкілом

R^e та R^f разом можуть утворювати $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ або $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$;

кожен з радикалів R_g , R_h та R_k незалежно представлений воднем або C_{1-4} алкілом;

R_i представлений C_{1-4} алкілом;

R_j представлений $-O-R_b$, C_{1-6} алкілом, фенілом або C_{3-7} циклоалкілом, необов'язково заміщеним C_{1-4} алкілокси;

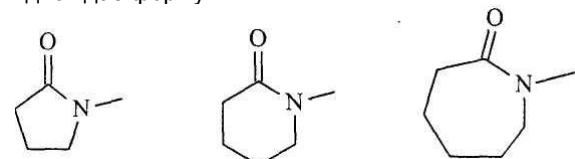
де R_m представлений воднем або C_{1-4} алкілокси, а R_n є воднем, C_{1-4} алкілом, C_{3-7} циклоалкілом, фенілом або феніл C_{1-4} алкілом

кожний Z незалежно представляє O , S , NH , $-CH_2-O-$ або $-CH_2-S-$, за допомогою чого $-CH_2-$ приєднується до карбонільної групи; або

$-Z-R^{14}$ разом формують радикал, що відповідає формулі:



кожен з радикалів R^{15} та R^{16} незалежно вибраний з водню, C_{1-4} алкілу, гідрокси C_{1-4} алкілу, дигідрокси C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси C_{1-4} алкілу, $-C(=O)-Z-R^{14}$, арилкарбонілу, моно- або ді(C_{1-4} алкіл)аміно C_{1-4} алкілу, ариламінокарбонілу, ариламініотіокарбонілу, амінокарбонілметилу, моно- або ді(C_{1-4} алкіл)амінокарбонілметилу, Het^3 амінокарбонілу, Het^3 амінотіокарбонілу, піридиніл C_{1-4} алкілу, Het^3 або R^6 ; або R^{15} та R^{16} , взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, формують радикал, що відповідає формулі:



кожен з радикалів R^{17} та R^{18} незалежно вибраний з водню, C_{1-6} алкілу, гідрокси C_{1-4} алкілу, дигідрокси C_{1-4} алкілу, фенілу, феніл C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілкарбонілу, фенілкарбонілу, моно- або ді(C_{1-4} алкіл)аміно C_{1-4} алкілу, феніламінокарбонілу, феніламініотіокарбонілу, C_{3-7} циклоалкілу, піридиніл C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкандііл- $C(=O)-Z-C_{1-6}$ алкілу, $-C(=O)-Z-C_{1-6}$ алкілу, $-Y-C_{1-4}$ алкандііл- $C(=O)-Z-C_{1-6}$ алкілу та R^6 ;

арил представлений фенілом, необов'язково заміщеним одним, двома або трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з нітро, азидо, ціано, гало, гідрокси, C_{1-4} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{1-4} алкілокси, формілу, полігалоген C_{1-4} алкілу, NR^9R^{10} , $C(=O)NR^9R^{10}$, $C(=O)-Z-R^{14}$, R^6 , $-O-R^6$, фенілу, Het^3 , $C(O)Het^3$ та C_{1-4} алкілу, заміщеного одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з гало, гідрокси, C_{1-4} алкілокси, $C(=O)-Z-R^{14}$, $-Y-C_{1-4}$ алкандііл- $C(=O)-Z-R^{14}$, Het^3 або NR^9R^{10} ;

Het представляє гетероцикл, вибраний з наступних сполук: пірроліл, пірролілін, імідазоліл, імідазолілін, піразоліл, піразолілін, тріазоліл, тетразоліл, фураніл, тетрагідрофураніл, тієніл, тіоланіл, діоксоланіл, оксазоліл, оксазолілін, ізоксазоліл, тіазоліл, тіазолілін, ізотіазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піраніл, піридазиніл, пірролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолілін, тіоморфолілін, діоксаніл, дитіаніл, тритіаніл, тріазиніл, бензотієніл, ізобензотієніл, бензофураніл, ізобензофураніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, бензодіоксаніл, індоліл, ізоі-

ндолил, індолиніл, пуриніл, 1H-піразоло[3,4-d]піримідиніл, бензімідазоліл, хіноліл, ізохіноліл, цинноліліл, фталазиніл, хіназолініл, хіноксалініл, тіазолопіридиніл, оксазолопіридиніл, та імідазо[2,1-b]тіазоліл; в яких кожен з вищезазначених гетероциклів може бути необов'язково заміщений одним або, коли це можливо, двома чи трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з Het^2 , R^{11} та C_{1-4} алкілу, необов'язково заміщеного одним або двома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з Het^2 та R^{11} ;

Het^2 представлений гетероциклом, вибраним з наступних: пірроліл, пірролініл, імідазоліл, імідазолініл, піразоліл, піразолініл, тріазоліл, тетразоліл, фураніл, тетрагідрофураніл, тієніл, тіоланіл, діоксоланіл, оксазоліл, оксазолініл, ізоксазоліл, тіазоліл, тіазолініл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піраніл, піридазиніл, діоксаніл, дитіаніл, тритіаніл, тріазиніл, бензотієніл, ізобензотієніл, бензофураніл, ізобензофураніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, індолил, ізоіндолил, індолініл, пуриніл, 1H-піразоло[3,4-d]піримідиніл, бензімідазоліл, хіноліл, ізохіноліл, цинноліліл, фталазиніл, хіназолініл, хіноксалініл, тіазолопіридиніл, оксазолопіридиніл, та імідазо[2,1-b]тіазоліл; в яких кожен з вищезазначених гетероциклів окремо може бути необов'язково заміщений одним або, це можливо, двома чи трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з Het^4 , R^{11} та C_{1-4} алкілу, необов'язково заміщеного одним або двома замісниками, незалежно обраними з Het^4 та R^{11} ;

Het^3 представлений моноциклічним гетероциклом, вибраним з наступних: пірролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл та тетрагідропіраніл; в яких кожен з вищезазначених моноциклічних гетероциклів окремо може бути заміщений необов'язково, де припустимо, одним, двома, трьома або чотирма замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з гідрокси, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, C_{1-4} алкілкарбонілу, піперидинілу, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{C}(=\text{O})\text{-Z-R}^{14}$, R^6 та C_{1-4} алкілу, заміщеного одним або двома замісниками, незалежно обраними з гідрокси, C_{1-4} алкілокси, фенілу, $\text{C}(=\text{O})\text{-Z-R}^{14}$, -Y-C_{1-4} алкандііл- $\text{C}(=\text{O})\text{-Z-R}^{14}$, R^6 та $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$;

Het^4 представлений моноциклічним гетероциклом, вибраним з наступних: пірроліл, імідазоліл, піразоліл, тріазоліл, тетразоліл, фураніл, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піраніл, піридазиніл, пірролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, тетрагідропіраніл, діоксаніл, дитіаніл, тритіаніл, тріазиніл, бензотієніл, ізобензотієніл, бензофураніл, ізобензофураніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, бензодіоксаніл, індолил, ізоіндолил, індолініл, пуриніл, 1H-піразоло[3,4-d]піримідиніл, бензімідазоліл, хіноліл, ізохіноліл, цинноліліл, фталазиніл, хіназолініл,

хіноксалініл, тіазолопіридиніл, оксазолопіридиніл та імідазо[2,1-b]тіазоліл; в яких кожен з вищезазначених гетероциклів окремо може бути заміщений, якщо можливо, одним, двома, трьома або чотирма замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з гідрокси, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, C_{1-4} алкілкарбонілу, піперидинілу, $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $\text{C}(=\text{O})\text{-Z-C}_{1-4}$ алкілу, R^6 , сульфонамідо та C_{1-4} алкілу, заміщеного одним або двома замісниками, незалежно обраними з гідрокси, C_{1-4} алкілокси, фенілу, $\text{C}(=\text{O})\text{-Z-C}_{1-6}$ алкілу, -Y-C_{1-4} алкандііл- $\text{C}(=\text{O})\text{-Z-C}_{1-6}$ алкілу, R^6 та $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, однак за умов, що

- R^2 відмінний від C_{1-6} алкілоксикарбоніл- C_{1-6} алкілу або амінокарбонілу; та

- R^7 , R^8 , R^9 та R^{10} відмінні від амінокарбонілу, C_{1-6} алкілкарбонілокси- C_{1-4} алкілкарбонілу, гідрокси C_{1-4} алкілкарбонілу, C_{1-4} алкілоксикарбонілкарбонілу, $\text{C}(=\text{O})\text{-O-R}^{19}$, C_{1-4} алкандііл- $\text{C}(=\text{O})\text{-O-R}^{19}$ або -Y-C_{1-4} алкандііл- $\text{C}(=\text{O})\text{-O-R}^{19}$; та

- R^{12} та R^{13} відмінні від C_{1-4} алкілкарбонілокси- C_{1-4} алкілкарбонілу, гідрокси- C_{1-4} алкілкарбонілу або C_{1-4} алкілкарбонілкарбонілу; та

- R^{11} відмінний від $\text{C}(=\text{O})\text{-O-R}^{19}$, -Y-C_{1-4} алкандііл- $\text{C}(=\text{O})\text{-O-R}^{19}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-4}$ алкілу або $\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{3-7}$ циклоалкілу; та

- R^{15} та R^{16} відмінні від амінокарбонілу, C_{1-4} алкілкарбонілокси- C_{1-4} алкілкарбонілу, гідрокси C_{1-4} алкілкарбонілу або C_{1-4} алкілоксикарбонілкарбонілу та

- арил відмінний від фенілу, заміщеного $\text{C}(=\text{O})\text{-O-R}^{19}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-4}$ алкілом, $\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{3-7}$ циклоалкілом та/або C_{1-4} алкілом, заміщеним $\text{C}(=\text{O})\text{-O-R}^{19}$ або -Y-C_{1-4} алкандііл- $\text{C}(=\text{O})\text{-O-R}^{19}$; та

- Het^3 відмінний від моноциклічного гетероциклу, заміщеного $\text{C}(=\text{O})\text{-O-R}^{19}$ та/або C_{1-4} алкілом, заміщеним $\text{C}(=\text{O})\text{-O-R}^{19}$ та/або -Y-C_{1-4} алкандііл- $\text{C}(=\text{O})\text{-O-R}^{19}$; та

- у кожній з вищеперерахованих умов R^{19} визначається як водень, C_{1-4} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, амінокарбонілметилен або моно- чи ді(C_{1-4} алкіл)-амінокарбонілметилен; та

вищезазначена сполука, що відповідає формулі (I), містить принаймні одну складову $\text{-C}(=\text{O})\text{-Z-R}^{14}$.

До цікавлячої групи речовин належать сполуки формули (I''), де складова 6-азаурацилу зв'язана з фенільним кільцем та знаходиться в пара- або метапозиції відносно атому вуглецю, до якого приєднані замісники -X-R^2 , R^3 та R^4 , переважно - в парапозиції. До іншої цікавлячої групи належать ті сполуки формули (I''), на які можуть поширюватись одне або більше обмежень:

- р дорівнює 0, 1 або 2;

- X представлений S, NR^5 чи прямим зв'язком; найкраще-прямим зв'язком;

- кожний радикал R^1 незалежно є гало, полігало- C_{1-4} алкілом, C_{1-6} алкілом, C_{1-6} алкілокси або арил, переважно хлоро- або трифлюорометил, більш переважно хлоро-;

- як мінімум одна складова $\text{-C}(=\text{O})\text{-Z-R}^{14}$, що міститься у сполуці, яка відповідає формулі (I''), утворена радикалом R^2 ;

- R^2 представляє Het^1 або C_{1-6} алкіл, заміщений одним або двома замісниками, вибраними з гідрокси, ціано, аміно, моно- або ді(C_{1-4} алкіл)аміно,

$C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-6} алкілокси, необов'язково заміщеного $C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-6} алкілсульфонілокси, C_{3-7} циклоалкіл, необов'язково заміщеного $C(=O)-Z-R^{14}$, арила, арилокси, арилтіо, Het^1 , Het^1 окси та Het^1 тіо; і якщо X представлений O, S або NR^5 , тоді R^2 може також представляти амінотіокарбоніл, C_{1-4} алкілкарбоніл, необов'язково заміщений $C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-4} алкілтіокарбоніл, необов'язково заміщений $C(=O)-Z-R^{14}$, арилкарбоніл, арилтіокарбоніл, Het^1 карбоніл або Het^1 тіокарбоніл; найбільш бажано, щоб R^2 був представлений Het^1 ;

- R^3 представляє водень, метил, етил, пропіл або циклогексил, найбільш бажано - метил;

- R^4 представляє водень або метил, найбільш бажано - метил;

- R^3 та R^4 разом формують 1,4-бутандііл;

- R^6 представляє C_{1-6} алкілсульфоніл або аміносульфоніл;

- кожен з радикалів R^7 та R^8 незалежно представлений воднем, C_{1-4} алкілом, Het^3 або R^6 ;

- кожен з радикалів R^9 та R^{10} незалежно представлений воднем, C_{1-4} алкілокси, C_{1-4} алкілом, C_{1-4} алкілкарбонілом, амінокарбонілом, Het^3 карбонілом, Het^3 або R^6 ;

- R^{11} представляє ціано, нітро, гало, C_{1-4} алкілокси, форміл, NR^7R^8 , $C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)-Z-R^{14}$, арил, арилкарбоніл, Het^3 або $C(=O)Het^3$; найбільш бажано, щоб R^{11} був представлений фенілом, $-C(=O)-O-R^{14}$, $-C(=O)-S-R^{14}$ або $C(=O)-NH-R^{14}$.

- R^{14} представляє дігідрофураніл, C_{5-20} алкіл, C_{3-20} алкеніл, полігало, C_{1-6} алкіл, Het^5 або C_{1-20} алкіл, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з наступних: феніл, C_{1-4} алкіламіно, ціано, Het^1 , гідрокси та C_{1-4} циклоалкілу;

- R^{17} та R^{18} незалежно представлені воднем або фенілом;

- арил являє собою феніл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з нітро, ціано, гало, гідрокси, C_{1-4} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{1-4} алкілокси, формілу, полігало, C_{1-4} алкілу, NR^9R^{10} , $C(=O)NR^9R^{10}$, $C(=O)-O-R^{14}$, $-O-R^6$, фенілу, $C(=O)Het^3$ та C_{1-4} алкілу, заміщеного одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з гало, гідрокси, C_{1-4} алкілокси, $C(=O)-O-R^{14}$, Het^3 та NR^9R^{10} ;

- Het^1 представляє моноциклічний гетероцикл, вибраний з наступних: піроліл, імідазоліл, піразоліл, тріазоліл, тетразоліл, фураніл, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піраніл, піридазиніл та тріазиніл, зокрема імідазоліл, оксадіазоліл, тіазоліл, піримідиніл або піридиніл, в яких кожен з вищезгаданих моноциклічних гетероциклів незалежно може необов'язково бути заміщеним одним або, де можливо, двома чи трьома замісниками, незалежно вибраними з Het^2 , R^{11} та C_{1-4} алкілу, необов'язково заміщеного Het^2 або R^{11} ; найбільш бажано, щоб Het^1 був представлений імідазолілом, оксадіазолілом, тіазолілом або піридинілом, кожен з яких незалежно необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома чи трьома замісниками, з яких кожен незалежно вибраний з Het , R^{11} та C_{1-4} алкілу, необов'язково заміщеного Het^2 або R^{11} ;

- Het^2 представляє ароматичний гетероцикл;

зокрема фураніл, тієніл, піридиніл або бензотієніл, де кожен із згаданих ароматичних гетероциклів незалежно може необов'язково бути заміщений одним або, якщо можливості, двома чи трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з R^{11} та C_{1-4} алкілу;

- Het^3 представлений піперидинілом, піперазинілом, морфолінілом або тетрагідропіранілом, кожен з яких незалежно необов'язково заміщається, де можливо, одним, двома, трьома або чотирма замісниками, серед яких кожен незалежно вибраний з гідрокси, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілкарбонілу, піперидинілу та C_{1-4} алкілу, заміщеного одним чи двома замісниками, незалежно обраними з гідрокси, C_{1-4} алкілокси та фенілу;

- Het^4 представлений тієнілом;

- Het^5 представлений піперидинілом або піперазинілом, необов'язково заміщеним C_{1-4} алкілом, сульфонамідо.

До спеціальних сполук формули (I"), належать ті, де р дорівнює 2 та обидва замісники R^1 є хлоро; найбільш бажано, щоб обидва хлорних замісники знаходились в ортопозиції відносно атому вуглецю, до якого приєднані замісники $-X-R^2$, R^3 та R^4 .

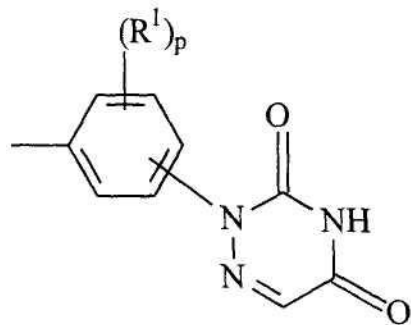
Окремими речовинами, які належать до сполук формули (I") є ті, в котрих складова 6-азаурацилу знаходиться в парапозиції відносно атому вуглецю, до якого приєднані замісники $-X-R^2$, R^3 та R^4 , а р дорівнює 2, внаслідок чого обидва замісники R^1 є хлоро та знаходяться в ортопозиції по відношенню до атому вуглецю, до якого приєднані замісники $-X-R^2$, R^3 та R^4 .

В інших окремих речовинах, які належать до сполук формули (I"), X представлений прямим зв'язком, а R^2 є моноциклічним гетероциклом, вибраним з наступних: піроліл, імідазоліл, піразоліл, тріазоліл, тетразоліл, фураніл, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піраніл, піридазиніл та тріазиніл, зокрема імідазоліл, оксадіазоліл, тіазоліл, піримідиніл або піридиніл, в яких кожен з вищезгаданих моноциклічних гетероциклів незалежно може необов'язково бути заміщеним одним або, де можливо, двома чи трьома замісниками, незалежно вибраними з Het^2 , R^{11} та C_{1-4} алкілу, необов'язково заміщеного Het^2 або R^{11} ; більш бажано, щоб R^2 був представлений, заміщеним необов'язково тіазолілом, піридинілом або оксадіазолілом.

Переважними речовинами, що належать до сполук формули (I"), є ті, де обидва радикали R^3 та R^4 представлені метильними групами, а $-X-R^2$ являє собою Het^1 , при цьому бажано, щоб Het^1 був представлений необов'язково заміщеним тіазолілом, піридинілом або оксадіазолілом.

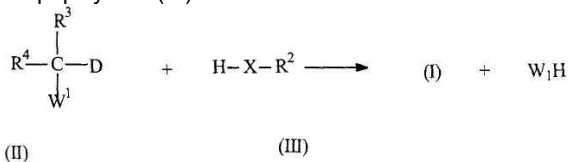
Більш переважними речовинами, що належать до сполук формули (I"), є ті, де обидва радикали R^3 та R^4 представлені метильними групами, $-X-R^2$ є необов'язково заміщений 2-тіазоліл або 3-оксадіазоліл, складова 6-азаурацилу знаходиться у парапозиції по відношенню до атому вуглецю, до якого приєднані замісники $-X-R^2$, R^3 та R^4 , а р дорівнює 2, внаслідок чого обидва замісники R^1 є хлоро та знаходяться в ортопозиції відносно атому вуглецю, до якого приєднані замісники $-X-R^2$, R^3 та R^4 .

З метою спрощення подання структури сполук формули (I), група



в подальшому буде представлятися символом D.

Сполуки, що описуються формулою (I), можуть бути отримані шляхом низки реакцій, які включають етап взаємодії проміжної речовини, представлені формулою (II), у якій радикал W^1 є придатною для заміщення групою, наприклад, атомом галогену, з відповідним реагентом, який описується формулою (III).

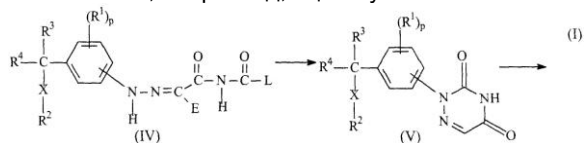


Вищенаведена реакція може проходити в інертному відносно цієї реакції розчиннику, як, наприклад, ацетонітрил, N,N-диметилформамід, оцтова кислота, тетрагідрофуран, етанол або суміш вказаних сполук. Альтернативний спосіб за умов, що реагент формули (III) діє як розчинник, не вимагає додаткового інертного розчинника. Реакція може необов'язково відбуватись в присутності основи, наприклад, 1,8-діазабіцикло[5.4.0.]ундец-7-ену, бікарбонату натрію, метанолату натрію та подібних до них сполук. Прийнятний для реакції діапазон температур - від -70°C до температури дефлегмування. В наведеному та наступних способах приготування реагуючі продукти повинні бути ізольованими від середовища, в якому відбувається реакція, та, необов'язково, в подальшому очищені, у відповідності до загальноприйнятих методик, таких як, наприклад, екстракція, кристалізація, дистиляція, порошкування та хроматографія.

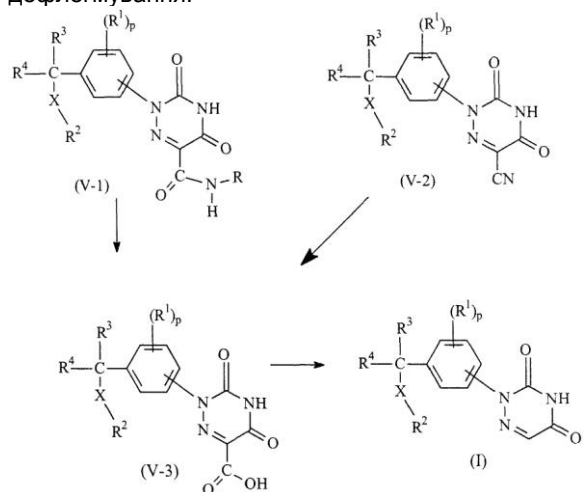
Деякі сполуки та проміжні речовини, що використовуються в цьому винаході, можуть бути отримані відповідно (або аналогічно) до процедур, описаних в патентах EP-A-0,170,316, EP-A-0,232,932 та заявці WO99/02505.

Наприклад, альтернативний спосіб приготування сполук, що описуються формулою (I), включає циклізацію проміжної сполуки формули (IV), де L є групою, що відщеплюють, наприклад, C_{1-6} алкокси або гало, а E представлений відповідною групою - акцептором електронів, наприклад, естером, амідом, ціанідом, C_{1-6} алкілсульфонілокси або подібними до них групами; та видалення групи E цього отриманого тріазиндіону, який описується формулою (V). Прийнятним способом циклізації є її проведення шляхом реакції дефлегмування у проміжній речовині (IV), яке проходить у кислому середовищі, наприклад, оцтовій кислоті, у присут-

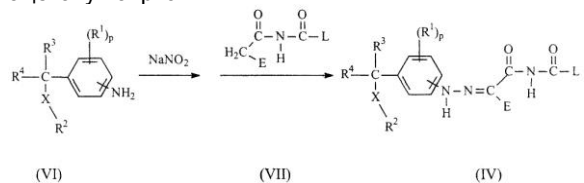
ності основи, наприклад, ацетату калію.



В залежності від природи групи E, вона може бути видалена будь-якою з загальноприйнятих методик елімінації. Наприклад, коли E представлена амідом або ціано-складовою, її можна гідролізувати до карбоксильної складової шляхом, наприклад, заміщення у проміжній сполуці, до якої приєднана група E, у соляній або оцтовій кислоті. Отримана таким чином проміжна речовина може потім реагувати з меркаптооцтовою кислотою або її функціональними похідними для отримання сполуки формули (I). Вказана реакція краще відбувається при підвищенні температури до температур дефлегмування.



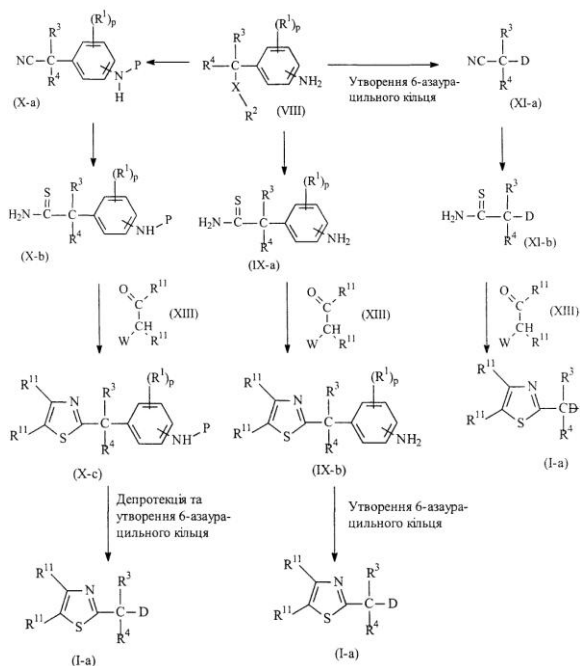
Прийнятний шлях приготування проміжних сполук, які описуються формулою (IV), вміщує реакцію проміжної сполуки формули (VI) з нітратом натрію або його функціональними похідними в кислому середовищі, наприклад, суміші соляної кислоти та оцтової кислот або, бажано, у подібній реакційній суміші, з подальшою взаємодією утвореної проміжної речовини з реагентом, який описується формулою (VII), де радикали L та E визначені вище, у присутності основи, наприклад, ацетату натрію.



Значуща підгрупа в даному винаході - це підгрупа сполук формули (I), у якій $-X-R^2$ є необов'язково заміщеною 2-тіазоліл складовою, такі сполуки можуть бути представлені формулою (I-a). Необов'язково заміщена 2-тіазоліл складова може бути включена в сполуки формули (I-a) на різних стадіях процесу її приготування.

Наприклад, у схемі 1 представлені три описані вище шляхи приготування сполуки, що відповідає формулі (I-a).

Схема 1



Перший шлях залучає перетворення ціаноскладової проміжної сполуки формули (VIII) на відповідний тіоамід з використанням газоподібної речовини H_2S у відповідному розчиннику, наприклад, піридині, та в присутності основи, такої як тріетиламін, таким чином отримуємо проміжну сполуку, що відповідає формулі (IX-a). Цей тіоамід може піддаватись циклізації з проміжною сполукою формули (XII), де W є групою, придатною для вивільнення, наприклад, галогеном (як бром-), у відповідному розчиннику, наприклад, етанолі. Аміноскладова утвореного похідного 2-тіазолілу, що відповідає формулі (IX-b), може потім реагувати, як описано вище, формуючи 6-азаурацилове кільце, таким чином утворюється сполука, що відповідає формулі (I-a).

Другий шлях утворення сполуки формули (I-a) включає по-перше захист аміноскладової в проміжній сполуці формули (VIII) за допомогою введення відповідної захисної групи P, наприклад, алкілкарбонільної групи, з використанням загальноприйнятої методики протектування. У випадку, коли P представлена алкілкарбонільною групою, проміжні сполуки формули (X-c) можуть піддаватися депротекції шляхом їх взаємодії у відповідному розчиннику, наприклад, етанолі, у присутності кислоти, наприклад, соляної.

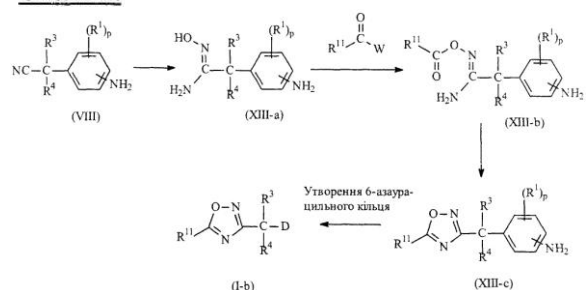
Третій шлях включає на першому етапі утво-

рення кільця 6-азаурацилу, як описано вище, однак починаючи з проміжної сполуки формули (VIII), та наступну взаємодію утвореної в такий спосіб проміжної сполуки (XI-a) з H_2S з подальшою взаємодією тіоаміду, що відповідає формулі (IX-b), з проміжною сполукою (XII), як описано в першому шляху, з формуванням наприкінці сполуки (I-a).

Іншою значущою підгрупою в даному винаході є сполуки формули (I), де $-\text{X}-\text{R}^2$ є необов'язково заміщеною складовою 1,2,4-оксадіазол-3-іл, вказані сполуки можуть бути представлені формулою (I-b-1). Необов'язково заміщена складова 1,2,4-оксадіазол-3-іл може включатись на тих самих етапах процесу реагування, як це описано для похідних 2-тіазолілу в схемі 1.

Наприклад, аналогічно одному з трьох шляхів, наведених у схемі 1, сполуки формули (I-b-1) можуть бути отримані за допомогою низки реакцій проміжної сполуки (VIII), як це представлено на схемі 2.

Схема 2.

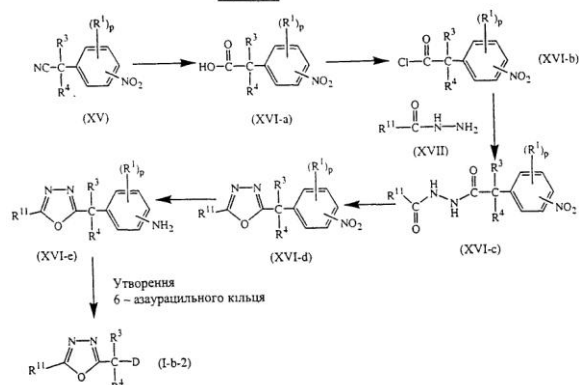


У наведеній схемі 2 ціаногрупа проміжної сполуки (VIII) реагує з гідроксиламіном або його функціональним похідним у відповідному розчиннику, наприклад, метанолі, та у присутності основи, наприклад, метанолату натрію. Утворена таким чином проміжна речовина, що описується формулою (XIII-a), далі реагує з проміжною сполукою (XIV), де W є придатною для вивільнення групою, наприклад, галогеном, зокрема хлоро-, у відповідному розчиннику, наприклад, дихлорметані, та у присутності основи, наприклад, N,N-(1-метилетил)етанаміну. Утворена проміжна речовина (XIII-b) потім піддається циклізації до похідного 3-оксадіазолілу, що описується формулою (XIII-c). Аміноскладова проміжних сполук (XIII-c) може в подальшому трансформуватись до кільця 6-азаурацилу, як описано вище.

Ще однією значущою підгрупою в даному винаході є сполуки формули (I), де $-\text{X}-\text{R}^2$ є не обов'язково заміщеною складовою 1,3,4-оксадіазол-2-іл, ці сполуки можуть бути представлені формулою (I-b-2).

Для прикладу, сполуки формули (I-b-2) можуть бути отримані, як це описано на схемі 3.

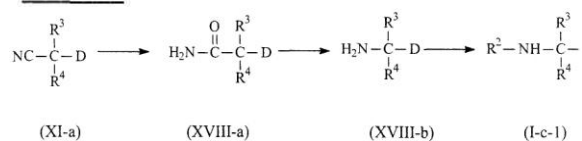
Схема 3.



Нітрильна складова проміжної сполуки (XV) трансформується в складову карбонової кислоти за допомогою загальноприйнятих методик. Наприклад, похідне нітрилу може піддаватись зворотному захопленню в суміші сірчаної та оцтової кислоти з водою. Похідне карбонової кислоти, що описується формулою (XVI-a), може в подальшому реагувати з хлоруючим агентом, наприклад, тіонілхлоридом, з утворенням похідного ацилхлориду, що описується формулою (XVI-b). Надалі ацилхлорид може реагувати з похідним гідразину (XVII) у відповідному розчиннику, наприклад, дихлорметані, та у присутності основи, наприклад, N,N-(1-метилетил)етанаміну. Утворена в такий спосіб проміжна сполука (XVI-c) може у присутності фосфорилхлориду піддаватись циклізації до похідного 1,2,4-оксадіазол-2-ілу, який описується формулою (XVI-d). Заключним етапом перед утворенням кільця 6-азаурацилу, як наведено вище, є відновлення нітрогрупи проміжної сполуки (XVI-e) до аміногрупи із застосуванням загальноприйнятих методик, наприклад, відновлення нітрогрупи з воднем в метанолі та у присутності каталізатора, зокрема нікелевого каталізатора Ренея.

Ще однією значущою групою в даному винаході є сполуки, що описуються формулою (I), де $-X-R^2$ є $-NH-R^2$, ці сполуки можуть бути представлені формулою (I-c-1). На схемі 4 приведений найбільш зручний шлях отримання сполук формули (I-c-1).

Схема 4.



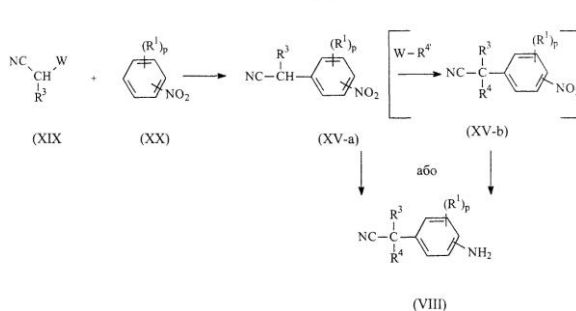
У вищенаведеній схемі 4 ціаноскладова проміжної сполуки (IX-a) гідролізується до відповідного аміду із застосуванням загальноприйнятих методик, наприклад, гідролізу у присутності оцтової та сірчаної кислот. Утворений таким чином амід проміжної сполуки (XVIII-a) може перетворюватись на амін за допомогою (діацетоксидо)бензену або його функціональних похідних у відповідному розчиннику, наприклад, суміші води та ацетонітрилу. Похідне аміну, що описується формулою (XVIII-b), може далі реагувати з бензотріазол-1-ілокситрис-(диметиламіно)фосфонієм гексафлюорофосфатом, як це наведено в Tetrahedron Letters No. 14 (1975), с.1219-1222, до утворення сполуки, або із його функціональним похідним,

наприклад, ізотіоціанатом, у відповідному розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані.

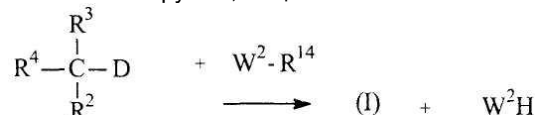
Проміжні речовини, що описуються формулою (VIII), можуть бути отримані, як це приведено на схемі 5.

Проміжні сполуки, що описуються формулами (XIX) та (XX) можуть взаємодіяти у відповідному розчиннику, наприклад, диметилсульфоксиді, у присутності основи, наприклад, гідроксиду натрію, із утворенням проміжної сполуки (XV-a). Нітроскладова проміжних речовин (XV-a) може або одразу відновлюватись до аміногрупи шляхом загальноприйнятих методик відновлення, наприклад відновлення нітрогрупи з воднем в метанолі у присутності каталізатора, зокрема нікелевого каталізатора Ренея, або може спочатку, перед відновленням, реагувати з проміжною сполукою формули R^4-W , де R^4 є подібною до R^4 групою, яка, однак, відрізняється від водню, а W є відповідною групою, найбільш придатною для вивільнення, наприклад галогеном, зокрема йодо-, у відповідному розчиннику, наприклад N,N-диметилформаміді, у присутності відповідної основи, наприклад гідриду натрію перед відновленням нітро складової.

Схема 5.



Сполуки, що описуються формулою (I) можуть також перетворюватись одна на одну шляхом загальноприйнятих методик трансформації функціональних груп, наприклад, згаданих у заявці WO99/02505 та тих, що слугують прикладом у наведеній нижче експериментальній частині. Зокрема, сполуки формули (I), що містять як мінімум одну $-C(=O)-Z-R^{14}$ складову, утворену R^2 , де Z представлений O або S, а R^{14} відрізняється від водню, можуть найзручніше бути отримані шляхом взаємодії сполуки (XXI), що містить відповідну складову $-C(=O)-Z-H$, з відповідним реагентом (XXII), в якому W^2 представлений придатною для вивільнення групою, як це показано нижче:



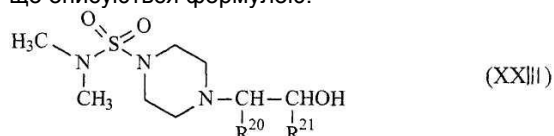
(XX)

(XX)

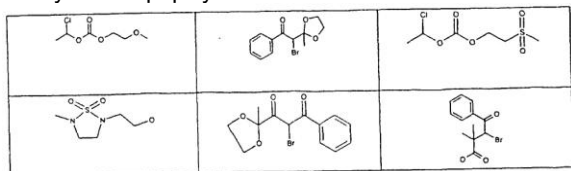
Наприклад, перший спосіб такого отримання сполуки включає взаємодію речовини формули (XXI), яка містить відповідну складову $-C(=O)-Z-H$, з галідом, найкраще - бромідом, який відповідає формулі $Br-R^{14}$, в реакційно-інертному розчиннику, наприклад такому, як описано вище, у присутності гідрогенокарбонату натрію. Згадана реакція проводиться при температурі нижче точки кипіння

використаного розчинника на протязі, наприклад, від 2 до 18 годин у випадку, коли в якості розчинника застосовується диметилформамід. Другий спосіб приготування включає взаємодію сполуки формули (XXI), яка містить відповідну $-C(=O)-Z-H$ складову, із спиртом, який відповідає формулі $R^{14}-OH$, в реакційно-інертному розчиннику, наприклад такому, як описано вище, у присутності 1,1'-карбонілбіс-1H-імідазолу, який необов'язково може змішуватись з 1,8-Діаза-7-біцикло (5.4.0) ундеце-ном. У випадку, коли в якості розчинника використовується метиленхлорид, реакція може проходити при кімнатній температурі протягом декількох годин.

Даний винахід стосується також нових сполук, що описуються формулою:



де кожен з радикалів R^{20} та R^{21} незалежно вибраний з водню чи C_{1-20} алкілу або R^{20} та R^{21} , взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклоалкільний радикал. Ці нові речовини є корисними для приготування сполуки, що описується формулою (I), коли Het^5 представлений сульфонамідом заміщеним піперазином. Такі проміжні сполуки формули (XXIII) можуть бути отримані шляхом взаємодії N,N-диметил-1-піперазинсульфонамиду з алкіленоксидом в реакційно-інертному розчиннику, яким може виступати метанол та/або метиленхлорид. До придатних для цієї мети алкіленоксидів належать, наприклад, етиленоксид, пропіленоксид, 1,2-бутиленоксид, циклогексиленоксид та подібні до них речовини. Даний винахід стосується також нових сполук, що описуються формулами:



які є придатними проміжними речовинами для приготування окремих сполук, які відвідають формулі (I).

Сполуки формули (I) можуть також бути перетворені на відповідні N-оксидні форми за допомогою загальноприйнятих методик перетворення тривалентного азоту на його N-оксидні форми. Вказана реакція N-оксидації загалом може проводитись шляхом взаємодії початкового матеріалу формули (I) з 3-феніл-2-(фенілсульфоніл)оксазиридином або відповідним органічним чи неорганічним пероксидом. До відповідних в даному випадку неорганічних пероксидів належать, наприклад, пероксид водню, пероксиди лужних або лужноземельних металів, зокрема пероксид натрію, пероксид калію; відповідні органічні пероксиди можуть бути представлені пероксокислотами, як, наприклад, бензолкарбопероксокислотою або гало-заміщеною бензолкарбопероксокислотою, зокрема 3-хлоробензолкарбопероксокислотою, пероксоалкановими кислотами, зокрема пероксооцтовою кис-

лотою, алкілгідропероксидами, зокрема t-бутилгідропероксидом. Придатними розчинниками можуть виступати, наприклад, вода, нижчі спирти, зокрема етанол та подібні до нього речовини, вуглеводні, зокрема толуол, кетони, зокрема 2-бутанон, галогенізовані вуглеводні, зокрема діхлорметан та суміші вищевказаних розчинників.

Чисті стереоізомеричні форми сполук формули (I) можна отримати шляхом застосування загальноприйнятих методик. Діастереомери можуть бути виділені за допомогою фізичних методів, зокрема селективної кристалізації та хроматографічних методик, наприклад протиплинного розподілу, рідинної хроматографії та подібних до них методик.

Окремі сполуки формули (I) та деякі проміжні речовини даного винаходу можуть містити асиметричний атом вуглецю. Чисті стереоізомеричні форми цих сполук та проміжних речовин можна отримати за допомогою загальноприйнятих методик. Наприклад, діастереоізомери можуть бути виділені за допомогою фізичних методів, зокрема селективної кристалізації та хроматографічних методик, наприклад протиплинного розподілу, рідинної хроматографії та подібних до них методик. Енантіомери можна отримати з рацемічних сумішей за допомогою початкового перетворення цієї рацемічних сумішей відповідними розчинюючими агентами, наприклад, хіральними кислотами, на суміш діастереомерних солей або сполук з подальшим фізичним відокремленням цих сумішей діастереомерних солей або сполук шляхом, наприклад, селективної кристалізації чи хроматографічних методик, зокрема рідинної хроматографії та подібних до неї методів, та заключним перетворенням цих виділених діастереоізомерних солей або сполук на відповідні енантіомери. Чисті стереоізомеричні форми можна також отримати з чистих стереоізомеричних форм відповідних проміжних сполук та вихідного матеріалу за умови, що реакції, що мають місце, пройдуть стереоспецифічно.

Альтернативним способом виділення енантіомерних форм сполук формули (I) та проміжних речовин є рідинна хроматографія, зокрема рідинна хроматографія із застосуванням хіральної стаціонарної фази.

Деякі проміжні сполуки та вихідні матеріали, що використовуються у вищевказаних методиках взаємодії, є відомими речовинами та присутні на комерційному ринку або можуть бути отримані у відповідності до загальноприйнятих методик.

ІЛ-5, відомий також як фактор диференціювання еозинофілів (ФДЕ) або еозинофільний колонієстимулюючий фактор (Ео-КСФ), є одним з найважливіших для еозинофілів факторів життєздатності та диференціювання і завдяки цьому розглядається як ключовий чинник еозинофільної інфільтрації тканин. Існує достатня кількість даних, що захват еозинофілів являє собою важливу патогену ланку у розвитку бронхіальної астми та алергічних захворювань, таких як хейліти, хвороби "подразненого кишківника", екзема, кропив'янка, васкуліти, вульвіти, синдром "холодних кінцівок", atopічні дерматити, полінози, алергічні риніти та алергічні кон'юнктивіти, а також інших запальних

захворювань, зокрема еозинофільного синдрому, алергічних ангітів, еозинофільних фасциїтів, еозинофільної пневмонії, PIE синдрому, ідіопатичної еозинофілії, еозинофільної міалгії, хвороби Крона, виразкового коліту та подібних до них захворювань.

Представлені сполуки пригнічують також утворення інших хемокінів, зокрема моноцитарного хемотаксичного протеїну-1 та -3 (МХП-1 та МХП-3). Відомо, що МХП-1 має здатність притягувати як Т-клітини, в яких переважно і відбувається синтез ІЛ-5, так і моноцити, відомі своїм синергізмом по відношенню до еозинофілів [Carr et al., 1994, Immunology, 91, 3652-3656]. МХП-3 відіграє також важливу роль в алергічному запаленні завдяки своїй здатності мобілізувати та активувати базофільні та еозинофільні лейкоцити [Baggiolini et al., 1994, Immunology Today, 15(3), 127-133].

Представлені сполуки практично не мають впливу, або цей вплив досить незначний, на утворення інших хемокінів, зокрема ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, γ -інтерферону (γ -ІФ) та гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора (ГМ-КСФ), що свідчить про відсутність широкоспектрової імуносупресивної дії у інгібіторів ІЛ-5.

Вибірковий пригнічуючий вплив представлених сполук на хемокіни може бути продемонстрований *in vitro* шляхом визначення кількості хемокінів в крові людини. Спостереженні *in vivo* показали пригнічення еозинофілії у усї миші, пригнічення еозинофілії крові на моделі мишей виду *Ascaris*; зниження продукції білку ІЛ-5 у сироватці та підвищення експресії мРНК ІЛ-5 у селезінці мишей під впливом анти-CD3 антитіл, а також пригнічення алерген-індукованого або Сефадекс-індукованого захвату еозинофілів легеневою тканиною у морських свинок, що свідчить про користь вказаних сполук у лікуванні еозинофіл-залежних запальних захворювань.

Представлені інгібітори утворення ІЛ-5 корисні, зокрема, при інгаляційному застосуванні.

Певний інтерес являють проміжні сполуки, які описуються формулою (XI-a). Вони мають не тільки значення як проміжні речовини в приготуванні сполук формули (I), але й самі по собі володіють цінною фармакологічною активністю.

Зважаючи на описані фармакологічні властивості, сполуки формули (I) можуть застосовуватись у медицині. Зокрема, представлені сполуки можуть використовуватись при виробництві медикаментів для лікування еозинофіл-залежних запальних захворювань, як вказано вище, і серед них - бронхіальної астми, atopічних дерматитів, алергічних ринітів та алергічних кон'юнктивітів.

З огляду на користь сполук формули (I), було запропоновано метод лікування теплокровних ссавців, включаючи людей, що страждають на еозинофіл-залежні запальні захворювання, зокрема бронхіальну астму, atopічні дерматити, алергічні риніти та алергічні кон'юнктивіти. Цей метод передбачає системне та місцеве застосування ефективної кількості сполуки формули (I), її N-оксидних форм та фармакологічно прийнятних адитивних солей або їх можливих стереоізомеричних форм у теплокровних ссавців, включаючи людину.

Представлений винахід пропонує також композиції для лікування еозинофіл-залежних запальних захворювань, які містять ефективну кількість сполуки формули (I) та фармакологічно прийнятний носій або розчинник.

Для приготування фармацевтичних композицій, представлених у винаході, терапевтично ефективну кількість даної сполуки, у формі основи або адитивної солі в якості активного інгредієнту з'єднують, ретельно утворюючи суміш, з фармацевтично прийнятним носієм, який може бути представлений різноманітними формами, в залежності від бажаного шляху застосування препарату. Бажано, щоб вказані фармацевтичні композиції були представлені в дозованих разових формах, особливо для системного застосування, такого як парентеральне введення; або місцевого застосування, як, наприклад інгаляції, назальні спреї або подібні лікарські форми. Аплікації даних композицій можуть наноситись у вигляді аерозолів з використанням витискаючого газу (наприклад азоту, діоксиду вуглецю, фреону) або без нього у вигляді насосних спреїв, крапель, лосьйонів або напівтвердих форм - густих композицій, які наносяться тампоном. До напівтвердих композицій належать, зокрема, мазі, креми, гелі, лініменти та інші подібні форми, які будуть зручні для застосування.

Таке приготування вищезгаданих фармацевтичних композицій у вигляді дозованих разових форм має особливі переваги з точки зору легкості застосування та рівномірності дозування. Під дозованою разовою формою, як визначено у описі та подальшій формулі винаходу, розуміється фізично дискретна одиниця, придатна для вживання як одноразова доза, кожна одиниця містить визначену кількість активного інгредієнту, розраховану для спричинення бажаного терапевтичного ефекту, поєднану з певним фармацевтичним носієм. Прикладом таких дозованих разових форм є таблетки (включаючи таблетки з міткою для розподілення на більш дрібні дози та вкриті оболонкою таблетки), капсули, пілюлі, пакетики з порошком, пастилки, розчини або суспензії для ін'єкцій, мірні чайні та столові ложки та інші подібні разові форми і їх сукупності.

З метою підвищення розчинності та/або стабільності сполук формули (I) у фармацевтичних композиціях найбільш вигідним є застосування α -, β - або γ -циклодекстринів або їх похідних. Покращувати розчинність та/або стабільність сполук формули (I) у фармацевтичних композиціях можуть також супутні розчинники, наприклад спирти. При приготуванні водних композицій адитивні солі основної складової сполуки є набагато прийнятними внаслідок їх кращої розчинності у воді.

Придатними циклодекстринами можуть бути α -, β -, γ -циклодекстрини або їх ефіри та змішані ефіри, в яких одна або більше гідроксильних груп ангідроглюкозних одиниць циклодекстрину замінена C_{1-6} алкілом, зокрема метилом, етилом або ізопропілом, наприклад випадково метильованим β -ЦД; гідрокси C_{1-6} алкілом, зокрема гідроксіетилом, гідроксипропілом або гідрокси бутилом; карбокси C_{1-6} алкілом, зокрема карбоксиметилом або карбоксиетилом; C_{1-6} алкілкарбонілом, зокрема ацетилом, C_{1-6} алкілоксикарбонілом C_{1-6} алкілом або

карбокси C_{1-6} алкілокси C_{1-6} алкілом, зокрема карбоксиметоксипропілом або карбоксиметоксипропілом; C_{1-6} алкілкарбонілокси C_{1-6} алкілом, зокрема 2-ацетилкарбонілокси C_{1-6} алкілом. Найбільш придатними в якості комплексантів та/або розчинників слід зазначити β -ЦД, нерегулярно метильований β -ЦД, 2,6-диметил- β -ЦД, 2-гідроксиетил- β -ЦД, 2-гідроксиетил- γ -ЦД, 2-гідроксипропіл- γ -ЦД, (2-карбоксиметокси)пропіл- β -ЦД та, зокрема, 2-гідроксипропіл- β -ЦД (2-ГП- β -ЦД).

Під терміном змішані ефіри розуміються похідні циклодекстрину, де як мінімум

дві гідрокси групи циклодекстрину етерифіковані різними групами, наприклад, гідроксипропілом та гідроксиетиллом.

Для оцінки середньої кількості молей алкоксидодиниць на моль ангідроглюкози використовується показник середнього молярного заміщення (М.З.). Визначення показника М.З. проводиться з використанням різноманітних аналітичних методик, перевага при цьому надається методу маспектрометрії, М.З. діапазон 0,125-10.

Для оцінки середньої кількості заміщених гідроксилів на одиницю ангідроглюкози використовується показник середнього ступеня заміщення (С.З.). Визначення показника С.З. проводиться з використанням різноманітних аналітичних методик, перевага при цьому надається методу маспектрометрії, С.З. діапазон 0,125-3.

Завдяки своєму високому ступеню селективності у якості інгібіторів ІЛ-5, означені вище сполуки формули (I) також придатні для маркування або ідентифікації рецепторів. Для реалізації цієї мети сполуки, що розглядаються в даному винаході, повинні бути помічені, зокрема шляхом заміни, часткової або повної, одного або більше атомів у молекулі їх радіоактивними ізотопами. Як приклади мічених сполук, що викликають найбільшу зацікавленість, можна навести сполуки, які мають як мінімум один гало-радикал, яким є радіоактивний ізоотоп йоду, броду або фтору; або ті сполуки, що містять не менше одного атому ^{11}C чи атому тритію.

Одна з таких груп складається з тих сполук формули (I), в яких R^1 представлений атомом радіоактивного галогену. В принципі, будь-яка сполука формули (I), що містить атом галогену, піддається радіоміченню шляхом заміни атому галогену відповідним ізотопом. Найбільш придатними для цієї мети галогеновими радіоізотопами є радіоактивні іодіди, зокрема ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I ; радіоактивні броміди, наприклад ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br та ^{82}Br , а також радіоактивні фториди, зокрема ^{18}F . Введення радіоактивного атому галогену повинно проводитись шляхом відповідної реакції обміну або із використанням будь-якої вищеописаної методики приготування галогенових похідних, що відповідають формулі (I).

Іншою цікавою формою радіоактивного мічення є заміщення атома вуглецю атомом ^{14}C або атома водню атомом тритію.

Отже, описані сполуки формули (I), мічені радіоактивними ізотопами, можуть використовуватись у процесі специфічного мічення рецепторів у біологічних матеріалах. Вказаний процес може бути представлений етапами (а) мічення сполуки

формули (I) радіоактивними ізотопами, (b) переносу цих радіомічених сполук на біологічний матеріал та подальшим (c) визначенням радіоактивного випромінювання мічених сполук.

Під терміном "біологічний матеріал" розуміється любий різновид матеріалу, що має біологічну природу. Зокрема, цей термін стосується зразків тканин, плазми або інших рідких середовищ організму, а також тварин, особливо теплокровних, або їх частин, наприклад, органів.

Радіоактивні мічені сполуки формули (I) можуть також бути корисними в якості агентів для визначення, в якій мірі речовина, що тестується, має здатність займати або зв'язувати відповідну ділянку рецептора. Ступінь витіснення речовиною, що тестується, сполуки формули (I) з окремих ділянок рецептора буде демонструвати властивості речовини як агоніста, антагоніста або змішаного агоніста/антагоніста цього рецептора.

При виконанні досліджень *in vivo* радіоактивні сполуки застосовувались на тваринах у вигляді відповідних композицій, а їх розподіл виявлявся із використанням візуалізаційних методів, зокрема однопротонної емісійної комп'ютерної томографії (ОЕКТ), позитронної емісійної томографії (ПЕТ) та подібних до них методик. Таким чином визначалось розповсюдження окремих рецепторів по організму та за допомогою вищевказаних візуалізаційних методик проводилось виявлення органів, що містять згадані рецептори. Подібний процес візуалізації органу за допомогою сполуки формули (I), міченої радіоактивними ізотопами, із визначенням випромінювання цієї радіоактивної речовини також складає частину представленого винаходу.

В цілому спостерігалось, що ефективна з терапевтичної точки зору денна кількість сполуки складає від 0,01мг/кг до 50мг/кг маси тіла, зокрема 0,05-10мг/кг маси тіла. Метод лікування може також включати застосування активного інгредієнту в терапевтичному режимі двох-трьох прийомів на добу.

Експериментальна частина

У наведених нижче зразках абревіатура ДМСО стандартно використовується для позначення диметилсульфоксиду, КТ - кімнатної температури, ДМФ - N,N-диметилформаміду, ЕтАц - етилацетату, ДІПЕ - для позначення діізопропіленефіру та ТГФ - для тетрагідрофурану.

А. Приготування проміжних сполук

Приклад А1

а) Суміш 2-хлорпропіонітрилу (0,2моль) та 1,3-дихлоро-5-нітробензолу (0,2моль) в ДМСО (50мл) краплинно додавали при КТ до розчину NaOH (1моль) в ДМСО (150мл), при цьому температура підтримувалася нижче 30°C. Суміш перемішували протягом 1 години при КТ, після чого поміщали на лід та підкислювали HCl. Осад відфільтровували, промивали H_2O та вносили в CH_2Cl_2 . Органічний розчин промивали H_2O , висушували, відфільтровували, після чого розчинник випаровували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH_2Cl_2 /циклопексан 70/30). Після збирання чистої фракції розчинник випаровували, вихід - 19,5г (40%) (\pm)-2,6-дихлоро- α -метил-4-нітробензолацетонітрилу (проміжна сполука 1).

б) 80% NaH (0,0918моль) порціонно при температурі 0°C під током N_2 додавали до розчину проміжної речовини (1) (0,0612моль) у ДМФ (100мл). Суміш перемішували протягом 1 години при 0°C під током N_2 . Краплинно при температурі 0°C додавали CH_3I (0,0918моль). Суміш перемішували при температурі 50°C протягом 12 годин, після чого поміщали на лід та екстрагували за допомогою ЕтАц. Органічний шар виділяли, промивали H_2O , висушували, відфільтровували, після чого розчинник випаровували, вихід - 17,1г 2,6-дихлоро- α,α -диметил-4-нітробензолацетонітрилу (проміжна сполука 2).

с) Суміш проміжної речовини (2) (0,066моль) в CH_3OH (200мл) гідрогенізували з нікелевим катализатором Ренія (15г) при КТ під тиском 3бар протягом 1 години. Після захвату H_2 катализатор відфільтровували через целіт, промивали CH_3OH , а фільтрат випаровували, вихід - 17,1г 4-аміно-2,6-дихлоро- α,α -диметилнітробензолацетонітрилу (проміжна сполука 3).

Приклад А2

а) Розчин $NaNO_2$ (0,36моль) в H_2O (50мл) додавали до розчину проміжної сполуки (3) (0,34моль) в оцтовій кислоті (700мл) та HCl (102мл), перемішували при температурі 10°C. Реакційну суміш перемішували протягом 80 хвилин при 10°C. Додавали порошкоподібну суміш ацетату натрію (1,02моль) та діетил(1,3-діоксо-1,3-пропандііл)біскарбамату (0,374моль), реакційну суміш перемішували протягом 40 хвилин. Реакційну суміш переливали на подрібнений лід. Преципітат відфільтровували, промивали водою та вносили в CH_2Cl_2 , після чого шари розділяли. Органічний шар висушували, відфільтровували, після чого розчинник випаровували, вихід - 138,5г (84%) діетил N,N'-[2-[[3,5-дихлоро-4-(1-ціано-1-метилетил)феніл]гідразоно]-1,3-діоксо-1,3-пропандііл]дікарбамат (проміжна сполука 4).

б) Розчин проміжної сполуки (4) (0,28моль) та ацетату калію (0,28моль) в оцтовій кислоті (1000мл) змішували та дефлегмували протягом 3 годин. Реакційна суміш, яка містить етил[[2-[3,5-дихлоро-4-(1-ціано-1-метилетил)феніл]-2,3,4,5-тетрагідро-3,5,-діоксо-1,2,4-тріазин-6-іл]карбоніл]карбамат (проміжна речовина 5) як така використовувалась в наступному етапі.

с) Проміжна сполука (5) (неочищена реакційна суміш) оброблялась 36% HCl (0,84моль). Реакційну суміш перемішували та дефлегмували протягом 4 годин, після чого залишали для перемішування при КТ на вихідні дні. Реакційна суміш виливалась на подрібнений лід, після чого екстрагувалась CH_2Cl_2 . Виділений органічний шар висушували, відфільтровували, після чого розчинник випаровували, вихід - 111,6г 2-[3,5-дихлоро-4-(1-ціано-1-метилетил)феніл]-2,3,4,5-тетрагідро-3,5-діоксо-1,2,4-тріазин-6-карбонова кислоти (проміжна сполука 6).

д) Суспензію проміжної речовини (6) (0,28моль) у меркаптооцтовій кислоті (250мл) перемішували протягом 4 годин при температурі 100°C, після чого їй давали остигнути до КТ та продовжували змішування протягом ночі. Реакційну суміш переливали на подрібнений лід, після чого екстрагували CH_2Cl_2 . Виділений органічний

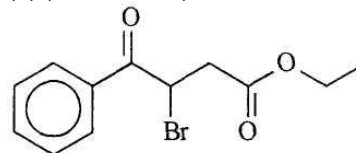
шар висушували, відфільтровували, після чого розчинник випаровували. Додавали толуол, після чого проводилося азеотропне зневоднювання на ротаційному випарнику. Залишок очищували шляхом низькоколонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH_2Cl_2/CH_3OH 98/2). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок перемішували у ДІПЕ, відфільтровували, промивали ДІПЕ, після чого висушували, вихід - 36,8г (41%) 2,6-дихлоро-4-(4,5-дигідро-3,5-діоксо-1,2,4-тріазин-2(3H)-іл)- α,α -диметилбензолацетонітрилу. Фільтрат перемішували в ДІПЕ, а отриманий преципітат відфільтровували, промивали ДІПЕ та висушували, вихід - 2,5г (3%) 2,6-дихлоро-4-(4,5-дигідро-3,5-діоксо-1,2,4-тріазин-2(3H)-іл)- α,α -диметилбензолацетонітрилу (проміжна сполука 7).

е) Розчин проміжної сполуки (7) (0,107моль) та N,N-біс(1-метилетил)-етанаміну (0,315моль) в піридині (500мл) перемішували та підігрівали до 80°C. Припускалося проходження пухирців H_2S через вказану суміш протягом 24 годин при 80°C.

Проходження газу H_2S припиняли, а реакційна суміш залишалась для перемішування при КТ на вихідні дні. Розчинник випаровували. Додавали 500мл 9:1 суміші CH_2Cl_2/CH_3OH , отриману суміш вливали в 2N HCl (1000мл) при температурі 0°C та перемішували протягом 10 хвилин. Преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 23,2г (64%) 2,6-дихлоро-4-(4,5-дигідро-3,5-діоксо-1,2,4)- α,α -диметилбензолетанетіоаміду (проміжна сполука 8).

Приклад А3

В атмосфері азоту розчин проміжної речовини (8) (0,0125моль) та



(0,0157моль) в етанолі (60мл) і ДМФ (30мл; висушений скрізь молекулярні сита) перемішували протягом 6,5 годин при температурі 60°C, після чого суміш залишали при КТ на ніч. Розчинник випаровували. Залишок вносили у воду (100мл), цю суміш екстрагували з CH_2Cl_2 (100мл). Відокремлений органічний шар висушували ($MgSO_4$), фільтрували, після чого розчинник випаровували, а потім випаровували разом з толуолом. Залишок (13г) очищували шляхом тонкошарової колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH_2Cl_2/CH_3OH 100/0, потім 99/1, насамкінець 98/2). Бажані фракції збирали, а розчинник випаровували. Додавали толуол, після чого проводилося азеотропне зневоднювання на ротаційному випарнику. Залишок (6,5г) кристалізували з CH_3CN . Преципітат відфільтровували, промивали CH_3CN та ДІПЕ, а потім висушували у вакуумі при температурі 50°C, вихід - 3,17г (46,5%) етил-2-[1-[2,6-дихлоро-4-(4,5-дигідро-3,5-діоксо-1,2,4-тріазин-2(3H)-іл)феніл]-1-метилетил]-4-феніл-5-тіазолацетату (проміжна сполука 9) з температурою плавлення 148°C.

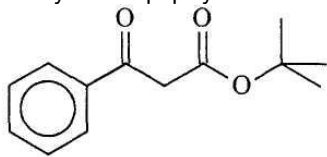
Приклад А4

Суміш проміжної сполуки (9) (0,00183моль) та 1N $NaOH$ (0,0055моль) в CH_3OH (25мл) та ТГФ

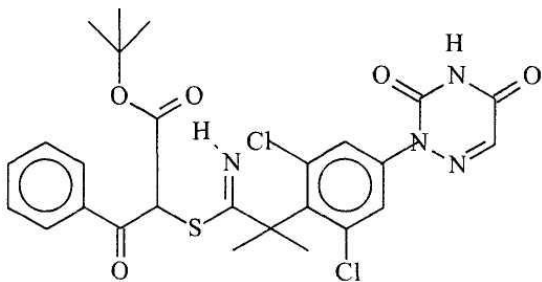
(25мл) перемішували протягом ночі при КТ. Реакційну суміш підкислювали 1Н НСІ (8мл), а отриманий продукт переносили в ЕтАц. Органічний шар промивали розсолем, висушували, фільтрували, розчинник випаровували. Залишок кристалізували з CH_3CN . Преципітат відфільтровували, промивали ДІПЕ та висушували, вихід - 0,8г (79%) 2-[1-[2,6-дихлоро-4-(4,5-дигідро-3,5-діоксо-1,2,4-тріазин-2(3Н)іл)феніл]-1-метилетил]-4-феніл-5-тіазолоцтової кислоти (проміжна сполука 10).

Приклад А5.

На першому етапі розчин бромиду (0,02моль) в CH_2Cl_2 (20мл) краплинно при температурі 10°C додавався під потоком азоту до суміші сполук, які описуються формулою:



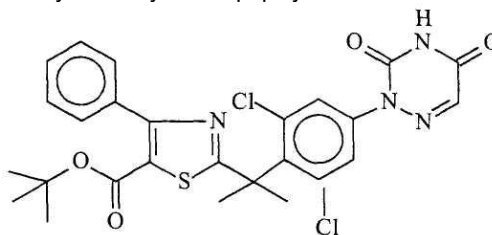
(0,0227моль) в CH_2Cl_2 (50мл). Суміш перемішували при температурі 10°C протягом 1 години. В неї додавали H_2O та тверду форму K_2CO_3 . Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), фільтрували, а розчинник випаровували. Реакція проводилась чотири рази із використанням однакової кількості та складових залишку, вихід - 14г (51%) 1,1-диметилетил α -бромо- β -оксо-бензолпропаноату. Суміш проміжної сполуки (8) (0,0119моль), 1,1-диметилетил α -бромо- β -оксо-бензолпропаноату (0,0137 моль) та K_2CO_3 (0,0357 моль) в CH_3CN (55мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3,5 годин. Додавали лід та ЕтАц. Суміш підкислювалась 3Н НСІ. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), профільтровували, а розчинник випаровували. Продукт використовувався без подальшого очищення, вихід - 8г проміжної сполуки 11, яка описується формулою:



Приклад А6

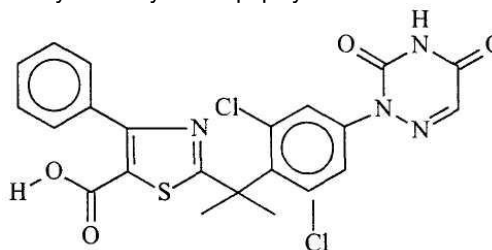
Проміжну сполуку (11) (0,0119моль) та трет-бутанол (24г) перемішували та дефлегмували протягом 2 годин. Суміш доводили до кімнатної температури. Розчинник випаровували. Залишок вносили в CH_2Cl_2 . Органічний розчин промивали H_2O , висушували (MgSO_4), профільтровували, а розчинник випаровували. Залишок (7,8г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 15-40 μM). Збирали дві фракції, а їх розчинники випаровували, вихід - 2,66г (1-а фракція) та 0,7г (2-а фракція), відповідно. 2-у фракцію очищували за допомогою колонкової хроматографії (елюент $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OAc}$ 0,5% 80/20; колонка: HYPERSIL C18, 3 μM). Чисті фракції збирали, а розчинники випаровували, вихід - 0,45г

проміжної сполуки 12, точка плавлення якої 130°C, сполука описується формулою



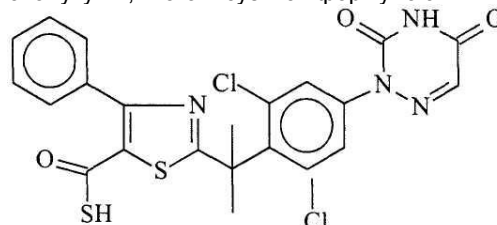
Приклад А7

Проміжну сполуку 12 (0,00465моль) порціонно при температурі 0-10°C додавали до трифтороцтової кислоти (35мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, після чого переливали в H_2O . Преципітати відфільтровували, промивали H_2O та вносили в CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), профільтровували, а розчинник випаровували. Залишок (2,4г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,2; 15-40 μM). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок кристалізували з CH_3CN . Преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 1,16г проміжної сполуки 13, точка плавлення якої 232°C, сполука описується формулою



Приклад А8

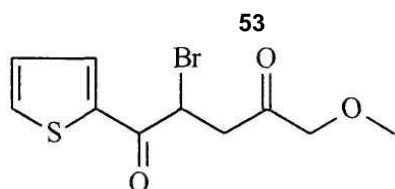
1,1'-карбонілбіс-1Н-імідазол (0,0159моль) порціонно при КТ під потоком азоту додавали до розчину проміжної речовини (13) (0,00795моль) в ДМФ (60мл). Суміш перемішували при КТ протягом ночі. На протязі 1 години через суміш пропускали пухирці H_2S . Суміш перемішували при КТ протягом 1 години, після чого переливали у насичений розчин NaCl та двічі екстрагували CH_2Cl_2 . Комбінований органічний шар висушували (MgSO_4), профільтровували, а розчинник випаровували. Таким чином було отримано проміжну сполуку 14, яка описується формулою



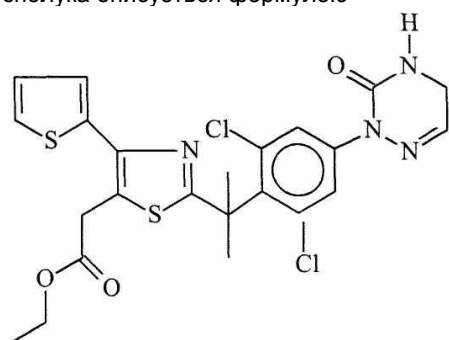
та використовується без подальшого очищення.

Приклад А9

Суміш проміжної сполуки (8) (0,0158моль) та



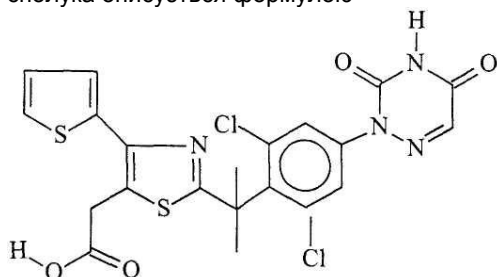
(0,0237моль) в етанолі (60мл) та ДМФ (40мл) перемішували при температурі 60°C протягом 4 годин. Розчинник випаровували. Додавали ЕтАц. Органічний розчин тричі промивали H_2O , висушували (MgSO_4), профільтовували, а розчинник випаровували. Залишок (11,2г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 15-40цм). Бажані фракції збирали, а розчинник випаровували, вихід - 4,2г (47%) продукту, частина якого (1,5г) викристалізовувалась з петролейного ефіру та ДІПЕ. Преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 1,15г проміжної сполуки 15, точка плавлення якої 126°C, сполука описується формулою



Приклад А10

Суміш проміжної сполуки (15) (0,0045моль) та NaOH (0,0135моль) в метанолі (30мл) та ТГФ (30мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин, поміщали на лід, підкислювали HCl та екстрагували ЕтАц. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), профільтовували, а розчинник випаровували. Залишок (2,2г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,1; 15-40 μm).

Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували, вихід - 1,5г (64%) продукту, частина якого (1г), кристалізували з діетилового ефіру. Преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 0,5г проміжної сполуки 16, точка плавлення якої 192°C, сполука описується формулою



Приклад А11

а) 30% NaOCH_3 (0,592моль) додавали до розчину гідроксиламіну гідрохлориду (0,1085моль) в CH_3OH (200мл), перемішували при КТ. Суміш перемішували протягом 10 хвилин. Проміжну сполуку (3) (0,0542моль) додавали порціями, утворену реакційну суміш перемішували та дефлегмували

74791

54

на протязі ночі. Розчинник випаровували. Залишок розподіляли між CH_2Cl_2 та водою. Органічний шар відокремлювали, висушували, фільтрували, а розчинник випаровували. Залишок перемішували з ДІПЕ, відфільтровували, промивали ДІПЕ та висушували, вихід - 3,7г (26%) 4-аміно-2,6-дихлоро-N'-гідрокси- α,α -диметилбензолетанімідаміду (проміжна сполука 17).

б) Розчин проміжної сполуки (17) (0,0323моль) та N,N-біс(метилетил)етанаміну (0,0339моль) в CH_2Cl_2 (190мл) перемішували при температурі 15°C. Краплинно додавали розчин 2-метилбензоїлхлориду (0,0323моль) в CH_2Cl_2 (10мл), а отриману реакційну суміш перемішували протягом однієї години. Додавали воду. Органічний шар відокремлювали, висушували, фільтрували, а розчинник випаровували. Додавали толуол, після чого проводилося азеотропне зневоднювання на ротаційному випарнику, вихід - 13,0г [1-аміно-2-(4-аміно-2,6-дихлорфеніл)-2-метилпропіліденіл]аміно 2-метилбензоату (проміжна сполука 18).

с) Розчин проміжної речовини (18) (0,0323моль) та паратолуолсульфонові кислоти (0,0323моль) в ДМСО (100мл) перемішували протягом 30 хвилин при 150°C. Реакційну суміш охолоджували. Додавали воду і цю суміш екстрагували з толуолом. Виділений органічний шар висушували, фільтрували, а розчинник випаровували. Залишок очищували шляхом низькоколонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH_2Cl_2). Необхідні фракції збирали, а розчинник випаровували. Концентрат випаровували разом з ЕтАц, вихід - 11,7г 3,5-дихлоро-4-[1-[5-(2-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-1-метилетил]бензоламін (проміжна сполука 19).

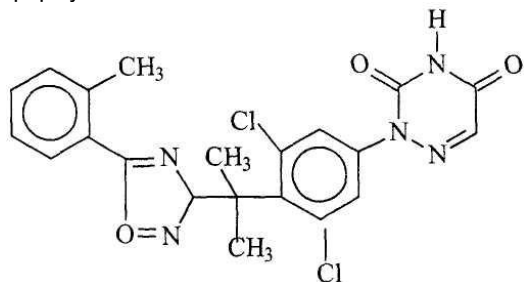
д) Розчин проміжної сполуки (19) (0,0302моль) та концентрованої HCl (0,0906моль) в оцтовій кислоті (100мл) перемішували при 0°C. Краплинно при температурі 0°C додавали розчин NaNO_2 (0,032моль) у воді (10мл). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 0°C. Окремими порціями вносили порошкоподібну суміш ацетату натрію (0,0906моль) та діетил (1,3-діоксо-1,3-пропандііл)біскарбамату (0,0332моль). Суміші давали нагрітися до КТ та перемішували протягом 1 години. Додавали воду і цю суміш екстрагували CH_2Cl_2 . Відокремлений органічний шар висушували, фільтрували, а розчинник випаровували, вихід - діетил N,N'-[2-[[3,5-дихлоро-4-[1-[5-(метилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-1-метилетил]феніл]гідразоно]-1,3-діоксо-1,3пропандііл]дикарбамат (проміжна сполука 20).

е) Розчин проміжної сполуки (20) (0,0302моль) та ацетату натрію (0,0302моль) в оцтовій кислоті (200мл) перемішували та дефлегмували протягом 3 годин. Реакційну суміш переливали у воду і отриману суміш екстрагували CH_2Cl_2 . Відокремлений органічний шар висушували, фільтрували, а розчинник випаровували. Додавали толуол, після чого проводилося азеотропне зневоднювання на ротаційному випарнику, вихід - етил [[2-[3,5-дихлоро-4-[1-[5-(2-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-1-метилетил]феніл]-2,3,4,5-тетрагідро-3,5-діоксо-1,2,4-тріазин-6-іл]карбоніл]карбамат (проміжна сполука 21).

ф) Суміш проміжної сполуки (21) (0,0302моль) в 36% HCl (10мл) та оцтовій кислоті (200мл) перемішували та дефлегмували протягом ночі. Реакційну суміш переливали на подрібнений лід, після чого цю суміш екстрагували CH_2Cl_2 . Відокремлений органічний шар висушували, фільтрували, а розчинник випаровували, вихід - 16,3г 2-[3,5-дихлоро-4-[1-[5-[2-метилфеніл]-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-1-метилетил]феніл]-2,3,4,5-тетрагідро-3,5-діоксо-1,2,4-тріазин-6-карбонова кислота (проміжна сполука 22).

Приклад A12

Суміш проміжної речовини (22) (0,0133моль) в меркаптооцтовій кислоті (7мл) перемішували при температурі 175°C протягом 2 годин. Суміш охолоджували, переливали у талу воду, злужнювали K_2CO_3 та екстрагували Етац. Органічний шар відокремлювали, промивали H_2O , висушували, фільтрували, а розчинник випаровували. Залишок очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували, вихід - 2,2г (36%) проміжної сполуки 23, яка описується формулою

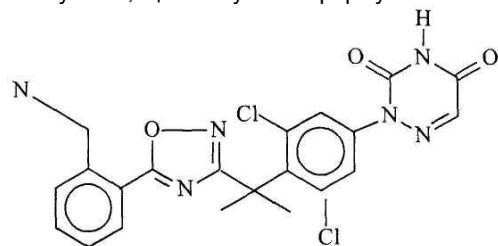


Приклад A13

Суміш проміжної сполуки (23) (0,0011моль), 1-бromo-2,5-пірроліндіону (0,0011моль) та дибензоїлпероксиду (каталітична кількість) в CCl_4 (30мл) перемішували та дефлегмували протягом 3 годин. Суміші давали остигнути до КТ. Суміш фільтрували скрізь інфузорну землю, доступну на комерційному ринку під торговою назвою Дикаліт, отриманий фільтрат містив 2-[4-[1-[5-[2-(бромометил)феніл]-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-1-метилетил]-3,5-дихлорфеніл]-1,2,4-тріазин-3,5(2Н,4Н)-діон (проміжна сполука 24).

Приклад A14

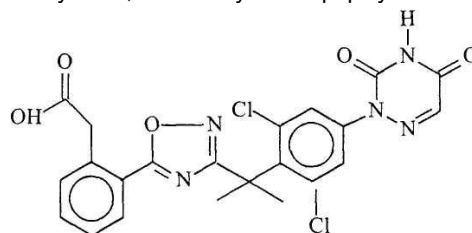
Розчин проміжної сполуки (24) (0,017моль) та KCN (0,034моль) в етанолі (100мл) та H_2O (30мл) перемішували протягом 8 годин при температурі 60°C. Розчинник випаровували під зниженим тиском. Залишок вносили в CH_2Cl_2 , після чого промивали водою, висушували (MgSO_4), фільтрували, а розчинник випаровували, вихід - 8,2г проміжної сполуки 25, що описується формулою



Приклад A15

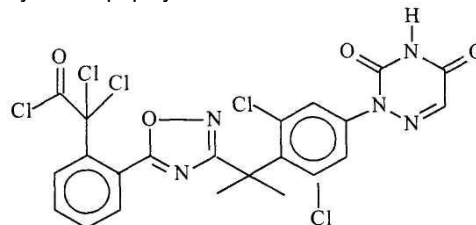
Розчин проміжної сполуки (25) (0,017моль) в

HOAc (50мл), H_2SO_4 (50мл) та H_2O (50мл) перемішували та дефлегмували протягом 2 годин. Реакційну суміш переливали в талу воду, утворений преципітат відфільтровували, промивали та розчиняли в CH_2Cl_2 . Органічний розчин висушували, фільтрували, а розчинник випаровували. Залишок очищували над силікагелем в скляному фільтрі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5). Необхідні фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок очищували шляхом високочутливої рідинної хроматографії над RB BDS Hypergrer C18 (100Å, 8μm; градієнтна елюція при (0,5% NH_4OAc у воді/ CH_3CN 90/10)/ $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок перемішували у гексані, відфільтровували та висушували в вакуумі при температурі 60°C, вихід - 0,084г проміжної сполуки 26, яка описується формулою



Приклад A16

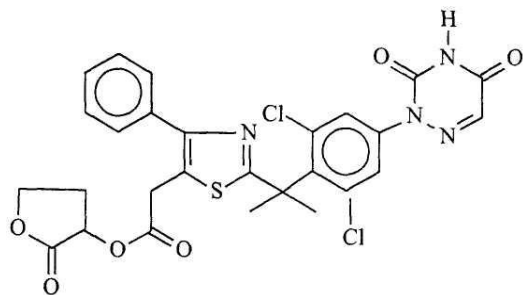
Розчин проміжної сполуки (26) (0,0014моль) в SOCl_2 (15мл) перемішували та дефлегмували протягом 1 години. SOCl_2 випаровували під зниженим тиском. Додавали толуол, після чого проводилося азеотропне зневоднювання на ротаційному випарнику, вихід - 100% проміжна сполука 27, яка описується формулою



В. Приготування кінцевих сполук

Приклад B1

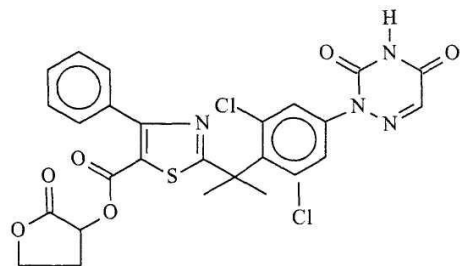
Суміш 3-бромдигідро-2(3Н)-фуранону (0,0081моль) в ДМФ (16мл) краплинко при кімнатній температурі додавали в суміш проміжної сполуки (10) (0,00773моль) та NaHCO_3 (0,0081моль) в ДМФ (30мл). Суміш перемішували при 70°C протягом 5 годин та доводили до кімнатної температури. Додавали H_2O та насичений розчин NaCl. Суміш екстрагували Етац. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), фільтрували, а розчинник випаровували. Залишок (5г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 15-40μm). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок вносили в ДІПЕ. Преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 1,24г сполуки 1, точка плавлення якої 72°C, сполука описується формулою



Приклад В2

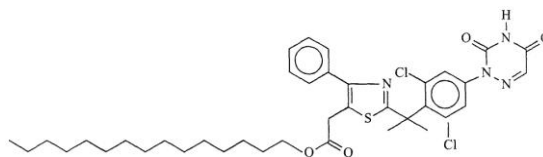
Розчин 1-бромпентандекану (0,0051моль) в ДМФ (18мл) краплинно при кімнатній температурі додавали до суміші проміжної сполуки (10) (0,00483моль) та NaHCO_3 (0,0051моль) в ДМФ (10мл). Суміш перемішували при температурі 70°C протягом 5 годин, а потім при 45°C цілу ніч, після чого доводили до кімнатної температури. Додавали H_2O та NaCl . Суміш екстрагували EtAc . Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим розчином NaCl , висушували (MgSO_4), фільтрували, а розчинник випаровували. Залишок (3,8г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 15-40 μm).

Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували, вихід - 0,49г сполуки 2, яка має точку плавлення 80°C та описується формулою



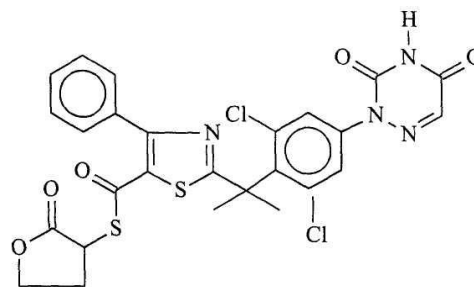
Приклад В4

NaHCO_3 (0,00835моль) краплинно при температурі 5°C під током азоту додавали до суміші проміжної сполуки (14) (0,00795моль) в ДМФ (22мл). Після цього краплинно додавали розчин 3-бромдигідро-2(3Н)-фуранону (0,00835моль) в ДМФ (12мл). Суміш доводили до КТ та перемішували при КТ протягом 30 хвилин, потім переливали у воду та насичений розчин NaCl . Додавали малу кількість 3Н HCl . Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), фільтрували, а розчинник випаровували. Залишок (5,1г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98,5/1,5; 15-40 μm). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок кристалізували з CH_3CN , діетиловим ефіром та ДІПЕ. Преципітат відфільтровували та висушували. Залишок кристалізували з CH_3CN , діетиловим ефіром та ДІПЕ. Преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 0,85г сполуки 4, яка має точку плавлення 212°C та описується формулою



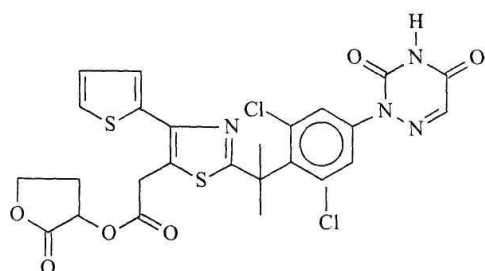
Приклад В3

Розчин 3-бромдигідро-2(3Н)-фуранону (0,0073моль) в ДМФ (12мл) краплинно при КТ додавали до суміші проміжної сполуки (13) (0,00695моль) та NaHCO_3 (0,0073моль) в ДМФ (22мл). Суміш перемішували при температурі 70°C на протязі 2,5 годин, доводили до КТ та переливали в H_2O . Преципітат відфільтровували та вносили в CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, промивали H_2O , висушували (MgSO_4), фільтрували, а розчинник випаровували. Залишок (5,4г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 15-40 μm). Необхідні фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок кристалізували з CH_3CN , діетиловим ефіром та ДІПЕ. Преципітат відфільтровували та висушували. Вихід - 1,3г. Цю фракцію викристалізовували з CH_3CN , 2-пропанолу та діетиловим ефіром. Преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 0,89г сполуки 3, яка має точку плавлення 208°C та описується формулою



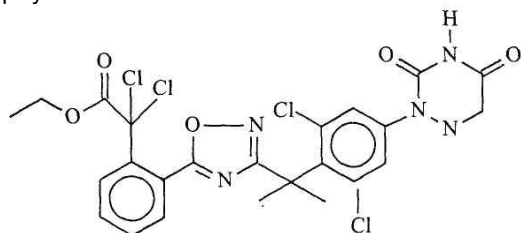
Приклад В5

Суміш 3-бромдигідро-2(3Н)-фуранону (0,00172моль) в ДМФ (5мл) краплинно при КТ додавали в суміш проміжної сполуки (16) (0,00172моль) та NaHCO_3 (0,00172моль) в ДМФ (5мл). Суміш перемішували при 70°C протягом 7 годин, після чого виливали у воду та насичений розчин NaCl і екстрагували EtAc . Органічний шар відокремлювали, промивали декілька разів водою, висушували (MgSO_4), фільтрували, а розчинник випаровували. Залишок (1,2г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 15-40 μm). Необхідні фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок знову очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/2$ -пропанол 97/3; 15-40 μm). Необхідні фракції збирали, а розчинник випаровували, вихід - 0,13г сполуки 5, яка має точку плавлення 110°C та описується формулою



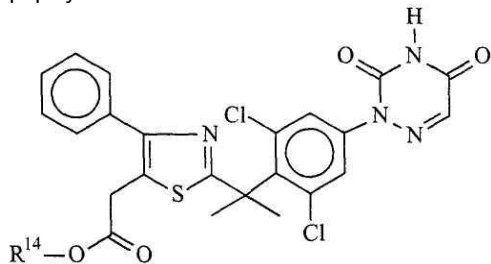
Приклад В6

Розчин проміжної сполуки (27) (0,001моль) в етанолі (15мл) та дихлорметані (15мл) перемішували та дефлегмували протягом 1 години. Розчинник випаровували під зниженим тиском. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 , промивали водою, висушували (MgSO_4), фільтрували, а розчинник випаровували. Залишок очищували способом високочутливої рідинної хроматографії над Нурегрер С18 (елюент: ((0,5% NH_4OAc в H_2O)/ CH_3CN 90/10) CH_3CN (0 хвил) 80/20, (44хвил) 20/80, (57-61хвил) 0/100). Необхідні фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок перемішували у гексані, відфільтровували, промивали та висушували у вакуумі при 60°C , вихід - 0,059г сполуки 6, яка має точку плавлення 157°C та описується формулою



Приклад В7

Суміш проміжної сполуки (10) (0,00387моль) та 1,1'-карбонілібіс-1Н-імідазола (0,0058моль) в дихлорметані (40мл) перемішували при КТ протягом 90 хвилин, після чого додавали циклогексилметанол (0,0058моль). Суміш перемішували при КТ цілу ніч, розводили CH_2Cl_2 та двічі промивали водним розчином NaCl . Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), фільтрували, а розчинник випаровували. Залишок очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH_2Cl_2 /Етац 50/50). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок кристалізували з Етац. Преципітат відфільтровували, промивали ДІПЕ та висушували при 50°C протягом ночі, вихід - 1,43г сполуки 7, яка має молекулярну вагу 613,5, точку плавлення 180°C та описується формулою



де R^{14} представлений циклогексилметилом.

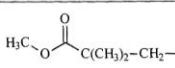
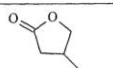
Зразки від В8 до В53

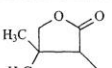
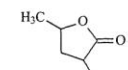
У наведеній нижче таблиці 1 представлені

сполуки формули (1А), які було приготовлено у відповідності до методики зразка В7, де циклогексилметанол, відновлений відповідним спиртом, представлений формулою $\text{R}^{14}\text{ОН}$. Для синтезу сполук 8, 15-18, 21-23, 27, 32-34, 40-42 та 44 кількість дихлорметану збільшували до 50мл, а для сполуки 53 - до 60мл. Для синтезу сполуки 51 дихлорметан замінили 45мл ДМФ. В цій таблиці також вказано точки плавлення (у випадках, коли це можливо) - Т.П. (в $^\circ\text{C}$) та вихід згаданих сполук - В (виражений у відсотках).

ТАБЛИЦЯ 1.

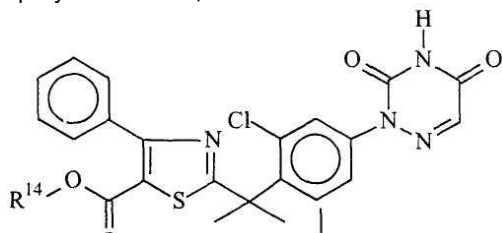
№ СПОЛУКИ	R^{14}	Т.П. ($^\circ\text{C}$)	В (%)
8			
9	Ізопентил	148	
10	2-феніл-етил	130	38
11	3-феніл-п-пропіл	114	41
12	2-(N,N-(1-діізопропіламіно)-етил	136	
13	2-ціано-етил	179	62
14			75
15	3-циклогексил- п-пропіл	130	
16	4-феніл- п-бутил	128	
17	Циклопентилметил		
18	3-циклопропіл- п-пропіл		
19			50
20			
21	5-феніл-п-феніл	155	
22	Циклобутилметил	150	
23	2-циклогексилетил	150	
24			56
25	Циклопентилметил	160	
26	2-ізопентеніл	175	
27	1-ціаноетаніл		
28			
29	4-циклогексил- п-бутил		
30			33
31	2,2,2-трифторетил		67
32	Фенілметил		
33	Феніл		
34	2-метоксіетил		
35	3-ол- п-пропіл		
36	Ацетамідо	246	29
37	N,N'- діетилацетамідо	162	60
38	Диметиламіноетил		
39	Стирилметил		
40	Циклогексил	183	17

41	Толуїлацетилюкс	151	71
42		140	37
43	N-метилпіперидиніл		28
44		160	
45	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}-\text{SO}_2-\text{N}(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$		22
46	$(\text{H}_3\text{C}_2\text{O})_2-\text{P}-\text{CH}_2-$	156	49
47	$\text{H}_2\text{N}-\text{SO}_2-\text{N}(\text{CH}_2)_4-$	191	37

№ СПОЛУКИ	R ¹⁴	Т.П. (°C)	В (%)
48	2,2-діетоксиетил	156	
49			19
50	Бензиламіноетил		
51			40
52	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}-\text{SO}_2-\text{N}(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$		22
53	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_2)_4-$		43

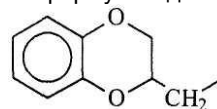
Приклад В 54

Суміш 2-бромметил-1,4-бензодіоксану (0,0044моль) в ДМФ (2мл) додавали до суміші проміжної сполуки (13) (0,0044моль) та NaHCO_3 (0,0044моль) в ДМФ (8мл). Суміш перемішували при температурі 70°C протягом 6 годин, після чого додавали 0,0022моль проміжної сполуки (13). Суміш знову перемішували при 70°C на протязі ночі, потім переливали у воду, окислювали 3Н HCl , екстрагували з Етац та



промивали водою. Органічний шар відокремлювали, висушували, фільтрували, а розчинник випаровували. Залишок (3,9г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 15-40μм). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок (1,2г) кристалізували і $\text{CH}_3\text{CN}/\text{ДІПЕ}$. Преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 0,57г сполуки 54, яка має молекулярну вагу 651,5, представлена у нижченаведеній таблиці 2 (де Т.П. та В означають

ті ж самі скорочення, що і у таблиці 1) та описується формулою де R^{14} представлений



Приклад В 55

Суміш бром-1-феніл-2-етану (0,0065моль), проміжної сполуки (13) (0,0050моль) та NaHCO_3 (0,0050моль) в ДМФ (10мл) перемішували при температурі 70°C протягом 12 годин, після чого переносили на лід, підкислювали 3Н HCl до рН 5, екстрагували з Етац та декілька разів промивали водою. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), фільтрували, а розчинник випаровували. Залишок (3,2г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 70-200μм). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок (0,6г) кристалізували з діетиленфур/ДІПЕ. Преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 0,42г сполуки 55, що відповідає формулі (ІВ), має молекулярну вагу 607,5 та представлена у таблиці 2, наведеній нижче.

Приклад В 56

Суміш фенілбромметану (0,0065моль), проміжної сполуки (13) (0,0050моль) та NaHCO_3 (0,0050моль) в ДМФ (10мл) перемішували при температурі 70°C протягом 12 годин, після чого охолоджували та переносили на лід. Преципітат фільтрували, промивали водою, а розчинник випаровували. Залишок вносили у розведену HCl , потім - у воду. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), фільтрували, а розчинник випаровували. Залишок (3,0г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99,5/0,5; 70-200μм). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок (0,9г) кристалізували з діетиленфур/ДІПЕ. Преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 0,51г сполуки 56, що описується формулою (ІВ), має молекулярну вагу 593,5 та представлена у таблиці 2, наведеній нижче.

Приклад В 57

Суміш трет-бутил бромацетату (0,0060моль), проміжної сполуки (13) (0,0050моль) та NaHCO_3 (0,0050моль) в ДМФ (10мл) перемішували при температурі 70°C протягом 12 годин, після чого охолоджували та поміщали у талу воду. Преципітат фільтрували, промивали H_2O , відцентрифугували та вносили в Етац. Органічний шар відокремлювали, промивали водою, висушували (MgSO_4), фільтрували, а розчинник випаровували. Залишок (3,0г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH_2Cl_2 ; 70-200μм). Збирали дві фракції, а їх розчинники випаровували. Першу фракцію (0,9г) кристалізували з ДІПЕ. Преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 0,53г сполуки 57, що описується формулою (ІВ), має молекулярну вагу 617,5 та представлена у таблиці 2, наведеній нижче.

Приклад В 58

Суміш циклопропілбромметану (0,0040моль) в ДМФ (10мл) краплинно при КТ додавали до суміші проміжної сполуки (13) (0,0040моль) та NaHCO_3 (0,0040моль) в ДМФ. Утворену суміш перемішували

ли при температурі 70°C протягом 5 годин, переносили на лід, повільно нейтралізували 3Н НСІ та екстрагували ЕтАц. Органічний шар відокремлювали, декілька разів промивали, висушували (MgSO₄), фільтрували, а розчинник випаровували. Залишок (2,8г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/ЕтАц 92/8; 15-40μм; CH₃CN/NH₄Ац 1% 60/40 10μм). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували, вихід - 0,34г сполуки 58, що описується формулою (ІВ), має молекулярну вагу 557,5 та представлена у таблиці 2, наведеній нижче.

Приклад В 59

Суміш хлор-1 диметиламіно-2 етану (0,0044моль) та NaHCO₃ (0,0087моль) в ДМФ (10мл) перемішували при КТ протягом 30 хвилин. Порціонно додавали проміжну сполуку (13) (0,0050моль). Отриману суміш перемішували при 70°C цілу ніч, охолоджували, переливали у воду та нейтралізували 3Н НСІ. Преципітат фільтрували, промивали водою та вносили в CH₂Cl₂. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO₄), фільтрували, а розчинник випаровували. Залишок 2,4г очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃ОН 94/6; 15-40μм). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували, вихід - 0,58г сполуки 59, що описується формулою (ІВ), має молекулярну вагу 574,5 та представлена у таблиці 2, наведеній нижче.

Приклад В 60

Суміш 1-хлоретил етилкарбонату (0,0065моль), проміжної сполуки (13) (0,0050моль), NaHCO₃ (0,0050моль) та йодиду калію (0,0050моль) в ДМФ (10мл) перемішували при температурі 70°C протягом 12 годин, після чого охолоджували та переливали у талу воду. Преципітат відфільтровували, промивали розведеним розчином НСІ, промивали водою, центрифугували та вносили у ЕтАц. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO₄), фільтрували, а розчинник випаровували. Залишок (3,3г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂; 70-200μм). Необхідні фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок (0,7г) кристалізували з діетиленфіру/ДІПЕ. Преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 0,34г сполуки 60, що описується формулою (ІВ), має молекулярну вагу 619,5 та представлена у таблиці 2, наведеній нижче.

Приклад В 61

Суміш етил бромацетату (0,0040моль) в ДМФ (2мл) перемішували при КТ. Додавали розчин проміжної сполуки (13) (0,0040моль) та NaHCO₃ (0,0040моль) в ДМФ (8мл). Отриману суміш перемішували при 70°C на протязі 2 годин, охолоджували, поміщали у талу воду та окислювали 3Н НСІ. Преципітат відфільтровували, промивали водою та вносили ЕтАц. Органічний шар відокремлювали, промивали водою, висушували (MgSO₄), фільтрували, а розчинник випаровували. Залишок (2,2г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃ОН 99/1; 15-40μм). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок (1,2г) кристалізували з діетиленфіру. Преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 0,98г сполуки 61, що описується формулою

(ІВ), має молекулярну вагу 589,5 та представлена у таблиці 2, наведеній нижче.

Приклад В 62

Суміш бром-1-феніл-3-пропану (0,0065моль), проміжної сполуки (13) (0,0050моль), NaHCO₃ (0,0050моль) у ДМФ (10мл) перемішували при температурі 70°C протягом 12 годин, після чого поміщали в талу воду та екстрагували з ЕтАц. Органічний шар відокремлювали, промивали розведеним розчином НСІ, промивали водою, висушували (MgSO₄), фільтрували, а розчинник випаровували. Залишок (3,5г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂; 70-200μм). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок (1,2г) кристалізували з діетиленфіру/ДІПЕ. Преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 0,85г сполуки 62, що описується формулою (ІВ), має молекулярну вагу 621,5 та представлена у таблиці 2, наведеній нижче.

Приклад В 63

Суміш 2-(хлорметил)бензімідазолу (0,0044моль) в ДМФ (5мл) краплинно при КТ додавали до суміші проміжної сполуки (13) (0,0044моль) та NaHCO₃ (0,0044моль) в ДМФ (5мл). Отриману суміш перемішували при 70°C протягом 15 годин, охолоджували та поміщали на лід. Преципітат відфільтровували, декілька разів промивали водою, відцентрифугували та вносили в ЕтАц. Органічний шар відокремлювали, промивали водою, висушували (MgSO₄), фільтрували, а розчинник випаровували. Залишок (3,5г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃ОН 98/2; 15-40μм). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок (0,9г) кристалізували з діетиленфіру. Преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 0,4г сполуки 63, що описується формулою (ІВ), має молекулярну вагу 633,5 та представлена у таблиці 2, наведеній нижче.

Приклад В 64

Суміш циклобутил бромметану (0,0040моль) в ДМФ (2мл) при КТ додавали до суміші проміжної сполуки (13) (0,0040моль) та NaHCO₃ (0,0040моль) в ДМФ (8мл). Отриману суміш перемішували при 70°C цілу ніч, після чого охолоджували, поміщали у талу воду та екстрагували з ЕтАц. Органічний шар відокремлювали, промивали водою, висушували (MgSO₄), фільтрували, а розчинник випаровували. Залишок (2,1г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃ОН 99,25/0,75; 15-40μм, CH₃CN/NH₄Ас 75/25; 10μм). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок (0,9г) кристалізували з діетиленфіру. Преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 0,44г сполуки 64, що описується формулою (ІВ), має молекулярну вагу 571,5 та представлена у таблиці 2, наведеній нижче.

Приклад В 65

Суміш бром-3-пропанол-1 (0,0050моль), проміжної сполуки (13) (0,0046моль), NaHCO₃ (0,0046моль) в ДМФ (10мл) перемішували при температурі 70°C протягом 6 годин, після чого охолоджували та поміщали у талу воду. Преципітат фільтрували, промивали розведеним розчином НСІ та висушували. Залишок вносили у CH₂Cl₂.

Органічний шар відокремлювали, промивали водою, висушували (MgSO_4), фільтрували, а розчинник випаровували. Залишок (2,6г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97,5/2,5; 15-40 μm). Необхідні фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок (0,8г) кристалізували з ДІПЕ. Преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 0,55г сполуки 65, що описується формулою (ІВ), має молекулярну вагу 561,5 та представлена у таблиці 2, наведеній нижче.

Приклад В 66

Суміш бром-1 метил-3 бутен-2 (0,0040моль) в ДМФ (2мл) при КТ додавали до розчину проміжної сполуки (13) (0,0040моль) та NaHCO_3 (0,0040моль) в ДМФ (8мл). Отриману суміш перемішували при температурі 70°C протягом 20 годин, охолоджували, поміщали у талу воду, окислювали 3Н НСІ, після чого екстрагували з ЕтАц. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), фільтрували, а розчинник випаровували. Залишок (2,0г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99,5/0,5; 70-200 μm). Необхідні фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок (0,5г) знову очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_3\text{CN}/0,5\%\text{NH}_4\text{OAc}$ 70/30; 10 μm). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували, вихід - 0,25г сполуки 66, що описується формулою (ІВ), має молекулярну вагу 571,5 та представлена у таблиці 2, наведеній нижче.

Приклад В 67

Суміш йодметил триметилацетату (0,0119моль), проміжної сполуки (13) (0,0040моль) та NaHCO_3 (0,0050моль) в ДМФ (20мл) перемішували при КТ протягом 12 годин, після чого поміщали на лід та підкислювали 3Н НСІ. Преципітат відфільтровували та висушували. Залишок вносили в CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), фільтрували, а розчинник випаровували. Залишок (2,3г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98,5/1,5; 15-40 μm до $\text{CH}_3\text{COONH}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ 25/75; 10 μm). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували, вихід - 0,25г сполуки 67, що описується формулою (ІВ), має молекулярну вагу 617,5 та представлена у таблиці 2, наведеній нижче.

Приклад В 68

Суміш N,N-діетил бромацетаміду (0,0065моль), проміжної сполуки (13) (0,0050моль) та NaHCO_3 (0,0050моль) в ДМФ (10мл) перемішували при температурі 70°C протягом 12 годин, охолоджували та поміщали на лід. Преципітат фільтрували, промивали водою, відцентрифугували та вносили в ЕтАц. Органічний шар відокремлювали, промивали розведеним розчином НСІ, промивали водою, висушували (MgSO_4), фільтрували, а розчинник випаровували. Залишок (3,1г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98,5/1,5; 15-40 μm). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок (1,4г) кристалізували з CH_3CN та діетилефіру. Преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 0,7г сполуки 68, що описується формулою (ІВ), має молекулярну вагу 616,5 та

представлена у таблиці 2, наведеній нижче.

Приклад В 69

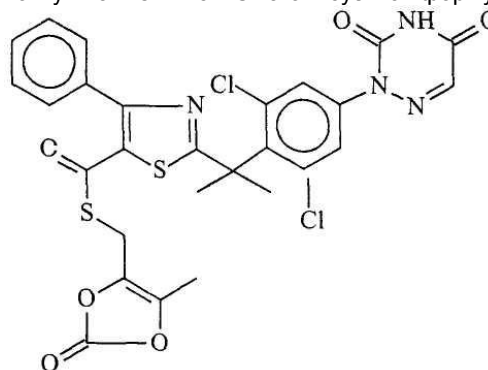
Суміш 4-хлор-1,3-діоксолан-2-ону (0,0031моль), проміжної сполуки (13) (0,0024моль), NaHCO_3 (0,0024моль) та йодиду калію (0,0024моль) в ДМФ (6мл) перемішували при температурі 70°C протягом 5 годин, поміщали в талу воду та підкислювали 3Н НСІ. Преципітат відфільтровували, промивали водою та вносили в CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), фільтрували, а розчинник випаровували. Залишок (1,8г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 15-40 μm). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували, вихід - 0,65г сполуки 69, що описується формулою (ІВ), має молекулярну вагу 589,5 та представлена у таблиці 2, наведеній нижче.

Приклад В 70

Суміш 4-бромметил-5-метил-1,3-діоксол-2-ону (0,0034моль), проміжної сполуки (13) (0,0026моль), NaHCO_3 (0,0026моль) в ДМФ (6мл) перемішували при температурі 70°C протягом 12 годин, після чого поміщали у талу воду та підкислювали 3Н НСІ. Преципітат фільтрували, промивали водою та вносили в CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), фільтрували, а розчинник випаровували. Залишок (1,8г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 15-40 μm), потім над Kromasil (елюент: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_3\text{OH}$ 80/20; 3,5 μm). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували, вихід - 0,28г сполуки 70, що описується формулою (ІВ), має молекулярну вагу 615,5 та представлена у таблиці 2, наведеній нижче.

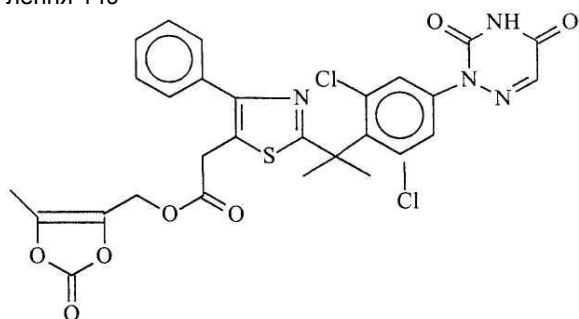
Приклад В 71

Суміш 4-бромметил-5-метил-1,3-діоксол-2-ону (0,0046моль), проміжної сполуки (14) (0,0035моль), NaHCO_3 (0,0035моль) в ДМФ (10мл) перемішували при температурі 70°C на протязі 5 годин, поміщали у талу воду та підкислювали 3Н НСІ. Преципітат фільтрували, промивали водою та вносили у CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), фільтрували, а розчинник випаровували. Залишок (2,5г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 15-40 μm), потім над Kromasil (елюент: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{AcNH}_4$ 65/35; 10 μm). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували, вихід - 0,36г (33%) сполуки 71, яка має молекулярну вагу 631,5, точку плавлення 97°C та описується формулою:



Приклад В 72

4-бромметил-5-метил-1,3-діоксол-2-он (0,0081моль) розчиняли в ДМФ (20мл). Цей розчин краплинно додавали до проміжної сполуки (10) (0,0077моль) та NaHCO_3 (0,0081моль) в ДМФ (30мл) в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при температурі 50°C на протязі 3 годин, поміщали у воду (+ NaCl) та тричі екстрагували з Етац. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), фільтрували, а розчинник випаровували. Залишок очищували шляхом високочутливої рідинної хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$). Необхідні фракції збирали, а розчинник випаровували, вихід - 0,86г маслянистої фракції, яку перемішували в гексані/Етац (1:1) до утворення преципітату білого кольору. Отриманий преципітат відфільтровували, промивали ДІПЕ та висушували протягом ночі, вихід - 0,58г сполуки 72, яка має молекулярну вагу 629,5, точку плавлення 149



$^\circ\text{C}$ та описується формулою:

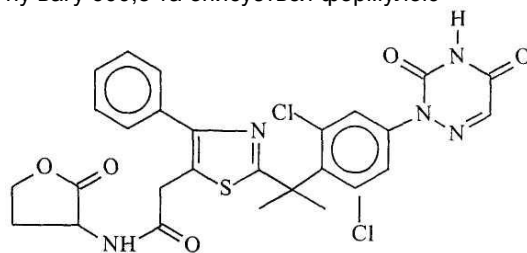
ТАБЛИЦЯ 2

№ СПОЛУКИ	R^{14}	Т.П. ($^\circ\text{C}$)	В (%)
54		182	53
55	Феніл-2 етил	146	20
56	Фенілметил	167	30
57	Трет-бутил ацетил	165	17
58	Циклопропілметил	100	13
59	Диметиламіноетил	204	22
60	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$	163	11
61	Етилацетил	198	
62	Феніл-3-пропіл	165	27
№ СПОЛУКИ	R^{14}	Т.П. ($^\circ\text{C}$)	В (%)
63		172	14
64	Циклобутилметил	80	33
65	Гідрокси-3 пропіл	85	31
66	Метил-3-бутен-2-іл	90	11
67	Триметилацетил	80	10
68	Діетилацетамідо	157	
69		90	36
70		102	14

Приклад В 73

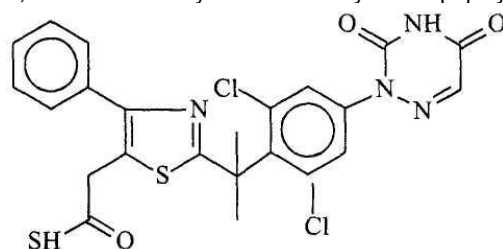
Суміш проміжної сполуки (10) (0,00387моль) та 1,1'-карбонілбіс-1Н-імідазолу (0,0058моль) в дих-

лорметані (40мл) перемішували при КТ протягом 90 хвилин, після чого додавали 3-амінодігидро-2(3Н)фуранон (0,0058моль). Суміш перемішували при КТ протягом ночі, розводили CH_2Cl_2 та двічі промивали водним розчином NaCl . Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), фільтрували, а розчинник випаровували. Залишок фільтрували через силікагель (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Етац}$ 50/50). Фракції отриманого продукту збирали, а розчинник випаровували. Залишок кристалізували з Етац. Утворений залишок перемішували в ДІПЕ, відфільтровували, промивали та висушували в вакуумі при температурі 50°C протягом двох діб, вихід - 1,43г (62%) сполуки 73, яка має молекулярну вагу 600,5 та описується формулою

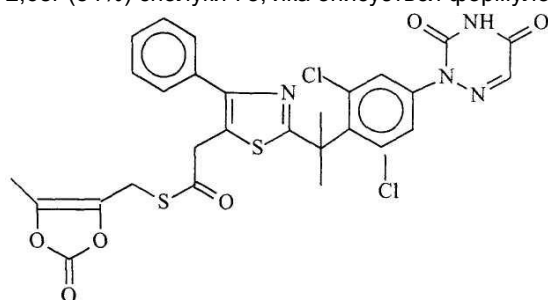


Зразки В 74 та В 75

Суміш проміжної сполуки (10) (0,0156моль) та 1,1'-карбонілбіс-1Н-імідазолу (0,0232моль) в ДМФ (160мл) перемішували при КТ протягом 3 годин, після чого обробляли на протязі 20 хвилин при КТ надлишком сірководню, а потім цілу ніч азотом. Половину цієї реакційної суміші, яка містить 0,0078моль сполуки 74 та описується формулою

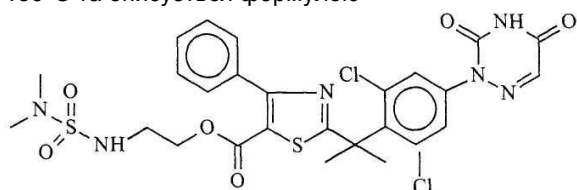


в 80мл ДМФ, обробляли розчином 4-бромметил-5-метил-1,3-діоксол-2-ону (0,013моль) в ДМФ (20мл). Реакційну суміш перемішували протягом однієї години, після чого переливали у воду та двічі екстрагували з Етац. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), фільтрували, а розчинник випаровували. Залишок очищували над силікагелем у скляному фільтрі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Етац}$ 92,5/7,5). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок перемішували в ДІПЕ, відфільтровували, промивали та висушували у вакуумі на протязі однієї години, вихід - 2,68г (54%) сполуки 75, яка описується формулою



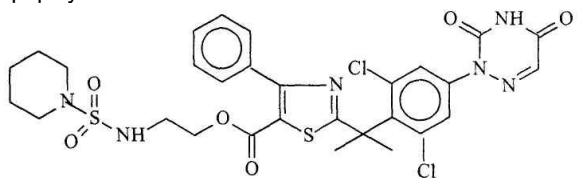
Приклад В 76

1,1'-карбонілбіс-1Н-імідазол (0,0017моль) додавали у суміш проміжної сполуки (13) (0,0014моль) в ДМФ (6мл). Отриману суміш перемішували при температурі 40°C протягом однієї години. Додавали розчин N,N-диметилетаноламінусульфонамід (0,0028моль) та 1,8-діазабіцикло (5.4.0) ундецен-7 (0,0014моль) в ДМФ (3мл). Суміш перемішували при 40°C на протязі 3 годин, після чого доводили до КТ, переливали у воду, окислювали 3Н НСІ, фільтрували та промивали водою. Преципітат відфільтровували та висушували. Залишок вносили у діетилефір. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO₄), фільтрували, а розчинник випаровували. Залишок кристалізували з діетилефіру/CH₃CN/ДІПЕ, вихід - 0,77г (65%) сполуки 76, яка має молекулярну вагу 653,5, точку плавлення 150°C та описується формулою



Приклад В 77

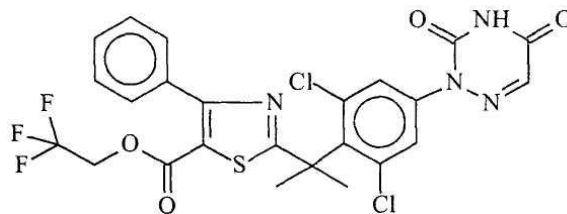
1,1'-карбонілбіс-1Н-імідазол (0,0013моль) при КТ додавали в суміш проміжної сполуки (13) (0,0010моль) в ДМФ (4мл). Утворену суміш перемішували при 90 температурі 40°C протягом 45 хвилин. Швидко додавали суміш N-(1-гідроксіетил)-1-піперидинсульфонамід (0,0019моль) та 1,8-діазабіцикло (5.4.0) ундецен-7 (0,0010моль) в ДМФ (2мл). Отриману суміш перемішували при 40°C на протязі 90 хвилин, після чого доводили до КТ, переливали у воду та окислювали 3Н НСІ. Преципітат відфільтровували та висушували. Залишок переносили в CH₂Cl₂, потім знову профільтровували та висушували, а після цього очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 98,5/1,5; 15-40μm). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок (0,34г) переносили в ДІПЕ. Преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 0,18г (57%) сполуки 77, яка має молекулярну вагу 693,5, точку плавлення 126°C та описується формулою



Приклад В 78

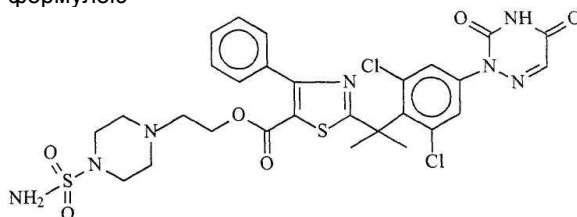
1,1'-карбонілбіс-1Н-імідазол (0,0030моль) при КТ додавали у суміш проміжної сполуки (13) (0,0024моль) в ДМФ (12мл). Суміш перемішували при температурі 40°C протягом однієї години. Додавали розчин 2,2,2-трифторетанолу (0,0048моль) та 1,8-діазабіцикло (5.4.0) ундецен-7 (0,0024моль) в ДМФ (5мл). Суміш перемішували при 40°C на протязі 2 годин, виливали на лід/3Н НСІ, профільтровували та промивали водою. Преципітат вносили в CH₂Cl₂. Органічний шар відокремлювали,

висушували (MgSO₄), фільтрували, а розчинник випаровували. Залишок кристалізували з діетилефіру, потім відфільтровували та висушували, вихід - 0,51г (31%) сполуки 78, яка має молекулярну вагу 583,5, точку плавлення 180°C та описується формулою



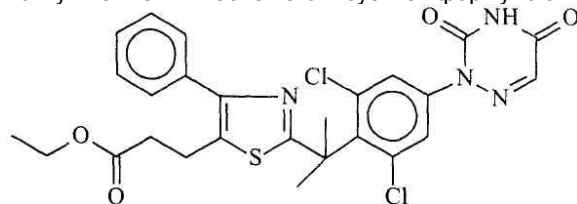
Приклад В 79

1,1'-карбонілбіс-1Н-імідазол (0,0050моль) додавали до суміші проміжної сполуки (13) (0,0040моль) в ДМФ (15мл). Суміш перемішували при температурі 40°C протягом однієї години. Додавали розчин N-(2-гідроксиетил)-N'-піперазинсульфонамід (0,0104моль) та 1,8-діазабіцикло (5.4.0) ундецен-7 (0,0040моль) в ДМФ (10мл). Отриману суміш перемішували при 40°C протягом 2 годин, після чого доводили до КТ, поміщали у талу воду та окислювали 3Н НСІ. Преципітат профільтровували, промивали водою та вносили в CH₂Cl₂/CH₃OH. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO₄), фільтрували, а розчинник випаровували. Залишок (2,7г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 96/4; 15-40μm). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували, вихід - 0,3г (10%) сполуки 79, яка має молекулярну вагу 694,5, точку плавлення 133°C та описується формулою



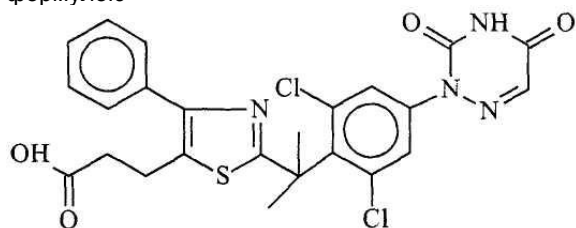
Приклад В80

Суміш проміжної сполуки (8) (0,0097моль) та етилового ефіру --бром-- оксобензолпентаноевої кислоти (0,0126моль) в етанолі (150мл) перемішували та дефлегмували протягом ночі. Розчинник випаровували, а залишок переносили у метиленхлорид. Органічний шар відокремлювали, промивали 10% розчином K₂CO₃, потім водою, висушували (MgSO₄), профільтровували, а розчинник випаровували. Залишок (5,7г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 98,5/1,5; 15-40μm). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували, вихід - 3,2г (59%) сполуки 80, яка має молекулярну вагу 559,5, точку плавлення 155°C та описується формулою

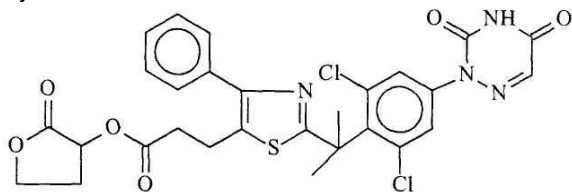


Приклад В 81

Суміш сполуки 80 (0,0032моль) та гідрохлориду натрію (0,0096моль) в метанолі (20мл) та ТГФ (20мл) перемішували при КТ протягом 12 годин, переносили на лід, окислювали 1Н НСІ та екстрагували з ЕтАц. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), фільтрували, а розчинник випаровували, вихід - 1,7г сполуки, що описується формулою



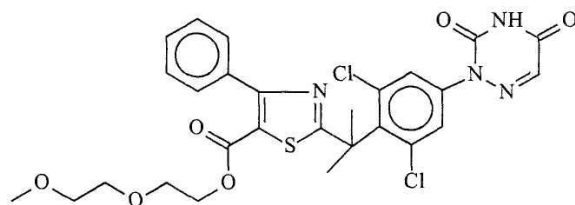
точка плавлення якої після кристалізації з діетиленгліцером набувала значення 186°C . Суміш - бром-бутирлактону (0,0021моль) в ДМФ (5мл) краплинно при КТ додавали до суміші сполуки, отриманої на попередньому етапі (0,0021моль), та NaHCO_3 (0,0021моль) в ДМФ (5мл). Утворену суміш перемішували при температурі 70°C протягом п'яти годин, переносили на лід, повільно нейтралізували НСІ (3Н) та екстрагували з ЕтАц, після цього промивали водою. Органічний шар відокремлювали, декілька разів промивали водою, висушували (MgSO_4), фільтрували, а розчинник випаровували. Залишок (1,1г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 15-40 μm). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок (1,2г) кристалізували з діетиленгліцером та CH_3CN . Преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 0,25г (19%) сполуки 81, яка має молекулярну вагу 615,5, точку плавлення 190°C та описується формулою



Приклад В 82

Проміжну сполуку (13) (0,0050моль) з током азоту додавали у ДМФ (2 мл). Додавали 1,1'-карбонілбіс-1Н-імідазол (0,0062моль) та перемішували утворену суміш при температурі 40°C протягом однієї години. Після цього додавали 2-(2-метоксиетокси) етанол (0,0099моль) та 1,8-діазабіцикло (5.4.0) ундецен-7 (0,005моль), одержану суміш перемішували при 40°C протягом 12 годин, охолоджували та розводили діетиленгліцером. Органічний шар відокремлювали, промивали 3Н НСІ, потім водою, висушували (MgSO_4), профільтровували, а розчинник випаровували. Залишок (2,5г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98,5/1,5; 15-40 μm). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували.

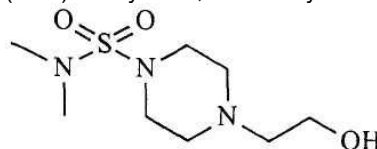
Залишок (1,5г) кристалізували з ДІПЕ. Преципітат відфільтровували та висушували, вихід- 1,03г (34%) сполуки 82, яка має молекулярну вагу 605,5, точку плавлення 151°C та описується формулою



Приклад В 83

Суміш N,N-диметил-1-піперазинсульфонаміду (0,0423моль) в метанолі (100мл) та метилхлориді (30мл) протягом 90 хвилин обробляли надлишком газоподібного етиленоксиду при температурі 5°C . Реакційну суміш перемішували при КТ на протязі 3 годин. Розчинник випаровували, потім ще раз випаровували з толуолом.

Залишок перемішували в 7Н $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ цілу ніч, після чого розчинник випаровували, а потім вдруге випаровували з толуолом. Залишок (10,3г) очищували над силікагелем у скляному фільтрі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 92,5/7,5). Необхідні фракції збирали, а розчинник випаровували, потім вдруге випаровували з толуолом, вихід - 6,9г (69%) сполуки 83, яка описується формулою

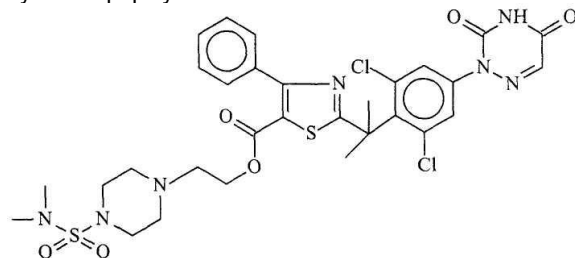


та після кристалізації з діетиленгліцером набула точки плавлення 186°C .

Приклад В 84

Проміжну сполуку (13) (0,0036моль) з потоком азоту вносили до ДМФ (15мл). Після цього додавали 1,1'-карбонілбіс-1Н-імідазол (0,0045моль) та перемішували утворену суміш при 40°C одну годину. Потім протягом щонайменше двох хвилин додавали розчин сполуки 83 (0,0072моль) та 1,8-діазабіцикло (5.4.0) ундецен-7 (0,0036моль), а отриману суміш перемішували при 40°C на протязі 5 годин, доводили до КТ, переливали у воду, профільтровували та вносили у CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, промивали водою, висушували (MgSO_4), фільтрували, а розчинник випаровували. Залишок (2,5г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97/3; 15-40 μm).

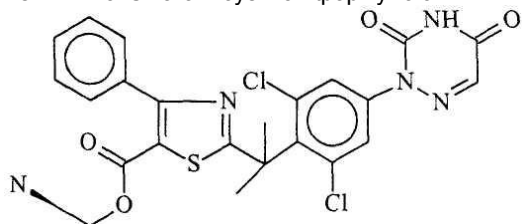
Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок (1,3г) кристалізували з CH_3CN та діетиленгліцером. Преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 1,0г сполуки 84, яка має молекулярну вагу 722,7, точку плавлення 220°C та описується формулою



Приклад В 85

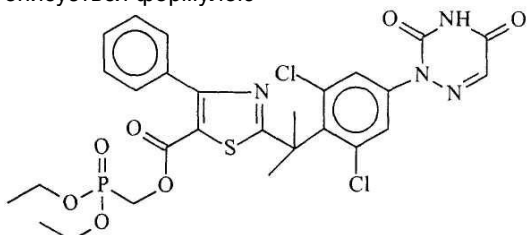
Суміш бромацетонітрилу (0,0040моль) в ДМФ (2мл) при КТ додавали в розчин проміжної сполуки (13) (0,0040моль) та NaHCO_3 (0,0040моль) в ДМФ

(8мл). Суміш протягом ночі перемішували при температурі 70°C, після чого охолоджували, поміщали у талу воду, окислювали 3Н НСІ та екстрагували з ЕтАц. Органічний шар відокремлювали, промивали водою, висушували (MgSO₄), фільтрували, а розчинник випаровували. Залишок (1,9г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 99,25/0,75; 15-40μm). Фракції збирали та, після випаровування розчинника, знову очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 99,25/0,75; 15-40μm). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували, точку плавлення 149°C та описується формулою



Приклад В 86

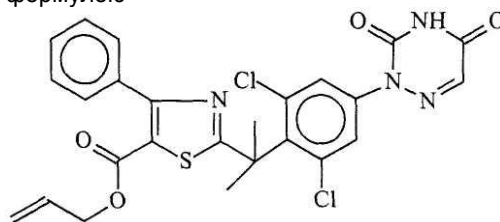
Проміжну сполуку (13) (0,0034моль) з потоком азоту вносили до ДМФ (25мл). Додавали 1,1'-карбонілбіс-1Н-імідазол (0,0043моль) та перемішували утворену суміш при температурі 40°C протягом однієї години. Після цього додавали діетиловий естер (гідроксиметил) фосфонату (0,0068моль) та 1,8-діазабіцикло (5.4.0) ундецен-7 (0,0034моль) та перемішували суміш при 40°C на протязі 5 годин, потім доводили до кімнатної температури, переливали у воду та окислювали 3Н НСІ. Преципітат відфільтровували та переносили у метиленхлорид. Органічний шар відокремлювали, промивали водою, висушували (MgSO₄), профільтровували, а розчинник випаровували. Залишок (3,0г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2; 15-40μm). Фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок (1,4г) перенесли в ДІПЕ. Преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 1,3г сполуки 86, яка має молекулярну вагу 653,5, точку плавлення 88°C та описується формулою



Приклад В 87

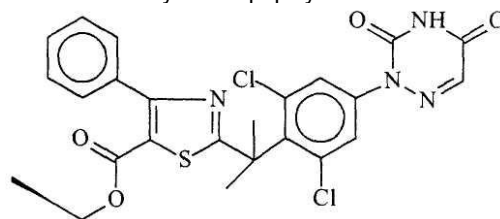
Суміш бром-3 пропілен-1 (0,0040моль) в ДМФ (2мл) при КТ додавали до розчину проміжної сполуки (13) (0,0040моль) та NaHCO₃ (0,0040моль) в ДМФ (8мл). Суміш перемішували при температурі 70°C цілу ніч, переносили у талу воду та екстрагували з ЕтАц. Органічний шар відокремлювали, промивали водою, висушували (MgSO₄), профільтровували, а розчинник випаровували. Залишок (2,2г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 99,5/0,5; 35-70μm). Фракції збирали, а розчинник випарову-

вали. Залишок (0,8г) кристалізували з ацетонітрилом. Преципітат відфільтровували та висушували, вихід -0,31г (15%) сполуки 87 яка має молекулярну вагу 543,5, точку плавлення 172°C та описується формулою



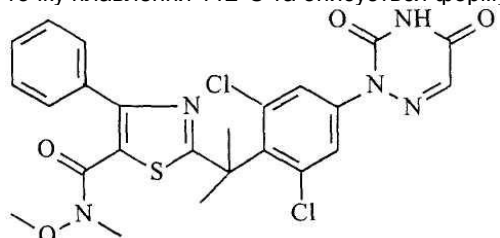
Приклад В 88

Суміш бромацетилену (0,0040моль) в ДМФ (2мл) при КТ додавали до розчину проміжної сполуки (13) (0,0040моль) та NaHCO₃ (0,0040моль) в ДМФ (8мл). Отриману суміш перемішували при 70°C протягом ночі, після чого переливали у талу воду та екстрагували з ЕтАц. Органічний шар відокремлювали, промивали водою, висушували (MgSO₄), профільтровували, а розчинник випаровували. Залишок (2,5г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂; колонка 70-200μm). Необхідні фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок знову очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₃CN/NH₄Oас 68/32; колонка Kromasil C18 10μm). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок (0,6г) піддавали кристалізації з діетиленфіром. Преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 0,41г сполуки 88, яка має молекулярну вагу 541,5, точку плавлення 180°C та описується формулою



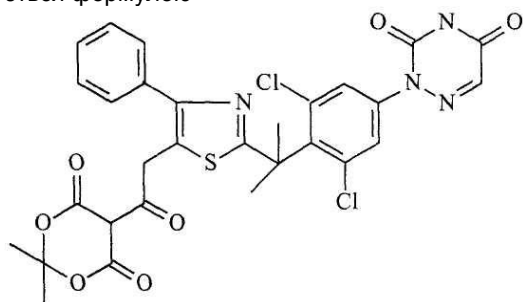
Приклад В89

1,1'-карбонілбіс-1Н-імідазол (0,0048моль) додавали до суміші проміжної сполуки (13) (0,00397моль) в метиленхлориді (36мл). Утворену суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин, після чого додавали 1Н НСІ. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO₄), профільтровували, а розчинник випаровували. Залишок (1,95г) очищували за допомогою тонкошарової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 35-70μm). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували, вихід - 1,16г (53%) сполуки 89, яка має молекулярну вагу 546,4, точку плавлення 112°C та описується формулою



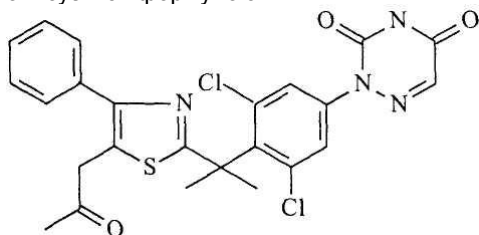
Приклад В90

Суміш проміжної сполуки (10) (0,02моль) та 1,1'-карбонілбіс-1Н-імідазолу (0,03моль) в метилехлориді (250мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діон (0,03моль), отриману реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі на протязі ночі. Утворювалась тверда сполука. Додавали воду та насичений водний розчин NaCl. Продукт екстрагували з $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ТГФ}$ (70/30). Органічний шар відокремлювали, висушували, профільтровували, а розчинник випаровували, вихід - 12,9г продукту, частину якого (2,2г) очищували над силікагелем у скляному фільтрі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5). Фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок розтрисували в ДІПЕ, відфільтровували та висушували, вихід - 0,7г сполуки 90, яка має молекулярну вагу 679,5 та описується формулою



Приклад В91

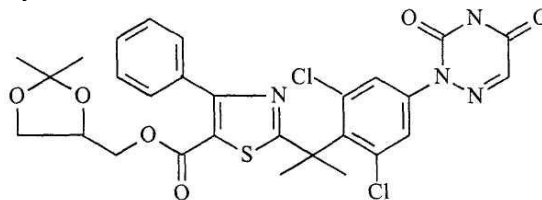
Суміш сполуки 90 (0,013моль) в оцтовій кислоті (50мл) та воді (100мл) перемішували та дефлегмуванню (на жировій бані) протягом 2 годин з виділенням CO_2 . Суміш переносили у талу воду, після чого екстрагували з CH_2Cl_2 . Органічний шар висушували, профільтровували, а розчинник випаровували. Залишок очищували у скляному фільтрі над силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97/3). Фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок кристалізували з CH_3CN (10мл). Відфільтровували, промивали ДІПЕ та висушували, вихід - 3,4г сполуки 91, яка має молекулярну вагу 515,4 та описується формулою



Приклад В92

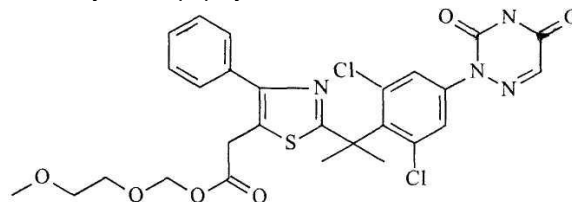
Суміш проміжної сполуки (13) (0,002моль) в ДМФ (10мл) розтрисували. Додавали 1,1'-карбонілбіс-1Н-імідазол (0,0025моль). Суміш перемішували при температурі 40°C протягом однієї години. Додавали 2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-метанол (0,004моль), а потім - 2,3,4,6,7,8,9,10-октагідро-Піримідо[1,2-а]азепін (0,002моль). Утворену суміш перемішували при 40°C на протязі двох годин, поміщали на лід, окислювали 3Н HCl та екстрагували з CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, промивали декілька разів водою, висушували (MgSO_4), профільтровували, а роз-

чинник випаровували. Залишок (1,2г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97/3; 15-40μm). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок (1г) кристалізували з діетилефіру/ДІПЕ, після чого преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 0,66г (54%) сполуки 92, яка має молекулярну вагу 617,5, точку плавлення 163°C та описується формулою



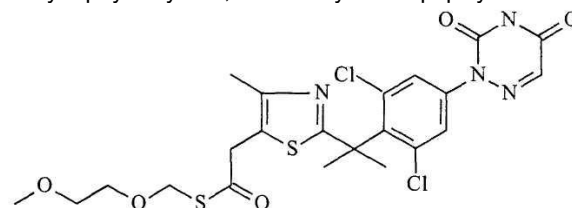
Приклад В93

1-(хлорметокси)-2-метокси-Етан (0,0116моль) краплинно додавали у розчин проміжної сполуки (10) (0,0078моль) та 1Н-імідазолу (0,0116моль) в ДМФ (80мл). потім перемішували при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, після чого переливали у воду і водний шар екстрагували з ЕтАц. Виділений органічний шар висушували, профільтровували, а розчинник випаровували, маса фракції на виході складала 2,4г, котрі потім очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (Merck Art. 11695; елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ від 85/15 до 80/20). Необхідні фракції збирали, а розчинник випаровували, після чого продукт кристалізували з ЕтАц/гексаном 1/1 (20мл), відфільтровували та висушували, вихід - 0,11г сполуки 93, яка має молекулярну вагу 605,5 та описується формулою



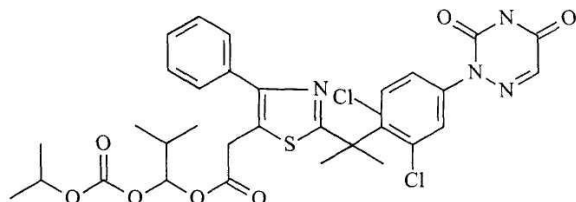
Приклад В94

1-(хлорметокси)-2-метокси-Етан (0,0116моль) в ДМФ (10мл) краплинно додавали до сполуки В74 (0,00783моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, після чого переливали у воду та екстрагували утворену суміш з ЕтАц. Виділений органічний шар висушували, профільтровували, а розчинник випаровували в умовах зниженого тиску, вихід - 4,7г фракції, яку очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ЕтАц}/\text{CH}_3\text{CN}$ 100/0/0, 0/100/0, 0/0/100), а потім кристалізували з ЕтАц/гексаном 1/1 (30мл), відфільтровували та висушували, вихід - 0,47г сполуки 94, яка має молекулярну вагу 621,6 та описується формулою



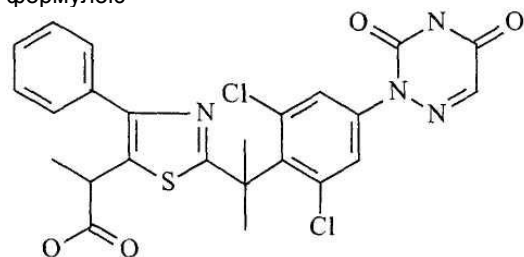
Приклад В95

Суміш проміжної сполуки (10) (0,0078моль) та гідрокарбонату натрію (0,0086моль) в ДМФ (80мл) перемішували при кімнатній температурі протягом двох годин. Додавали йодид натрію (0,0086моль), а потім краплинно - розчин 1-хлор-2-метилпропіл 1-метилетилового естеру Карбонової кислоти (0,0086моль) в ТГФ (10мл). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом ночі, після чого давали остигнути до кімнатної температури. Цю реакційну суміш переливали у талу воду та екстрагували з ЕтАц. Виділений органічний шар висушували (MgSO_4), профільтрували, а розчинник випаровували. Залишок очищували за допомогою високочутливої рідинної хроматографії над RP BDS Spherical (200г Hyperprep C18 101 (100 Å, 8 μm; елюент: [(0,5% NH_4OAc у H_2O)/ CH_3CN 90/10)]/ CH_3CN (0 хвилин) 60/40, (24 хвилини) 40/60, (підвищуючи до 32 хвилин) 0/100). Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували. Залишок висушували у вакуумі при температурі 50°C, вихід - 0,25г сполуки 95, яка має молекулярну вагу 675,6 та описується формулою



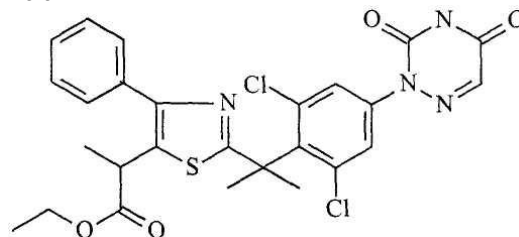
Зразки В96 та В97

Розчин проміжної сполуки (8) (0,02моль) та β-бром-γ метил-γ-оксо-Бензолбутанової кислоти (0,02моль) в етанолі (20мл) та ДМФ (20мл) перемішували при температурі 70°C протягом чотирьох днів, після чого охолоджували, а розчинник випаровували в умовах зниженого тиску. Залишок очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtAc}$ від 95/5 до 80/200). Необхідні фракції збирали, а розчинник випаровували, вихід - 2,2г фракції А та 8,0г фракції В. Останню очищували шляхом високочутливої рідинної хроматографії над RP BDS Spherical (200г Hyperprep C18 (100 Å, 8μm; елюент: [(0,5% NH_4OAc у H_2O)/ CH_3CN 90/10)]/ CH_3CN (0 хвилин) 70/30, (24 хвилини) 30/70, (підвищуючи до 32 хвилин) 0/100). Чисті фракції збирали, розчинник випаровували, а утворений продукт кристалізували з ЕтАц, відфільтровували та висушували, вихід - 0,97г сполуки 96, яка має молекулярну вагу 559,5 та описується формулою



Фракцію А очищували за допомогою високочутливої рідинної хроматографії над RP BDS Spherical (200г Hyperprep C18 (100 Å, 8μm; елюент: [(0,5% NH_4OAc у H_2O)/ CH_3CN 90/10)]/ CH_3CN (0

хвилин) 65/35, (24 хвилини) 65/35, (підвищуючи до 32 хвилин) 0/100). Чисті фракції збирали, розчинник випаровували, а утворений продукт кристалізували з ЕтАц/гексаном 1/1 (20мл), відфільтровували та висушували, вихід - 0,33г сполуки 97, яка має молекулярну вагу 531,4 та описується формулою

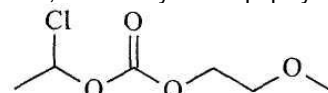


Приклад В98

1,1'-карбонілбіс-1Н-імідазол (0,012моль) при кімнатній температурі додавали у розчин сполуки 97 (0,0088моль) в ДМФ (70мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. При кімнатній температурі додавали етанол (20мл). Суміш знов перемішували на протязі двох годин, після чого випаровували розчинник в умовах зниженого тиску. Залишок очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 99,5/0,5 до 95/5). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок (3,3г) перемішували в ЕтАц/гексані 30/70. Преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 2,26г (46%) сполуки 96.

Приклад В99

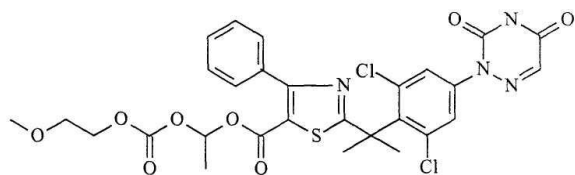
Розчин А (0,014моль) в метилхлориді (8мл) краплинно при температурі 5°C з потоком азоту вносили до розчину метоксіетанолу (0,0168моль) та піридину (0,0182моль) в метилхлориді (8мл). Суміш перемішували при 10°C протягом двох годин, після чого додавали воду та метилхлорид і окислювали отриману суміш 3Н HCl . Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), профільтрували, а розчинник випаровували, вихід - 2,3г (89%) сполуки 98, яка має молекулярну вагу 182,6 та описується формулою



Приклад В100

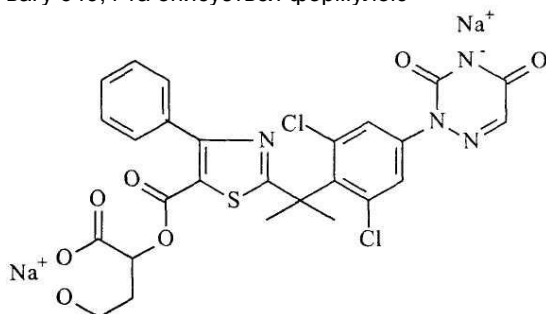
Розчин проміжної сполуки (13) (0,0073моль), сполуки 98 (0,0109моль), гідрокарбонату натрію (0,0073моль) та йодиду калію (0,0073моль) в ДМФ (25мл) перемішували при температурі 70°C протягом 24 годин, потім доводили до кімнатної температури, переливали у талу воду та окислювали 3Н HCl . Преципітат профільтрували, промивали водою та переносили у метилхлорид. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), профільтрували, а розчинник випаровували. Залишок (4,6г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 15-40μm). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували, вихід - 1,4г (31%) сполуки 99, яка має молекулярну вагу 649,5, точку плавлення 88°C та описується формулою

79



Приклад В101

1М гідрохлорид натрію (0,175моль) додавали до сполуки 3 (0,0008716моль) в ТГФ (2мл) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Утворений продукт очищували за допомогою оборотно-фазової високочутливої рідинної хроматографії. Фракції збирали, а розчинник випаровували. Водний концентрат знесолювали на колонці та елюювали з CH_3CN , після чого збирали фракції продукту, а розчинник випаровували при кімнатній температурі, вихід - 0,011г (21%) сполуки 100, яка має молекулярну вагу 649,4 та описується формулою

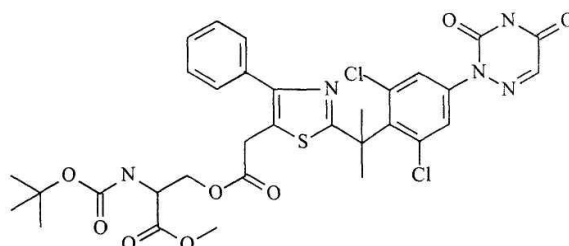


Приклад В102

1,1'-карбонілбіс-1Н-імідазол (0,0116моль) додавали з потоком азоту при кімнатній температурі у добре перемішану суміш проміжної сполуки (10) (0,00773моль) у метиленхлориді (75мл). Отриману суміш перемішували на протязі двох годин. Додавали розчин $\text{N}[(1,1\text{-диметилетокси)карбоніл}]$ -метилового естеру L-Серину (0,0116моль) в метиленхлориді (5мл). Суміш перемішували протягом ночі, після чого тричі промивали водою. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), профільтровували, а розчинник випаровували. Залишок (8,6г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ТГФ}$ 98/2). Необхідні фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок (5,4г) знову очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ТГФ}$ 98/2). Необхідні фракції збирали, а розчинник випаровували. Додавали толуол. Випаровували розчинник. Залишок протягом ночі перемішували в ЕтАц/ДІПЕ 1/1 (35мл). Преципітат перемішували в ЕтАц/ДІПЕ 1/1, відфільтровували, промивали ЕтАц/ДІПЕ 1/1 і ДІПЕ та висушували у вакуумі при температурі 50°C. Залишок кристалізували з CH_3CN та ДІПЕ, після чого висушували у вакуумі при 50°C, вихід -1,72г (31%) сполуки 101, яка має молекулярну вагу 718,6 та описується формулою

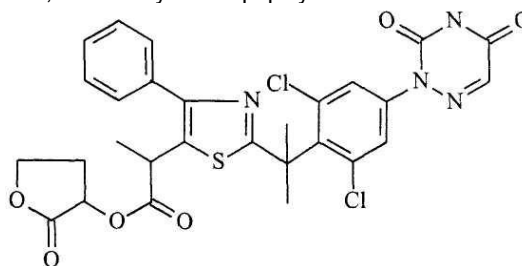
74791

80



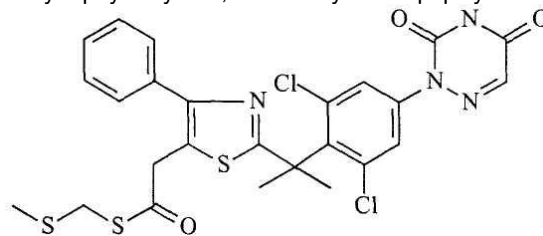
Приклад В103

3-бромдигідро-2(3Н)-фуранон (0,0076моль) краплинно при кімнатній температурі додавали у суміш сполуки 96 (0,0038моль) та 3-бромдигідро2(3Н)-Фуранону (0,008моль) в CH_3CN (80мл). Суміш перемішували при температурі 50°C протягом ночі, після чого переливали у воду та розшаровували. Водний шар екстрагували з ЕтАц. Комбінований органічний шар висушували, профільтровували, а розчинник випаровували в умовах зниженого тиску. Залишок (2,7г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ЕтАц}$ 99,5/0,5 до 95/5). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували, вихід - 0,1г (4,3%) сполуки 102, яка має молекулярну вагу 615,5 та описується формулою



Приклад В104

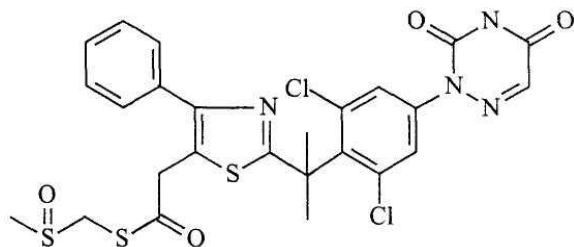
Розчин хлор(метилтіо)-Метану (0,007моль) в ДМФ (10мл) краплинно при кімнатній температурі додавали до сполуки 74 (0,0043моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, після чого переливали у воду та екстрагували з ЕтАц. Виділений органічний шар висушували, профільтровували, а розчинник випаровували в умовах зниженого тиску. Залишок очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ЕтАц}$ від 99,5/0,5 до 95/5). Необхідні фракції збирали, а розчинник випаровували, вихід - 1,03г сполуки 103, яка має молекулярну вагу 593,6 та описується формулою



Приклад В105

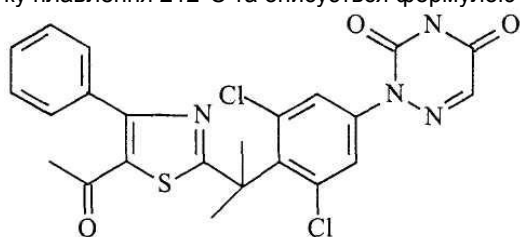
Хлор-3-бензойну кислоту (0,0042моль) при кімнатній температурі додавали до суміші сполуки 103 (0,0042моль) у метиленхлориді (120мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випаровували в умовах зниженого тиску. Залишок очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ЕтАц}$ 99,5/0,5 до 95/5). Чисті фракції збирали

ли, а розчинник випаровували. Залишок перемішували в ЕтАц/гексані 50/50 (20мл). Преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 1,85г (72%) сполуки 104, яка має молекулярну вагу 609,6, точку плавлення 154°C та описується формулою



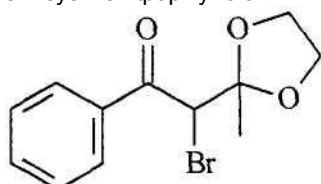
Приклад B106

Суміш проміжної сполуки 8 (6,75г) в етанолі (80мл) та ДМФ (20мл) перемішували та охолоджували на льодовій бані при температурі 5°C. Краплинно протягом 30 хвилин при 5°C додавали 2-бром-1-феніл-1,3-Бутандіон (5,4г) в етанолі (20мл). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при температурі 5°C, після цього ще 18 годин вже при кімнатній температурі. Розчинник випаровували, а залишок очищували за допомогою високочутливої рідинної хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ / ТГФ 97/1/2), вихід - 5г першої фракції продукту, розчинник якої випаровували. Цю фракцію продукту перемішували у ДІПЕ, відфільтровували та висушували, вихід - 1,25г сполуки 105, яка має молекулярну вагу 501,4, точку плавлення 212°C та описується формулою



Приклад B107

Суміш бром-у (0,0097моль) в метиленхлориді (8мл) краплинно при температурі між 10°C та 20°C з потоком азоту додавали у розчин 2-(2-метил-1,3-діоксолан-2-іл)-1-феніл-Етанону (0,0097моль) в метиленхлориді (50мл). Утворену суміш перемішували при 5°C протягом 30 хвилин. Додавали насичений розчин NaHCO_3 . Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), профільтровували, а розчинник випаровували, вихід - 2,7г сполуки 106, яка має молекулярну вагу 285,1 та описується формулою

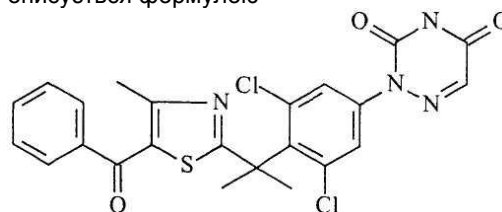


Цей продукт використовується без подальшого очищення у наступному зразку.

Приклад B108

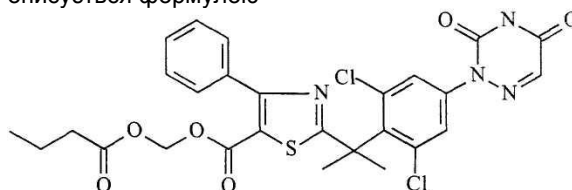
Суміш проміжної сполуки 8 (0,0073моль) та сполуки 106 (0,0095моль) в етанолі (30мл) та ДМФ (5мл) перемішували при температурі 80°C протя-

гом 4 годин. Розчинник випаровували. Суміш переносили в ЕтАц та тричі промивали $\text{H}_2\text{O}/\text{NaCl}$. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), профільтровували, а розчинник випаровували. Залишок (5г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 15-40μm). Збирали дві фракції, розчинник випаровували. Першу фракцію (0,4г) кристалізували з діетиленфіром, преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 0,29г сполуки 105. Другу фракцію (0,44г) кристалізували з діетиленфіром, преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 0,19г сполуки 107, яка має молекулярну вагу 501,4, точку плавлення 174°C та описується формулою



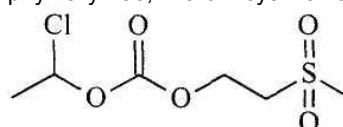
Приклад B109

Суміш проміжної сполуки (13) (0,00496моль), йодметилу бутирату (0,00992моль) та гідрокарбонату натрію (0,00496моль) в ДМФ (15мл) перемішували при температурі 70°C протягом 48 годин, переносили на лід та підкислювали 3Н HCl до отримання рН 4-5. Преципітат профільтровували, промивали водою, вносили у метиленхлорид та знову промивали водою. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), профільтровували, а розчинник випаровували. Залишок (3г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99,5/0,5; 15-40μm). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок (0,25г) кристалізували з діетиленфіром/ДІПЕ. Преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 0,2г (6,6%) сполуки 108, яка має молекулярну вагу 603,5, точку плавлення 146°C та описується формулою



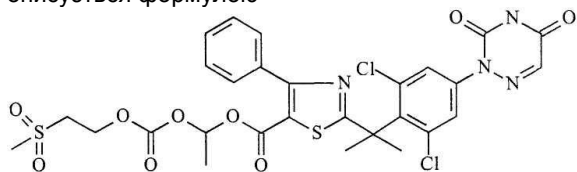
Приклад B110

Суміш 1-хлоретилового естеру Карбохлоридної кислоти (0,014моль) в метиленхлориді (8мл) при температурі 5°C з потоком азоту вносили до розчину 2-(метилсульфоніл)-Етанолу (0,017моль) та піридину (0,018моль) в метиленхлориді (8мл). Утворену суміш перемішували при температурі 10°C протягом двох годин та додавали $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Суміш окислювали 3Н HCl . Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), профільтровували, а розчинник випаровували, вихід - 2,22г (68%) сполуки 109, яка має молекулярну вагу 230,7 та описується формулою



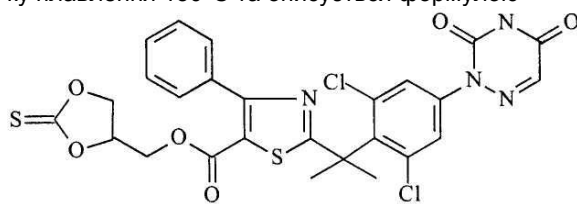
Приклад В111

Розчин проміжної сполуки (13) (0,0054моль), сполуки 109 (0,0082моль), гідрокарбонату натрію (0,0054моль) та йодиду калію (0,0054моль) в ДМФ (20мл) перемішували при температурі 70°C протягом 24 годин, доводили до кімнатної температури, переливали у талу воду, окислювали 3Н НСІ та профільтровували. Преципітат промивали водою та переносили у метиленхлорид. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO₄), профільтровували, а розчинник випаровували. Залишок (3,5г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 15-40μm). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували, вихід - 0,6г (16%) сполуки 110, яка має молекулярну вагу 697,6, точку плавлення 104°C та описується формулою



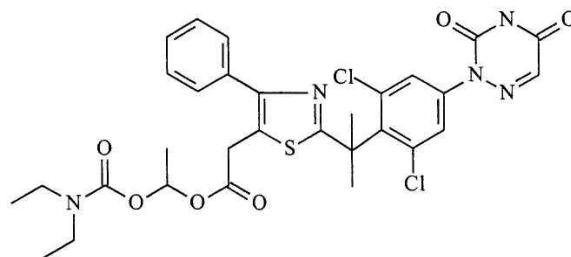
Приклад В112

Суміш проміжної сполуки (13) (0,003моль) та 1,1'-карбонілбіс-1Н-імідазолу (0,0039моль) в ДМФ (10мл) перемішували при 40°C протягом однієї години, після чого доводили до кімнатної температури. Суміш перемішували при кімнатній температурі на протязі 60 хвилин, переливали у воду та окислювали 3Н НСІ. Преципітат профільтровували, промивали водою, переносили у ЕтАц та знову двічі промивали водою. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO₄), профільтровували, а розчинник випаровували. Залишок очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 15-40μm). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок кристалізували з діетиленфіром, преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 0,35г сполуки 111, яка має молекулярну вагу 619,5, точку плавлення 130°C та описується формулою



Приклад В113

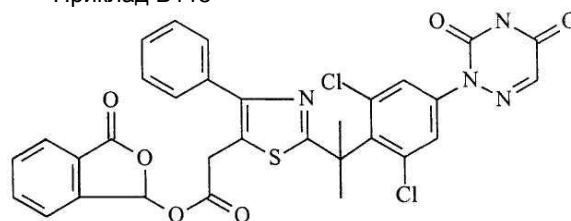
Суміш проміжної сполуки (10) (0,0039моль) та діетил-, 1-хлоретилового естеру Карбамінової кислоти (0,0039моль) в CH₃CN (40мл) перемішували при температурі 60°C. Додавали тріетиламін (0,0039моль). Реакційну суміш перемішували на протязі 24 годин. Розчинник випаровували. Залишок очищували шляхом тонкошарової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 99,7/0,3). Необхідні фракції збирали, а розчинник випаровували до висихання. Залишок перемішували у гексані, преципітат відфільтровували, промивали та висушували у вакуумі при температурі 50°C, вихід - 0,4г сполуки 112, яка має молекулярну вагу 660,6, та описується формулою



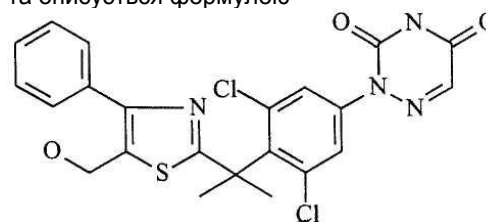
Приклад В114

1,1'-карбонілбіс-1Н-імідазол (0,0084моль) додавали до розчину проміжної сполуки (10) (0,0056моль) в ДМФ (30мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. Додавали С (0,0112моль). Потім при кімнатній температурі додавали (0,0056моль) та утворену суміш перемішували при кімнатній температурі на протязі двох годин. Реакційну суміш переливали у воду та екстрагували водний шар з ЕтАц. Органічний шар відокремлювали, висушували, профільтровували, а розчинник випаровували в умовах зниженого тиску. Залишок очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/ЕтАц 99,5/0,5 з підвищенням до 96/4). Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували в умовах зниженого тиску. Залишок висушували у вакуумі, вихід - 0,95г фракції, яку висушували у вакуумі при температурі 70°C протягом двох днів, вихід - 0,78г (21%) сполуки 113, яка має молекулярну вагу 649,5, точку плавлення 149°C та описується формулою

Приклад В115



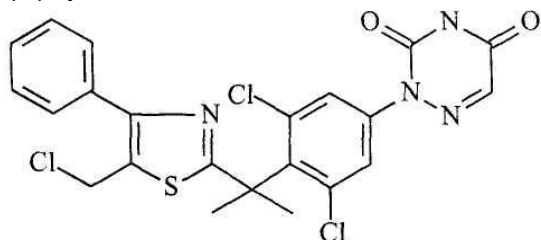
Суміш сполуки, означеної як EP98203148.6, (0,0085моль) в ТГФ (70мл) краплинно при температурі 0°C з потоком азоту додавали до суспензії алюмогідриду літію (0,0085моль) в ТГФ (10мл). Суміш перемішували при температурі між 5°C та 15°C на протязі трьох годин. Додавали воду та ЕтАц. Суміш окислювали 3Н НСІ. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO₄), профільтровували, а розчинник випаровували. Залишок (8,9г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2; 15-40μm). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок кристалізували з CH₃CN. Преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 0,44г сполуки 114, яка має молекулярну вагу 489,4 та описується формулою



Приклад В116

Тіонілхлорид (0,0049моль) при кімнатній тем-

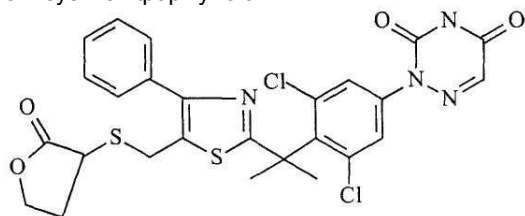
пературі додавали до суміші сполуки 114 (0,0033моль) в метиленхлориді (120мл). Утворену суміш перемішували при кімнатній температурі протягом двох годин та промивали насиченим розчином NaHCO_3 . Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), профільтрували, а розчинник випаровували, вихід - 1,7г (100%) сполуки 115, яка має молекулярну вагу 507,8 та описується формулою



Приклад B117

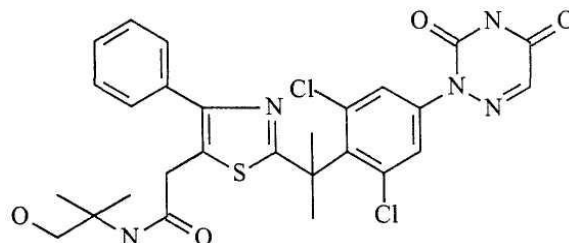
Суміш сполуки 115 (0,0033моль), дигідро-3-меркапто-2(3Н)-Фуранону (0,0065моль) та карбонату калію (0,0065моль) в CH_3CN (70мл) та ДМФ (5мл) перемішували при 90°C протягом двох годин, доводили до кімнатної температури, випаровували, переносили у воду, окислювали 3Н HCl , екстрагували з Етац та промивали водою. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), профільтрували, а розчинник випаровували. Залишок очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 15-40 μm).

Збирали одну фракцію, яку після випаровування розчинника переносили в ДІПЕ та профільтрували, вихід - 0,43г сполуки 116, яка має молекулярну вагу 589,5, точку плавлення 100°C та описується формулою



Приклад B118

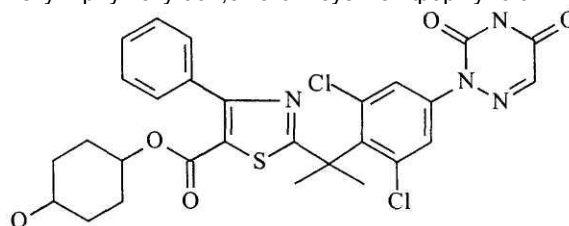
1,1'-карбонілбіс-1Н-імідазол (0,941г) додавали до суспензії проміжної сполуки (10) (0,00387моль) в метиленхлориді (40мл) та перемішували при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом однієї години при кімнатній температурі. Додавали метил-2-аміно-2-пропанол (0,0058моль) та знову перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш промивали водою. Розділяли шари. Органічний шар висушували (MgSO_4), профільтрували, а розчинник випаровували в умовах зниженого тиску. Залишок очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Етац}$ 99/1 до 95/5). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували, в результаті чого утворювалась фракція, яку потім перемішували в Етац. Преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 0,5г (22%) сполуки 117, яка має молекулярну вагу 588,5 та описується формулою



Приклад B119

Суміш проміжної сполуки (13) (0,003моль) та 1,1'-карбонілбіс-1Н-імідазолу (0,045моль) в ДМФ (15мл) перемішували при температурі 40°C протягом однієї години. Додавали 1,4-циклогександіол (0,015моль), а потім - 1,8-діазабіцикло (5.4.0) ундецен-7 (0,003моль) в ДМФ (3мл). Суміш перемішували при температурі 40°C протягом двох годин, переливали у воду, окислювали 3Н HCl , екстрагували з Етац та промивали водою. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), профільтрували, а розчинник випаровували. Залишок очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 96/4; 15-40 μm).

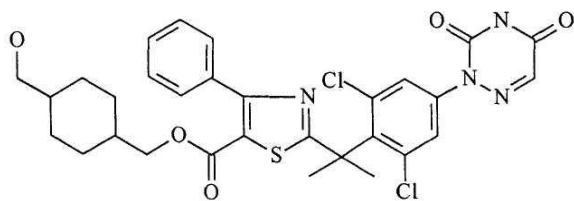
Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували, вихід - 0,86г (47%) сполуки 118, яка має молекулярну вагу 601,5 та описується формулою



Подальший аналіз показує, що сполука складається із суміші 35% ізомеру, точка плавлення якого 141°C, та 65% іншого ізомеру з точкою плавлення 128°C.

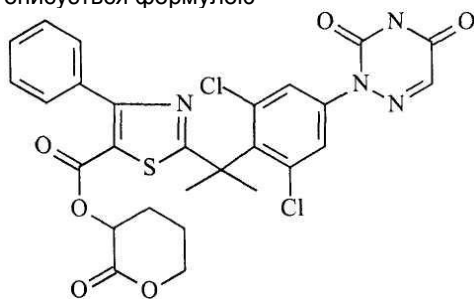
Приклад B120

Суміш проміжної сполуки (13) (0,0018моль) та 1,1'-карбонілбіс-1Н-імідазолу (0,0023моль) в ДМФ (8мл) перемішували при температурі 40°C протягом однієї години. Додавали розчин 1,4-ди(гідроксиметил)циклогексану (0,0089моль) та 1,8-діазабіцикло (5.4.0) ундецен-7 (0,0018моль) в ДМФ (3мл). Суміш перемішували при 60°C дві години, доводили до кімнатної температури та додавали воду. Суміш окислювали 3Н HCl , профільтрували, а преципітат промивали водою, переносили в Етац та знову промивали водою. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), профільтрували, а розчинник випаровували. Залишок очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 15-40 μm). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували, утворену фракцію кристалізували з діетиленгліцером/ CH_3CN . Преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 0,282г сполуки 119, яка має молекулярну вагу 629,5 та описується формулою



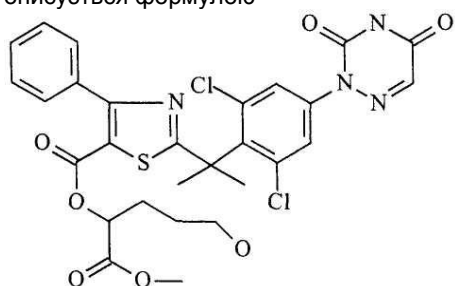
Приклад В121

Суміш проміжної сполуки (13) (0,0028моль), тетрагідро-3-йод-2Н-Піран-2-ону (0,0056моль) та гідрокарбонату натрію (0,0028моль) в ДМФ (10мл) перемішували при температурі 70°C протягом двох годин, доводили до кімнатної температури, переливали у воду та окислювали. Преципітат профільтровували, промивали водою, переносили в Етац та промивали водою. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), профільтровували, а розчинник випаровували, вихід - 2,44г сполуки 120 яка має молекулярну вагу 601,5 та описується формулою



Приклад В122

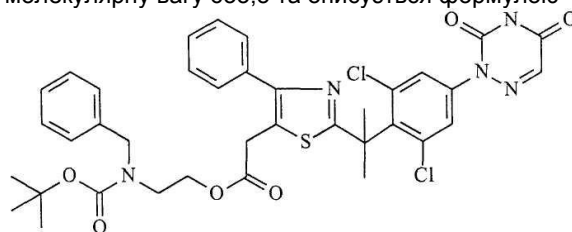
Сполуку 120 (0,0028моль) хроматографували на силікагелі 300г (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1). Збирали одну фракцію, яку після випаровування розчинника очищували шляхом колонкової хроматографії на Kromasil (елюент: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{AcNH}_4$ 65/35). Знову збирали одну фракцію, яку після випаровування розчинника переносили в пентан та профільтровували, вихід - 0,061г сполуки 121, яка має молекулярну вагу 633,5, точку плавлення 100°C та описується формулою



Приклад В123

1,1'-карбонілбіс-1Н-імідазол (0,0116моль) при кімнатній температурі з потоком азоту вносили у добре перемішану суміш проміжної сполуки (10) (0,00773моль) в метиленхлориді (75мл). Суміш перемішували протягом трьох годин. Додавали розчин (2-гідроксиетил)(фенілметил)-1,1-диметилового естеру Карбамінової кислоти (0,0116моль) в метиленхлориді (5мл). Суміш перемішували на протязі ночі, після чого тричі промивали водою. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), профільтровували, а розчинник випаровували. Залишок очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елю-

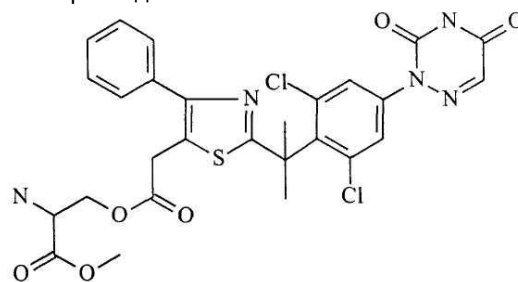
ент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ТГФ}$ 98/2). Необхідні фракції збирали, а розчинник випаровували. Додавали толуол, після чого розчинник випаровували. Залишок знову очищували за допомогою високочутливої рідинної хроматографії на Нурегрер (елюент: (0,5% водний розчин ацетату амонію/ CH_3CN 90/10)/ CH_3CN 60/40 та 3/97; колонка C18 HS BDS 100 Å 8µm). Необхідні фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок розчиняли в $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Етац}$, профільтровували крізь паперово-фрітовий фільтр, а фільтрат випаровували. Залишок перемішували в гексані протягом ночі. Преципітат відфільтровували, промивали гексаном та висушували у вакуумі при температурі 50°C, вихід - 3,2г сполуки 122, яка має молекулярну вагу 633,5 та описується формулою



Приклад В124

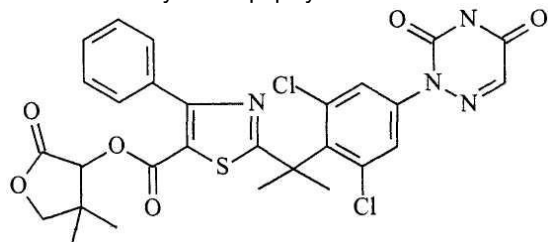
Трифтороцтову кислоту (3мл) додавали до розчину сполуки 101 (0,00122моль) в метиленхлориді (10мл) та перемішували при кімнатній температурі у потоці азоту протягом трьох годин. Розчинник випаровували, потім додавали толуол, після чого знову випаровували розчинник. Залишок перемішували в метиленхлориді (15мл). Суміш на протязі 15 хвилин обробляли газоподібним хлористим воднем. Додавали невелику кількість толуолу, після чого випаровували весь розчинник. Утворену маслянисту речовину перемішували в 2-пропанолі, зціджували та залишали на два дні в атмосфері азоту, суміш перемішували протягом ночі в ДІПЕ, відфільтровували, промивали та висушували у вакуумі при температурі 50°C, вихід - 0,34г сполуки 123, яка має молекулярну вагу 655,0 та описується формулою

Приклад В125



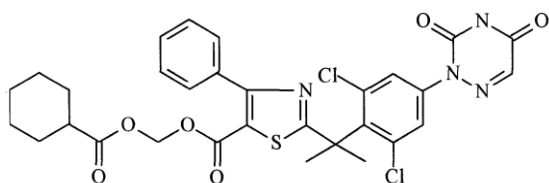
Суміш проміжної сполуки (13) (0,0024моль) та 1,1'-карбонілбіс-1Н-імідазолу (0,0031моль) в ДМФ (8мл) перемішували при температурі 40°C протягом однієї години. Додавали суміш дигідро-3-гідрокси-4,4-диметил-2(3Н)-Фуранону (0,0048моль) та 1,8-діазабіцикло (5.4.0) ундецен-7 (0,0024моль) в ДМФ (1мл). Суміш перемішували при 40°C на протязі двох годин, доводили до кімнатної температури, переливали в 1Н НСІ та профільтровували. Преципітат промивали водою, переносили в Етац та знову промивала водою. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), профільтровували, а розчинник випаровували. Залишок

кристалізували з діетилефіром/ CH_3CN . Преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 0,78г (53%) R-ізомеру (оптичне обертання якого, визначене в ДМФ, дорівнює $+16,23^\circ$) сполуки 124, яка має молекулярну вагу 615,5, точку плавлення 248°C та описується формулою



Приклад B126

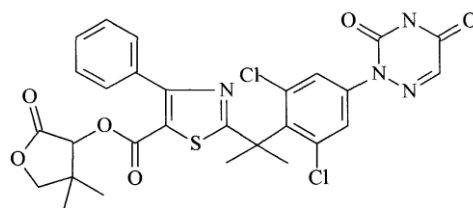
Суміш проміжної сполуки (13) (0,0029моль), карбоксилату хлорметилциклогексану (0,0058моль), гідрокарбонату натрію (0,0029моль) та йодиду калію (0,0029моль) в ДМФ (10мл) перемішували при 70°C протягом 12 годин, доводили до кімнатної температури та додавали 1Н HCl . Суміш профільтровували, нерозчинну частину переносили в Етац та промивали водою. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), профільтровували, а розчинник випаровували. Залишок очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 15-40 μm). Збирали єдину фракцію, яку після випаровування розчинника кристалізували з діетилефіром. Преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 0,5г сполуки 125, яка має молекулярну вагу 643,5, точку плавлення 130°C та описується формулою



Приклад B127

Суміш проміжної сполуки (13) (0,00278моль) та 1,1'-карбонілбіс-1Н-імідазолу (0,0036моль) в ДМФ (9мл) перемішували при температурі 40°C протягом однієї години. Додавали розчин (-)-(D) дигідро-3-гідрокси-4,4-диметил-2(3Н)фуранону (0,00556моль) та 1,8-діазабіцикло (5.4.0) ундецен-7 (0,00278моль) в ДМФ (1мл). Суміш перемішували при 40°C на протязі двох годин, після чого доводили до кімнатної температури. Додавали 1Н HCl . Преципітат профільтровували, промивали водою, переносили в Етац та знову промивали водою. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), профільтровували, а розчинник випаровували. Залишок очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 35-70 μm). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок кристалізували з діетилефіром/ CH_3CN . Преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 1,15г (68%) S-ізомеру (оптичне обертання якого, визначене в ДМФ, дорівнює $-11,84^\circ$) сполуки 126, яка має молекулярну вагу 615,5, точку плавлення 244°C та описується формулою

лекулярну вагу 615,5, точку плавлення 244°C та описується формулою

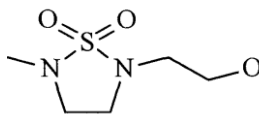


Приклад B128

Сполуку 97 (0,027моль) розділяли за допомогою хіральної колонкової хроматографії на Chiralpak AD (500г) (елюент: гексан/етанол + 1% трифтороцтова кислота 70/30). Збирали дві фракції, в які після випаровування розчинника вносили 0,7г жирів, оброблених насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Цю суміш екстрагували з метиленхлоридом та повторно випаровували з Етац. Залишок перемішували в ДІПЕ, промивали ДІПЕ та висушували протягом ночі в вакуумі при температурі 50°C , вихід - 0,5г першого енантіомера (оптичне обертання якого, визначене в метанолі, дорівнює $-63,95^\circ$) та 0,5г другого енантіомера (оптичне обертання якого, визначене в метанолі, дорівнює $+61,36^\circ$).

Приклад B129

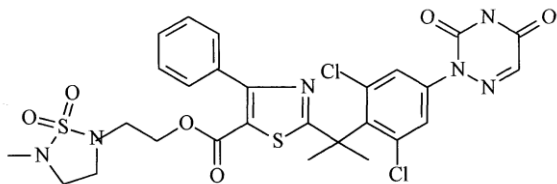
Суміш 2-метил-, 1,1-діоксид-1,2,5-Тіадіазолідину (0,014моль), бром-2-етанолу (0,028моль) та карбонату калію (0,0167моль) в CH_3CN (15мл) перемішували при температурі 80°C протягом 60 годин, після чого додавали бром-2-етанол (0,014моль). Суміш перемішували та дефлегмували на протязі 12 годин з подальшим додаванням бром-2-етанолу (0,014моль). Суміш перемішували та дефлегмували 12 годин, доводили до кімнатної температури та профільтровували. Преципітат промивали метиленхлоридом і суміш потім випаровували. Залишок очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$; 98/2; 35-70 μm). Збирали єдину фракцію, а розчинник випаровували, вихід - 0,91г сполуки 127, яка має молекулярну вагу 180,2 та описується формулою



Приклад B130

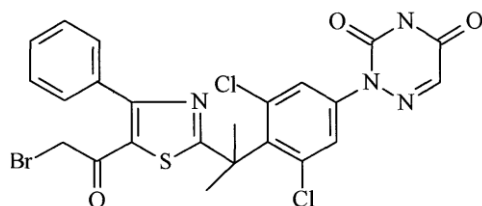
Суміш проміжної сполуки (13) (0,0024моль) та 1,1'-карбонілбіс-1Н-імідазолу (0,0031моль) в ДМФ (6мл) перемішували при температурі 40°C протягом однієї години. Додавали розчин сполуки 127 (0,0029моль) та 1,8-діазабіцикло (5.4.0) ундецен-7 (0,0024моль) в ДМФ (1мл). Суміш перемішували при 40°C на протязі чотирьох годин, доводили до кімнатної температури та додавали талу воду. Суміш окислювали 3Н HCl та профільтровували. Преципітат промивали водою, переносили в метиленхлорид та знову промивали водою. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), профільтровували, а розчинник випаровували. Залишок очищували шляхом колонкової хроматографії

на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 15-40 μm). Збирали єдину фракцію, яку після випаровування розчинника переносили в діетиленфтор та профільтрували, вихід - 0,43г (26%) сполуки 128, яка має молекулярну вагу 665,6, точку плавлення 112°C та описується формулою



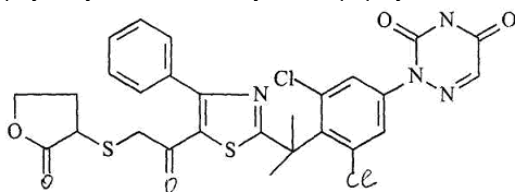
Приклад В131

Розчин сполуки 105 (0,0030моль) в ТГФ (10мл) перемішували при кімнатній температурі. Повільно по краплинах додавали розчин В (0,028моль) в ТГФ (10мл). Реакційну суміш перемішували протягом двох з половиною годин при кімнатній температурі. Преципітат відфільтровували, промивали ТГФ, після чого фільтрат випаровували в умовах зниженого тиску. Залишок розчиняли в метиленхлориді, промивали водою, висушували (MgSO_4), профільтрували, а розчинник випаровували, вихід - 1,7г сполуки 129, яка має молекулярну вагу 580,3 та описується формулою



Приклад В132

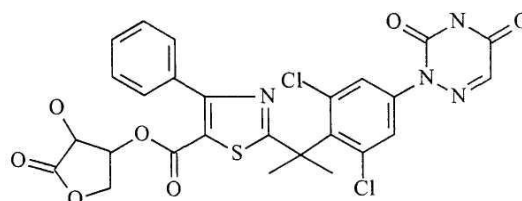
Суміш сполуки 129 (0,003моль), дигідро-3-меркапто-2(3Н)-Фуранону (0,006моль) та карбонату калію (0,006моль) в CH_3CN (20мл) та ДМФ (3мл) перемішували при 90°C протягом 90 хвилин. Суміші давали остигнути до кімнатної температури. Реакцію гасили водою (25мл) та двічі екстрагували з Етац. Виділений органічний шар висушували (MgSO_4), профільтрували, а розчинник випаровували. Залишок очищували шляхом тонкошарової колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99,8/0,2). Необхідні фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок очищували за допомогою високочутливої рідинної хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ від 100/0 до 50/50). Фракції продукту збирали, після чого випаровували розчинник. Залишок перемішували в ДІПЕ, відфільтровували, промивали та висушували у вакуумі при температурі 50°C, вихід - 0,35г сполуки 130, яка має молекулярну вагу 617,5 та описується формулою



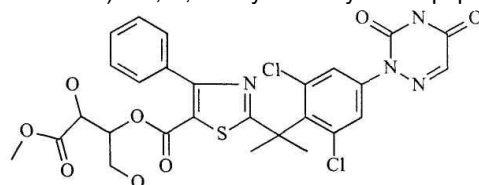
Приклад В133

Суміш проміжної сполуки (13) (0,004моль) та

1,1'-карбонілбіс-1Н-імідазолу (0,0052моль) в ДМФ (13мл) перемішували при температурі 40°C протягом однієї години. Додавали розчин дигідро-3,4-гідрокси-, (3R,4R)-2(3Н)-фуранону (0,008моль) та 1,8-діазабіцикло (5.4.0) ундецен-7 (0,004моль) в ДМФ (2мл). Суміш перемішували при 40 °C протягом п'яти годин, потім при кімнатній температурі на протязі ночі, після чого додавали 0,5Н HCl . Суміш профільтрували, преципітат промивали водою, переносили в Етац та знову промивали водою. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), профільтрували, а розчинник випаровували. Залишок очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97/3; 15-40 μm). Збирали дві фракції, а розчинник випаровували. Першу фракцію (0,25г) переносили в ДІПЕ та профільтрували, вихід - 0,2г сполуки 131, яка має молекулярну вагу 603,4, точку плавлення 144°C, оптичне обертання (визначене в метанолі) -44,95° та описується формулою

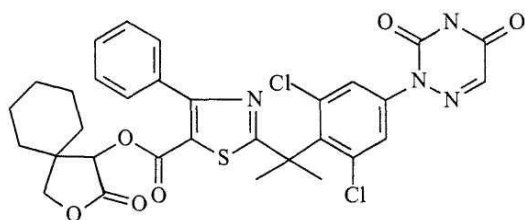


Друга фракція складається з 0,3г сполуки 132, молекулярна вага якої становить 635,5, точка плавлення 110°C, оптичне обертання (визначене в метанолі) -14,8°, сполука описується формулою



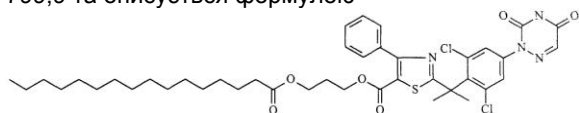
Приклад В134

1,1'-карбонілбіс-1Н-імідазол (0,0027моль) додавали у розчин проміжної сполуки (13) (0,0021моль) в ДМФ (10мл). Суміш перемішували при температурі 40°C протягом однієї години, додавали 1-(гідрометил)- γ -лактон Циклогексангліколевої кислоти (0,0032моль), потім - 1,8-діазабіцикло (5.4.0) ундецен-7 (0,0021моль). Суміш перемішували при 40°C на протязі 12 годин, переливали у талу воду та окислювали 3Н HCl . Преципітат профільтрували та промивали водою. Суміш висушували, переносили в метиленхлорид та промивали водою. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), профільтрували, а розчинник випаровували. Залишок очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 15-40 μm). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували, 0,6г отриманої фракції кристалізували з CH_3CN /діетиленфтором. Преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 0,31г (22%) сполуки 133, яка має молекулярну вагу 655,6 та описується формулою



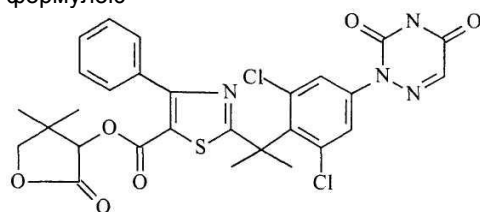
Приклад В135

Хлорид гексадеканової кислоти (0,002моль) при температурі 0°C повільно додавали до розчину сполуки 65 (0,002моль) та трістиламіну (0,003моль) в метиленхлориді (20мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом п'яти годин та переливали у воду. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), профільтрували, а розчинник випаровували. Залишок (1,9г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99,5/0,5; 15-40 μm). Збирали дві фракції, які після випаровування розчинника кристалізували з ДІПЕ. Преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 0,27г (17%) сполуки 134, яка має молекулярну вагу 799,9 та описується формулою



Приклад В136

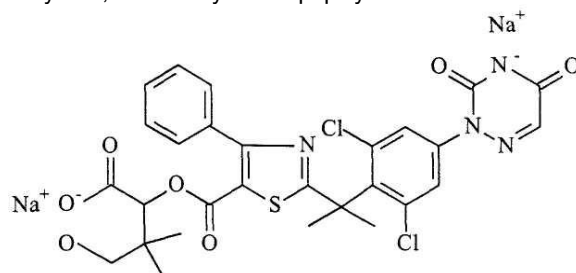
Суміш проміжної сполуки (13) (0,006моль) та 1,1'-карбонілібіс-1Н-імідазолу (0,0077моль) в ДМФ (25мл) перемішували при температурі 40°C протягом однієї години. Додавали розчин дигідро-3-гідрокси-4,4-диметил-2(3Н)-Фуранону (0,012моль) та 1,8-діазабіцикло (5.4.0) ундецен-7 (0,006моль) в ДМФ (5мл). Суміш перемішували при 40°C на протязі трьох годин, після чого доводили до кімнатної температури, переливали в 1Н HCl , профільтрували, переносили в Етац та промивали водою. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), профільтрували, а розчинник випаровували. Залишок (8,9г) очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 15-35 μm). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок кристалізували і діетиленфуром/ CH_3CN . Преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 2,3г сполуки 135, яка має молекулярну вагу 615,5 та описується формулою



Приклад В137

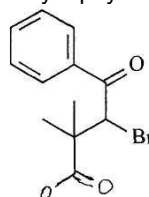
1М гідроксид натрію (0,000328моль) додавали до сполуки 135 (0,000164моль) в ТГФ (4мл) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом ночі. Утворений продукт очищували за допомогою високочутливої рідинної хроматографії на Нурегер RP-C18 BDS (елюент: 0,5% водний розчин ацетату амонію/ CH_3CN 90/10/ CH_3CN 90/10). Фракції продукту збирали, а органічний розчинник випаровували. Водний кон-

центрат знесолювали на колонці та елюїрували з CH_3CN . Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували при кімнатній температурі, вихід - 0,045г (41%) сполуки 136, яка має молекулярну вагу 677,5 та описується формулою



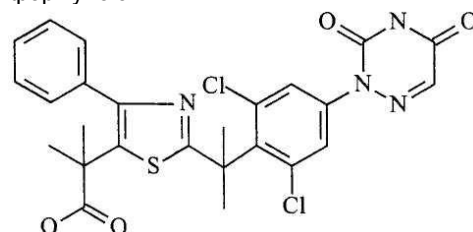
Приклад В138

Бром (дві краплі) при кімнатній температурі додавали до розчину - α,α -диметил- γ -оксо-Бензолбутанової кислоти (0,01моль) в метиленхлориді 910мл та оцтовій кислоті (2мл). Додавали суміш бромистого водню/оцтової кислоти (1 краплі). Потім при кімнатній температурі додавали бром (0,0105моль), отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. На протязі години через суміш пропускали пухирці азоту. Розчинник випаровували в умовах зниженого тиску. Залишок повторно випаровували з толуолом, вихід - 2,7г (95%) сполуки 137, яка має молекулярну вагу 285,1 та описується формулою



Приклад В139

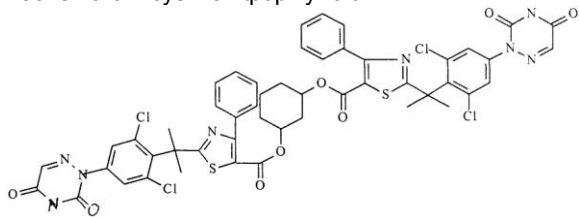
Суміш проміжної сполуки (8) (0,05моль) та сполуки 137 (0,05моль) в етанолі (150мл) перемішували при 70°C протягом 72 годин, отриману при цьому фракцію переливали у воду, після чого вона розділялася на шари. Водний шар екстрагували з Етац. Змішаний органічний шар промивали водою, висушували, профільтрували, а розчинник випаровували в умовах зниженого тиску. Залишок X -кристалізували з CH_3CN . Преципітат відфільтровували та висушували, отримуючи продукт, який знову кристалізували з CH_3CN . Преципітат відфільтровували та висушували! вихід - 8,73г сполуки 138, яка має молекулярну вагу 545,5 та описується формулою



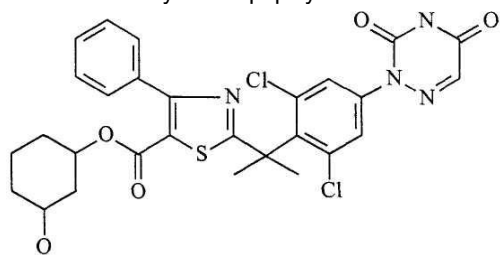
Приклад В140

1,1'-карбонілібіс-1Н-імідазол (0,0042моль) додавали до розчину проміжної сполуки (13) (0,0034моль) в ДМФ (10мл). Суміш перемішували при 40°C протягом однієї години. Додавали 1,3-дигідрокси циклогексан (0,02моль), а потім - 1,8-

діазабіцикло (5.4.0) ундецен-7 (0,0034моль). Суміш перемішували при температурі 40°C протягом шести годин, переливали в талу воду та окислювали 3Н НСІ. Преципітат профільтровували, промивали водою, висушували, переносили в метиленхлорид та знову промивали водою. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO₄), профільтровували, а розчинник випаровували. Залишок очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2; 15-40μm). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували, вихід - 0,14г (2,5%) цис-ізомеру сполуки 139, яка має молекулярну вагу 1086,9, точку плавлення 180°C та описується формулою

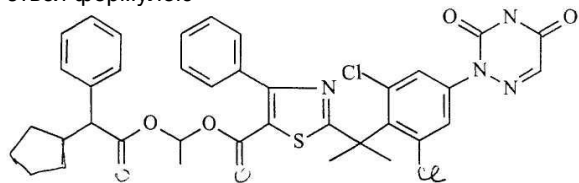


та 1,4г фракції, яка потім кристалізувалась з 2-пропанон/діетиленгліколем. Преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 1г (49%) сполуки 140, яка має молекулярну вагу 601,5, точку плавлення 175°C та описується формулою



Приклад В141

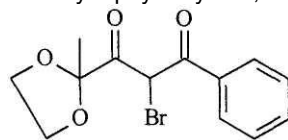
Суміш проміжної сполуки (13) (0,0037моль), α-циклопентил-, 1-хлоретилового естеру Бензолецтрової кислоти (0,00733моль), гідрокарбонату натрію (0,0037моль) та йодиду калію (0,0037моль) в ДМФ (10мл) перемішували при 70°C протягом 2 днів та доводили до кімнатної температури. Додавали 1Н НСІ. Преципітат переносили в Етац та промивали водою. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO₄), профільтровували, а розчинник випаровували. Залишок очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH; 99/1; 15-40μm). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок очищували за допомогою високочутливої рідинної хроматографії на Kromasil C-18 (елюент: 5% водний розчин ацетату амонію/CH₃CN 20/80). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували, вихід - 0,69г (25%) сполуки 141, яка має молекулярну вагу 733,7, точку плавлення 110°C та описується формулою



Приклад В142

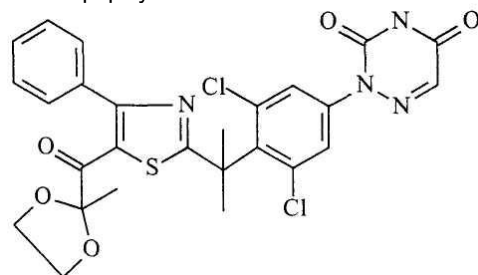
Суміш N,N,N-триметил-(трибромід) Бензола-

міну (0,005моль) в ТГФ (25мл) перемішували при кімнатній температурі. Порціонно при кімнатній температурі протягом години додавали фенол триметиламонію бромід (0,005моль). Додавали воду, після чого суміш екстрагували з метилхлоридом. Органічний шар відокремлювали, висушували, профільтровували, а розчинник випаровували, вихід -1,55г (100%) сполуки 142, яка має молекулярну вагу 313,1 та описується формулою



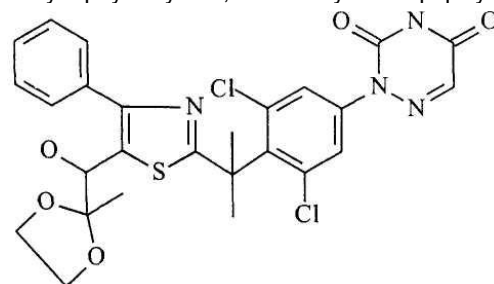
Приклад В143

Суміш проміжної сполуки (8) (0,0045моль) та сполуки 142 (0,005моль) в етанолі (20мл) та ДМФ (10мл) перемішували при температурі 60°C протягом двох годин. Розчинник випаровували. Залишок очищували за допомогою тонкошарової колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 99,7/0,3). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували, в результаті чого отримували фракцію, яку перемішували в етанолі (10мл). Утворений преципітат відфільтровували, промивали ДІПЕ та висушували, вихід - 0,4г сполуки 143, яка має молекулярну вагу 573,5 та описується формулою



Приклад В144

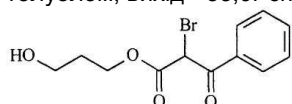
Суміш сполуки 143 (0,0094моль) в метанолі (50мл) перемішували при кімнатній температурі. Порціонно, протягом щонайменше 30 хвилин додавали бромід натрію (0,01моль). Суміш перемішували на протязі 90 хвилин. Знову порціонно, протягом щонайменше 30 хвилин додавали бромід натрію (0,014моль), утворену суміш перемішували 90 хвилин. Отриманий преципітат відфільтровували, промивали метанолом та ДІПЕ і висушували, вихід - 4,5г сполуки 144, яка має молекулярну вагу 575,5 та описується формулою



Приклад В145

а) Розчин естеру β-оксо-3-гідроксипропіл бензолецтрової кислоти (0,097моль; 26,0г з 83% чистоти) в хлороформі (250мл) енергійно розмішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту.

Порціонно, протягом щонайменше 2 годин додавали N-бромсукцинімід (0,1моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. Знову додавали N-бромсукцинімід (2,5г), а утворену реакційну суміш перемішували на протязі 1,5 годин при кімнатній температурі. Додавали водний розчин NaHCO_3 (16,8г NaHCO_3 в 200мл води) та продовжували процес перемішування ще 5 хвилин. Розділяли шари. Органічний шар висушували, профільтрували, а розчинник випаровували, потім повторно випаровували з толуолом, вихід - 35,9г сполуки

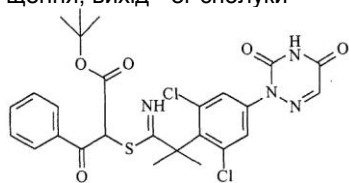


(проміжна сполука 28)

b) Суміш проміжної сполуки (8) (0,00457моль), проміжної сполуки (28) (0,00503моль) та ДМФ (0,00457моль) в 1,3-пропандіолі (10мл) перемішували при температурі 70°C протягом 6 годин, після чого охолоджували та переливали в талу воду. Преципітат профільтрували, промивали HCl , розведеною H_2O та висушували. Залишок переносили в CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, промивали H_2O , висушували, профільтрували, а розчинник випаровували. Залишок очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97,5/2,5; 15-40μм). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок кристалізували з ДІПЕ. Преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 0,55г 3-гідроксипропіл 2-[1-[2,6-дихлор-4-(4,5-дигідро-3,5-діоксо-1,2,4-тріазия-2(3H)-іл)феніл]-1-метилетил]-4-феніл-5-тіазолкарбоксилату (сполука 145).

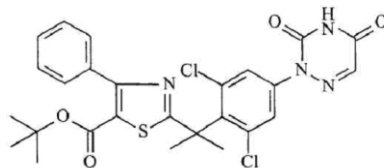
Приклад B146

a) Суміш проміжної сполуки (8) (0,0119моль), (±)-1,1-диметилетил α-бром-β-оксобензолпропаноату (0,0137моль) та K_2CO_3 (0,0357моль) в ацетонітрилі (55мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3,5 годин. Додавали лід та етилацетат. Суміш окислювали 3N HCl . Органічний шар відокремлювали, висушували, профільтрували, а розчинник випаровували. Продукт використовували без подальшого очищення, вихід - 8г сполуки

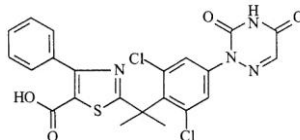


(проміжна сполука 29).

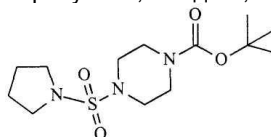
b) Проміжну сполуку (29) (0,0119моль) та трет-бутанол (24г) перемішували та дефлегмували протягом 2 годин. Суміш доводили до кімнатної температури. Розчинник випаровували. Залишок переносили у дихлорметан. Органічний розчин промивали водою, висушували, профільтрували, а розчинник випаровували. Залишок очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували, вихід - 0,45г сполуки

Проміжна
сполука 30,
точка плавлення
130°C

c) Суміш проміжної сполуки (30) (0,0518моль) в трифтороцтовій кислоті (200мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, після чого переливали на лід. Преципітат профільтрували, промивали водою та висушували. Залишок переносили в дихлорметан. Органічний шар відокремлювали, промивали водою, висушували, профільтрували, а розчинник випаровували. Залишок очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ /оцтова кислота; 97/3/0,1). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок кристалізували з ацетонітрилом. Преципітат відфільтровували та висушували, вихід -27,1г сполуки

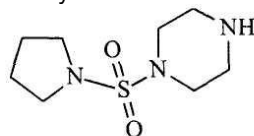
(проміжна сполука 31,
точка плавлення > 250 °C).

d) Розчин 1-хлорсульфонілпірролідину (0,0088моль) в дихлорметані (5мл) по краплинах при кімнатній температурі додавали до суміші 1,1-диметилетил 1-піперазинкарбоксилату (0,0088моль) та тріетиламіну (0,0177моль) в дихлорметані (15мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин, додавали 0,5N HCl . Суміш розділяли та екстрагували з дихлорметаном. Суміш разом із шаром дихлорметану висушували, профільтрували, а розчинник випаровували, вихід - 2,8г сполуки



(проміжна сполука 32).

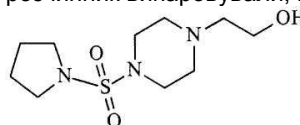
e) Суміш проміжної сполуки (32) (0,088моль) і суміш 5N HCl в ізопропанолі (0,0263моль) та ізопропанолі (30мл) перемішували та дефлегмували протягом 5 годин, випаровували, переносили в ДІПЕ, профільтрували та висушували, вихід - 2г сполуки



(проміжна сполука 33).

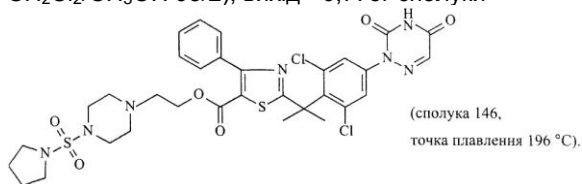
Гідрохлорид (1:1)

f) Суміш проміжної сполуки (33) (0,0078моль), 1-бром-2-етанолу (0,0313моль) та Na_2CO_3 (0,047моль) в етанолі (45мл) перемішували при 80°C протягом 18 годин, доводили до кімнатної температури та додавали воду. Суміш двічі екстрагували з дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, висушували, профільтрували, а розчинник випаровували, вихід - 2г сполуки



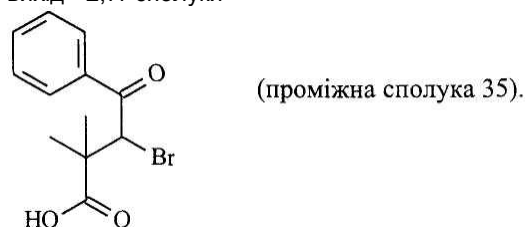
(проміжна сполука 34).

г) Проміжну сполуку (31) (0,003моль) та 1,1'-карбонілбіс-1Н-імідазол (CDI) (0,0037моль) перемішували при температурі 40°C протягом 1 години, додавали розчин проміжної сполуки (34) (0,0051моль) та 1,8-діаза-7-біцикло[5.4.0] ундецену (DBU) (0,003моль) в ДМФ (15мл). Суміш перемішували при 40°C на протязі 6 годин, доводили до кімнатної температури, переливали в талу воду, окислювали 3Н НСІ та профільтрували. Преципітат промивали водою, переносили в дихлорметан та знову промивали водою. Органічний шар відокремлювали, висушували профільтрували та знову висушували. Залишок очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2), вихід - 0,775г сполуки



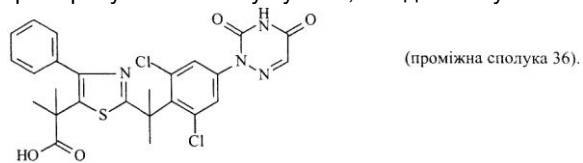
Приклад В147

а) Бром (2 краплини) при кімнатній температурі додавали до розчину 3-бензоіл-2,2-диметилпропіонової кислоти (0,01моль) в дихлорметані (10мл) та оцтовій кислоті (2мл). Додавали суміш НВr в оцтовій кислоті (1 краплину). Потім до отриманої суміші при кімнатній температурі додавали бром (0,0105моль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Через суміш на протязі 1 години пропускали пухирці азоту. Розчинник випаровували в умовах зниженого тиску. Залишок повторно випаровували з толуолом, вихід - 2,7г сполуки

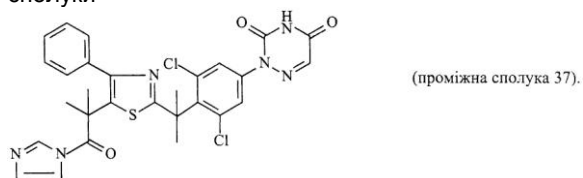


б) Суміш проміжної сполуки (8) (0,05моль) та проміжної сполуки (35) (0,05моль) в етанолі (150мл) та ДМФ (50мл) перемішували протягом 72 годин при 70°C. Продукт, що утворився внаслідок реакції, переливали у воду, після чого він розділявся на шари. Водний шар екстрагували з етилацетатом. Змішаний органічний шар промивали водою, висушували, профільтрували, а розчинник випаровували в умовах зниженого тиску. Залишок

кристалізували з ацетонітрилом. Преципітат відфільтровували та висушували, вихід - сполука



с) Суміш проміжної сполуки (36) (0,00275моль) та 1,1'-карбонілбіс-1Н-імідазолу (0,00416моль) в дихлорметані (30мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. При кімнатній температурі додавали масляну кислоту (0,00416моль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. В умовах зниженого тиску випаровували розчинник. Залишок очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ТГФ}$ 100/0 до 80/20). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок перемішували в етилацетаті/гексані 30/70. Преципітат відфільтровували та висушували, вихід - 0,8г сполуки



д) Проміжну сполуку (37) (0,00173моль) та дигідро-3-гідрокси-4,4-диметил-2(3Н)-фуранон (0,04моль) перемішували при температурі 100°C протягом 2,5 годин.

Суміш переливали у воду, після чого екстрагували з етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, висушували, профільтрували, а розчинник випаровували. Залишок очищували у скляному фільтрі на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ТГФ}$ 100/0 до 98/2). Чисті фракції збирали, а розчинник випаровували. Залишок перемішували в етилацетаті/гексані (1/1). Преципітат відфільтровували та висушували при 50°C протягом ночі, вихід - 0,38г сполуки

