

групою Het⁸-C₁₋₄алкіламінокарбоніл-, C₁₋₄алкенілсульфоніл-, C₁₋₄алкілокси-C₁₋₄алкіл- або феніл, необов'язково заміщений одним або, якщо це можливо, двома або більше замісниками, вибраними з водню, гідрокси, аміно або C₁₋₄алкілокси-; R⁴, R⁵, R⁶ та R¹⁰, кожен незалежно, являють собою водень або C₁₋₄алкіл, необов'язково заміщений гідрокси, Het⁹ або C₁₋₄алкілокси; Het¹ та Het², кожен незалежно, являє собою гетероцикл, вибраний з піролідінілу, піперидинілу, піперазинілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу, імідазолідинілу або піразолідинілу, де зазначені Het¹ та Het² необов'язково заміщені аміно, гідрокси, C₁₋₄алкілом, групою гідрокси-C₁₋₄алкіл-, фенілом, групою феніл-C₁₋₄алкіл-, групою C₁₋₄алкілокси-C₁₋₄алкіл-, моно- або ді(C₁₋₄алкіл)аміно- або групою амінокарбоніл-; Het³ та Het⁶, кожен незалежно, являють собою гетероцикл, вибраний з піролідінілу або піперидинілу, де зазначені Het³ та Het⁶ необов'язково заміщені одним або, якщо це можливо, двома або більше замісниками, вибраними з C₁₋₄алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, групи гідрокси-C₁₋₄алкіл-, групи C₁₋₄алкілокси-C₁₋₄алкіл- або групи полігідрокси-C₁₋₄алкіл-; Het⁴, Het⁷ та Het⁹, кожен незалежно, являють собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідінілу, піперазинілу або піперидинілу, де зазначені Het⁴, Het⁷ та Het⁹ необов'язково заміщені одним або, якщо це можливо, двома або більше замісниками, вибраними з C₁₋₄алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, групи гідрокси-C₁₋₄алкіл-, групи C₁₋₄алкілокси-C₁₋₄алкіл або групи полігідрокси-C₁₋₄алкіл-; Het⁵ являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідінілу, піперазинілу або піперидинілу, де зазначений Het⁵ необов'язково заміщений одним або, якщо це можливо, двома або більше замісниками, вибраними з C₁₋₄алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, групи гідрокси-C₁₋₄алкіл-, C₁₋₄алкілокси-C₁₋₄алкілу або групи полігідрокси-C₁₋₄алкіл-; Het¹⁰, Het¹¹ та Het¹³, кожен незалежно, являють собою гетероцикл, вибраний з піролідінілу, піперидинілу, піперазинілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу, імідазолідинілу або піразолідинілу, де зазначені Het¹⁰, Het¹¹ та Het¹³ необов'язково заміщені аміно, гідрокси, C₁₋₄алкілом, групою гідрокси-C₁₋₄алкіл-, фенілом, групою феніл-C₁₋₄алкіл-, групою C₁₋₄алкілокси-C₁₋₄алкіл-, групою амінокарбоніл- або групою моно- або ді(C₁₋₄алкіл)аміно-; Het¹² являє собою гетероцикл, вибраний з піролідінілу, піперидинілу, піперазинілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу, імідазолідинілу або піразолідинілу, де зазначений Het¹² необов'язково заміщений аміно, гідрокси, C₁₋₄алкілом, групою гідрокси-C₁₋₄алкіл-, фенілом, групою феніл-C₁₋₄алкіл-, групою C₁₋₄алкілокси-C₁₋₄алкіл-, групою моно- або ді(C₁₋₄алкіл)аміно- або групою амінокарбоніл-; Het¹⁴ являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідінілу, піперазинілу,

імідазолілу, піролілу, 2,3,4-триазапіролілу, 1,2,3-триазолілу, піразолілу або піперидинілу, де зазначений Het¹⁴ необов'язково заміщений одним або, якщо це можливо, двома або більше замісниками, вибраними з C₁₋₄алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, групи гідрокси-C₁₋₄алкіл-, C₁₋₄алкілокси-C₁₋₄алкілу або групи полігідрокси-C₁₋₄алкіл-.

2. Сполука за п. 1, де m означає 1; n означає 1; Z являє собою N або C, зокрема N;

Y являє собою -NR²-C₁₋₆алкіл-CO-NR⁴-, -C₁₋₄алкіл-NR⁹-C₁₋₄алкіл-, C₁₋₆алкіл-CO-Het¹⁰-, -Het¹¹-CO-C₁₋₆алкіл-, -Het¹²-C₁₋₆алкіл-, -CO-Het¹³-C₁₋₆алкіл-, -CO-NR¹⁰-C₁₋₆алкіл-, -Het¹-C₁₋₆алкіл-CO-NR⁵-, -Het²-CO-NR⁶-, де -C₁₋₆алкільний лінкер у групі -NR²-C₁₋₆алкіл-CO-NR⁴- або -Het²-C₁₋₆алкіл-CO-NR⁵- необов'язково заміщений одним або, якщо це можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, метокси, амінокарбонілу, галогену, ціанофенілу та фенілу; X¹ являє собою простий зв'язок, -C₁₋₄алкіл-, C₁₋₄алкілокси- або C₁₋₄алкіл-NR³; X² являє собою простий зв'язок, C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкілокси-, C₁₋₄алкіл-CO-, C₁₋₄алкеніл, C₂₋₄алкініл або C₁₋₄алкіл-NR⁷-, де зазначений C₂₋₄алкеніл необов'язково заміщений одним або, якщо це можливо, двома або більше галогеновими замісниками;

R¹ являє собою водень, Het¹⁴ або галоген;

R² являє собою водень, C₁₋₄алкіл, C₂₋₄алкеніл або Het⁴-C₁₋₄алкіл-;

R³ та R⁷, кожен незалежно, являють собою водень або C₁₋₄алкіл;

R⁸ являє собою водень;

R⁹ являє собою водень або C₁₋₄алкіл; зокрема R⁹ являє собою, водень, метил, етил або ізопропіл; більш конкретно водень, метил або етил;

R⁴, R⁵, R⁶ та R¹⁰, кожен незалежно, являють собою водень або C₁₋₄алкіл;

Het¹ та Het², кожен незалежно, являють собою піролідініл, піперидиніл або піперазиніл, де зазначений Het¹ або Het² необов'язково заміщений гідрокси; зокрема Het¹ являє собою піролідініл або піперазиніл, а Het² являє собою піперидиніл, піперазиніл або піролідініл, де зазначений піролідініл необов'язково заміщений гідрокси;

Het⁴ являє собою піперазиніл, необов'язково заміщений C₁₋₄алкілом;

Het¹⁰, Het¹¹, Het¹² та Het¹³, кожен незалежно, являють собою піролідініл, піперидиніл або піперазиніл, де зазначені Het¹⁰, Het¹¹, Het¹² та Het¹³ необов'язково заміщені гідрокси; зокрема Het¹⁰, Het¹¹, Het¹² та Het¹³ являють собою піперазиніл;

Het¹⁴ являє собою морфолініл, піролідініл, піроліл, 1,2,3-триазоліл, 2,3,4-триазапіроліл, піперидиніл або піперазиніл, де зазначений Het¹⁴ необов'язково заміщений C₁₋₄алкілом.

3. Сполука за пп. 1 або 2, де:

m означає 1; n означає 1; Z являє собою N або C, зокрема N;

Y являє собою -NR²-C₁₋₆алкіл-CO-NR⁴-, -Het¹¹-CO-C₁₋₆алкіл-, -CO-Het¹³-C₁₋₆алкіл-, -CO-NR¹⁰-C₁₋₆алкіл-, -Het¹-C₁₋₆алкіл-CO-NR⁵- або -Het²-CO-

NR⁶-, де -C₁₋₆алкільний лінкер у групі -NR²-C₁₋₆алкіл-CO-NR⁴- або -Het¹-C₁₋₆алкіл-CO-NR⁵- необов'язково заміщений гідрокси;

X¹ являє собою -C₁₋₄алкіл-, -C₁₋₄алкілокси- або C₁₋₄алкіл-NR³;

X² являє собою простий зв'язок, C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкілокси або C₁₋₄алкіл-NR⁷;

R¹ являє собою водень або галоген;

R⁸ являє собою водень або галоген;

R² являє собою водень, C₁₋₄алкіл або Het⁴ -C₁₋₄алкіл-;

R³ та R⁷, кожен незалежно, являють собою водень або C₁₋₄алкіл;

R⁴, R⁵, R⁶ та R¹⁰, кожен незалежно, являють собою водень або C₁₋₄алкіл;

Het¹ та Het², кожен незалежно, являють собою піролідиніл, піперидиніл або піперазиніл, де зазначений Het¹ або Het² необов'язково заміщений гідрокси;

Het⁴ являє собою піперазиніл, необов'язково заміщений C₁₋₄алкілом;

Het¹¹ являє собою піперидиніл або піперазиніл, зокрема піперазиніл;

Het¹³ являє собою піперидиніл або піперазиніл, зокрема піперазиніл.

4. Сполука за п. 1, де:

m означає 1; n означає 1; Z являє собою N або C;

Y являє собою -C₁₋₄алкіл-NR⁹-C₁₋₄алкіл-, -NR²-C₁₋₄алкіл-CO-NR⁴-, -Het¹-C₁₋₆алкіл-CO-NR⁵- або Het²-CO-NR⁶-, де C₁₋₆алкільний лінкер у -Y- необов'язково заміщений одним або, якщо це можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, галогену або фенілу;

X¹ являє собою C₁₋₄алкіл або C₁₋₄алкілокси-, зокрема етил або етоксид;

X² являє собою C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкілокси-, -NR⁷-C₁₋₄алкіл-, зокрема пропіл, -NR⁷-етил- або NR⁷-пропіл-;

R¹ являє собою водень, хлор, фтор або бром;

R² являє собою водень, C₁₋₄алкіл або C₂₋₄алкеніл;

R⁴ являє собою водень;

R⁵ являє собою водень або C₁₋₄алкіл;

R⁶ являє собою водень або C₁₋₄алкіл;

R⁷ являє собою водень або C₁₋₄алкіл;

R⁸ являє собою водень, хлор, фтор або бром;

R⁹ являє собою водень або C₁₋₄алкіл;

Het¹ являє собою піперазиніл або піперидиніл;

Het² являє собою піролідиніл, піперидиніл або піперазиніл, де зазначений Het² необов'язково заміщений гідрокси.

5. Сполука за п. 1, де зазначена сполука вибрана з групи, що включає:

14-метил-3,5,7,14,17,22,27-гептаазатетрацикло-

[19.3.1.1~2,6~.1-8,12~]гептакоза-

1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-нонаєн-19-ін-16-он;

(19Z)-19-хлор-14-метил-3,5,7,14,17,22,27-гептаазатетрацикло[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]гептак оза-1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,19,21,23-декаєн-16-он;

14-метил-3,5,7,14,17,22,27-гептаазатетрацикло-

[19.3.1.1~2,6~.1-8,12~]гептакоза-

1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-нонаєн-16-он;

1,8,10,12,17,22,26,32-октаазапентацикло-

[24.2.2.1~3,7~.1-9,13-.1-14,18~]тритриаконта-

3(33),4,6,9(32),10,12,14(31),15,17-нонаєн-23-он;

1,8,10,12,17,22,25,31-октаазапентацикло-

[23.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18~]дотриаконта-

3(32),4,6,9(31),10,12,14(30),15,17-нонаєн-23-он;

17-метил-3,5,7,14,17,22,27-гептаазатетрацикло-

[19.3.1.1~2,6~.1-8,12~]гептакоза-

1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-нонаєн-15-он;

18-метил-3,5,7,15,18,23,28-гептаазатетрацикло-

[20.3.1.1~2,6~.1-8,12~]октакоза-

1(26),2(28),3,5,8(27),9,11,22,24-нонаєн-16-он;

14-метил-3,5,7,14,17,20,22,27-октаазатетрацикло-

[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]гептакоза-

1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-нонаєн-16-он;

14-метил-3,5,7,14,17,21,23,28-октаазатетрацикло-

[20.3.1.1~2,6~.1~8,12~]октакоза-

1(26),2(28),3,5,8(27),9,11,22,24-нонаєн-16-он;

18-етил-3,5,7,15,18,23,28-гептаазатетрацикло-

[20.3.1.1~2,6~.1~8,12~]октакоза-

1(26),2(28),3,5,8(27),9,11,22,24-нонаєн-16-он;

5-хлор-1,8,10,12,17,22,30-гептаазапентацикло-

[22.2.2.1~3,7~.1-14,18~]гептриаконта-

3(31),4,6,9(30),10,12,14(29),15,17-нонаєн-23-он;

5-хлор-1,8,10,12,17,22,25,31-октаазапентацикло-

[23.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18~]дотриаконта-

3(32),4,6,9(31),10,12,14(30),15,17-нонаєн-23-он;

10-хлор-14-метил-3,5,7,14,17,22,27-

гептаазатетрацикло-

[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]гептакоза-

1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-нонаєн-16-он;

10-хлор-14-етил-3,5,7,14,17,22,27-

гептаазатетрацикло-

[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]гептакоза-

1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-нонаєн-16-он;

включаючи їх N-оксидні форми, фармацевтично

прийнятні адитивні солі та їх стереохімічно

активні ізомерні форми.

6. Сполука за п. 1, де зазначена сполука вибрана

із солей трифтороцтової кислоти:

18-етил-3,5,7,15,18,23,28-гептаазатетрацикло-

[20.3.1.1~2,6~.1~8,12~]октакоза-

1(26),2(28),3,5,8(27),9,11,22,24-нонаєн-16-он;

14-метил-3,5,7,14,17,21,23,28-

октаазатетрацикло[20.3.1.1~2,6~.1~8,12~]октакоз

а-1(26),2(28),3,5,8(27),9,11,22,24-нонаєн-16-он;

1,8,10,12,17,22,25,31-октаазапентацикло-

[23.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18~]дотриаконта-

3(32),4,6,9(31),10,12,14(30),15,17-нонаєн-23-он;

14-метил-3,5,7,14,17,20,22,27-

октаазатетрацикло[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]гептак

за-1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-нонаєн-16-он;

14-метил-3,5,7,14,17,22,27-

гептаазатетрацикло[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]гептак

оза-1(25),2(27),3,5,8(26).9 11,21,23-нонаєн-16-он

або

1,8,10,12,17,22,26,32-октаазапентацикло-

[24.2.2.1~3,7~.1-9,13~.1~14,18~]тритриаконта-

3(33),4,6,9(32),10,12,14(31),15,17-нонаєн-23-он.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6 для

застосування як лікарського засобу.

8. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-6

для одержання лікарського засобу для

профілактики або лікування захворювань,

опосередкованих активністю GSK-3.

відкриття говорить про те, що інгібітори GSK-3 відіграють істотну роль у лікуванні нейродегенеративних розладів, таких як хвороба Альцгеймера.

Ріст волосся регулюється сигнальним шляхом Wnt, зокрема, Wnt-3. У модельних системах з використанням культури тканин шкіри експресія мутантів β -катеніну, що не руйнуються, приводить до величезного збільшення популяції передбачуваних стовбурних клітин, що мають величезний потенціал до проліферації. Така популяція стовбурних клітин експресує більш високий рівень не зв'язаного з кадерином β -катеніну, що може сприяти їх більш високому проліферативному потенціалу. Більш того, у трансгенних мишей, у шкірі яких спостерігається надекспресія усиченого β -катеніну, має місце де novo морфогенез волоссяних фолікул, що у нормальних умовах встановлений тільки у фазі ембріогенезу. Щодо β -катеніну, відомо, що він фосфорилується під дією GSK-3, отже, ектопічне застосування інгібіторів GSK-3 може бути терапевтично корисним для лікування облисіння та для відновлення росту волосся після індукованої хіміотерапією алопеції.

Один з наступних білків, регульованих фосфорилуванням GSK-3 β , являє собою сигнальний білок NF- κ B. Дослідження фібробластів, отриманих від мишей з виключеним GSK-3 β , показують, що інгібування GSK-3 може бути корисним при лікуванні запальних розладів або захворювань через негативну регуляцію активності NF- κ B. Такі захворювання включають аутоімунні захворювання та запальні захворювання, такі як алергії та астма, розсіяний склероз (MS), ревматоїдний артрит (RA), артеріосклероз, артрит або запальне захворювання кишечника (IBD).

Хоча GSK-3 була споконвічно ідентифікована як пролін-направлена серин/треонінкіназа, що фосфорилує глікогенсинтазу, до даного часу було продемонстровано, що GSK-3 фосфорилує різні білки *in vitro*, такі як субодина-11 cAMP-залежної протеїнкінази, G-субодина-1 фосфатази-1, АТФ-цитратліаза, ацетил-кофермент А карбоксилаза, основний білок мієліну, зв'язаний з мікротрубочками білок, нейрофіламентний білок, молекула клітинної адгезії N-CAM, рецептор фактора росту нервів, фактор транскрипції c-Jun, фактор транскрипції Jun, фактор транскрипції c-Myc, фактор транскрипції c-Myc, фактор транскрипції L-Myc, білок Tau та β -катенін. Така різноманітність білків, що можуть бути фосфорильовані за допомогою GSK-3, припускає, що GSK-3 бере участь у різних метаболічних та регуляторних процесах у клітинах.

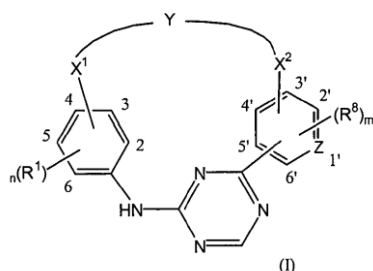
Тому, інгібітори GSK-3 можуть бути корисними для профілактики або лікування захворювань, опосередкованих активністю GSK-3, таких як біполярні розлади (зокрема, маніакальна депресія), діабет, хвороба Альцгеймера, лейкопенія, FTDP-17 (фронтотемпоральна деменція, пов'язана з хворобою Паркінсона),

кортико-базальна дегенерація, прогресивний супрануклеарний параліч, розсіяна системна атрофія, хвороба Піка, хвороба Німана-Піка типу C, деменція боксерів, деменція, що характеризується тільки станом заплутаності мислення, деменція, що характеризується станом заплутаності мислення та кальцифікацією, синдром Дауна, міотична дистрофія, гуамський комплекс аміотрофічного бічного склерозу та деменції при хворобі Паркінсона, деменція, пов'язана зі СНІДом, постенцефалічний паркінсонізм, пріонове захворювання, що характеризуються станом заплутаності мислення, підгострий склерозуючий лейкоенцефаліт, дегенерація лобових часток (FLD), аргірія, підгострий склерозуючий лейкоенцефаліт (SSPE) (пізнє ускладнення вірусних інфекцій у центральній нервовій системі), запальні захворювання, депресія, рак, дерматологічні розлади, такі як облисіння, нейрозахист, шизофренія, біль, зокрема, невропатичний біль. Інгібітори GSK3 також можна використовувати для інгібування рухливості сперматозоїдів, та тому їх можна використовувати як чоловічі контрацептиви.

Зокрема, сполуки за даним винаходом є корисними для профілактики або лікування хвороби Альцгеймера; діабету, зокрема, діабету типу 2 (інсулін-незалежні діабети); біполярних розладів; рака; болю, зокрема невропатичного болю; депресії; запальних захворювань, включаючи алергії та астму, MS, RA, артеріосклероз, артрит або IBD. Більш конкретно, сполуки за даним винаходом є корисними для профілактики або лікування діабету, зокрема, діабету типу 2 (інсулін-незалежні діабети); болю, зокрема невропатичного болю; депресії; запальних захворювань, включаючи MS, RA або IBD.

Даний винахід відноситься до макроциклів на основі аніліно-(піридино)триазинів формули (I), що, як було виявлено, мають активність інгібування кінази та, наприклад, можуть бути корисними для лікування клітинно-проліферативних розладів, включаючи рак, псоріаз, доброякісну гіперплазію передміхурової залози, артеріосклероз та рестеноз. Зокрема, було виявлено, що сполуки за даним винаходом мають активність інгібування GSK3 та, відповідно, є корисними в способах лікування людини або тварин, наприклад для одержання лікарських засобів для застосування для профілактики або лікування захворювань, опосередкованих активністю GSK-3 *supra*. Даний винахід також відноситься до способів одержання зазначених похідних аніліно(піридино)триазинів, до фармацевтичних композицій, що містять такі похідні, та до їх застосування для одержання лікарських засобів, що застосовуються для профілактики або лікування захворювань, опосередкованих активністю GSK-3.

Даний винахід відноситься до сполук формули (I)



N-оксидних форм, фармацевтично прийнятних адитивних солей та стереохімічно ізомерних форм таких сполук, де

m означає ціле число, що має значення від 1 до 4; n означає ціле число, що має значення від 1 до 4;

Z являє собою N або C;

Y являє собою -NR²-C₁₋₆алкіл-CO-NR⁴-, -C₁₋₄алкіл-NR⁹-C₁₋₄алкіл-, C₁₋₆алкіл-CO-Het¹⁰-, -Het¹¹-CO-C₁₋₆алкіл-, -Het¹²-C₁₋₆алкіл-, -CO-Het¹³-C₁₋₆алкіл-, -CO-NR¹⁰-C₁₋₆алкіл-, -Het¹-C₁₋₆алкіл-CO-NR⁵- або -Het²-CO-NR⁶-, де -C₁₋₆алкільний лінкер у -NR²-C₁₋₆алкіл-CO-NR⁴- або -Het¹-C₁₋₆алкіл-CO-NR⁵- необов'язково заміщений одним або, якщо це можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, метокси, амінокарбонілу, галогену, фенілу, індолілу, метилсульфіду, тіолу, гідроксифенілу, ціанофенілу, аміно та гідроксикарбонілу;

X¹ являє собою простий зв'язок, C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкілокси-, C₁₋₄алкіл-CO-, C₂₋₄алкеніл, C₂₋₄алкініл або C₁₋₄алкіл-NR³-, де зазначений C₁₋₄алкіл або C₂₋₄алкеніл, необов'язково заміщений одним або, якщо це можливо, двома або більше галогеновими замісниками;

X² являє собою простий зв'язок, C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкілокси, C₁₋₄алкіл-CO-, C₂₋₄алкеніл, C₂₋₄алкініл або C₁₋₄алкіл-NR⁷-, де зазначений C₁₋₄алкіл або C₂₋₄алкеніл необов'язково заміщений одним або, якщо це можливо, двома або більше галогеновими замісниками;

R¹ та R⁸, кожен незалежно, являє собою водень, Het¹⁴, ціано, галоген, гідрокси, C₁₋₆алкокси-, C₁₋₆алкіл-, моно- або ді(C₁₋₄алкіл)амінокарбоніл-, моно- або ді(C₁₋₄алкіл)аміноссульфоніл, C₁₋₆алкокси-, заміщений галогеном, або R¹ являє собою C₁₋₆алкіл, заміщений одним або, якщо це можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси або галогену;

R² та R⁹, кожен незалежно, являє собою водень, C₁₋₄алкіл, C₂₋₄алкеніл, Het³, Het⁴-C₁₋₄алкіл-, Het⁵-C₁₋₄алкілкарбоніл-, моно- або ді(C₁₋₄алкіл)аміно-C₁₋₄алкілкарбоніл- або феніл, необов'язково заміщений одним або, якщо це можливо, двома або більше замісниками, вибраними з водню, гідрокси, аміно або C₁₋₄алкілокси-;

R³ та R⁷, кожен незалежно, являє собою водень, C₁₋₄алкіл, Het⁶, Het⁷-C₁₋₄алкіл-, C₂₋₄алкенілкарбоніл-, необов'язково заміщений групою Het⁸-C₁₋₄алкіламінокарбоніл-, C₂₋₄алкенілсульфоніл-, C₁₋₄алкілокси-C₁₋₄алкіл- або феніл, необов'язково заміщений одним або, якщо це можливо, двома або більше замісниками,

вибраними з водню, гідрокси, аміно або C₁₋₄алкілокси-;

R⁴, R⁵, R⁶ та R¹⁰, кожен незалежно, являє собою водень або C₁₋₄алкіл, необов'язково заміщений гідрокси, Het⁹ або C₁₋₄алкілокси;

Het¹ та Het², кожен незалежно, являють собою гетероцикл, вибраний з піролідінілу, піперидінілу, піперазинілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу, імідазолідинілу або піразолідинілу, де зазначені Het¹ та Het² необов'язково заміщені аміно, гідрокси, C₁₋₄алкілом, групою гідрокси-C₁₋₄алкіл-, фенілом, групою феніл-C₁₋₄алкіл-, групою C₁₋₄алкіл-оксі-C₁₋₄алкіл- моно- або ді(C₁₋₄алкіл)аміно- або групою амінокарбоніл-;

Het³ та Het⁶, кожен незалежно, являє собою гетероцикл, вибраний з піролідінілу або піперидінілу, де зазначені Het³ та Het⁶ необов'язково заміщені одним або, якщо це можливо, двома або більше замісниками, вибраними з C₁₋₄алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, групи гідрокси-C₁₋₄алкіл-, C₁₋₄алкілокси-C₁₋₄алкіл- або групи полігідрокси-C₁₋₄алкіл-;

Het⁴, Het⁷ та Het⁹, кожен незалежно, являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідінілу, піперазинілу або піперидінілу, де зазначені Het⁴, Het⁷ та Het⁹ необов'язково заміщені одним або, якщо це можливо, двома або більше замісниками, вибраними з C₁₋₄алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, групи гідрокси-C₁₋₄алкіл-, групи C₁₋₄алкілокси-C₁₋₄алкіл- або групи полігідрокси-C₁₋₄алкіл-;

Het⁵ являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідінілу, піперазинілу або піперидінілу, де зазначений Het⁵ необов'язково заміщений одним або, якщо це можливо, двома або більше замісниками, вибраними з C₁₋₄алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, групи гідрокси-C₁₋₄алкіл-, групи C₁₋₄алкілокси-C₁₋₄алкіл- або групи полігідрокси-C₁₋₄алкіл-;

Het¹⁰, Het¹¹ та Het¹³, кожен незалежно, являє собою гетероцикл, вибраний з піролідінілу, піперидінілу, піперазинілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу, імідазолідинілу або піразолідинілу, де зазначені Het¹⁰, Het¹¹ та Het¹³ необов'язково заміщені аміно, гідрокси, C₁₋₄алкілом, групою гідрокси-C₁₋₄алкіл-, фенілом, групою феніл-C₁₋₄алкіл-, групою C₁₋₄алкіл-оксі-C₁₋₄алкіл-, групою амінокарбоніл- або групою моно- або ді(C₁₋₄алкіл)аміно-;

Het¹² являє собою гетероцикл, вибраний з піролідінілу, піперидінілу, піперазинілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу, імідазолідинілу або піразолідинілу, де зазначений Het¹² необов'язково заміщений аміно, гідрокси, C₁₋₄алкілом, групою гідрокси-C₁₋₄алкіл-, фенілом, групою феніл-C₁₋₄алкіл-, групою C₁₋₄алкіл-оксі-C₁₋₄алкіл-, групою моно- або ді(C₁₋₄алкіл)аміно- або групою амінокарбоніл-;

Het¹⁴ являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідінілу, піперазинілу, імідазолілу, піролілу; 2,3,4-триазапіролілу; 1,2,3-триазолілу; піразолілу; або піперидінілу, де зазначений Het¹⁴ необов'язково заміщений одним або, якщо це можливо, двома або більше замісниками, вибраними з C₁₋₄алкілу, C₃₋

6циклоалкілу, групи гідроксі-С₁₋₄алкіл-, С₁₋₄алкілокси-С₁₋₄алкілу або групи полігідроксі-С₁₋₄алкіл-; зокрема, Het¹⁴ являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу; піролідінілу; піролілу; 2,3,4-триазапіролілу; піперазинілу або піперидинілу, де зазначений Het¹⁴ необов'язково заміщений одним або, якщо це можливо, двома або більше замісниками, вибраними з С₁₋₄алкілу, С₃₋₆циклоалкілу, групи гідроксі-С₁₋₄алкіл-, С₁₋₄алкілокси-С₁₋₄алкілу або групи полігідроксі-С₁₋₄алкіл-; більш конкретно, Het¹⁴ являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу; піролідінілу; піперазинілу або піперидинілу, де зазначений Het¹⁴ необов'язково заміщений одним або, якщо це можливо, двома або більше замісниками, вибраними з С₁₋₄алкілу, С₃₋₆циклоалкілу, групи гідроксі-С₁₋₄алкіл-, С₁₋₄алкілокси-С₁₋₄алкілу або групи полігідроксі-С₁₋₄алкіл-.

Як використовується в представлених вище визначеннях та надалі,

- галоген є родовою назвою для фтору, хлору, брому та йоду;

- С₁₋₄алкіл означає насичені вуглеводневі радикали з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю, такі як, наприклад, метил, етил, пропіл, бутіл, 1-метилетил, 2-метилпропіл, 2,2-диметилетил та т.п.;

- С₁₋₆алкіл, як мається на увазі, повинен включати С₁₋₅алкіл та його вищі гомологи, що містять 6 атомів вуглецю, такі як, наприклад, гексил, 1,2-диметилбутил, 2-метилпентил та т.п.;

- С₂₋₄алкеніл означає вуглеводневі радикали з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містять один подвійний зв'язок та містять від 2 до 4 атомів вуглецю, такі як, наприклад, вініл, 2-пропеніл, 3-бутеніл, 2-бутеніл та т.п.;

- С₂₋₆алкініл означає вуглеводневі радикали з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містять один потрійний зв'язок та містять від 2 до 6 атомів вуглецю, такі як, наприклад, етиніл, 2-пропініл, 3-бутиніл, 2-бутиніл, 2-пентиніл, 3-пентиніл, 3-метил-2-бутиніл, 3-гексиніл та т.п.;

- С₃₋₆циклоалкіл є родовою назвою для циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу та циклогексилу;

- С₁₋₄алкілокси означає насичені вуглеводневі радикали з прямим або розгалуженим ланцюгом, такі як метокси, етокси, пропілокси, бутилокси, 1-метилетилокси, 2-метилпропілокси та т.п.;

- С₁₋₆алкілокси, як мається на увазі, повинен включати С₁₋₄алкілокси та вищі гомологи, такі як метокси, етокси, пропілокси, бутилокси, 1-метилетилокси, 2-метилпропілокси та т.п.;

- полігідроксі-С₁₋₄алкіл є родовою назвою для С₁₋₄алкілу, визначеного вище, що містить два, три або, якщо це можливо, більшу кількість гідроксизамісників, такого як, наприклад, тригідроксиметил;

- полігалоген-С₁₋₄алкіл є родовою назвою для С₁₋₄алкілу, визначеного вище, що містить два, три або, якщо це можливо, більшу кількість галогензамісників, такого як, наприклад, трифторметил;

Гетероцикли, зазначені у визначеннях, представлених вище та надалі, як мається на увазі, повинні включати всі можливі ізомерні форми, наприклад, піроліл також включає 2Н-піроліл; триазоліл включає 1,2,4-триазоліл та 1,3,4-триазоліл; 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 2Н-піраніл та 4Н-піраніл.

Крім того, гетероцикли, зазначені у визначеннях, представлених вище та надалі, можуть приєднуватися до іншої частини молекули формули (I) через будь-який підходящий кільцевий атом вуглецю або гетероатом. Так, наприклад, коли гетероцикл являє собою імідазоліл, він може бути 1-імідазолілом, 2-імідазолілом, 3-імідазолілом, 4-імідазолілом та 5-імідазолілом; коли він являє собою тіазоліл, він може бути 2-тіазолілом, 4-тіазолілом та 5-тіазолілом; коли він являє собою триазоліл, він може бути 1,2,4-триазол-1-ілом, 1,2,4-триазол-3-ілом, 1,2,4-триазол-5-ілом, 1,3,4-триазол-1-ілом та 1,3,4-триазол-2-ілом; коли він являє собою бензотіазоліл, він може бути 2-бензотіазолілом, 4-бензотіазолілом, 5-бензотіазолілом, 6-бензотіазолілом та 7-бензотіазолілом.

Фармацевтично прийнятні адитивні солі, зазначені вище, як мається на увазі, включають терапевтично активні нетоксичні форми кислотно-адитивних солей, які можуть утворювати сполуки формули (I). Останні легко можна одержати шляхом обробки основної форми такою підходящою кислотою. Підходящі кислоти включають, наприклад, неорганічні кислоти, такі як галогеноводневі кислоти, наприклад, соляна або бромистоводнева кислота; сірчана; азотна; фосфорна та т.п. кислоти; або органічні кислоти, такі як, наприклад, оцтова, пропанова, гідроксіоцтова, трифтороцтова, молочна, піровиноградна, щавлева, малінова, бурштинова (тобто бутандіонова кислота), малеїнова, фумарова, яблучна, винна, лимонна, метансульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова, п-толуолсульфонова, цикламова, саліцилова, п-аміносаліцилова, памова та т.п. кислоти.

Фармацевтично прийнятні адитивні солі, зазначені вище, як мається на увазі, включають терапевтично активні нетоксичні форми основно-адитивних солей, які можуть утворювати сполуки формули (I). Приклади основно-адитивних солей, наприклад, включають собою солі натрію, калію, кальцію, а також солі з фармацевтично прийнятними амінами, такими як, наприклад, аміак, алкіламіни, бензатин, N-метил-D-глюкамін, гідрабамін, амінокислоти, наприклад, аргінін, лізин.

І навпаки, зазначені сольові форми можуть бути перетворені шляхом обробки підходящою основою або кислотою на вільну кислотну або основну форму.

Термін адитивная сіль, як використовується вище, також включає сольвати, що можуть утворювати сполуки формули (I), а також їх солі.

Такі сольвати, наприклад, являють собою гідрати, алкоголяти та т.п.

Термін стереохімічно ізомерні форми, як використовується вище, означає можливі різні ізомерні, а також конформаційні форми, які можуть мати сполуки формули (I). Якщо не вказано або не зазначено інше, хімічна назва сполук означає суміш усіх можливих стереохімічно та конформаційно ізомерних форм, при цьому зазначені суміші містять усі діастереомери, енантіомери та/або конформери основної молекулярної структури. Усі стереохімічно ізомерні форми сполук формули (I), як у чистій формі, так і в суміші одна з одною, входять в обсяг даного винаходу.

Деякі зі сполук формули (I) також можуть існувати в їх таутомерних формах. Такі форми, хоча вони конкретно не зазначені в представлений вище формулі, входять в обсяг даного винаходу.

N-оксидні форми сполук формули (I), як мається на увазі, включають ті сполуки формули (I), де один або декілька атомів азоту є окисненими до так названого N-оксиду.

Перша група сполук за даним винаходом складається з тих сполук формули (I), де використовують одне або більше з наступних обмежень; m означає ціле число, що має значення від 1 до 4; n означає ціле число, що має значення від 1 до 4;

Z являє собою N або C;

Y являє собою $-NR^2-C_{1-6}алкіл-CO-NR^4-$, $-Het^1-C_{1-6}алкіл-CO-NR^5-$ або $-Het^2-CO-NR^6-$, де $-C_{1-6}алкільний$ лінкер у групі $-NR^2-C_{1-6}алкіл-CO-NR^4-$ або $-Het^1-C_{1-6}алкіл-CO-NR^5-$ необов'язково заміщений одним або, якщо це можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, галогену, фенілу, індоліла, метилсульфіду, тіолу, гідроксифенілу, аміно та гідроксикарбонілу;

X¹ являє собою простий зв'язок, $C_{1-4}алкіл$, $C_{2-4}алкеніл$, $C_{2-4}алкініл$ або $C_{1-4}алкіл-NR^3-$, де зазначений $C_{1-4}алкіл$ або $C_{2-4}алкеніл$ необов'язково заміщений одним або, якщо це можливо, двома або більше галогеновими замісниками;

X являє собою простий зв'язок, $C_{1-4}алкіл$, $C_{2-4}алкеніл$, $C_{2-4}алкініл$ або $C_{1-4}алкіл-NR^7-$, де зазначений $C_{1-4}алкіл$ або $C_{2-4}алкеніл$ необов'язково заміщений одним або, якщо це можливо, двома або більше галогеновими замісниками;

R¹ та R⁸, кожен незалежно, являє собою водень, ціано, галоген, гідрокси, $C_{1-6}алкокси-$, $C_{1-6}алкіл-$, моно- або ді($C_{1-4}алкіл$)амінокарбоніл-, моно- або ді($C_{1-4}алкіл$)аміно-сульфоніл-, $C_{1-6}алкокси-$, заміщений галогеном, або R¹ являє собою $C_{1-6}алкіл$, заміщений одним або, якщо це можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси або галогену;

R² являє собою водень, $C_{1-4}алкіл$, Het³, Het⁴- $C_{1-4}алкіл-$, Het⁵- $C_{1-4}алкілкарбоніл-$, моно- або ді($C_{1-4}алкіл$)аміно- $C_{1-4}алкілкарбоніл-$ або феніл, необов'язково заміщений одним або, якщо це можливо, двома або більше замісниками, вибраними з водню, гідрокси, аміно або $C_{1-4}алкілокси-$;

R³ та R⁷, кожен незалежно, являє собою водень, $C_{1-4}алкіл$, Het⁶, Het⁷- $C_{1-4}алкіл-$, $C_{2-4}алкенілкарбоніл-$, необов'язково заміщений групою Het⁸- $C_{1-4}алкіламінокарбоніл-$, $C_{2-4}алкенілсульфоніл-$, $C_{1-4}алкілоксиC_{1-4}алкіл-$ або феніл, необов'язково заміщений одним або, якщо це можливо, двома або більше замісниками, вибраними з водню, гідрокси, аміно або $C_{1-4}алкілокси-$;

R⁴, R⁵ та R⁶, кожен незалежно, являє собою водень або $C_{1-4}алкіл$, необов'язково заміщений гідрокси, Het⁹ або $C_{1-4}алкілокси-$;

Het¹ та Het², кожен незалежно, являє собою гетероцикл, вибраний з піролідінілу, піперидінілу, піперазінілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу, імідазолідинілу або піразолідинілу, де зазначений Het¹ необов'язково заміщений аміно, гідрокси, $C_{1-4}алкілом$, групою гідроксі- $C_{1-4}алкіл-$, фенілом, групою феніл- $C_{1-4}алкіл-$, групою $C_{1-4}алкіл-оксиC_{1-4}алкіл-$ моно- або ді($C_{1-4}алкіл$)аміно- або групою амінокарбоніл-;

Het³, Het⁶ та Het⁹, кожен незалежно, являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідінілу, піперазінілу або піперидінілу, де зазначені Het³, Het⁶ та Het⁹ необов'язково заміщені одним або, якщо це можливо, двома або більше замісниками, вибраними з $C_{1-4}алкілу$, $C_{3-6}циклоалкілу$, групи гідроксі- $C_{1-4}алкіл-$, $C_{1-4}алкілоксиC_{1-4}алкілу$ або групи полігідроксі- $C_{1-4}алкіл-$;

Het⁴ та Het⁷, кожен незалежно, являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідінілу, піперазінілу або піперидінілу, де зазначені Het⁴ та Het⁷ необов'язково заміщені одним або, якщо це можливо, двома або більше замісниками, вибраними з $C_{1-4}алкілу$, $C_{3-6}циклоалкілу$, групи гідроксі- $C_{1-4}алкіл-$, $C_{1-4}алкілоксиC_{1-4}алкілу$ або групи полігідроксі- $C_{1-4}алкіл-$;

Het⁵ являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідінілу, піперазінілу або піперидінілу, де зазначений гетероцикл необов'язково заміщений одним або, якщо це можливо, двома або більше замісниками, вибраними з $C_{1-4}алкілу$, $C_{3-6}циклоалкілу$, групи гідроксі- $C_{1-4}алкіл-$, групи $C_{1-4}алкілоксиC_{1-4}алкіл-$ або групи полігідроксі- $C_{1-4}алкіл-$.

Друга група сполук за даним винаходом складається з тих сполук формули (I), в яких використовують одне або більше з наступних обмежень; m означає 1; n означає 1; Z являє собою N або C, зокрема, N;

Y являє собою $-NR^2-C_{1-6}алкіл-CO-NR^4-$, $-C_{1-4}алкіл-NR^9-C_{1-4}алкіл-$, $C_{1-6}алкіл-CO-Het^{10}-$, $-Het^{11}-CO-C_{1-6}алкіл-$, $-Het^{12}-C_{1-6}алкіл-$, $-CO-Het^{13}-C_{1-6}алкіл-$, $-CO-NR^{10}-C_{1-6}алкіл-$, $-Het^1-C_{1-6}алкіл-CO-NR^5-$, $-Het^2-CO-NR^6-$, де $-C_{1-6}алкільний$ лінкер у групі $-NR^2-C_{1-6}алкіл-CO-NR^4-$ або $-Het^1-C_{1-6}алкіл-CO-NR^5-$ необов'язково заміщений одним або, якщо це можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, метокси, амінокарбонілу, галогену, ціанофенілу та фенілу;

X¹ являє собою простий зв'язок, $-C_{1-4}алкіл-$, $C_{1-4}алкілокси$ або $C_{1-4}алкіл-NR^3-$;

X² являє собою простий зв'язок, $C_{1-4}алкіл$, $C_{1-4}алкілокси-$, $C_{1-4}алкіл-CO-$, $C_{2-4}алкеніл$, $C_{2-4}алкініл$

або C_{1-4} алкіл- NR^7 -, де зазначений C_{2-4} алкеніл необов'язково заміщений одним або, якщо це можливо, двома або більш галогеновими замісниками;

R^1 являє собою водень, Het^{14} або галоген;

R^2 являє собою водень, C_{1-4} алкіл, C_{2-4} алкеніл або Het^4 - C_{1-4} алкіл-;

R^3 та R^7 , кожен незалежно, являє собою водень або C_{1-4} алкіл;

R^8 являє собою водень;

R^9 являє собою водень або C_{1-4} алкіл; зокрема, R^9 являє собою, водень, метил, етил або ізопропіл; більш конкретно, водень, метил або етил;

R^4 , R^5 , R^6 та R^{10} , кожен незалежно, являє собою водень або C_{1-4} алкіл;

Het^1 та Het^2 , кожен незалежно, являє собою піролідиніл, піперидиніл або піперазиніл, де зазначений Het^1 або Het^2 необов'язково заміщений гідрокси; зокрема, Het^1 являє собою піролідиніл або піперазиніл, а Het^2 являє собою піперидиніл, піперазиніл або піролідиніл, де зазначений піролідиніл необов'язково заміщений гідрокси;

Het^4 являє собою піперазиніл, необов'язково заміщений C_{1-4} алкілом;

Het^{10} , Het^{11} , Het^{12} та Het^{13} , кожен незалежно, являє собою піролідиніл, піперидиніл або піперазиніл, де зазначені Het^{10} , Het^{11} , Het^{12} та Het^{13} необов'язково заміщені гідрокси; зокрема, Het^{10} , Het^{11} , Het^{12} та Het^{13} являють собою піперазиніл;

Het^{14} являє собою морфолініл; піролідиніл; піроліл; 1,2,3-триазоліл; 2,3,4-триазапіроліл; піперидиніл або піперазиніл, де зазначений Het^{14} необов'язково заміщений C_{1-4} алкілом; зокрема, Het^{14} являє собою морфолініл; піролідиніл; піперидиніл або піперазиніл; більш конкретно, Het^{14} являє собою морфолініл.

Третя група сполук за даним винаходом складається з тих сполук формули (I), в яких використовують одне або більше з наступних обмежень; m означає 1; n означає 1; Z являє собою N або C , зокрема, N ;

Y являє собою $-NR^2-C_{1-6}$ алкіл- $CO-NR^4$ -, $-Het^1-C_{1-6}$ алкіл- $CO-NR^5$ -, $-Het^2-CO-NR^6$ -, де $-C_{1-6}$ алкільний лінкер у групі $-NR^2-C_{1-6}$ алкіл- $CO-NR^4$ - або $-Het^1-C_{1-6}$ алкіл- $CO-NR^5$ - необов'язково заміщений одним або, якщо це можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, галогену та фенілу;

X^1 являє собою $-C_{1-4}$ алкіл- або C_{1-4} алкіл- NR^3 ;

X^2 являє собою C_{1-4} алкіл, C_{2-4} алкеніл, C_{2-4} алкініл або C_{1-4} алкіл- NR^7 -, де зазначений C_{2-4} алкеніл необов'язково заміщений одним або, якщо це можливо, двома або більше галогеновими замісниками;

R^1 являє собою водень або галоген;

R^8 являє собою водень;

R^2 являє собою водень, C_{1-4} алкіл або Het^4 - C_{1-4} алкіл-;

R^3 та R^7 , кожен незалежно, являє собою водень або C_{1-4} алкіл;

R^4 , R^5 та R^6 , кожен незалежно, являє собою водень або C_{1-4} алкіл;

Het^1 та Het^2 , кожен незалежно, являє собою піролідиніл, піперидиніл або піперазиніл, де

зазначений Het^1 або Het^2 необов'язково заміщений гідрокси;

Het^4 являє собою піперазиніл, необов'язково заміщений C_{1-4} алкілом.

Наступна група сполук за даним винаходом складається з тих сполук формули (I), в яких використовують одне або більше з наступних обмежень;

$-X^1$ - являє собою C_{1-4} алкіл, зокрема, метил;

$-X^2$ - являє собою $-C_{1-4}$ алкіл- або $-C_{1-4}$ алкіл- NR^7 -, зокрема, пропіл, -етил- NR^7 - або -пропіл- NR^7 -;

$-Y$ - являє собою $-NR^2-C_{1-6}$ алкіл- $CO-NR^4$ -, $-Het^1-C_{1-6}$ алкіл- $CO-NR^5$ - або $-Het^2-CO-NR^6$ - та, де $-C_{1-6}$ алкільний лінкер у групі $-NR^2-C_{1-6}$ алкіл- $CO-NR^4$ - або $-Het^1-C_{1-6}$ алкіл- $CO-NR^5$ - необов'язково заміщений одним або, якщо це можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, галогену та фенілу;

R^1 являє собою водень, хлор, фтор або бром;

R^2 являє собою $-C_{1-4}$ алкіл-, зокрема, етил або метил;

R^7 являє собою водень;

R^8 являє собою водень;

R^4 , R^5 та R^6 являють собою водень;

Het^1 вибраний з піперазинілу або піперидинілу, зокрема, являє собою -піперазиніл;

Het^2 вибраний з піролідинілу або піперидинілу, зокрема, піролідинілу, де зазначений піролідиніл необов'язково заміщений гідрокси.

Четверта група сполук за даним винаходом складається з тих сполук формули (I), в яких використовують одне або більше з наступних обмежень; m означає 1; n означає 1; Z являє собою N або C , зокрема, N ;

Y являє собою $-NR^2-C_{1-6}$ алкіл- $CO-NR^4$ -, $-Het^{11}-CO-C_{1-6}$ алкіл-, $-CO-Het^{13}-C_{1-6}$ алкіл-, $-CO-NR^{10}-C_{1-6}$ алкіл-, $-Het^1-C_{1-4}$ алкіл- $CO-NR^5$ - або $-Het^2-CO-NR^6$ -, де $-C_{1-6}$ алкільний лінкер у групі $-NR^2-C_{1-6}$ алкіл- $CO-NR^4$ - або $-Het^1-C_{1-6}$ алкіл- $CO-NR^5$ - необов'язково заміщений гідрокси;

X^1 являє собою $-C_{1-4}$ алкіл-, C_{1-4} алкілокси- або C_{1-4} алкіл- NR^3 ;

X^2 являє собою простий зв'язок, C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкілокси або C_{1-4} алкіл- NR^7 ;

R^1 являє собою водень або галоген;

R^8 являє собою водень або галоген;

R^2 являє собою водень або Het^4 - C_{1-4} алкіл-;

R^3 та R^7 , кожен незалежно, являє собою водень або C_{1-4} алкіл;

R^4 , R^5 , R^6 та R^{10} , кожен незалежно, являє собою водень або C_{1-4} алкіл;

Het^1 та Het^2 , кожен незалежно, являє собою піролідиніл, піперидиніл або піперазиніл, де зазначений Het^1 або Het^2 необов'язково заміщений гідрокси;

Het^4 являє собою піперазиніл, необов'язково заміщений C_{1-4} алкілом;

Het^{11} являє собою піперидиніл або піперазиніл; зокрема, піперазиніл;

Het^{13} являє собою піперидиніл або піперазиніл; зокрема, піперазиніл.

Метою даного винаходу також є забезпечення сполук формули (I), в яких використовують одне або більше з наступних обмежень; m означає 1; n означає 1; Z являє собою N або C ;

У являє собою $-C_{1-4}алкіл-NR^9-C_{1-4}алкіл-$, $-NR^2-C_{1-6}алкіл-CO-NR^4-$, $-Het^1-C_{1-6}алкіл-CO-NR^5-$ або $Het^2-CO-NR^6-$, де $C_{1-6}алкільний$ лінкер у $-Y-$ необов'язково заміщений одним або, якщо це можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, галогену або фенілу;

X^1 являє собою $C_{1-4}алкіл$ або $C_{1-4}алкілокси-$; зокрема, етил або етокси;

X^2 являє собою $C_{1-4}алкіл$, $C_{1-4}алкілокси$, або $-NR^7-C_{1-4}алкіл$, зокрема, пропіл, $-NR^7-етил-$ або $-NR^7-пропіл-$;

R^1 являє собою водень, хлор, фтор або бром;

R^2 являє собою водень, $C_{1-4}алкіл$ або $C_{2-4}алкеніл$;

R^4 являє собою водень;

R^5 являє собою водень або $C_{1-4}алкіл$;

R^6 являє собою водень або $C_{1-4}алкіл$;

R^7 являє собою водень або $C_{1-4}алкіл$;

R^8 являє собою водень, хлор, фтор або бром;

R^9 являє собою водень або $C_{1-4}алкіл$;

Het^1 являє собою піперазиніл або піперидиніл;

Het^2 являє собою піролідиніл, піперидиніл або піперазиніл, де зазначений Het^2 необов'язково заміщений гідрокси.

У наступному варіанті втілення даного винаходу сполуки формули (I) вибрані з групи, що включає:

14-метил-3,5,7,14,17,22,27-

гептаазатетрацикло[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]гептакоза-1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-нонаєн-19-ін-16-он;

(19Z)-19-хлор-14-метил-3,5,7,14,17,22,27-гептаазатетрацикло[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]гептакоза-1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,19,21,23-декаєн-16-он;

14-метил-3,5,7,14,17,22,27-

гептаазатетрацикло[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]гептакоза-1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-нонаєн-16-он; 1,8,10,12,17,22,26,32-октаазапентацикло[24.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18~]тритриаконта-3(33),4,6,9(32),10,12,14(31),15,17-нонаєн-23-он;

1,8,10,12,17,22,25,31-октаазапентацикло-

[23.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18~]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14(30),15,17-нонаєн-23-он;

17-метил-3,5,7,14,17,22,27-

гептаазатетрацикло[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]гептакоза-1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-нонаєн-15-он;

18-метил-3,5,7,15,18,23,28-

гептаазатетрацикло[20.3.1.1~2,6~.1~8,12~]октакоза-1(26),2(28),3,5,8(27),9,11,22,24-нонаєн-16-он;

14-метил-3,5,7,14,17,20,22,27-

октаазатетрацикло[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]гептакоза-1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-нонаєн-16-он;

14-метил-3,5,7,14,17,21,23,28-

октаазатетрацикло[20.3.1.1~2,6~.1~8,12~]октакоза-1(26),2(28),3,5,8(27),9,11,22,24-нонаєн-16-он;

18-етил-3,5,7,15,18,23,28-гептаазатетрацикло-

[20.3.1.1~2,6~.1~8,12~]октакоза-1(26),2(28),3,5,8(27),9,11,22,24-нонаєн-16-он;

5-хлор-1,8,10,12,17,22,30-

гептаазапентацикло[22.2.2.1~3,7~.1~14,18~]-

гентриаконта-3(31),4,6,9(30),10,12,14(29),15,17-нонаєн-23-он;

5-хлор-1,8,10,12,17,22,25,31-

октаазапентацикло-

[23.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18~]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14(30),15,17-нонаєн-23-он;

10-хлор-14-метил-3,5,7,14,17,22,27-

гептаазатетрацикло-

[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]гептакоза-

1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-нонаєн-16-он;

10-хлор-14-етил-3,5,7,14,17,22,27-

гептаазатетрацикло-

[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]гептакоза-

1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-нонаєн-16-он;

22-окса-3,5,7,14,19,31-гексаазапентацикло-

[21.2.2.2~14,17~.1~2,6~.1~8,12~]гентриаконта-2,4,6(31),8,10,12(30),23,25,26-нонаєн-18-он;

13-окса-3,5,7,16,21,26-гексаазатетрацикло-

[18.3.1.1~2,6~.1~8,12~]гексакоза-

1(24),2,4,6(26),8,10,12(25),20,22-нонаєн-15-он;

13-окса-3,5,7,16,19,22,27-гептаазатетрацикло-

[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]гептакоза-

1(25),2,4,6(27),8,10,12(26),21,23-нонаєн-17-он, 19-метил-

1,5,10,12,14,21,24,30-октаазапентацикло-

[22.2.2.1~4,8~.1~9,13~.1~15,19~]гентриаконта-4,6,8(31),9,11,13(30),15,17,19(29)-нонаєн-23-он, 21-метил-

21-окса-1,6,11,13,15,24,30-

гептаазапентацикло-

[22.2.2.1~5,9~.1~10,14~.1~16,20~]гентриаконта-5,7,9(31),10,12,14(30),16,18,20(29)-нонаєн-23-он;

13,9-метено-19,15-нітрило-14Н-піридо[3,2-g]-

[1,3,5,9,12,15]гексаазациклогенейкозин-5(6Н)-він, 1,2,3,4,7,8-гексагідро-7-(2-пропеніл)-;

1,8,10,12,22,25,31-гептаазапентацикло-

[23.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18~]дотриаконта-3,5,7(32),9,11,13(31),14,16,18(30)-нонаєн-23-он, 17-фтор-

3,5,7,14,17,22,27-

гептаазатетрацикло[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]гептакоза-1(25),2,4,6(27),8,10,12(26),21,23-нонаєн-16-он, 14-(1-метилетил)-;

3,5,7,14,17,27-гексаазатетрацикло-

[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]гептакоза-

1(25),2,4,6(27),8,10,12(26),21,23-нонаєн-15-он, 22-фтор-17-метил-

3,5,7,14,17,27-гексаазатетрацикло-

[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]гептакоза-

1(25),2,4,6(27),8,10,12(26),21,23-нонаєн-16-он, 10-хлор-22-фтор-15-(гідроксиметил)-, (15S)-;

3,5,7,14,17,21,28-

гептаазатетрацикло[20.3.1.1~2,6~.1~8,12~]октакоза-1(26),2,4,6(28),8,10,12(27),22,24-нонаєн-16-он, 15-(фенілметил)-, (15S)-;

11,7-метено-6,2-нітрило-1Н-1,3,5,15,18-

бензопентаазациклогенейкозин-17(12Н)-он, 13,14,15,16,18,19-гексагідро-16-метил-, (16R)-;

3,5,7,14,17,23,27-гептаазатетрацикло-

[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]гептакоза-

1(25),2,4,6(27),8,10,12(26),21,23-нонаєн-16-он;

1,8,10,12,16,22,25,31-октаазапентацикло-

[23.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18~]дотриаконта-3,5,7(32),9,11,13(31),14,16,18(30)-нонаєн-23-он;

3,5,7,14,17,23,27-гептаазатетрацикло-
[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]гептакоза-
1(25),2,4,6(27),8,10,12(26),21,23-нонаєн-16-он, 15-
(гідроксиметил)-, (15S)-;

3,5,7,14,18,21,26-гептаазатетрацикло-
[18.3.1.1~2,6~.1~8,12~]гексакоза-
1(24),2,4,6(26),8,10, 12(25),20,22-нонаєн-17-он, 14-
метил-;

3,5,7,14,17,22,27-гептаазатетрацикло-
[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]гептакоза-1
(25),2,4,6(27),8,10,12(26),21,23-нонаєн-16-он,
14,17-диметил-;

3,5,7,14,18,24,29-
гептаазатетрацикло[21.3.1.1~2,6~.1~8,
12~]нонакоза-1(27),2,4,6(29),8,10,12(28),23,25-
нонаєн-17-он, 14-метил- (HCl-сіль);

3,5,7,14,17,22,27-гептаазатетрацикло-
[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]гептакоза-
1(25),2,4,6(27),8,10, 12(26),21,23-нонаєн-16-он, 15-
(гідроксиметил)-, (15S)-;

включаючи їх N-оксидні форми,
фармацевтично прийнятні адитивні солі та
стереохімічно активні форми.

Ще в одному варіанті втілення сполуки
формули (I) вибрані із солей трифтороцтової
кислоти наступних сполук;

18-етил-3,5,7,15,18,23,28-гептаазатетрацикло-
[20.3.1.1~2,6~.1~8,12~]октакоза-
1(26),2(28),3,5,8(27),9,11,22,24-нонаєн-16-он;

14-метил-3,5,7,14,17,21,23,28-
октаазатетрацикло-
[20.3.1.1~2,6~.1~8,12~]октакоза-
1(26),2(28),3,5,8(27),9,11,22,24-нонаєн-16-он;

1,8,10,12,17,22,25,31-
октаазапентацикло[23.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18~]
дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14(30),15,17-
нонаєн-23-он;

14-метил-3,5,7,14,17,20,22,27-
октаазатетрацикло-
[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]гептакоза-
1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-нонаєн-16-он;

14-метил-3,5,7,14,17,22,27-
гептаазатетрацикло-
[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]гептакоза-
1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-нонаєн-16-он;

1,8,10,12,22,25,31-гептаазапентацикло-
[23.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18~]дотриаконта-
3,5,7(32),9,11,13(31),14,16,18(30)-нонаєн-23-он, 17-
фтор-;

3,5,7,14,17,22,27-гептаазатетрацикло-
[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]гептакоза-
1(25),2,4,6(27),8,10,12(26),21,23-нонаєн-16-он, 14-
(1-метилетил)-;

3,5,7,14,17,27-гексаазатетрацикло-
[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]гептакоза-
1(25),2,4,6(27),8,10, 12(26),21,23-нонаєн-15-он, 22-
фтор-17-метил-;

3,5,7,14,17,27-гексаазатетрацикло-
[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]гептакоза-
1(25),2,4,6(27),8,10, 12(26),21,23-нонаєн-16-он, 10-
хлор-22-фтор-15-(гідроксиметил)-, (15S)-;

3,5,7,14,17,23,27-гептаазатетрацикло-
[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]гептакоза-
1(25),2,4,6(27),8,10, 12(26),21,23-нонаєн-16-он;

1,8,10,12,16,22,25,31-октаазапентацикло-
[23.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18~]дотриаконта-
3,5,7(32),9,11,13(31),14,16, 18(30)-нонаєн-23-он;

3,5,7,14,17,23,27-гептаазатетрацикло-
[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]гептакоза-
1(25),2,4,6(27),8,10,12(26),21,23-нонаєн-16-он, 15-
(гідроксиметил)-, (15S)-; або

1,8,10,12,17,22,26,32-октаазапентацикло-
[24.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18~]тритриаконта-
3(33),4,6,9(32), 10,12,14(31),15,17-нонаєн-23-он.

Інша особлива група сполук являє собою:

- сполуки формули (I), де $-X^1$ являє собою C_{1-4} алкіл, зокрема, метил;

- сполуки формули (I), де $-X^1$ являє собою $-C_{1-4}$ алкілокси-, зокрема, етокси або пропілокси;

- сполуки формули (I), де $-X^2$ являє собою $-C_{1-4}$ алкіл-, зокрема, пропіл;

- сполуки формули (I), де $-X^2$ являє собою $-C_{1-4}$ алкілокси-, зокрема, етокси або пропілокси;

- сполуки формули (I), де $-X^2$ являє собою $-C_{1-4}$ алкіл- NR^7 -, зокрема, -етил- NR^7 - та -пропіл- NR^7 -;

- сполуки формули (I), де Y являє собою C_{1-4} алкіл- NR^9 - C_{1-4} алкіл-, та R^9 являє собою водень або етил;

- сполуки формули (I), де $-Y$ являє собою $-NR^2-C_{1-6}$ алкіл-CO- NR^4 -, де зазначений C_{1-6} алкільний лінкер необов'язково заміщений одним або, якщо це можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, галогену та фенілу; зокрема, ті сполуки формули (I), де $-Y$ являє собою $-NR^2-C_{1-6}$ алкіл-CO- NR^4 -; де R^2 являє собою водень, етил, ізопропіл, 2-пропеніл або метил, та де R^4 являє собою водень або метил; більш конкретно, ті сполуки формули (I), де $-Y$ являє собою $-NR^2-C_{1-6}$ алкіл-CO- NR^4 -; R^2 являє собою водень, етил або метил, та де R^4 являє собою водень або метил;

- сполуки формули (I), де $-Y$ являє собою $-Het^1-C_{1-6}$ алкіл-CO- NR^5 -, де Het^1 вибраний з піперазину або піперидинілу; R^5 являє собою водень або метил, та де C_{1-6} алкільний лінкер необов'язково заміщений одним або, якщо це можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, галогену та фенілу; зокрема, Y являє собою -піперазиніл-етил-CO- NR^5 -;

- сполуки формули (I), де $-Y$ являє собою $-Het^2$ -CO- NR^6 -, де Het^2 вибраний з піролідинілу, піперазину або піперидинілу, а R^6 вибраний з водню або метилу, зокрема, Het^2 являє собою піролідиніл, де зазначений піролідиніл необов'язково заміщений гідрокси;

- сполуки формули (I), де Het^1 являє собою піперазиніл або піперидиніл;

- сполуки формули (I), де Het^2 являє собою піролідиніл, піперидиніл або піперазиніл, де зазначений Het^2 необов'язково заміщений гідрокси;

- сполуки формули (I), де R^1 являє собою водень, хлор, фтор або бром;

- сполуки формули (I), де R^8 являє собою водень, хлор, фтор або бром;

- сполуки формули (I), де R^2 являє собою водень, $-C_{1-4}$ алкіл або C_{2-4} алкеніл, зокрема, водень, етил, метил або 2-пропеніл, або R^2 являє

собою водень або $-C_{1-4}$ алкіл, більш конкретно - водень, етил або метил;

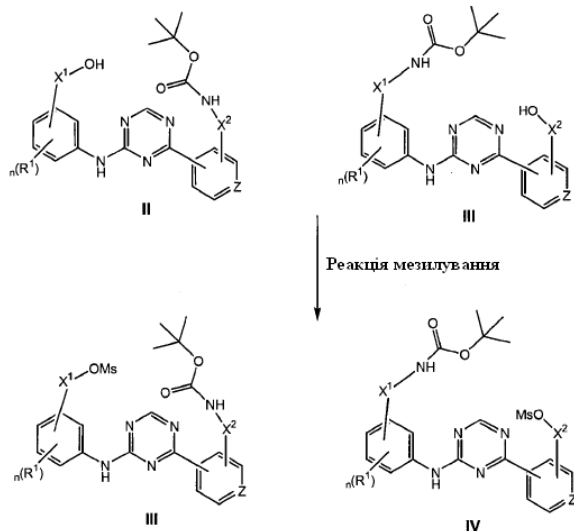
- сполуки формули (I), де $-C_{1-6}$ алкільний лінкер у групі $-Y-$ необов'язково заміщений одним або, якщо це можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси та фенілу.

У наступному варіанті втілення даного винаходу замісник X^1 знаходиться в положенні 3, замісник R^1 являє собою водень або галоген та знаходиться в положенні 5, триазинове кільце приєднане до Z-вмісного кільця в положенні 4', та замісник X^2 знаходиться в положенні 2' структури формули (I). У наступному варіанті втілення даного винаходу, для тих сполук формули (I), де Z являє собою C, замісник X^1 знаходиться в положенні 3, замісник R^1 являє собою водень або галоген та знаходиться в положенні 5, триазинове кільце приєднане до Z-вмісного кільця в положенні 4', замісник X^2 знаходиться в положенні 2', та замісник R^8 знаходиться в положенні 1'.

У наступному варіанті втілення даного винаходу замісник X^1 знаходиться в положенні 3, замісник R^1 являє собою водень або галоген та знаходиться в положенні 5, триазинове кільце приєднане до Z-вмісного кільця в положенні 5', та замісник X^2 знаходиться в положенні 3', та замісник R^8 знаходиться у положенні 1'.

Сполуки за даним винаходом можуть бути отримані за допомогою будь-якого з декількох стандартних способів синтезу, що звичайно використовуються фахівцями в галузі органічної хімії, та які включають хімічні способи, що проводять як у рідкій фазі, так і у твердій фазі. Як більш докладно наведено далі за допомогою прикладів, сполуки за даним винаходом, як правило, одержують з анілін-4-піридилтриазинів формули II або III у 3-стадійній реакції, що включає:

Схема 1

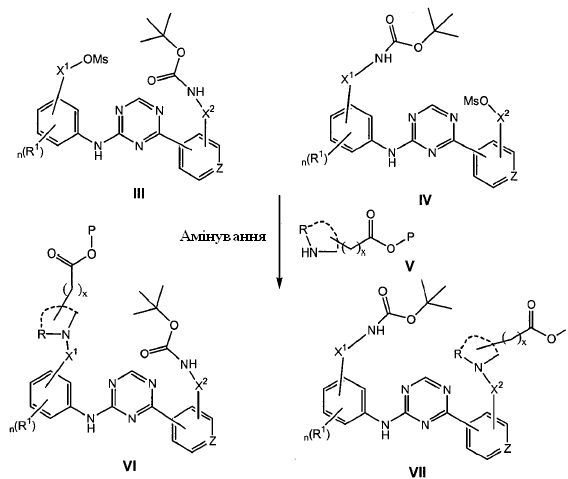


де Z, n, X^1 , X^2 та R^1 мають значення, зазначені вище для сполук формули (I).

i) на першій стадії проводять перетворення спирту на групу, що краще видаляється, наприклад, шляхом мезилування за допомогою $MeSO_2Cl$ (MsCl) з одержанням відповідних мезилатів формул IV та V. Цю реакцію мезилування звичайно здійснюють у підходящому реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, CH_3CN або ДМФА, у присутності основи, такої як піридин або N,N-діізопропілетиламін (DIPEA), шляхом перемішування реакційної суміші протягом 5 - 30 хвилин, зокрема 5 - 15 хвилин, при кімнатній температурі;

ii) амінування такого отриманого мезилату за допомогою підходящого ефіру амінокислоти загальної формули (V) надає проміжні сполуки загальних формул VI або VII. Цю реакцію амінування звичайно здійснюють у реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, CH_3CN або ДМФА, у присутності основи, такої як диметиламін або N,N-діізопропілетиламін (DIPEA), та при перемішуванні зазначеної реакційної суміші протягом ночі при підвищеній температурі в межах 50 - 70°C, типово 60 - 65°C. Надлишок аміну наприкінці видаляють з реакційної суміші з використанням нанесених на полімерну підкладку акцепторів аміну, таких як нанесений на полімерну підкладку ізоціанат (PS-NCO) або нанесений на полімерну підкладку метил-N-карбоксантраніловий ангідрид (PM-MIA);

Схема 2

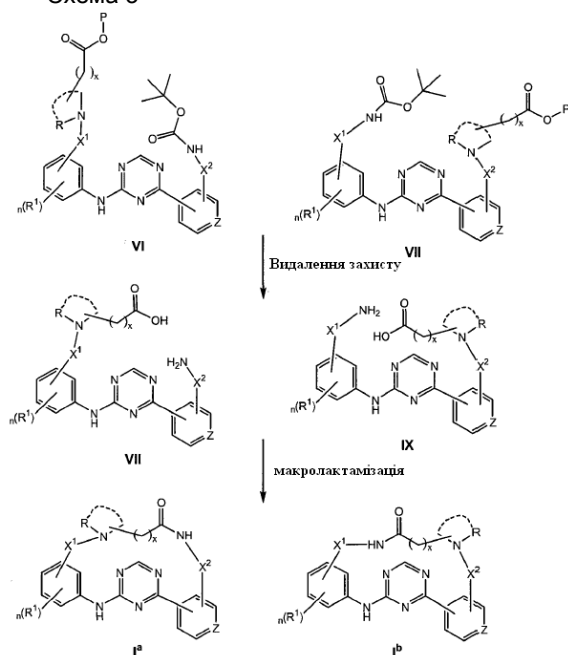


де n, Z, X^1 , X^2 та R^1 мають значення, зазначені вище для сполук формули (I), та, де x означає 0, 1, 2 або 3; Р являє собою захисну групу, таку як, наприклад, метилкарбонільна, трет-бутильна, метильна, етильна, бензильна або тріалкілсилільна групи; R являє собою R^2 , що має значення, зазначене вище для сполук формули (I), або разом з атомом азоту, до якого він приєднаний, утворює гетероцикли Het¹ або Het², визначені для сполук формули (I).

iii) видалення захисту та циклізація проміжних сполук формул VII або VIII наприкінці забезпечують сполуки за даним винаходом.

Реакцію видалення захисту звичайно здійснюють з використанням TFA в умовах, відомих з рівня техніки, наприклад у TFA/DCM/TIS (49:49:2), необов'язково з використанням триметилсилілтрифлату (TMSOTf), наприклад, 1 M TMSOTf, 1,5 M 2,6-лутидину в DCM. Кінцеву циклізацію або реакцію макролактамізації здійснюють з використанням умов, відомих з рівня техніки, таких як, наприклад, повільне додавання незамкненого попередника до реакційної суміші, що містить агент пептидного зв'язування О-бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметилуронійгексафторфосфат (HBTU), та перемішування зазначеної реакційної суміші протягом, щонайменше, 1 години при кімнатній температурі.

Схема 3



де n , Z , X^1 , X^2 та R^1 мають значення, зазначені вище для сполук формули (I), та де x означає 0, 1, 2 або 3; P являє собою захисну групу, таку як, наприклад, метилкарбонільна, трет-бутильна, метильна, етильна, бензильна або тріалкілсилільна групи; R являє собою R^2 , що має значення, зазначені вище для сполук формули (I), або разом з атомом азоту, до якого він приєднаний, утворює гетероцикли Het¹ або Het², визначені для сполук формули (I).

Анілін-триазини для використання за даним винаходом одержують:

- для тих сполук, де Z являє собою N та триазинове кільце приєднане до Z-вмісного кільця в положенні 4', та замісник X^2 знаходиться в положенні 2' структури формули (I), виходячи з описаного раніше 2-хлор-4-(2-хлор-4-піридиніл) 1,3,5-триазину [333737-06-7] та

- для інших сполук, де Z являє собою N та триазинове кільце приєднане до Z-вмісного кільця в положенні 4', та замісник X^2 знаходиться в положенні 2' структури формули (I), виходячи з метилового ефіру 4-(4-хлор-[1,3,5]триазин-2-іл)-піридин-2-карбонової кислоти, що одержують з комерційно доступного метилового ефіру 4-ціано-піридин-2-карбонової кислоти, як наведено в прикладі A18 далі, та

- для тих сполук, де Z являє собою N та триазинове кільце приєднане до Z-вмісного кільця в положенні 3', та замісник X^2 знаходиться в положенні 2' структури формули (I), виходячи з описаного раніше 2-хлор-4-(2-хлор-піридин-3-іл)-[1,3,5]триазину [333736-95-1], та

- для тих сполук, де Z являє собою N та триазинове кільце приєднане до Z-вмісного кільця в положенні 5', та замісник X^2 знаходиться в положенні 3' структури формули (I), виходячи з 2-(5-бром-піридин-3-іл)-4-хлор-[1,3,5]триазину, що одержують з комерційно доступного 5-бромнікотинітрилу, як наведено в прикладі A26 далі, та

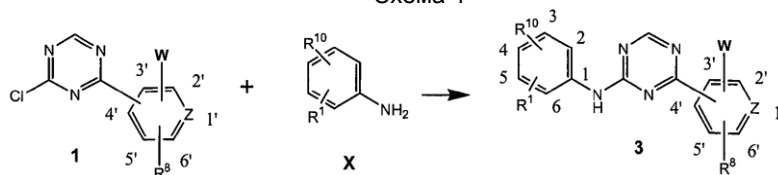
- для тих сполук, де Z являє собою C, X^2 являє собою C_{1-4} алкіл-, та триазинове кільце приєднане до Z-вмісного кільця в положенні 4', та замісник X^2 знаходиться в положенні 2' структури формули (I), виходячи з 2-хлор-4-(2-бромфеніл)1,3,5-триазину або 2-(3-бром-4-фторфеніл)-4-хлор-[1,3,5]триазину, що одержують з комерційно доступного 3-бромбензонітрилу або 3-бром-4-фторбензонітрилу, як наведено, відповідно, у прикладі A9 або A22 далі, та

- для тих сполук, де Z являє собою C, X^2 являє собою C_{1-4} алкіл-NH-, де NH безпосередньо зв'язаний із триазиним кільцем, триазинове кільце приєднане до Z-вмісного кільця в положенні 4', та X^2 знаходиться в положенні 2' структури формули (I), виходячи з 2-хлор-4-(3-нітрофеніл)-[1,3,5]триазину, що одержують з комерційно доступного 1-ціано-3-нітробензолу, як наведено, відповідно, у прикладі A12 далі, та

- для тих сполук, де Z являє собою C, X^2 являє собою C_{1-4} алкілокси-, де O безпосередньо зв'язаний із триазиним кільцем, та триазинове кільце приєднане до Z-вмісного кільця в положенні 4', та X^2 знаходиться в положенні 1' структури формули (I), виходячи з трет-бутилового ефіру {2-[4-(4-хлор-[1,3,5]триазин-2-іл)феноксі]етил}карбаїнової кислоти, що одержують з комерційно доступного 4-гідроксибензонітрилу, як наведено, відповідно, у прикладі A16 далі, та

шляхом введення підходящого аніліну загальної формули (X) по високореактивному хлору в триазині, в умовах, відомих з рівня техніки, наприклад шляхом перемішування в $CHCl_3$ у присутності 2 екв. DIPEA, з одержанням аніліноарилтриазинів формули (3)

Схема 4



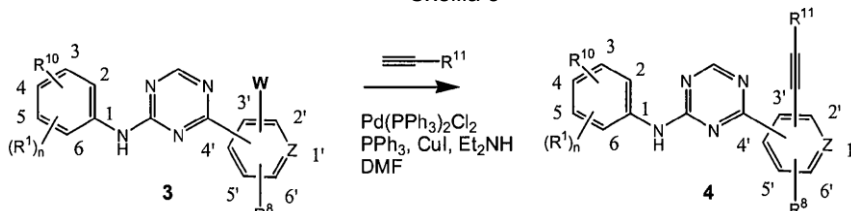
Проміжна сполука	R ¹⁰	Приєднання триазину	Z	W	R ¹	R ⁸
3a	3-CH ₂ OH	4'	N	2'-C1	H	H
3b	3-CH ₂ OH	4'	N	2'-C1	5-C1	H
3c	3-CH ₂ NHBoc	4'	N	2'-C1	H	H
3d	3-(CH ₂) ₂ NHBoc	4'	N	2'-C1	H	H
3e	3-CH ₂ OH	4'	C	2'-Br	H	H
3f	3-CH ₂ OH	4'	C	2'-NO ₂	H	H
3g	3-CH ₂ OH	4'	C	1'-O(CH ₂) ₂ NHBoc	H	H
3h	3-OCH ₂ CO ₂ tBu	4'	N	2'-C1	H	H
3i	3-O(CH ₂) ₂ NHBoc	4'	N	2'-CO ₂ Me	H	H
3j	3-CH ₂ OH	4'	N	2'-C1	H	H
3k	3-CH ₂ OH	4'	C	2'-Br	H	1'-F
3l	3-CH ₂ NHBoc	4'	C	2'-Br	H	1'-F
3m	3-CH ₂ OH	4'	C	2'-Br	5-Cl	1'-F
3n	2-CH ₂ NHBoc	4'	C	2'-Br	H	H
3o	3-CH ₂ OH	5'	N	3'-Br	H	H

Вос, як використовується в даній заявці, відповідає трет-бутилоксикарбонільній групі; tBu, як використовується в даній заявці, відповідає трет-бутильній групі.

Для сполук 3, де W являє собою галоген, використовують реакцію Сомагашира для синтезу проміжних сполук формули II або III, де X₂ являє собою C₃₋₄алкіл. Реакція Сомагашира включає

каталізуєме паладієм сполучення підходящого алкінілу з арил-галогенідами з одержанням алкініларенів формули (4). Цю реакцію здійснюють в умовах, відомих з рівня техніки, таких як, наприклад, нагрівання підходящого алкінілу в присутності Pd(PPh₃)₂Cl₂, PPh₃, CuI та Et₂NH при 60°C протягом 24 годин в атмосфері азоту.

Схема 5



Конкретні проміжні сполуки, отримані відповідним способом, представлені в Таблиці 2 нижче.

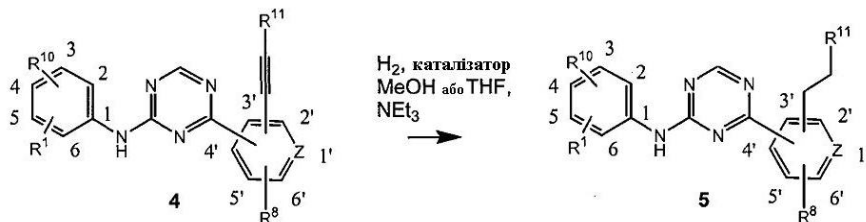
Таблица 2

Проміжна сполука	3	R ¹⁰	Приєднання триазину	Z	R ¹	R ⁸	R ¹¹
4a	3a	3-CH ₂ OH	4'	N	H	H	CH ₂ NHBoc
4b	3a	3-CH ₂ OH	4'	N	H	H	CH ₂ NMeBoc
4c	3a	3-CH ₂ OH	4'	N	H	H	(CH ₂) ₂ NHBoc
4d	3b	3-CH ₂ OH	4'	N	5-Cl	H	CH ₂ NHBoc
4e	3c	3-CH ₂ NHBoc	4'	N	H	H	CH ₂ OH
4f	3d	3-(CH ₂) ₂ NHBoc	4'	N	H	H	CH ₂ OH
4g	3e	3-CH ₂ OH	4'	C	H	H	CH ₂ NHBoc
4h	3h	3-OCH ₂ CO ₂ tBu	4'	N	H	H	CH ₂ NHBoc
4i	3k	3-CH ₂ OH	4'	C	H	1'-F	CH ₂ NHBoc
4j	3l	3-CH ₂ NHBoc	4'	C	H	1'-F	CH ₂ OH
4k	3т	3-CH ₂ OH	4'	C	5-C1	1'-F	CH ₂ NHBoc
4l	3п	2-CH ₂ NHBoc	4'	C	2'-Br	H	CH ₂ OH
4т	3o	3-CH ₂ OH	5'	N	3'-Br	H	CH ₂ NHBoc

Для тих сполук, де X^2 додатково обмежений до C_{3-4} алкілу, отримані в такий спосіб сполуки загальної формули (4) відновлювали в умовах, відомих з рівня техніки, звичайно з використанням

гідрогенлізу з 10% Pd/C або 5% Pt/C як каталізатором, у лужному розчиннику, такому як MeOH/ NEt_3 або ТГФ/ NEt_3 , до сполук загальної формули (5).

Схема 6



Конкретні проміжні сполуки, отримані відповідним способом, представлені в Таблиці 3.

Таблиця 3

Проміжна сполука	3		Приєднання триазины	Z	R ¹	R ⁸	R ¹¹
5a	4a	3-CH ₂ OH	4'	N	H	H	CH ₂ NHBoc
5b	4b	3-CH ₂ OH	4'	N	H	H	CH ₂ NMeBoc
5b	4c	3-CH ₂ OH	4'	N	H	H	(CH ₂) ₂ NHBoc
5c	4d	3-CH ₂ OH	4'	N	5-C1	H	CH ₂ NHBoc
5f	4g	3-CH ₂ OH	4'	C	H	H	CH ₂ NHBoc
5h	4i	3-CH ₂ OH	4'	C	H	1'-F	CH ₂ NHBoc
5i	4j	3-CH ₂ NHBoc	4'	C	H	1'-F	CH ₂ OH
5i	4k	3-CH ₂ OH	4'	c	5-C1	1'-F	CH ₂ NHBoc
5k	4l	2-CH ₂ NHBoc	4'	c	H	H	CH ₂ OH
5l	4m	3-CH ₂ OH	5'	N	h	H	CH ₂ NHBoc

Амінове заміщення для тих сполук формули II, де триазинове кільце приєднане до Z-вмісного кільця в положенні 4' та X^2 являє собою -C₁₋₄алкіл-NR⁷ у положенні 2', можна, наприклад, одержати шляхом перемішування 2-хлорпіридилу (3a) у підходящому аміні (6a) як розчиннику в умовах

кип'ятіння зі зворотним холодильником, як наприклад протягом періоду часу від 1 години до протягом ночі при 100 - 180°C, більш конкретні умови реакції зазначені в представлених нижче прикладах.

Схема 7

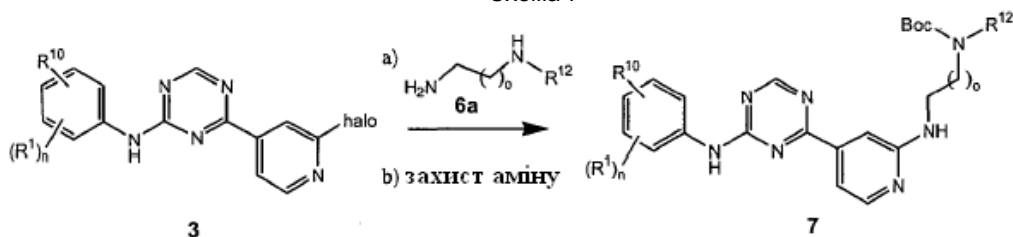


Схема 7. а) R¹²-HN(CH₂)_nCH₂NH₂ (розч.), кип'ятіння зі зворотним холодильником, протягом ночі (o=1) або 160°C, 1 година (o=2)

б) Vo₂O, DCM/MeOH, 4 години, де o має значення 0, 1, 2 або 3; де R¹ та R¹⁰ мають значення, визначені для проміжних сполук формули (X) вище, та де R¹² відповідає R⁴, R⁵ або R⁶, визначеним для сполук формули (I) вище.

Подібним чином, сполуки формули II, де триазинове кільце приєднане до Z-вмісного кільця

в положенні 3' та X^2 являє собою -C₁₋₄алкіл-NR⁷ у положенні 2', можна, наприклад, одержати шляхом перемішування 2-хлорпіридилу (3k) у підходящому аміні (6b) як розчиннику в умовах мікрохвильового опромінення, як наприклад протягом періоду часу від 1 - 3 годин до протягом ночі, при 100 - 140°C, більш конкретні умови реакції зазначені в представлених нижче прикладах.

Схема 8

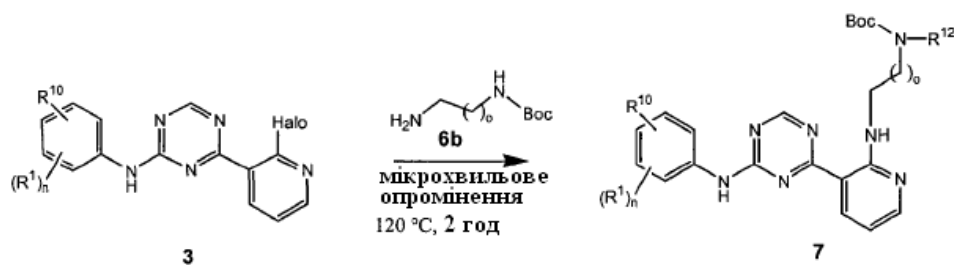


Схема 8. де о має значення 0, 1, 2 або 3; де R^1 та R^{10} мають значення, визначені для проміжних сполук формули (X) вище, та де R^{12} відповідає R^4 , R^5 або R^6 , визначеним вище для сполук формули (I).

Альтернативно, для тих сполук формули (I), де Z являє собою C та X^2 являє собою $-C_{1-4}alkyl-NR^7$, анілін-триазинові похідні (10) одержують з нітропохідних (8) після гідронування в умовах, відомих з

рівня техніки, наприклад за допомогою гідрогенлізу з використанням 10% Pd/C або 5% Pt/C як каталізатору, у лужному розчиннику, такому як MeOH/ NEt_3 або ТГФ/ NEt_3 , та відновного алкілювання з використанням підходящого альдегіду (9) в умовах, відомих з рівня техніки, наприклад з використанням $NaBH_4$ та ізопропоксиду титану(IV) як відновників, у етанолі або 1,2-дихлоретані як розчиннику.

Схема 8

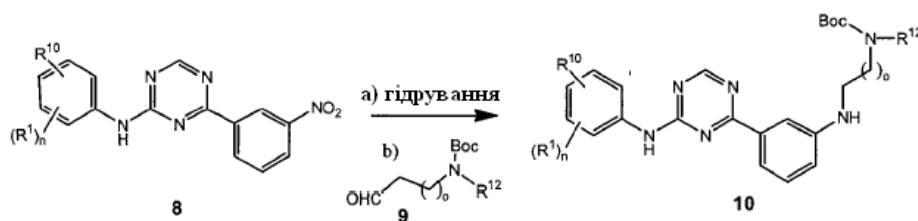


Схема 8. а) H_2 , каталізатор, MeOH або ТГФ, NEt_3

б) $NaBH_4$, ізопропоксид титану(IV)/1,2-дихлоретан 3,5 години, де о має значення 0, 1, 2 або 3; де R^1 та R^{10} мають значення, визначені для проміжних сполук формули (X) нижче, та де R^{12} відповідає R^4 , R^5 або R^6 , визначеним вище для сполук формули (I) вище.

Конкретні проміжні сполуки, отримані у відповідності зі Схемою 8, представлені в прикладах A14 та A15 нижче.

Сполуки формули II, де X^2 обмежений до C_2 алкілу, одержували за допомогою реакції Стілу з перетворенням сполуки 3а на сполуку 11, з наступною реакцією Міхаєля приєднання підходящого аміну, наприклад, моно-Вос-захищеного діаміну, з одержанням сполуки 12, як наведено на Схемі 9 та описано в A19 нижче.

Схема 9

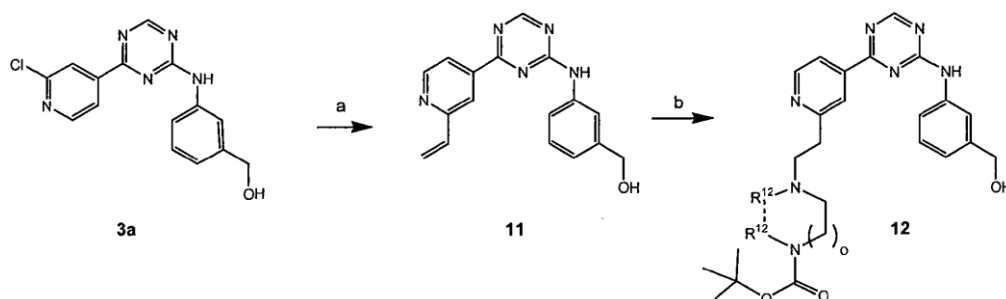


Схема 9. а) $(n-Bu)_3SnCH=CH_2$, $Pd(PPh_3)_4$, PPh_3 , ДМФА, 80°C, 48 годин.

б) N-Вос-захищений діамін (розпл.), 70 - 100°C; де обидва R^{12} незалежно відповідають R^4 , R^5 або R^6 , з можливим взаємозв'язуванням, коли R^{12} являє собою метил та о=1, 2, як визначено вище для сполук формули (I).

Сполуки формули II, де X^2 обмежений до метилу, одержували шляхом ціанування сполуки 3а в умовах, відомих з рівня техніки, таких як нагрівання до 80°C у присутності $Pd_2(dba)_3$, $dppf$, Zn та $Zn(CN)_2$, протягом 2 годин, з наступним відновленням нітрилу в умовах, відомих з рівня техніки, таких як гідронування у присутності нікелю

Ренея як каталізатора та наступний захист за допомогою Вос-групи з одержанням сполуки 14, як

наведено на Схемі 10 та описано в А30 нижче.

Схема 10

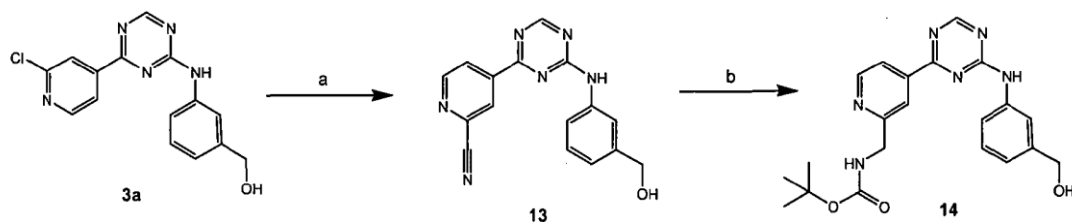


Схема 10. а) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, dppf, Zn, $\text{Zn}(\text{CN})_2$, DMA, 80°C , 2 години;

б) (i) RaNi , MeOH/NH_3 , H_2 , RT, (ii) $(\text{Boc})_2\text{O}$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, Na_2CO_3 10%, кімнатна температура, 1 година.

Сполуки формули III, де X^2 обмежений до метилену, одержували шляхом відновлення сполуки 3i до відповідного спирту 15, як наведено на Схемі 11 та описано в А18 нижче.

Схема 11

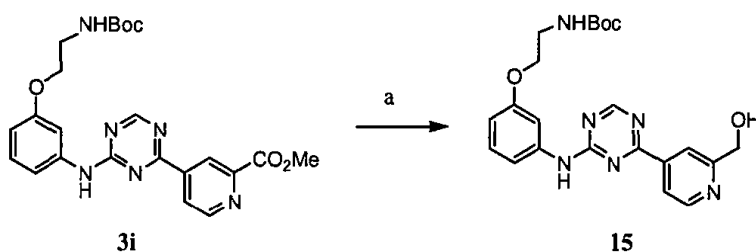


Схема 11. а) NaBH_4 , CaCl_2 , MeOH , від -15 до -10°C

Якщо необхідно або бажано, можна здійснити будь-яку одну або декілька із зазначених нижче додаткових стадій, у будь-якому порядку:

(i) видалення будь-якої захисної групи (груп), що залишилася;

(ii) перетворення сполуки формули (I) або її захищеної форми на іншу сполуку формули (I) або її захищену форму;

(iii) перетворення сполуки формули (I) або її захищеної форми на N-оксид, сіль, четвертинний амін або сольват сполуки формули (I) або їх захищену форму;

(iv) перетворення N-оксиду, солі, четвертинного аміну або сольвату сполуки формули (I) або їх захищеної форми на сполуку формули (I) або її захищену форму;

(v) перетворення N-оксиду, солі, четвертинного аміну або сольвату сполуки формули (I) або їх захищеної форми на інший N-оксид, фармацевтично прийнятну сіль, четвертинний амін або сольват сполуки формули (I) або їх захищену форму;

(vi) коли сполуку формули (I) одержують у вигляді суміші (R) та (S) енантіомерів, розділення суміші з одержанням бажаного енантіомеру.

Сполуки формули (I), N-оксиди, адитивні солі, четвертинні аміни та їх стереохімічно ізомерні форми можуть бути перетворені на інші сполуки за даним винаходом з використанням методик, відомих з рівня техніки.

Фахівцям у даній галузі техніки бути зрозуміло, що в способах, описаних вище, може бути

необхідний захист функціональних груп проміжних сполук за допомогою захисних груп.

Функціональні групи, що бажано захистити, включають групи гідрокси, аміно та карбонової кислоти. Підходящі захисні групи для гідрокси включають тріалкілсилільні групи (наприклад, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдифенілсиліл або триметилсиліл), бензил та тетрагідропіраніл. Підходящі захисні групи для аміно включають трет-бутилоксикарбоніл або бензилоксикарбоніл. Підходящі захисні групи для карбонової кислоти включають $\text{C}_{(1-6)}$ алкілові або бензилові ефіри.

Введення та видалення захисту функціональних груп можна здійснювати до або після стадії реакції. Використання захисних груп докладно описане в "Protective Groups in Organic Synthesis" 3rd edition, T. W. Greene & P. G. M. Wutz, Wiley Interscience (1999).

Крім того, N-атоми в сполуках формули (I) можуть бути метильовані за допомогою способів, відомих з рівня техніки, з використанням $\text{CH}_3\text{-I}$ у підходящому розчиннику, такому як, наприклад 2-пропанон, тетрагідрофуран або диметилформамід.

Сполуки формули (I) також можуть бути перетворені одна на одну за допомогою методик, відомих з рівня техніки для перетворення функціональних груп, деякі приклади яких приведені нижче.

Сполуки формули (I) також можуть бути перетворені на відповідні N-оксидні форми за допомогою методик, відомих з рівня техніки для перетворення тривалентного азоту на його N-оксидну форму. Зазначену реакцію N-окиснення,

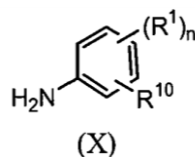
як правило, здійснюють шляхом взаємодії вихідної речовини формули (I) з 3-феніл-2-(фенілсульфоніл)оксазиридином або з підходящим органічним або неорганічним пероксидом. Підходящі неорганічні пероксиди включають, наприклад, пероксид водню, пероксиди лужних металів або лужноземельних металів, наприклад, пероксид натрію, пероксид калію; підходящі органічні пероксиди можуть включати пероксикислоти, такі як, наприклад, бензолкарбопероксикислота або галоген-заміщена бензолкарбопероксикислота, наприклад, 3-хлорбензолкарбопероксикислота, пероксоалканові кислоти, наприклад, пероксооцтова кислота, алкілгідроперокси, наприклад, трет-бутилгідропероксид. Підходящими розчинниками, наприклад, є вода, нижчі алканоли, наприклад, етанол та т.п., вуглеводні, наприклад, толуол, кетони, наприклад, 2-бутанон, галогеновані вуглеводні, наприклад, дихлорметан, та суміші таких розчинників.

Деякі сполуки формули (I) та деякі проміжні сполуки за даним винаходом можуть містити асиметричний атом вуглецю. Чисті стереохімічно ізомерні форми зазначених сполук та зазначених проміжних сполук можна одержати за допомогою методик, відомих з рівня техніки. Наприклад, діастереоізомери можна розділити такими фізичними способами, як селективна кристалізація, або хроматографічними методами, наприклад, протиточний розподіл, рідинна хроматографія та т.п. методи. Енантіомери можуть бути отримані з рацемічних сумішей спочатку шляхом перетворення зазначених рацемічних сумішей за допомогою підходящих агентів розділення, таких як, наприклад, хіральні кислоти, на суміші діастереомерних солей або сполук; потім шляхом фізичного розділення зазначених сумішей діастереомерних солей або сполук, наприклад, за допомогою селективної кристалізації або хроматографічними методами, наприклад, методами рідинної хроматографії та т.п.; та, нарешті, перетворення зазначених розділених діастереомерних солей або сполук на відповідні енантіомери. Чисті стереохімічно ізомерні форми також можуть бути отримані з чистих стереохімічно ізомерних форм підходящих проміжних сполук та вихідних речовин, за умови, що супутні реакції відбуваються стереоселективно.

Альтернативний спосіб розділення енантіомерних форм сполук формули (I) та проміжних сполук включає рідинну хроматографію, зокрема, рідинну хроматографію з використанням хіральної стаціонарної фази.

Деякі з проміжних сполук та вихідних речовин, що використовуються у методиках реакцій, зазначених вище, являють собою відомі сполуки та можуть бути комерційно доступними або можуть бути отримані відповідно до методик, відомих з рівня техніки. Проте при синтезі сполук формули (I) даний винахід також забезпечує;

а) проміжні сполуки формули (X)



їх фармацевтично прийнятні адитивні солі та стереохімічно ізомерні форми, де n означає ціле число, що має значення від 1 до 4;

R^1 являє собою водень, ціано, галоген, гідрокси, C_{1-6} алкокси-, C_{1-6} алкіл-, моно- або ді(C_{1-4} алкіл)амінокарбоніл-, моно- або ді(C_{1-4} алкіл)аміноссульфоніл, C_{1-6} алкокси-, заміщений галогеном, або R^1 являє собою C_{1-6} алкіл, заміщений одним або, якщо це можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси або галогену;

R^{10} являє собою водень, ціано, галоген, гідрокси, C_{1-6} алкокси-, C_{1-6} алкіл- або C_{1-6} алкіл, заміщений одним або, якщо це можливо, двома або більше залишками, вибраними з гідрокси та $NR^{13}R^{14}$;

R^{13} та R^{14} , кожен незалежно, являє собою водень, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкілоксикарбоніл або C_{1-6} алкілоксикарбоніл- C_{1-4} алкіл-.

Зокрема, проміжні сполуки формули (X), в яких використовують одне або більше з наступних обмежень;

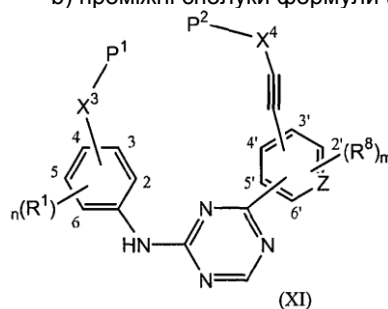
i) n означає 1;

ii) R^1 являє собою водень або галоген, зокрема, водень або хлор;

iii) R^1 являє собою C_{1-6} алкіл, заміщений одним або, якщо це можливо, двома або більше залишками, вибраними з гідрокси та $NR^{13}R^{14}$;

iv) R^{13} та R^{14} , кожен незалежно, являє собою водень, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкілоксикарбоніл або C_{1-6} алкілоксикарбоніл- C_{1-4} алкіл-.

b) проміжні сполуки формули (XI)



їх фармацевтично прийнятні адитивні солі та стереохімічно ізомерні форми, де n означає ціле число, що має значення від 1 до 4; m означає ціле число, що має значення від 1 до 4;

Z являє собою N або C;

P_1 та P_2 , кожен незалежно, являє собою гідрокси, галоген, гідроксикарбоніл-, галогенкарбоніл-, C_{1-6} алкілоксикарбоніл- або C_{1-6} алкілоксикарбоніл- C_{1-4} алкіл-;

X^3 являє собою C_{1-6} алкіл або C_{1-6} алкіл- NR^{20} ;

X^4 являє собою C_{1-6} алкіл або C_{1-6} алкіл- NR^{21} ;

R^1 та R^8 , кожен незалежно, являє собою водень, ціано, галоген, гідрокси, C_{1-6} алкокси-, C_{1-6} алкіл-, моно- або ді(C_{1-4} алкіл)амінокарбоніл-, моно-, ді(C_{1-4} алкіл)аміноссульфоніл, або C_{1-6} алкокси-, заміщений галогеном, або R^1 являє

собою C_{1-6} алкіл, заміщений одним або, якщо це можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси або галогену;

R^{20} та R^{21} , кожен незалежно, являє собою водень, C_{1-4} алкіл, Het^{20} , $Het^{21}-C_{1-4}$ алкіл-, необов'язково заміщений групою $Het^{22}-C_{1-4}$ алкіламінокарбоніл-, C_{1-4} алкоксі- C_{1-4} алкіл- або феніл, необов'язково заміщений одним або, якщо це можливо, двома або більше замісниками, вибраними з водню, гідрокси, аміно, або C_{1-4} алкілокси-;

Het^{20} являє собою гетероцикл, вибраний з піролідинілу або піперидинілу, де зазначений Het^{20} необов'язково заміщений групою C_{1-4} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, гідроксі- C_{1-4} алкіл- або полігідроксі- C_{1-4} алкіл-;

Het^{21} являє собою гетероцикл, вибраний з піролідинілу або піперидинілу, де зазначений Het^{21} необов'язково заміщений групою C_{1-4} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, гідроксі- C_{1-4} алкіл- або C_{1-4} алкілоксі- C_{1-4} алкіл-, полігідроксі- C_{1-4} алкіл-;

Het^{22} являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідинілу, піперазинілу або піперидинілу, де зазначений Het^{22} необов'язково заміщений групою C_{1-4} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, гідроксі- C_{1-4} алкіл-, C_{1-4} алкілоксі- C_{1-4} алкіл- або полігідроксі- C_{1-4} алкіл-.

В іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує проміжні сполуки формули (XI), в яких використовують одне або більше з наступних обмежень;

n означає 1; m означає 1; Z являє собою N або C, зокрема, N;

R_1 та R_2 , кожен незалежно, являє собою гідрокси, C_{1-6} алкілоксикарбоніл або C_{1-6} алкілоксикарбоніл- C_{1-4} алкіл-;

X^3 являє собою - C_{1-4} алкіл- або C_{1-4} алкіл- NR^{20} -;

X^4 являє собою - C_{1-4} алкіл- або C_{1-4} алкіл- NR^{21} -;

R^1 являє собою водень, полігалоген- C_{1-4} алкіл або галоген; зокрема, водень, трифторметил, фтор, хлор або йод;

R^8 являє собою водень, полігалоген- C_{1-4} алкіл або галоген; більш конкретно, водень;

R^{20} та R^{21} , кожен незалежно, являє собою водень або C_{1-4} алкіл.

Інші групи спеціальних проміжних сполук включають:

- проміжні сполуки формули (XI), де Z являє собою N

- проміжні сполуки формули (XI), де X^3 являє собою метил, етил- NR^{20} або метил- NR^{20} ;

- проміжні сполуки формули (XI), де X^4 являє собою метил, етил- NR^{21} або метил- NR^{21} ;

- проміжні сполуки формули (XI), де R^1 являє собою гідрокси, C_{1-6} алкілоксикарбоніл або C_{1-6} алкілоксикарбоніл- C_{1-4} алкіл-, зокрема, гідрокси, трет-бутилоксикарбоніл, трет-бутилоксикарбонілметил-;

- проміжні сполуки формули (XI), де R^2 являє собою гідрокси, C_{1-6} алкілоксикарбоніл або C_{1-6} алкілоксикарбоніл- C_{1-4} алкіл-, зокрема, гідрокси, трет-бутилоксикарбоніл, трет-бутилоксикарбонілметил-;

- проміжні сполуки формули (XI), де R^{20} являє собою водень або метил;

- проміжні сполуки формули (XI), де R^{21} являє собою водень або метил;

- проміжні сполуки формули (XI), де R^1 являє собою водень, хлор, фтор або бром;

- проміжні сполуки формули (XI), де R^8 являє собою водень.

Особливий інтерес представляють ті проміжні сполуки формули (XI), де замісник X^3 знаходиться в положенні 3, замісник R^1 являє собою водень або галоген та знаходиться в положенні 5, триазинове кільце приєднане до Z-вмісного кільця в положенні 4' та алкініл знаходиться в положенні 2' проміжної сполуки формули (XI). Для тих проміжних сполук формули (XI), де Z являє собою C, замісник R^8 знаходиться в положенні 1', замісник X^3 знаходиться в положенні 3, замісник R^1 являє собою водень або галоген та знаходиться в положенні 5, триазинове кільце приєднане до Z-вмісного кільця в положенні 4' та алкініл знаходиться в положенні 2' проміжної сполуки формули (XI).

Було виявлено, що проміжні сполуки формули (XI) мають ефект інгібування GSK-3 та, відповідно, застосовуються як лікарський засіб, зокрема, для профілактики або лікування захворювань, опосередкованих активністю GSK-3 *supra*.

Також метою даного винаходу є застосування проміжних сполук формули (X), (XI) у синтезі макроциклічного інгібітору кінрази, наприклад, для одержання сполук формули (I).

Як описано нижче в експериментальній частині, ефект інгібування кінрази та ефект інгібування GSK-3 сполук за даним винаходом був продемонстрований *in vitro* в аналізах фосфорилування з використанням підходящого пептидного субстрату та радіоміченого АТФ, як показано більш докладно нижче в прикладах C1 та C3. Крім ферментних аналізів, клітинна активність сполук за даним винаходом була продемонстрована в аналізі, що базується на здатності GSK-3 інактивувати глікогенсинтазу в клітинах печінки. У цьому аналізі, приклад C2 нижче, було показано, що сполуки за даним винаходом підвищують включення ^{14}C -D глюкози в глікоген клітин Chang.

Відповідно, даний винахід забезпечує сполуки формули (I), проміжні сполуки формули (VI) та їх фармацевтично прийнятні N-оксиди, адитивні солі, четвертинні аміни та стереохімічно ізомерні форми для застосування в терапії. Більш конкретно, для лікування або профілактики захворювань, опосередкованих серин/тирозинкіназою. Сполуки формули (I), проміжні сполуки формули (VI) та їх фармацевтично прийнятні N-оксиди, адитивні солі, четвертинні аміни та стереохімічно ізомерні форми далі можуть бути зазначені як сполуки за даним винаходом.

Розлади, при яких сполуки за даним винаходом є особливо корисними, включають зазначені вище клітинно-проліферативні розлади, діабетичні ускладнення, хворобу Альцгеймера, аутоімунні захворювання та запальні захворювання, включаючи алергії та астму, розсіяний склероз (MS), ревматоїдний артрит (RA),

артеріосклероз, артрит або запальне захворювання кишечника (IBD).

Приймаючи до уваги корисність сполук за даним винаходом, забезпечено спосіб лікування клітинно-проліферативних захворювань, діабетичних ускладнень, хвороби Альцгеймера, аутоімунних захворювань та запальних захворювань, включаючи алергії та астму, розсіяний склероз (MS), ревматоїдний артрит (RA), артеріосклероз, артрит або запальне захворювання кишечника (IBD), при цьому спосіб включає введення тварині, що потребує такого лікування, наприклад, ссавцю, включаючи людину, терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом.

Зазначений спосіб включає системне або місцеве введення ефективної кількості сполуки за даним винаходом тварині, включаючи людину. Фахівцям у даній галузі техніки буде зрозуміло, що терапевтично ефективна кількість інгібіторів кінази за даним винаходом являє собою кількість, достатню для індукції ефекту інгібування кінази, та що ця кількість змінюється в залежності від, серед іншого, концентрації сполуки в терапевтичній композиції та стану пацієнта. Як правило, кількість інгібітору кінази, необхідну для введення як терапевтичного засобу для лікування клітинно-проліферативних розладів, таких як атеросклероз, рестеноз та рак, визначає лікуючий лікар у кожному конкретному випадку.

Як правило, підходяща доза являє собою дозу, яка забезпечує концентрацію інгібітору кінази в місці лікування в межах від 0,5нМ до 200мкМ, та більш звичайно від 5нМ до 10мкМ. Для одержання таких концентрацій пацієнту, що потребує такого лікування, імовірно, варто вводити дозу в межах від 0,01мг/кг до 500мг/кг маси тіла, зокрема, від 10мг/кг до 250мг/кг маси тіла. Як зазначено вище, ці кількості можуть змінюватися в залежності від конкретної ситуації. У зазначених способах лікування сполуки за даним винаходом, переважно, виготовляють у вигляді суміші перед прийомом. Як описано нижче, підходящі фармацевтичні композиції одержують за допомогою відомих методик з використанням широко відомих та легко доступних інгредієнтів.

Ще в одному аспекті даний винахід забезпечує застосування сполук за даним винаходом для одержання лікарського засобу для лікування будь-яких з перерахованих вище клітинно-проліферативних розладів або показань.

Кількість сполуки за даним винаходом, також зазначеної як активний інгредієнт, яка необхідна для досягнення терапевтичного ефекту, звичайно, змінюється в залежності від конкретної сполуки, способу введення, віку та стану реципієнта та конкретного розладу або захворювання, що підлягає лікуванню. Підходяща добова доза повинна складати від 0,01мг/кг до 500мг/кг маси тіла, зокрема, від 10мг/кг до 250мг/кг маси тіла. Спосіб лікування також може включати введення активного інгредієнта за схемою в межах від одного до чотирьох прийомів на день.

Хоча можливим є введення тільки активного інгредієнта, але переважним є, коли він

представлений у фармацевтичній композиції. Відповідно, даний винахід також забезпечує фармацевтичну композицію, що містить сполуку за даним винаходом разом з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем. Носій або розріджувач повинен бути "прийнятним" у тому сенсі, що він повинен бути сумісний з іншими інгредієнтами композиції та не здійснювати шкідливої впливу на реципієнта.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть бути отримані будь-якими способами, добре відомими в галузі фармацевтики, наприклад, з використанням способів, описаних у Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, зокрема, див. Частина 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture). Терапевтично ефективну кількість конкретної сполуки, у формі основи або у формі адитивної солі, як активний інгредієнт поєднують з одержанням суміші з фармацевтично прийнятним носієм, що може приймати різні форми в залежності від форми препарату, бажаного для введення. Такі фармацевтичні композиції бажано виготовляють в стандартній лікарській формі, що підходить, переважно, для системного введення, такого як пероральне, кризьшкірне або парентеральне введення; або місцевого введення, такого як введення за допомогою інгаляції, назального спрею, очних крапель або з використанням крему, гелю, шампуню або т.п. Наприклад, при одержанні композицій у формі для перорального введення, можна використовувати будь-яке звичайне фармацевтичне середовище, таке як, наприклад, вода, гліколі, олії, спирти та т.п., у випадку пероральних рідких препаратів, таких як суспензії, сиропи, еліксири та розчини; або тверді носії, такі як крохмалі, цукри, каолін, змазуючі речовини, зв'язуючі речовини, агенти дезінтеграції та т.п., у випадку порошків, пігулок, капсул та таблеток. Через простоту введення, таблетки та капсули є найбільш кращими пероральними лікарськими формами, у цьому випадку очевидне використання твердих фармацевтичних носіїв. Для парентеральних композицій носій звичайно включає стерильну воду, щонайменше, більшу його частину, хоча можуть бути включені й інші інгредієнти, наприклад, речовини, що сприяють розчиненню. Можуть бути отримані, наприклад, розчини для ін'єкцій, де носій включає фізіологічний розчин, розчин глюкози або суміш фізіологічного розчину та розчину глюкози. Також можуть бути отримані суспензії для ін'єкцій, у цьому випадку можна використовувати підходящі рідкі носії, суспендуючі речовини та т.п. У композиціях, що підходять для кризьшкірного введення, носій, необов'язково, включає засіб для посилення проникнення усередину лікарського засобу та/або підходящу змочувальну речовину, необов'язково в сполученні з підходящими добавками будь-якої природи в невеликих пропорціях, при цьому такі добавки не повинні здійснювати будь-якого істотного шкідливого впливу на шкіру. Зазначені добавки можуть полегшувати введення в шкіру та/або

можуть сприяти одержанню бажаних композицій. Такі композиції можна вводити різними способами, наприклад, у вигляді трансдермального пластиру, шляхом локального нанесення або у вигляді мазі.

Особливо переважним є одержання зазначених вище фармацевтичних композицій у стандартній лікарській формі для простоти введення та рівномірного дозування. Стандартна лікарська форма, як використовується в даному описі та формулі винаходу, відноситься до фізично дискретних одиниць, що підходять для разового застосування, при цьому кожна одиниця містить попередньо визначену кількість активного інгредієнта, розраховану для одержання бажаного терапевтичного ефекту, у сполученні з необхідним фармацевтичним носієм. Прикладами таких стандартних лікарських форм є таблетки (включаючи таблетки з насичкою або таблетки з покриттям), капсули, пігулки, пакетики з порошком, облатки, розчини або суспензії для ін'єкцій, препарати для дозування чайними ложками, столовими ложками та т.п. та їх різні різновиди.

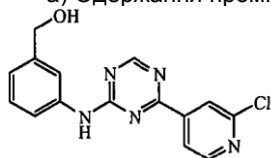
Експериментальна частина

Далі, термін 'Р' означає продукт, 'MP-NCO' означає макропористу ізоціанатну смолу, 'DIPEA' означає N-етил-N-(1-метилетил)-2-пропанамін, 'DMFA' означає N,N-диметилформамід, 'CH₂Cl₂' означає дихлорметан, 'CH₃CN' означає ацетонітрил, 'TIS' означає трис(1-метилетил)силан, 'TFA' означає трифтороцтову кислоту, 'Et₃N' означає триетиламін, 'EtOAc' означає етилацетат, 'HBTU' означає 1-[біс(диметиламіно)метиле]-1Н-бензотриазолійгексафторфосфат(1-)-3-оксид, 'MeOH' означає метанол, 'MgSO₄' означає сульфат магнію, 'DIPE' означає діізопропіловий ефір, 'NaBH₄' означає тетрагідроборат(-1) натрію, 'Cs₂CO₃' означає карбонат цезію, 'NaOCH₃' означає метанол, натрієву сіль, 'H₂N-CN' означає метандіімін, 'CaCl₂' означає хлорид кальцію, 'Pd(OAc)₂' означає паладієву(2+) сіль оцтової кислоти, 'NaHCO₃' означає мононатрієву сіль вугільної кислоти, 'Na₂CO₃' означає динатрієву сіль вугільної кислоти, 'NaCl' означає хлорид натрію.

А. Одержання проміжних сполук

Приклад А1

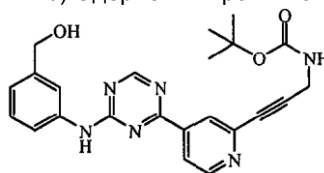
а) Одержання проміжної сполуки 1



Розчин 2-хлор-4-(2-хлор-4-піридиніл)-1,3,5-триазину (0,02моль) та 3-амінобензолметанолу (0,02моль) у трихлорметані (100мл) перемішували при кімнатній температурі. Додавали DIPEA (0,04моль) та отриману реакційну суміш перемішували протягом 5 годин при 60°C (відбувалося утворення осаду жовтого кольору). Додавали DIPEA (100мл) та реакційну суміш перемішували протягом однієї години при кімнатній температурі. Осад відфільтровували, промивали DIPEA, потім гексаном, потім сушили

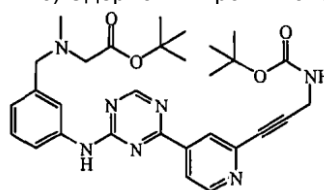
(вакуум, 65°C) з одержанням 4,77г (76%; т.пл.: 157,4-159,6°C) проміжної сполуки 1.

б) Одержання проміжної сполуки 2



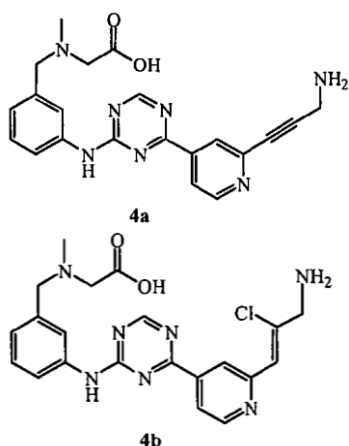
До суміші проміжної сполуки 1 (0,001моль), 1,1-диметилетилового ефіру 2-пропілкарбамінової кислоти (0,0011моль), N-етиламинаміну (1,5мл), дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію (0,00005моль), йодиду міді(I) (0,00005моль) та трифенілфосфіну (0,0002моль) у пробірці додавали ДМФА (10мл). Через суміш барботували газоподібний N₂ протягом 5 хвилин. Пробірку герметично закривали та суміш перемішували при 60°C протягом 24 годин в атмосфері азоту. Після охолодження додавали воду та CH₂Cl₂. Органічний шар відокремлювали, сушили та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії з невеликою прокладкою силікагелю (елюент: CH₂Cl₂/MeOH 100/0 → 95/5). Фракції, що містять продукт, збирали та розчинник випарювали. Залишок кристалізували з CH₃CN/MeOH. Осад відфільтровували та сушили з одержанням 0,3554г (82%; т.пл.: 154,4-156,2°C) проміжної сполуки 2.

с) Одержання проміжної сполуки 3



До суспензії проміжної сполуки 2, що перемішується, (0,00075моль) у безводному CH₃CN (10мл) додавали метансульфонілхлорид (0,0009моль) та DIPEA (0,0045моль). Додавали додаткову кількість метансульфонілхлориду (0,0002моль) для здійснення повного мезилування. Через 5 хвилин додавали 1,1-диметилетиловий ефір N-метилгліцину.гідрохлорид (0,0015моль) та суміш перемішували при 65°C протягом 3,5 годин. Додавали 1-етеніл-4-(ізоціанатометил)бензол, полімер з етенілбензолом (0,0015моль), та CH₂Cl₂ (10мл) та реакційну суміш струшували протягом 5 годин при кімнатній температурі. Суміш фільтрували та отриманий при фільтруванні залишок промивали CH₂Cl₂, потім MeOH та потім знову CH₂Cl₂. Розчинник фільтрату випарювали з одержанням проміжної сполуки 3 (використовували на наступній стадії реакцій без додаткового очищення).

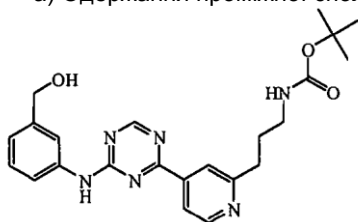
д) Одержання проміжних сполук 4а та 4б



Суміш проміжної сполуки 3 (0,00075моль) у TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2) (15мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випарювали з одержанням проміжної сполуки 4 у вигляді солі TFA (C₂H₃FO₂) (кількісний вихід; PXMC 4a: 70%, 4b: 30%; використовували на наступній стадії реакцій без додаткового очищення).

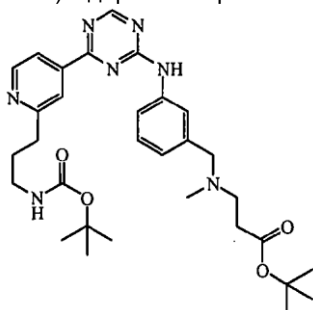
Приклад А2

а) Одержання проміжної сполуки 5



Суміш проміжної сполуки 2 (0,0092моль) та Et₃N (2мл) у MeOH (150мл) гідрували протягом ночі з використанням Pd/C (10%) (1г) як катализатору у присутності розчину тіофену (0,5мл). Після поглинання H₂ (2екв.) катализатор відфільтровували та фільтрат випарювали. Залишок знову розчиняли в CH₂Cl₂ та фільтрували через шар силікагелю (елюент: CH₂Cl₂/Meo 100/0, потім 94/6). Фракції, що містять бажаний продукт, збирали та розчинник випарювали з одержанням 3,7406г (93%, тверда речовина жовтого кольору; т.пл.: 161,5-162,3°C) проміжної сполуки 5.

b) Одержання проміжної сполуки 6



До розчину проміжної сполуки 5, що перемішується, (0,00025моль) у безводному CH_3CN (5мл) додавали DIPEA (6екв.). Потім додавали метансульфонілхлорид (1,2екв.). Через 5-15 хвилин додавали 1,1-диметилетиловий ефір N-метил- β -аланіну, сіль соляної кислоти (1:1) (3екв.), та отриманий розчин перемішували

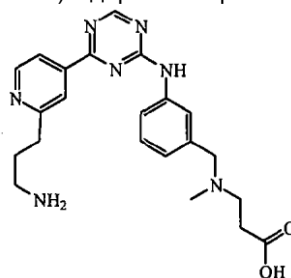
протягом ночі при 65°C. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали CH₂Cl₂ (5мл) з наступним додаванням MP-NCO (4екв.). Після струшування протягом ночі смолу відфільтровували та промивали CH₂Cl₂ (5мл), MeOH (5мл) та знову CH₂Cl₂ (5мл). Потім суміш концентрували з одержанням неочищеної проміжної сполуки 6 (використовували на наступній стадії реакції без додаткового очищення).

Проміжну сполуку 6а одержували аналогічним чином із проміжної сполуки 80 з використанням 1,1-диметилетилового ефіру 1-піперазинкарбонової кислоти, дигідрохлориду.

Проміжну сполуку 6b одержували аналогічним чином із проміжної сполуки 112 з використанням 1,1-диметилетилового ефіру N-метилгліцину, гідрохлориду.

Проміжну сполуку 6с одержували аналогічним чином із проміжної сполуки 114 з використанням 1,1-диметилетилового ефіру N-метил-β-аланіну, солі соляної кислоти.

с) Одержання проміжної сполуки 7



Проміжну сполуку 6 розчиняли в TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2) (5мл) та струшували протягом 5 годин при кімнатній температурі. Потім розчинник випаровували з одержанням проміжної сполуки 7 (сіль TFA, використовували на наступній стадії реакцій без додаткового очищення).

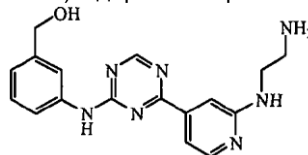
Проміжну сполуку 7a одержували аналогічним чином із проміжної сполуки 6a.

Проміжну сполуку 7b одержували аналогічним чином із проміжної сполуки 6b.

Проміжну сполуку 7с одержували аналогічним чином із проміжної сполуки 6с.

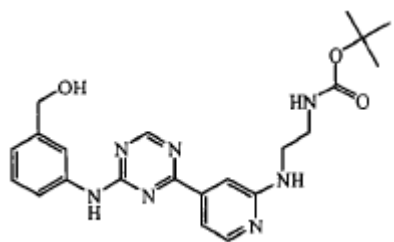
Приклад А3

а) Одержання проміжної сполуки 8

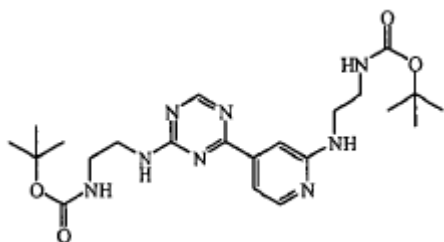


Проміжну сполуку 1 (0,0075моль) розчиняли в 1,2-етандіаміні (100мл). Розчин перемішували при температурі кипіння зі зворотним холодильником (117-118°C) протягом ночі. Розчинник випарювали. До залишку додавали ксилол, потім знову двічі разом випарювали з одержанням проміжної сполуки 8, що використовували як таку на наступній стадії реакцій.

б) Одержання проміжних сполук 9 та 10



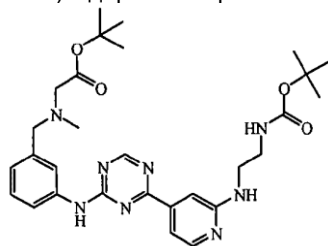
Проміжна сполука 9



Проміжна сполука 10

Неочищену проміжну сполуку 8 (0,0075моль) розчиняли в CH_2Cl_2 (100мл). Додавали біс(1,1-диметилетиловий)ефір дивугільної кислоти (0,01125моль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Додавали MeOH (100мл) для досягнення повного розчинення. Реакційну суміш перемішували протягом однієї години при кімнатній температурі. Додавали додаткову кількість біс(1,1-диметилетилового)ефіру дивугільної кислоти (0,01125моль) та реакційну суміш перемішували протягом вихідних при кімнатній температурі. Додавали 7н розчин NH_3/MeOH (100мл). Розчинник випарювали. Залишок очищали над шаром силікагелю на скляному фільтрі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 100/0 \rightarrow 0/100). Бажані фракції збирали та розчинник випарювали. Залишок очищали далі за допомогою обернено-фазової вискоєфективної рідинної хроматографії (буфер-ацетат амонію) з одержанням 0,62г проміжної сполуки 9 (19%, т.пл. $>315^\circ\text{C}$ (розк.)) та 0,49г проміжної сполуки 10 (14%, т.пл.: $184,6-184,8^\circ\text{C}$).

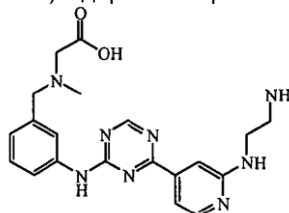
с) Одержання проміжної сполуки 11



До розчину проміжної сполуки 9, що перемішується, (0,000125моль) у ДМФА (5мл) додавали DIPEA (6екв.). Потім додавали метансульфонілхлорид (1,2екв.). Через 5-15 хвилин додавали 1,1-диметилетиловий ефір N-метилглїцину-гїдрохлорид (3екв.) та отриманий розчин перемішували протягом ночі при 65°C . Потім суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали MP-NCO (6екв.). Після струшування протягом ночі смолу відфільтровували та промивали ДМФА (4?5мл). Потім суміш концентрували з одержанням

неочищеної проміжної сполуки 11 (використовували на наступній стадії реакції без додаткового очищення).

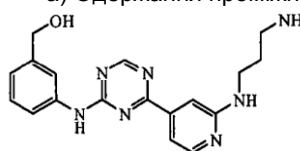
d) Одержання проміжної сполуки 12



Проміжну сполуку 11 (неочищена сполука) розчиняли в $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TIS}$ (49/49/2) (5мл) та струшували протягом 1 години при 40°C . Потім розчинник випарювали з одержанням неочищеної проміжної сполуки 12 (сіль TFA, використовували на наступній стадії реакції без додаткового очищення).

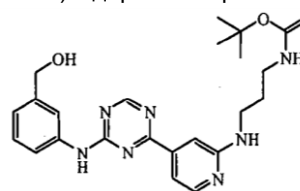
Приклад A4

a) Одержання проміжної сполуки 13



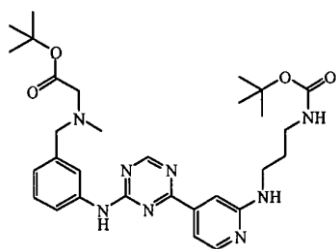
Проміжну сполуку 1 (0,00768моль) розчиняли в 1,2-пропандіаміні (100мл). Розчин перемішували протягом 2 годин при 160°C , потім охолоджували до кімнатної температури. Розчинник випарювали. До залишку додавали ксилол, потім знову разом випарювали з одержанням проміжної сполуки 13, що використовували як таку на наступній стадії реакції.

b) Одержання проміжної сполуки 14



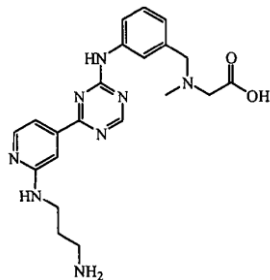
Біс(1,1-диметилетиловий) ефір дивугільної кислоти (0,023моль) додавали до проміжної сполуки 13 (0,00768моль), розчиненої в $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100мл/100мл). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Додавали додаткову кількість біс(1,1-диметилетилового) ефіру дивугільної кислоти (0,023моль) та реакційну суміш перемішували протягом однієї години при кімнатній температурі. Осад видаляли фільтруванням. Фільтрат очищали над шаром силікагелю на скляному фільтрі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 100/0 \rightarrow 0/100). Бажані фракції збирали та розчинник випарювали. Залишок піддавали подальшому очищенню за допомогою обернено-фазової вискоєфективної рідинної хроматографії (буфер - ацетат амонію). Продукт осаджувався з водного компонента елюента. Осад відфільтровували, промивали дистильованою водою та сушили з одержанням 0,58г проміжної сполуки 14 (17%; т.пл. $183,5-184,5^\circ\text{C}$).

с) Одержання проміжної сполуки 15



До розчину проміжної сполуки 14, що перемішується, (0,000125моль) у ДМФА (5мл) додавали DIPEA (6екв.). Потім додавали метансульфонілхлорид (1,2екв.). Через 5-15 хвилин, додавали 1,1-диметилетиловий ефір N-метилгліцину.гідрохлорид (3екв.) та отриманий розчин перемішували протягом ночі при 65°C. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали MP-NCO (6екв.). Після струшування протягом ночі смолу відфільтровували та промивали за допомогою ДМФА (4х5мл). Потім суміш концентрували з одержанням неочищеної проміжної сполуки 15 (використовували на наступній стадії реакцій без додаткового очищення).

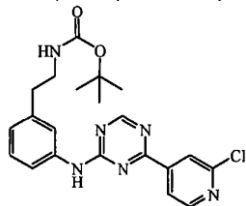
d) Одержання проміжної сполуки 16



Проміжну сполуку 15 (неочищена сполука) розчиняли в TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2) (5мл) та струшували протягом 1 години при 40°C. Потім розчинник випарювали з одержанням неочищеної проміжної сполуки 16 (сіль TFA, використовували на наступній стадії реакцій без додаткового очищення).

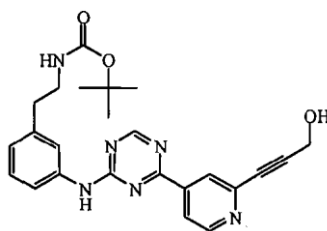
Приклад A5

a) Одержання проміжної сполуки 17



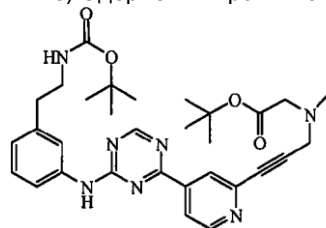
Розчин 2-хлор-4-(2-хлор-4-піридиніл)-1,3,5-триазину (0,01моль) та 1,1-диметилетилового ефіру [2-(3-амінофеніл)етил]карбамінової кислоти (0,01моль) у трихлорметані (30мл) перемішували при кімнатній температурі. Додавали DIPEA (0,02моль) та отриману реакційну суміш перемішували протягом ночі при 60°C. Додавали DIPEA (90мл) та реакційну суміш перемішували протягом 2,5 годин при кімнатній температурі. Осад відфільтровували, промивали гексаном, потім сушили (вакуум, 65°C) з одержанням 4,46г (100%; т.пл.: 144,1-147,0°C) проміжної сполуки 17.

b) Одержання проміжної сполуки 18



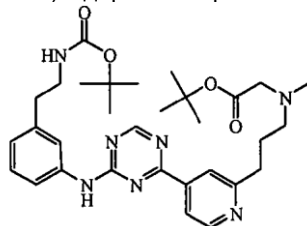
Суміш проміжної сполуки 17 (0,0095моль), N-етилетанаміну (15мл), дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію (0,00048моль), йодиду міді(I) (0,00048моль) та трифенілфосфіну (0,00190моль) у ДМФА (100мл) перемішували при кімнатній температурі. Через суміш протягом 10 хвилин барботували газоподібний N₂. Додавали 2-пропін-1-ол (0,01425моль) та реакційну суміш перемішували при 60°C (в атмосфері азоту) протягом 20 годин в атмосфері азоту. Після охолодження додавали воду (10мл). Розчинник випарювали та залишок знову розчиняли в CH₂Cl₂. Розчин очищали на силікагелі (елюент: спочатку CH₂Cl₂, потім EtOAc). Фракції, що містять бажаний продукт, збирали та розчинник випарювали. Залишок розчиняли в CH₃CN та витримували при 0°C протягом ночі, у результаті відбувалося утворення осаду у вигляді кристалів коричневого кольору. Осад відфільтровували та сушили з одержанням 2,64г (62%; т.пл.: 155,5-158,0°C) проміжної сполуки 18.

c) Одержання проміжної сполуки 19



Проміжну сполуку 18 (0,00025моль) розчиняли в ДМФА (10мл). Додавали DIPEA (0,0015моль). Додавали метансульфонілхлорид (0,000375моль) при перемішуванні. Додавали 1,1-диметилетиловий ефір N-метилгліцину.гідрохлорид (0,00075моль) та реакційну суміш перемішували протягом 4,5 годин при 65°C. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали MP-NCO (6екв.). Після струшування протягом ночі смолу відфільтровували та промивали за допомогою ДМФА (4х5мл). Після випарювання розчинника одержували неочищену проміжну сполуку 19 (РХМС: 93% Р) (використовували на наступній стадії реакцій без додаткового очищення).

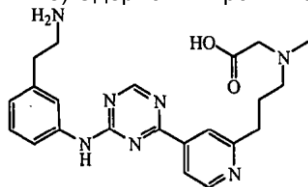
d) Одержання проміжної сполуки 20



Суміш проміжної сполуки 19 (0,00025моль) у ДМФА (q.s.) гідрували протягом 4 годин при

кімнатній температурі (атмосферний тиск) з використанням нікелю Ренея (q.s.) як каталізатору. Після поглинання H_2 (2екв.) каталізатор відфільтровували та фільтрат випарювали з одержанням неочищеної проміжної сполуки 20 (використовували на наступній стадії реакцій без додаткового очищення).

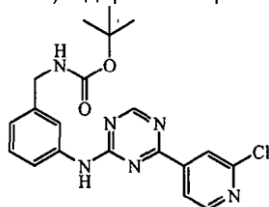
е) Одержання проміжної сполуки 21



Розчин проміжної сполуки 20 (0,00025моль) у TFA/ CH_2Cl_2 /TIS (49/49/2) (10мл) перемішували протягом 45 хвилин при 45°C. Розчинник випарювали та залишок знову розчиняли в ДМФА з одержанням неочищеної проміжної сполуки 21 (сіль TFA, використовували на наступній стадії реакцій без додаткового очищення).

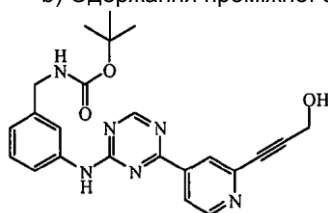
Приклад А6

а) Одержання проміжної сполуки 22



Розчин 2-хлор-4-(2-хлор-4-піридиніл)-1,3,5-триазину (0,01моль), 1,1-диметилетилового ефіру [(3-амінофеніл)метил] карбамінової кислоти (0,01моль) та DIPEA (0,02моль) у трихлорметані (40мл) перемішували при 60°C. Додавали додаткову кількість DIPEA (120мл) та отриману реакційну суміш перемішували протягом 75 хвилин при кімнатній температурі. Осад відфільтровували, промивали DIPEA, потім гексаном, потім сушили (вакуум, 65°C) з одержанням 4,05г (98%; жовті кристали; т.пл.: 144,0-145,6°C) проміжної сполуки 22.

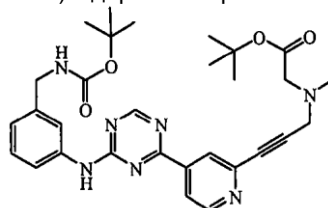
б) Одержання проміжної сполуки 23



Суміш проміжної сполуки 22 (0,0095моль), 2-пропін-1-олу (0,01425моль), N-етилетанаміну (1,468мл), дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію (0,00048моль), йодиду міді(I) (0,00048моль) та трифенілфосфіну (0,00190моль) у ДМФА (100мл) перемішували при кімнатній температурі. Через суміш протягом 15 хвилин барботували газоподібний N_2 . Реакційну суміш перемішували при 60°C (в атмосфері азоту) протягом 24 годин. Додавали додаткову кількість 2-пропін-1-олу (0,01425моль) та дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію (0,00048моль). Додавали додаткову кількість N-

етилетанаміну (15мл) та реакційну суміш перемішували протягом ночі при 60°C. Після охолодження додавали воду (15мл) та розчинник випарювали. Залишок очищали на силікагелі (елюент: CH_2Cl_2 /MeOH градієнт від 100/0 до 95/5), потім піддавали подальшому очищенню над шаром силікагелю (елюент: CH_2Cl_2 /(7н NH_3 /MeOH) 98/2). Фракції, що містять бажаний продукт, збирали та розчинник випарювали. Залишок кристалізували з MeOH, відфільтровували та сушили з одержанням 2,22г (54%; т.пл.: 129,1-130,5°C) проміжної сполуки 23.

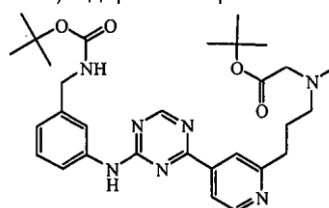
с) Одержання проміжної сполуки 24



Проміжну сполуку 23 (0,00025моль) розчиняли в ДМФА (10мл). Додавали метансульфонілхлорид (0,000375моль). Суміш перемішували протягом 15 хвилин при кімнатній температурі. Додавали 1,1-диметилетиловий ефір N-метилгліцину.гідрохлорид (0,000750моль) при перемішуванні. Додавали DIPEA (0,0015моль) та реакційну суміш перемішували протягом 22 годин при 65°C. Одержували бажаний продукт. Додавали 1-етеніл-4-(ізоціанатометил)бензол, полімер з етенілбензолом (0,001моль), та суміш струшували протягом 24 годин при кімнатній температурі. Смолу відфільтровували, промивали за допомогою ДМФА (20мл) та фільтрат, що містить неочищену проміжну сполуку 24, використовували як такий на наступній стадії реакції.

Проміжну сполуку 24а одержували аналогічним чином із проміжної сполуки 82 з використанням 1,1-диметилетилового ефіру N-метилгліцину.гідрохлориду.

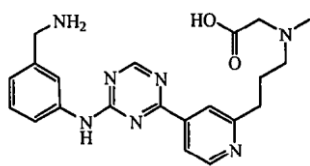
д) Одержання проміжної сполуки 25



Суміш проміжної сполуки 24 (0,00025моль) у ДМФА (40мл) гідрували протягом ночі з використанням Pd/C (10%) (0,1г) як каталізатору. Після поглинання H_2 (2екв.) каталізатор відфільтровували та фільтрат випарювали з одержанням неочищеної проміжної сполуки 25 (використовували на наступній стадії реакцій без додаткового очищення).

Проміжну сполуку 25а одержували аналогічним чином із проміжної сполуки 24а

е) Одержання проміжної сполуки 26

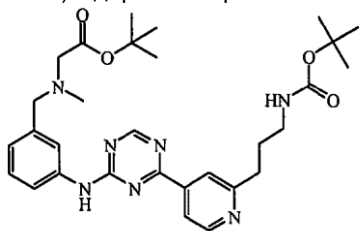


Розчин проміжної сполуки 25 (0,00025моль) у TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2) (10мл) перемішували протягом 60 хвилин при кімнатній температурі, потім протягом 1 години при 50°C. Розчинник випарювали з одержанням проміжної сполуки 26 (сіль TFA, використовували на наступній стадії реакцій без додаткового очищення).

Проміжну сполуку 26а одержували аналогічним чином із проміжної сполуки 25а

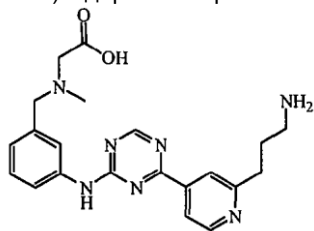
Приклад A7

а) Одержання проміжної сполуки 27



Проміжну сполуку 5 (0,00229моль) розчиняли в ДМФА (20мл). Додавали DIPEA (0,01374моль), потім метансульфонілхлорид (0,00275моль). Суміш перемішували протягом 5 хвилин при кімнатній температурі. Додавали 1,1-диметилетиловий ефір N-метилгліцину гідрохлорид (0,00458моль) та реакційну суміш перемішували протягом ночі при 65°C. Суміш охолоджували до кімнатної температури. Додавали MP-NCO (0,00458моль) та суміш струшували протягом вихідних при кімнатній температурі. Смола відфільтровували, промивали за допомогою ДМФА (4x5мл) та розчинник фільтрату випарювали з одержанням проміжної сполуки 27.

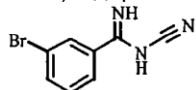
б) Одержання проміжної сполуки 28



Розчин проміжної сполуки 27 (0,00229моль) у TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2) (20мл) струшували протягом 60 хвилин при 40°C. Додавали додаткову кількість TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2) (10мл) та реакційну суміш струшували ще протягом години при 40°C. Розчинник випарювали з одержанням неочищеної проміжної сполуки 28 у вигляді солі TFA (використовували як таку на наступній стадії реакцій).

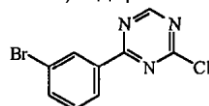
Приклад A9

а) Одержання проміжної сполуки 31



Метоксид натрію (0,30г, 0,0055моль) додавали до розчину 1-бром-3-ціанобензолу (10,00г, 0,055моль) у метанолі (55мл) та отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Потім додавали ціанамід (3,46г, 0,082моль) та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім додавали дихлорметан (200мл) та отриманий розчин промивали насиченим сольовим розчином (3x200мл). Сушіння над MgSO₄, фільтрування та випарювання розчинника надавали 10,62г проміжної сполуки 31 (тверда речовина білого кольору, вихід: 86%).

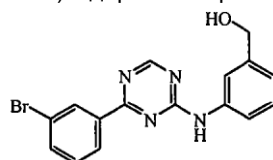
б) Одержання проміжної сполуки 32



До розчину проміжної сполуки 31 (2,63г, 0,012моль) у CH₃CN (25мл) повільно додавали 2,25г (0,018моль) N-(хлорметил)-N-метилметанамініхлориду. Після 5 хвилин перемішування при кімнатній температурі суміш ставала гомогенною, а через 30 хвилин з'являвся осад. Реакційну суміш перемішували ще протягом однієї години та потім гасили додаванням насиченого водного розчину бікарбонату натрію. Водну фазу екстрагували дихлорметаном (3x50мл) та об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄. Фільтрування та випарювання розчинника надавали 2,98г проміжної сполуки 32 (тверда речовина жовтого кольору, вихід: 94%), що використовували як таку для наступної стадії реакцій.

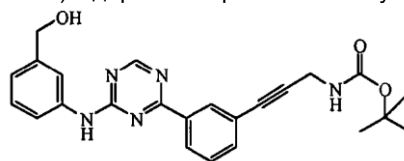
Приклад A10

а) Одержання проміжної сполуки 33



3-Амінобензиловий спирт (0,27г, 0,0022моль) додавали до розчину проміжної сполуки 32 (0,49г, 0,0018моль) у 1,4-діоксані (9мл). Потім додавали DIPEA (0,24г, 0,0018моль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Потім додавали 20мл CH₂Cl₂ та 20мл води та водну фазу екстрагували за допомогою CH₂Cl₂ (2x20мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄. Фільтрування та випарювання розчинника надавали 0,53г проміжної сполуки 33 (тверда речовина білого кольору, вихід: 82%), що використовували як таку на наступній стадії реакцій.

б) Одержання проміжної сполуки 34

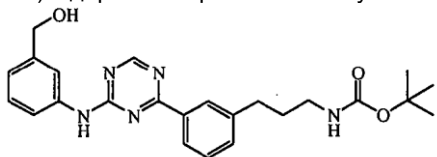


Проміжну сполуку 33 (2,32г, 0,0065моль), 1,1-диметилетиловий ефір 2-пропілкарбамінової кислоти [92136-39-5] (2,52г, 0,016моль),

дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію (0,456г, 0,0006моль), йодид міді(І) (0,124г, 0,0006моль) та трифенілфосфін (0,681г, 0,0026моль) розчиняли в ДМФА (80мл). Через суміш протягом 10 хвилин барботували газоподібний N_2 , після чого додавали N-етилетанамін (10,2мл, 0,097моль). Реакційну суміш потім перемішували при 60°C протягом 18 годин в атмосфері азоту. Після охолодження до кімнатної температури додавали CH_2Cl_2 (50мл) та органічний шар промивали 3x20мл насиченого сольового розчину та потім сушили над $MgSO_4$. Розчинник випарювали та залишок очищали за допомогою колоночної флеш-хроматографії з використанням $CH_2Cl_2/MeOH$ (9:1) як елюента. Випарювання об'єднаних фракцій, що містять продукт, надавало 2,24г проміжної сполуки 34 (жовта тверда речовина, 80%).

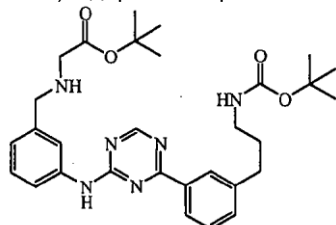
Приклад A11

а) Одержання проміжної сполуки 35



Суміш проміжної сполуки 34 (5,44г, 0,013моль) та Et_3N (2,5мл, 0,018моль) у $MeOH$ (190мл) гідрували (1атм. H_2) протягом 15 годин з використанням 10% Pd/C (0,544г) як каталізатору. Після поглинання H_2 (2екв.) реакційну суміш фільтрували через целіт та фільтрат концентрували. Проміжну сполуку 35 одержували фільтруванням після розтирання в порошок з діізопропіловим ефіром (блідо-жовта тверда речовина, 5,00г, вихід: 91%).

б) Одержання проміжної сполуки 36

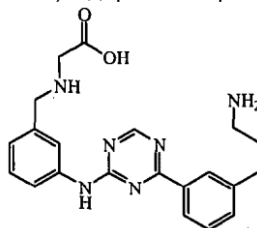


До розчину проміжної сполуки 35 (1,85г, 0,00425моль) та $DIPEA$ (4,33мл, 0,0255моль) у ДМФА (80мл) додавали 0,493мл (0,00638моль) мезилхлориду. Отриману суміш перемішували протягом 30 хвилин. Потім 5мл (0,00025моль) цього розчину додавали до ефіру амінокислоти, у даному випадку до 1,1-диметилетилового ефіру гліцину.гідрохлориду (0,00125моль), та отриману суміш перемішували протягом ночі при 65°C. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали 4-формілфеноксіполістирольну смолу (1,00г, 0,0021моль). Після струшування протягом вихідних смолу відфільтровували та промивали за допомогою $MeOH$ та $MeOH/CH_2Cl_2$ по черзі (порції по 5мл). Випарювання розчинника надавало проміжну сполуку 36, що використовували як таку на наступній стадії реакції.

Проміжну сполуку 36а одержували аналогічним чином із проміжної сполуки 85 з

використанням трет-бутилового ефіру 2-аміно-3-трет-бутоксі-пропіонової кислоти гідрохлориду.

с) Одержання проміжної сполуки 37

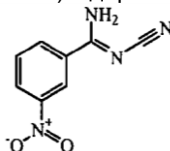


Проміжну сполуку 36 (неочищена сполука) розчиняли в $TFA/CH_2Cl_2/TIS$ (49/49/2) (5мл) та струшували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім розчинник випарювали з одержанням проміжної сполуки 37 (сіль TFA), що використовували як таку на наступній стадії реакції.

Проміжну сполуку 37а одержували аналогічним чином із проміжної сполуки 36а.

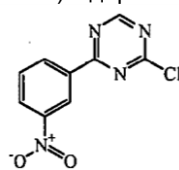
Приклад A12

б) Одержання проміжної сполуки 38



Метоксид натрію (0,35г, 0,0064моль) додавали до розчину 1-ціано-3-нітробензолу (9,48г, 0,064моль) у метанолі (64мл) та отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Потім додавали ціанамід (4,00г, 0,096моль) та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім додавали діетилловий ефір (200мл). Осад, що утворився, відфільтровували, промивали простим ефіром та сушили з одержанням 11,53г проміжної сполуки 38 (біла тверда речовина, вихід: 95%).

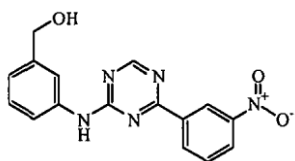
б) Одержання проміжної сполуки 39



До розчину проміжної сполуки 38 (11,53г, 0,061моль) у CH_3CN (120мл) повільно додавали 11,60г (0,091моль) N-(хлорметил)-N-метилметанамініхлориду. Після 5 хвилин перемішування при кімнатній температурі суміш ставала гомогенною та через 30 хвилин з'являвся осад. Реакційну суміш перемішували протягом ще однієї години та потім гасили додаванням насиченого водного розчину бікарбонату натрію. Водну фазу екстрагували дихлорметаном (3x50мл) та об'єднані органічні шари сушили над $MgSO_4$. Фільтрування та випарювання розчинника надавали 12,60г проміжної сполуки 39 (тверда речовина блідо-жовтого кольору, вихід: 88%).

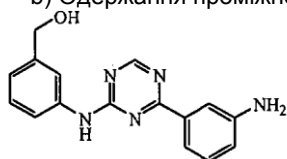
Приклад A13

а) Одержання проміжної сполуки 40



3-амінобензиловий спирт (1,19г, 0,0096моль) додавали до розчину проміжної сполуки 39 (1,90г, 0,0080моль) у 1,4-діоксані (40мл). Потім додавали DIPEA (1,05г, 0,0081моль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Потім суміш виливали в крижану воду та осад, що утворився в результаті, промивали водою (50мл) та потім охолодженням діетиловим ефіром (50мл). Сушіння у вакуумі давали 2,36г проміжної сполуки 40 (тверда речовина блідо-жовтого кольору, вихід: 89%).

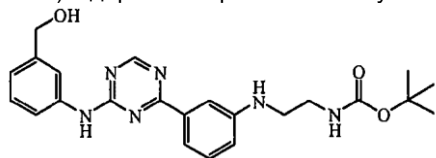
b) Одержання проміжної сполуки 41



До суспензії проміжної сполуки 40 (4,52г, 0,014моль) у MeOH (85мл) додавали Et₃N (1,9мл, 0,014моль). Отриману суміш гідрували (1атм. H₂) протягом 48 годин з використанням 10% Pd/C (0,45г) як каталізатору. Після поглинання H₂ (3екв.) додавали 100мл 1,4-діоксану/MeOH (4:1) та отриманий розчин фільтрували через шар целіт. Випарювання розчинника надавало проміжну сполуку 41 у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору (3,07г, вихід: 75%).

Приклад А14

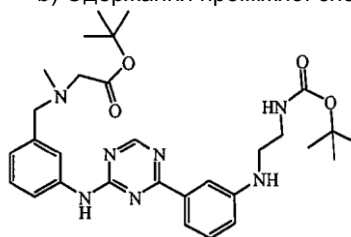
а) Одержання проміжної сполуки 42



Суміш проміжної сполуки 41 (5,00г, 0,017моль), трет-бутилового ефіру (2-оксоетил)карбамінової кислоти (3,26г, 0,020моль) та ізопропоксиду титану(іv) (7,26г, 0,026моль) у 1,2-дихлоретані (250мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3,5 годин. Потім додавали оцтову кислоту (3,07г, 0,051моль) з наступним додаванням 7,95г (0,0375моль) триацетоксиборогідриду натрію та отриману суміш перемішували протягом 15 годин при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш гасили насиченим водним розчином карбонату калію. Органічний шар відокремлювали та водну фазу екстрагували за допомогою CHCl_3 (3х50мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (250мл) та сушили над MgSO_4 . Після видалення розчинника здійснювали очищення за допомогою колоночної флеш-хроматографії (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$, градієнт 99:0:1→98:1:1). Випарювання об'єднаних фракцій, що містять продукт, надавало неочищену проміжну сполуку 42, що розтирали в порошок з діізопропіловим ефіром. Фільтрування та сушіння

отриманої твердої речовини надавали 3,00г проміжної сполуки 42 (тверда речовина блідо-жовтого кольору, вихід: 40%).

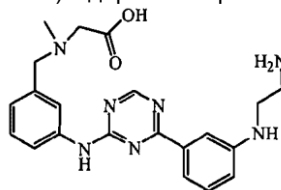
b) Одержання проміжної сполуки 43



До розчину проміжної сполуки 42 (0,982г, 0,00225моль) та DIPEA (2,30мл, 0,0135моль) у ДМФА (42мл) додавали 0,209мл (0,00270моль) мезилхлориду. Отриману суміш перемішували протягом 30 хвилин. Потім 5мл (0,00025моль) цього розчину додавали до ефіру амінокислоти, у даному випадку 1,1-диметилетилового ефіру N-метилгліцину.гідрохлориду (0,00075моль), та отриману суміш перемішували протягом ночі при 65°C. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали MP-NCO (6екв.). Після струшування протягом ночі смолу відфільтровували та промивали за допомогою ДМФА (2х5мл). Випарювання розчинника надавало проміжну сполуку 43, що використовували як таку на наступній стадії реакції.

Проміжну сполуку 43а одержували аналогічним чином із проміжної сполуки 45 з використанням трет-бутилового ефіру 2-аміно-3-фенілпропіонової кислоти.гідрохлориду.

с) Одержання проміжної сполуки 44

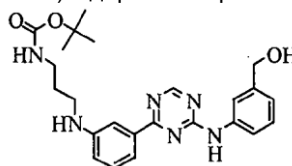


Проміжну сполуку 43 (неочищена сполука) розчиняли в TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2) (5мл) та струшували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім розчинник випарювали з одержанням проміжної сполуки 44 у вигляді солі TFA, що використовували як таку на наступній стадії реакцій.

Проміжну сполуку 44a одержували аналогічним чином із проміжної сполуки 43a

Приклад A15

а) Одержання проміжної сполуки 45

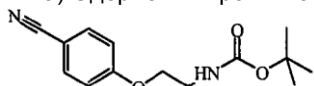


Суміш проміжної сполуки 41 (1,60г, 0,0055моль), трет-бутилового ефіру (3-оксопропіл)карбамінової кислоти (2,38г, 0,014моль) та ізопропоксиду титану(іv) (3,21г, 0,011моль) у 1,2-дихлоретані (82мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3,5 годин.

Потім додавали оцтову кислоту (1,15г, 0,019моль) з наступним додаванням 3,14г (0,015моль) триацетоксиборогідриду натрію та отриману суміш перемішували протягом 15 годин при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш гасили за допомогою насиченого водного розчину карбонату калію. Отриману в результаті емульсію з осадженими частками фільтрували. Органічний шар фільтрату відокремлювали та осад на фільтрі екстрагували за допомогою $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CHCl}_3$ (3х50мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (250мл) та сушили над MgSO_4 . Після видалення розчинника здійснювали очищення з використанням колоночної флеш-хроматографії (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NEt}_3$, градієнт 99:0:1→98,8:0,2:1). Випарювання об'єднаних фракцій, що містять продукт, надавало неочищену проміжну сполуку 45, що розтирали в порошок з діізопропіловим ефіром. Фільтрування та сушіння отриманої твердої речовини надавали 0,67г проміжної сполуки 45 (тверда речовина жовтого кольору, вихід: 27%).

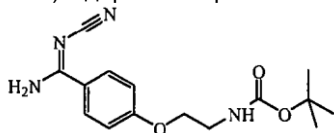
Приклад А16

а) Одержання проміжної сполуки 46



Cs_2CO_3 (0,250моль) додавали до розчину 4-гідроксибензонітрилу (0,125моль) у ДМФА (380мл) при перемішуванні при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Додавали (2-брометил)-1,1-диметилетиловий ефір карбамінової кислоти (0,187моль) та реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Осад відфільтровували, промивали за допомогою EtOAc, а потім додавали суміш EtOAc та насиченого сольового розчину. Шари розділяли. Органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином, потім сушили (MgSO_4), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок очищали колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/EtOAc 10/1 до 6/1). Фракції, що містять продукт, збирали та розчинник випарювали з одержанням 23,44г (вихід 73%; тверда речовина білого кольору) проміжної сполуки 46.

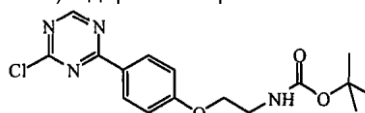
б) Одержання проміжної сполуки 47



NaOCH_3 (0,0553моль) додавали до розчину проміжної сполуки 46 (0,0276моль) у MeOH (83мл). Суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Додавали одною порцією ціанамід (0,0553моль). Реакційну суміш перемішували протягом 48 годин при кімнатній температурі. Протягом 7 днів щодня додавали додаткову кількість NaOCH_3 (1екв.), а також додавали додаткову кількість ціанаміду (6екв.). Осад, що утворився в результаті, відфільтровували, потім промивали метанолом та

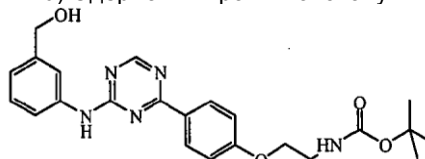
діетиловим ефіром. Розчинник випарювали. Залишок очищали колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/EtOAc 30/10 через 20/10 до 10/10). Фракції, що містять продукт, збирали та розчинник випарювали. Залишок сушили у вакуумі при кімнатній температурі з одержанням 2,8г (вихід 33%; тверда речовина білого кольору) проміжної сполуки 47.

с) Одержання проміжної сполуки 48



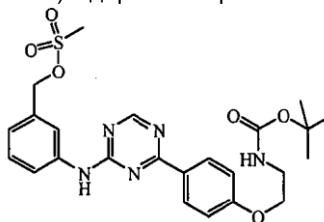
Проміжну сполуку 47 (0,0092моль) розчиняли в CH_3CN (20мл). Додавали N-(хлорметил)-N-метилметанамінійхлорид (0,0138моль) та реакційну суміш перемішували протягом 1,5 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили додаванням води. Додавали CH_2Cl_2 . Шари розділяли та водну фазу екстрагували CH_2Cl_2 . Органічні шари поєднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок сушили у вакуумі при кімнатній температурі з одержанням 1,5г (жовта тверда речовина, використовували на наступній стадії реакції, без додаткового очищення) проміжної сполуки 48.

д) Одержання проміжної сполуки 49



Проміжну сполуку 48 (0,0043моль) розчиняли в 1,4-діоксані (20мл). Додавали 3-амінобензолметанол (0,0051моль). Додавали DIPEA (0,0086моль) та реакційну суміш перемішували протягом 15 годин при кімнатній температурі. Додавали CH_2Cl_2 (20мл) та насичений сольовий розчин (20мл). Органічну фазу відокремлювали, потім промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/EtOAc від 3/1 до 1/1). Фракції, що містять продукт, збирали та розчинник випарювали. Залишок сушили у вакуумі при кімнатній температурі з одержанням 1,5г (38%) проміжної сполуки 49.

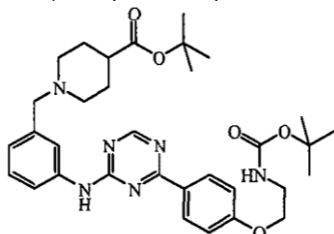
е) Одержання проміжної сполуки 50



DIPEA (2,7мл) додавали до розчину проміжної сполуки 49, що перемішується, (0,00265моль) у ДМФА (50мл). Додавали метансульфонілхлорид (0,349мл) та реакційну суміш перемішували протягом однієї години при кімнатній температурі.

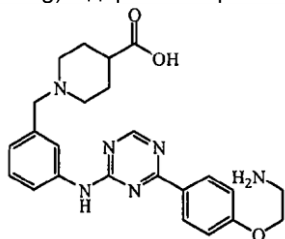
Додавали додаткову кількість метансульфонілхлориду (0,103мл) та реакційну суміш перемішували протягом однієї години при кімнатній температурі з одержанням неочищеного реакційного розчину, що містить проміжну сполуку 50, що використовували на наступній стадії реакцій без додаткового очищення.

f) Одержання проміжної сполуки 51



1,1-диметилетиловий ефір 4-піперидинкарбонової кислоти (0,0005моль) додавали до частини (5мл) неочищеного реакційного розчину проміжної сполуки 50 у ДМФА (50мл) та DIPEA (2,7мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 70°C. Додавали макропористий бензилізоціанатний акцептор (0,00075моль) та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Смола відфільтровували, промивали метанолом, потім MeOH/CH₂Cl₂ 1/10 та розчинник фільтрату випарювали з одержанням проміжної сполуки 51, що використовували як таку на наступній стадії.

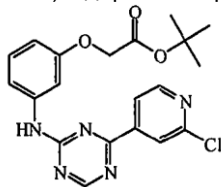
g) Одержання проміжної сполуки 52



Неочищену проміжну сполуку 51 (макс. 0,000250моль) поглинали в TFA/CH₂Cl₂/TIS 49/49/2 (5мл). Суміш струшували протягом 5 годин при кімнатній температурі. Розчинник випарювали з одержанням неочищеної проміжної сполуки 52 (сіль TFA, використовували на наступній стадії реакцій без додаткового очищення).

Приклад A17

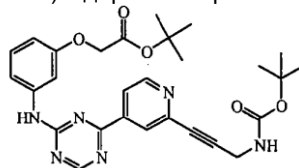
a) Одержання проміжної сполуки 53



Суміш 2-хлор-4-(2-хлор-4-піридиніл)-1,3,5-триазину (0,05моль), (3-амінофенокси)-1,1-диметилетилового ефіру оцтової кислоти (0,05моль), DIPEA (0,2моль) у CHCl₃ (500мл) перемішували протягом 4 годин при 60°C. Реакційну суміш промивали 2 рази H₂O (250мл; дистильована вода). Відділений органічний шар сушили (Na₂SO₄) та розчинник фільтрату випарювали. Залишок перекристалізовували з

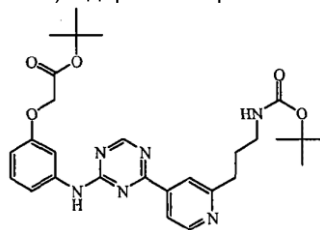
CH₃CN/H₂O з одержанням 15,30г (74%; т.пл.: 121,5°C-122,7°C; структура підтверджена ЯМР) проміжної сполуки 53.

b) Одержання проміжної сполуки 54



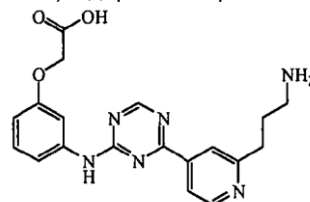
Проміжну сполуку 53 (0,005моль), 2-пропініл-1,1-диметилетиловий ефір карбамінової кислоти (0,006моль), діетиламін (0,075моль), дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію (0,00025моль), йодид міді(I) (0,00025моль) та трифенілфосфін (0,001моль) розчиняли в ДМФА (50мл) та у реакційну суміш протягом 5 хвилин барботували N₂. Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при 60°C (в атмосфері азоту). До реакційної суміші додавали H₂O (10мл) та розчинник випарювали. Залишок очищали колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/MeOH від 100/0 до 90/10). Фракції, що містять продукт, збирали та розчинник випарювали. Залишок перекристалізовували з DIPE з одержанням 1,8034г (68%; т.пл.: 161,2°C-162,5°C) проміжної сполуки 54.

c) Одержання проміжної сполуки 55



Суміш проміжної сполуки 54 (0,0028моль) у ТГФ (50мл) гідрували з використанням нікелю Ренея (каталітична кількість) як каталізатору. Через 20 годин та після поглинання H₂ (2екв.; 140мл), каталізатор відфільтровували. Розчинник фільтрату випарювали. Залишок перекристалізовували з DIPE з одержанням 1,3161г (88%; т.пл.: 146,5°C-148,4°C) проміжної сполуки 55.

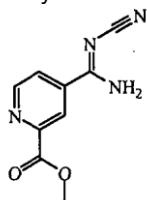
d) Одержання проміжної сполуки 56



Проміжну сполуку 55 (0,002моль) розчиняли в суміші TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2, 20мл) та перемішували протягом 2,5 годин при кімнатній температурі. Розчинник випарювали та разом випарювали 3 рази з CH₃CN з одержанням (РХМС: 94%; неочищену сполуку використовували як таку на наступній стадії реакцій) проміжної сполуки 56 у вигляді солі TFA (.C₂H₃F₃O₂).

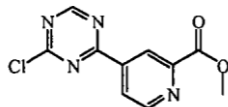
Приклад A18

а) Одержання проміжної сполуки та проміжної сполуки 57



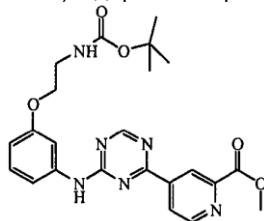
Розчин етилового ефіру 4-ціано-2-піридинкарбонової кислоти (0,090моль) у MeOH (100мл) перемішували. NaOCH₃ (0,00905моль) перемішували протягом однієї години при кімнатній температурі та суміш ставала гомогенною. Додавали H₂N-CN (0,135моль) та реакційну суміш перемішували протягом 5 годин при кімнатній температурі. Додавали додаткову кількість NaOCH₃ (0,5екв.) та H₂N-CN (0,75екв.) та реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш фільтрували. До фільтрату додавали ще NaOCH₃ (0,05екв.), отриману суміш перемішували протягом 3 годин та осад, що утворився в результаті, знову відфільтровували. Фільтрат очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/MeOH 30/1). Фракції, що містять продукт, збирали та розчинник випарювали з одержанням 9г проміжної сполуки 57 (49%).

б) Одержання проміжної сполуки 58



Проміжну сполуку 57 (0,044моль) суспендували в CH₂Cl₂ (150мл). Додавали N-(хлорметил)-N-метилметанамініхлорид (0,066моль) та реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш промивали насиченим водним розчином NaHCO₃, потім екстрагували CH₂Cl₂. Відділений органічний шар сушили (MgSO₄), фільтрували та розчинник випарювали з одержанням 10,42г (95%) проміжної сполуки 58.

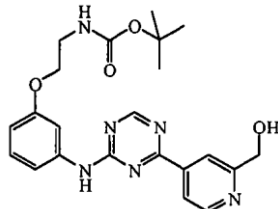
с) Одержання проміжної сполуки 59



Проміжну сполуку 58 (0,021моль) розчиняли в суміші 1,4-діоксану (90мл) та CH₂Cl₂ (10мл). Додавали [2-(3-амінофеноксі)етил]-1,1-диметилетиловий ефір карбамінової кислоти (0,024моль). Додавали DIPEA (0,042моль) та реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли в CH₂Cl₂. Органічний розчин промивали насиченим водним розчином NaHCO₃. Водну фазу екстрагували CH₂Cl₂. Відділений органічний шар сушили (MgSO₄), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок очищали

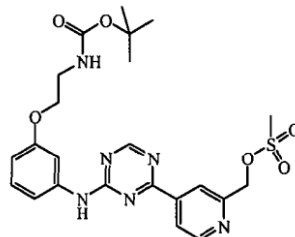
колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/EtOAc від 1/1 до 0/1). Фракції, що містять продукт, збирали та розчинник випарювали з одержанням 8,50г (87%) проміжної сполуки 59.

д) Одержання проміжної сполуки 60



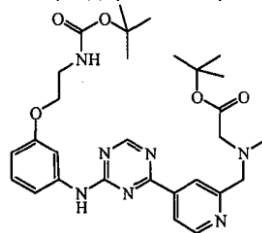
CaCl₂ (0,012моль) додавали до MeOH (180мл). Суміш перемішували та охолоджували при -10°C в атмосфері азоту. Додавали NaBH₄ (0,018моль) та перемішування продовжували протягом 20 хвилин. Розчин проміжної сполуки 59 (0,018моль) у MeOH (90мл) охолоджували до -10°C, потім додавали до CaCl₂/NaBH₄MeOH при -10°C. Отриману реакційну суміш перемішували, даючи температурі підвищитися до кімнатної температури. Додавали 2-пропанон. Розчинник випарювали. Залишок промивали в 1M NaOH, потім екстрагували двічі CH₂Cl₂. Відділений органічний шар сушили (MgSO₄), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: EtOAc/гексан 1/2, потім CH₂Cl₂/MeOH 30/1→20/1). Фракції, що містять продукт, збирали та розчинник випарювали з одержанням 5,205г (66%) проміжної сполуки 60.

е) Одержання проміжної сполуки 61



ДМФА (90мл) додавали до проміжної сполуки 60 (0,00450моль) у DIPEA (4,59мл). Додавали метансульфонілхлорид (0,52мл) та реакційну суміш перемішували протягом однієї години з одержанням неочищеного реакційного розчину, що містить проміжну сполуку 61, що використовували на наступній стадії реакцій без додаткового очищення.

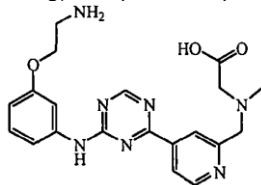
ф) Одержання проміжної сполуки 62



Неочищену проміжну сполуку 61 у 5мл ДМФА (0,00025моль) та DIPEA (4,59мл) додавали до 1,1-диметилетиловому ефіру N-метилгліцину гідрохлориду (0,0005моль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 65°C. Додавали надлишкову кількість

макропористого бензилізоціанатного акцептора та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Смола відфільтровували, промивали метанолом, потім метанолом/ CH_2Cl_2 1/4 та розчинник фільтрату випарювали з одержанням проміжної сполуки 62, що використовували як таку на наступній стадії.

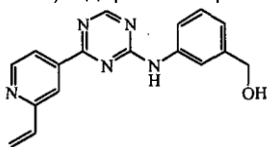
g) Одержання проміжної сполуки 63



Неочищену проміжну сполуку 62 (макс. 0,000250моль) поглинали в $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TIS}$ 49/49/2 (5мл). Суміш струшували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випарювали з одержанням неочищеної проміжної сполуки 63 (сіль TFA , використовували на наступній стадії реакції без додаткового очищення).

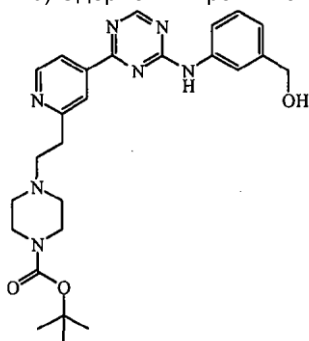
Приклад A19

а) Одержання проміжної сполуки 64



До суміші проміжної сполуки 1 (0,016моль) у надсухому ДМФА (240мл) спочатку додавали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,0008моль) та трифенілфосфін (0,0016моль), а потім трибутилєтєнілстанан (0,024моль). Реакційну суміш перемішували протягом 48 годин при 80°C . Розчинник випарювали, потім додавали CH_2Cl_2 та воду. Відділений органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували та розчинник випарювали. Продукт поглинали в CH_3CN та осад, що утворився в результаті, відфільтровували та сушили (вакуум) з одержанням 3,45г (71%) проміжної сполуки 64.

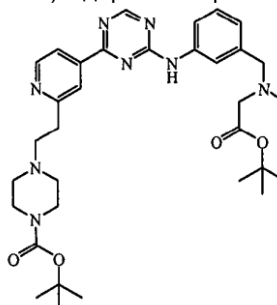
б) Одержання проміжної сполуки 65



Суміш проміжної сполуки 64 (0,00984моль) та 1,1-диметилетилового ефіру 1-піперазинкарбонової кислоти (0,074моль) нагрівали протягом 18 годин при 100°C (розплав). Потім продукт очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: градієнт $0 \rightarrow 10\%$ $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). Фракції, що містять продукт, збирали та розчинник випарювали. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 та промивали декілька разів H_2O (усього 3 л). Відділений

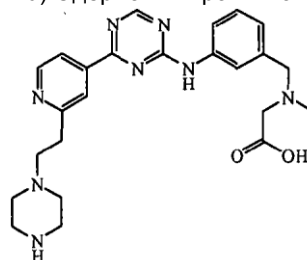
органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували та розчинник випарювали. Продукт потім очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: градієнт $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 10\%$ $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). Фракції, що містять продукт, збирали та розчинник випарювали. Продукт розчиняли в CH_2Cl_2 та додавали MP-NCO (0,010моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Залишок відфільтровували та розчинник випарювали з одержанням 1г (20%) проміжної сполуки 65.

с) Одержання проміжної сполуки 66



DIPEA (0,014моль) додавали до суміші проміжної сполуки 65 (0,0010моль) у ДМФА (50мл). Потім додавали метансульфонілхлорид (0,0031моль) невеликими порціями протягом 3 годин при кімнатній температурі. Додавали N -метил-1,1-диметилетіловий ефір гліцину (0,003моль) та реакційну суміш перемішували протягом 18 годин при 60°C . Суміш охолоджували до кімнатної температури та наприкінці додавали макропористий бензилізоціанатний акцептор (0,006моль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Акцептор відфільтровували та розчинник випарювали. Залишок розподіляли між CH_2Cl_2 та H_2O та додавали Na_2CO_3 . Відділений органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували та розчинник випарювали з одержанням 0,630г (100%) проміжної сполуки 66.

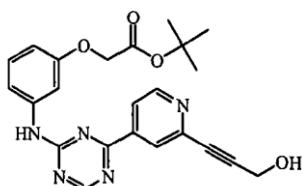
д) Одержання проміжної сполуки 67



Суміш проміжної сполуки 66 (0,00102моль) у 50% розчині TFA у CH_2Cl_2 (20мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випарювали та суміш знову випарювали 2x з CH_2Cl_2 з одержанням проміжної сполуки 67 у вигляді солі TFA ($\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$, продукт використовували далі без очищення).

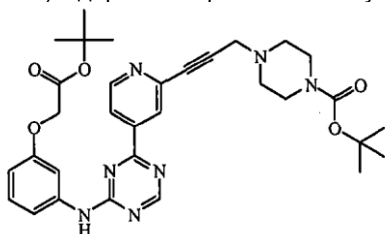
Приклад A20

а) Одержання проміжної сполуки 68



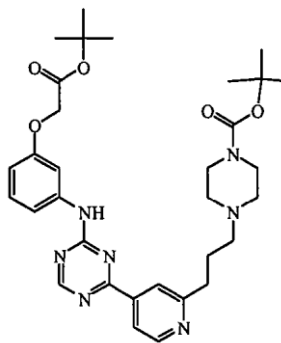
N_2 барботували протягом 5 хвилин у суміш проміжної сполуки 53 (0,010моль), 2-пропін-1-олу (0,015моль), дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію (0,0005моль), трифенілфосфіну (0,002моль), діетиламіну (0,015моль) та йодиду міді(I) (0,0005моль) у ДМФА (100мл). Реакційну суміш перемішували протягом 20 годин при 60°C (в атмосфері азоту). До реакційної суміші додавали додаткову кількість 2-пропін-1-олу (0,015моль) та перемішували протягом 24 годин при 60°C (в атмосфері азоту). До реакційної суміші додавали H_2O (200мл) та CH_2Cl_2 (200мл). Органічний шар відокремлювали та промивали 2 рази насиченим сольовим розчином. Відділений органічний шар сушили (Na_2SO_4), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок очищали колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: $CH_2Cl_2/MeOH$ від 100/0 до 90/10). Фракції, що містять продукт, збирали та розчинник випарювали. Залишок очищали колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: $CH_2Cl_2/MeOH$ від 100/0 до 90/10). Фракції, що містять продукт, збирали та розчинник випарювали. Залишок перемішували в CH_3CN (60°C) та додавали активоване вугілля, потім фільтрували через дикаліт. Розчинник фільтрату випарювали та залишок перекристалізовували з $DIPE/CH_3CN$. Осад відфільтровували з одержанням 1,033г (24%; т.пл.: 141,1°C-142,9°C) проміжної сполуки 68.

b) Одержання проміжної сполуки 69



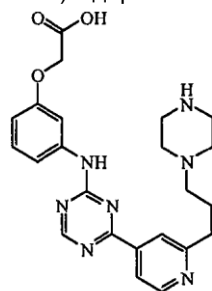
Спочатку $DIPEA$ (0,006моль), потім метансульфонілхлорид (0,0015моль) додавали до розчину проміжної сполуки 68 (0,001моль) у ДМФА (15мл). Реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин та потім додавали 1,1-диметилетиловий ефір 1-піперазинкарбонової кислоти (0,0015моль). Реакційну суміш перемішували протягом 22 годин при 65°C. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали PS-NCO смолу (0,001моль). Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, фільтрували та промивали 4 рази за допомогою ДМФА (5мл). Розчинник фільтрату випарювали з одержанням (неочищену сполуку використовували як таку на наступній стадії реакції) проміжної сполуки 69.

c) Одержання проміжної сполуки 70



Суміш неочищеної проміжної сполуки 69 (0,001моль) у ТГФ (50мл) гідрували з використанням нікелю Ренея (каталітична кількість) як каталізатору. Після поглинання H_2 (2екв.; 50мл) каталізатор відфільтровували. Розчинник фільтрату випарювали. Залишок очищали колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: $CH_2Cl_2/MeOH$ від 100/0 до 90/10). Фракції, що містять продукт, збирали та розчинник випарювали з одержанням 0,320г (53%) проміжної сполуки 70.

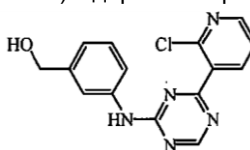
d) Одержання проміжної сполуки 71



Проміжну сполуку 70 (0,00053моль) розчиняли в суміші $TFA/CH_2Cl_2/TIS$ (49/49/2, 20мл) та перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Розчинник випарювали з одержанням (неочищену сполуку використовували як таку на наступній стадії реакції) проміжної сполуки 71 у вигляді солі TFA ($C_2HF_3O_2$).

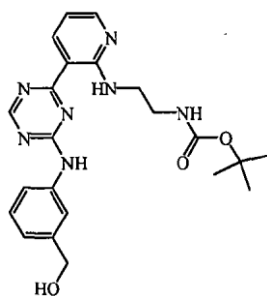
Приклад A21

a) Одержання проміжної сполуки 72



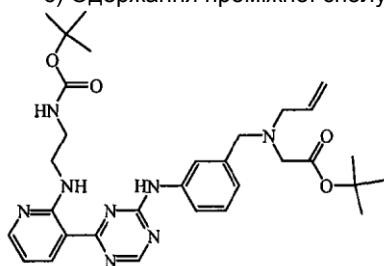
$DIPEA$ (10мл) додавали при кімнатній температурі до суміші 2-хлор-4-(2-хлор-3-піридиніл)-1,3,5-триазину (0,0142моль) та 3-амінобензолметанолу (0,0142моль) у $CHCl_3$ (100мл) та перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Осад відфільтровували та отриманий при фільтруванні залишок сушили з одержанням 2,54г (58%) проміжної сполуки 72.

b) Одержання проміжної сполуки 73



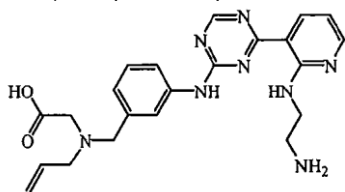
Суміш проміжної сполуки 72 (0,0159моль), (2-аміноетил)-1,1-диметилетилового ефіру карбамінової кислоти (0,047моль) та DIPEA (10мл) у CH_3CN (50мл) нагрівали в мікрохвильовій печі при 120°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Розчинник випарювали. Залишок розподіляли між H_2O (50мл) та EtOAc (150мл). Відділений органічний шар промивали за допомогою H_2O (20мл) та потім промивали насиченим сольовим розчином (20мл). Цей відділений органічний шар сушили (Na_2SO_4), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок розчиняли в CH_3CN при 45°C . Потім суміш охолоджували до кімнатної температури. Осад відфільтровували та сушили (вакуум) з одержанням 3,9г (56%) проміжної сполуки 73.

с) Одержання проміжної сполуки 74



Метансульфонілхлорид (0,00086моль) додавали по краплях при кімнатній температурі до суміші проміжної сполуки 73 (0,00057моль) та DIPEA (0,00342моль) у ДМФА (7мл). Потім додавали N-2-пропеніл-1,1-диметилетиловий ефір гліцину (0,0014моль) та реакційну суміш перемішували протягом ночі при 70°C . Додавали макропористий бензилізоціанатний акцептор (0,0025ммоль) та реакційну суміш струшували протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували та розчинник фільтрату випарювали (вакуум) з одержанням (неочищену сполуку використовували як таку на наступній стадії реакцій) проміжної сполуки 74.

д) Одержання проміжної сполуки 75

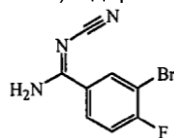


Неочищену проміжну сполуку 74 (0,00057моль) розчиняли при кімнатній температурі в $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}/\text{TIS}$ (49/49/2, 50мл). Реакційну суміш перемішували доти, поки не була

витрачена вся кількість проміжної сполуки 74. Розчинник випарювали (вакуум) з одержанням (неочищену сполуку використовували як таку на наступній стадії реакцій) проміжної сполуки 75 у вигляді солі TFA ($\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$).

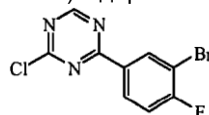
Приклад A22

а) Одержання проміжної сполуки 76



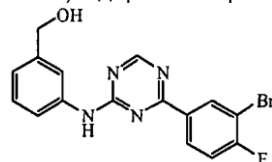
NaOCH_3 (0,1екв., 0,005моль) додавали до розчину 3-бром-4-фторбензонітрилу (0,050моль) у MeOH (50мл). Суміш перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі. Додавали ціанамід (1,5екв., 0,075моль) та реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали CH_2Cl_2 та насичений сольовий розчин. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (безводний MgSO_4), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок сушили (вакуум, кімнатна температура) з одержанням 10,51г (87%; тверда речовина білого кольору) проміжної сполуки 76.

б) Одержання проміжної сполуки 77



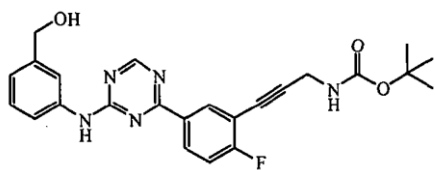
N-(хлорметил)-N-метилметанамініхлорид (0,0335моль) додавали до розчину проміжної сполуки 76 (0,0237моль) у CH_3CN (50мл). Через 5 хвилин перемішування суміш стала гомогенною, а через 30 хвилин спостерігалось утворення осаду. Реакційну суміш перемішували протягом ще однієї години. Реакційну суміш гасили додаванням насиченого водного розчину NaHCO_3 . Шари розділяли. Водну фазу екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 (3x50мл). Відділений органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок сушили (вакуум, кімнатна температура) з одержанням 6,25г (91%, тверда речовина білого кольору) проміжної сполуки 77.

с) Одержання проміжної сполуки 78



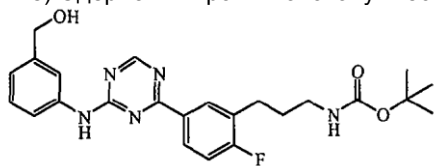
3-амінобензолметанол (0,0154моль) додавали одною порцією до розчину проміжної сполуки 77 (0,0128моль) у 1,4-діоксані (65мл). Додавали DIPEA (0,0154моль). Отриману реакційну суміш перемішували протягом 5 годин при кімнатній температурі. Додавали CH_2Cl_2 (50мл) та воду (50мл). Шари розділяли. Водну фазу екстрагували CH_2Cl_2 . Органічні шари поєднували, сушили (MgSO_4), фільтрували та розчинник випарювали з одержанням (використовували як таку на наступній стадії) проміжної сполуки 78.

д) Одержання проміжної сполуки 79



Реакцію здійснювали в атмосфері азоту. Суміш проміжної сполуки 78 (0,032моль), 2-пропініл-1,1-диметилетилового ефіру карбамінової кислоти (0,080моль), дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію (0,0032моль), йодиду міді(І) (0,0032моль) та трифенілфосфіну (0,0127моль) у ДМФА (385мл) перемішували та здійснювали барботування за допомогою газоподібного N_2 протягом 10 хвилин. Додавали діетиламін (0,480моль) та отриману реакційну суміш перемішували протягом 18 годин при 60°C (в атмосфері азоту). Додавали CH_2Cl_2 (50мл). Суміш промивали насиченим сольовим розчином. Фазу насиченого сольового розчину екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 (3x50мл). Органічні шари поєднували, сушили ($MgSO_4$), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок сушили (вакуум, кімнатна температура) з одержанням 4,1г (28%) проміжної сполуки 79.

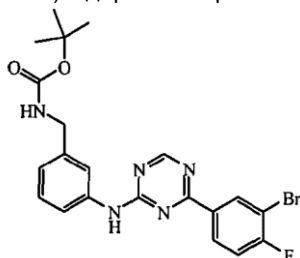
е) Одержання проміжної сполуки 80



Et_3N (0,0127моль) додавали до розчину проміжної сполуки 79 (0,0091моль) у ТГФ (140мл) та отриману суміш гідрували протягом 48 годин при кімнатній температурі з використанням Pt/C 10% (2г) як каталізатору. Після того як поглинання H_2 припинялося, каталізатор відфільтровували над шаром Целіту. Розчинник фільтрату випарювали та залишок сушили. Зазначену вище процедуру повторювали двічі для здійснення повного відновлення. Отриманий при цьому залишок розтирали в порошок з DIPE, отриманий осад відфільтровували, промивали за допомогою DIPE, потім сушили з одержанням 1,88г (46%) проміжної сполуки 80.

Приклад A23

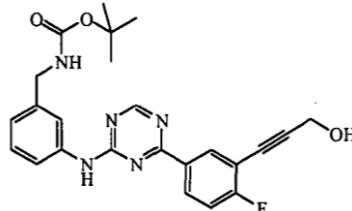
а) Одержання проміжної сполуки 81



[(3-амінофеніл)метил]-1,1-диметилетиловий ефір карбамінової кислоти (0,0286моль) додавали одною порцією до розчину проміжної сполуки 77 (0,0238моль) у 1,4-діоксані (120мл). Додавали DIPEA (0,0286моль). Отриману реакційну суміш перемішували протягом 15 годин при кімнатній температурі. Додавали CH_2Cl_2 та насичений

сольовий розчин. Шари розділяли. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили ($MgSO_4$), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок сушили з одержанням (47%) проміжної сполуки 81.

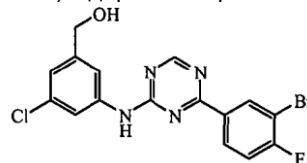
б) Одержання проміжної сполуки 82



Реакцію здійснювали в атмосфері азоту. Суміш проміжної сполуки 81 (0,0111моль), 2-пропініл-1-олу (0,028моль), дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію (0,00111моль), йодиду міді(І) (0,000111моль) та трифенілфосфіну (0,00447моль) у ДМФА (135мл) перемішували, здійснювали барботування за допомогою газоподібного N_2 протягом 10 хвилин, додавали діетиламін (0,168моль) та отриману реакційну суміш перемішували протягом 18 годин при 60°C (в атмосфері азоту). Додавали CH_2Cl_2 (100мл). Додавали насичений сольовий розчин (50мл). Органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином (3x50мл). Органічні шари поєднували, сушили ($MgSO_4$), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок очищали колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: градієнт гексан/ $EtOAc$ 5/1→1/3). Фракції, що містять продукт, збирали та розчинник випарювали. Залишок розтирали в порошок з DIPE, осад, що утворився в результаті, відфільтровували, промивали за допомогою DIPE, потім сушили (вакуум, кімнатна температура) з одержанням 1,36г (27%) проміжної сполуки 82.

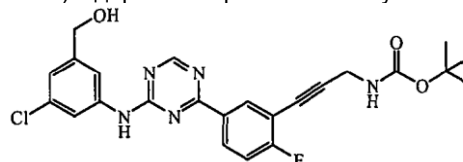
Приклад A24

а) Одержання проміжної сполуки 83



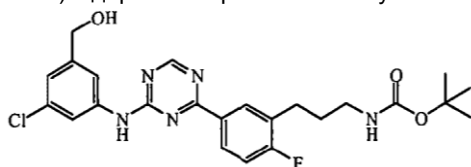
3-аміно-5-хлорбензолметанол (0,0194моль) додавали одною порцією до розчину проміжної сполуки 77 (0,0162моль) у 1,4-діоксані (80мл). Додавали DIPEA (0,0194моль). Отриману реакційну суміш перемішували протягом 8 годин при кімнатній температурі. Додавали CH_2Cl_2 (50мл) та насичений сольовий розчин (50мл). Шари розділяли. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (2x20мл). Органічні шари поєднували, сушили ($MgSO_4$), фільтрували та розчинник випарювали з одержанням 6г (90%) проміжної сполуки 83.

б) Одержання проміжної сполуки 84



Суміш проміжної сполуки 83 (0,0107моль), 2-пропініл-1,1-диметилетилового ефіру карбамінової кислоти (0,0267моль), дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію (0,00107моль), йодиду міді(I) (0,00107моль) та трифенілфосфіну (0,00428моль) у ДМФА (130мл) перемішували та здійснювали барботування за допомогою газоподібного N_2 протягом 10 хвилин, додавали діетиламін (0,160моль) та отриману реакційну суміш перемішували протягом 15 годин при 60°C (в атмосфері азоту). Додавали CH_2Cl_2 (100мл) та отриманий розчин промивали насиченим сольовим розчином (3x50мл). Органічні шари поєднували, сушили ($MgSO_4$), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок очищали колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: градієнт гексан/ $EtOAc$ від 5/1 до 1/1). Фракції, що містять продукт, збирали та розчинник випарювали. Залишок сушили (вакуум, кімнатна температура) з одержанням 4,16г (80%) проміжної сполуки 84.

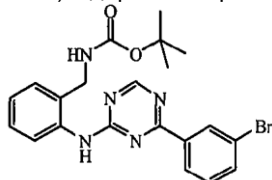
с) Одержання проміжної сполуки 85



Et_3N (0,012моль) додавали до розчину проміжної сполуки 84 (0,0086моль) у ТГФ (130мл) та отриману суміш гідрували протягом 12 годин при кімнатній температурі з використанням Pt/C 5% (0,832г) як каталізатору. Каталізатор відфільтровували над шаром целіту. Целіт промивали за допомогою ТГФ, розчинник фільтрату випарювали та залишок сушили. Зазначену процедуру повторювали (така ж кількість усіх зазначених продуктів). Після того як поглинання H_2 припинялося, каталізатор відфільтровували над шаром Целіту. Целіт промивали за допомогою ТГФ та розчинник фільтрату випарювали в умовах зниженого тиску. Процедuru повторювали знову (3x). Залишок розтирали в порошок з DIPE, відфільтровували, промивали за допомогою DIPE, потім сушили з одержанням 3,26г (78%) проміжної сполуки 85.

Приклад A25

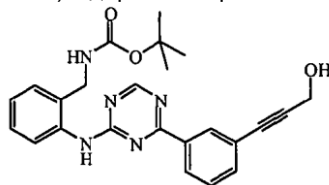
а) Одержання проміжної сполуки 86



[(2-амінофеніл)метил]-1,1-диметилетиловий ефір карбамінової кислоти (0,031моль) додавали до суміші проміжної сполуки 32 (0,026моль) у 1,4-діоксані (80мл). Додавали DIPEA (0,052моль) та реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою CH_2Cl_2 (200мл), потім промивали насиченим водним розчином $NaHCO_3$. Органічний шар відокремлювали, сушили ($MgSO_4$), фільтрували та

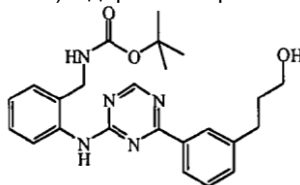
розчинник випарювали з одержанням 11,86г проміжної сполуки 86.

б) Одержання проміжної сполуки 87



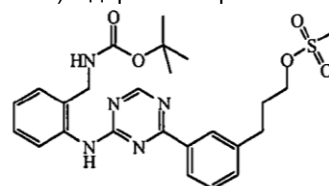
До суміші проміжної сполуки 86 (0,026моль), йодиду міді(I) (0,0026моль), дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію (0,0026моль) та трифенілфосфіну (0,0052моль) додавали ДМФА (200мл) та суміш перемішували. Потім додавали 2-пропін-1-ол (0,065моль) та діетиламін (0,39моль). Здійснювали барботування N_2 через суміш. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 60°C (в атмосфері азоту). Додавали додаткову кількість 2-пропін-1-олу (0,5екв.), діетиламіну (5екв.), йодиду міді(I) (0,10екв.) та дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію (0,05екв.) та реакційну суміш перемішували протягом ночі при 60°C (в атмосфері азоту). Додавали воду (10мл). Розчинник випарювали. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/ $EtOAc$ 2/1). Фракції, що містять продукт, збирали та розчинник випарювали з одержанням 10,2г (91%) проміжної сполуки 87.

с) Одержання проміжної сполуки 88



Проміжну сполуку 87 (0,00748моль) розчиняли в Et_3N (0,07485моль) та MeOH (70мл) в атмосфері N_2 . Додавали Pt/C 5% (2,92г) та реакційну суміш гідрували (1атм. H_2) при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар Целіту та розчинник фільтрату випарювали. Залишок поглинали в Et_3N (10,5мл) та MeOH (70мл) в атмосфері азоту. Додавали додаткову кількість Pt/C 5% (2,92г) додавали та реакційну суміш гідрували при кімнатній температурі ще протягом 24 годин (1атм. H_2). Реакційну суміш фільтрували через шар Целіту. Розчинник фільтрату випарювали. Залишок очищали колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/ $EtOAc$ 50/50). Фракції, що містять продукт, збирали та розчинник випарювали з одержанням 2,11г (65%) проміжної сполуки 88.

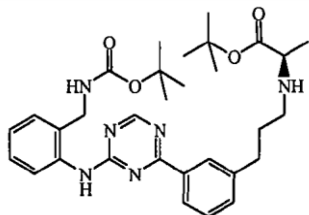
д) Одержання проміжної сполуки 89



Проміжну сполуку 88 (0,00229моль) суспендували в DIPEA (0,022моль) та CH_3CN

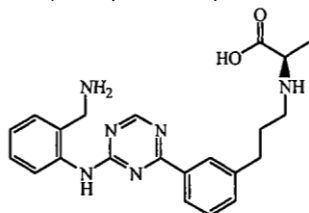
(50мл). Додавали розчин метансульфонілхлориду (0,00688моль) у ДМФА (2мл). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Додавали CH_2Cl_2 (100мл). Суміш промивали за допомогою водного розчину 1 М Na_2CO_3 (50мл). Шари розділяли. Органічний шар промивали водою, сушили (MgSO_4), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/ EtOAc 1/1). Фракції, що містять продукт, збирали та розчинник випарювали з одержанням 0,870г (75%) проміжної сполуки 89.

е) Одержання проміжної сполуки 90



Проміжну сполуку 89 (0,00021моль) розчиняли в ДМФА (5мл) та додавали до 1,1-диметилетилового ефіру D-аланіну та DIPEA (0,0015моль) у 5мл ДМФА. Отриману реакційну суміш перемішували протягом ночі при 65°C. Після охолодження додавали PS-CHO (2,1ммоль/г), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Смола видаляли фільтруванням, потім промивали за допомогою MeOH та $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 4/1. Розчинник фільтрату випарювали з одержанням проміжної сполуки 90, що використовували на наступній стадії реакції без додаткового очищення.

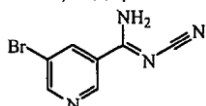
ф) Одержання проміжної сполуки 91



Проміжну сполуку 90 (0,00025 моль; неочищений залишок) поглинали в суміш $\text{TFA}/\text{TIS}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5мл; 49/49/2). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випарювали з одержанням неочищеної проміжної сполуки 91 (сіль TFA , використовували на наступній стадії реакції без додаткового очищення).

Приклад A26

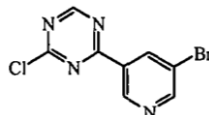
а) Одержання проміжної сполуки 92



5-Бром-3-піридинкарбонітрил (0,002732моль) суспендували в MeOH (3мл). Додавали NaOCH_3 (0,0002732моль) та суміш перемішували протягом однієї години при кімнатній температурі, та суміш ставала гомогенною. Додавали $\text{H}_2\text{N-CN}$ (0,004098моль) та отриману реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній

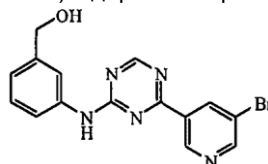
температурі (через годину починалося утворення осаду). Осад, що утворився в результаті, відфільтровували, промивали діетиловим ефіром (3х5мл) та сушили з одержанням 0,513г (83%, тверда речовина білого кольору) проміжної сполуки 92.

б) Одержання проміжної сполуки 93



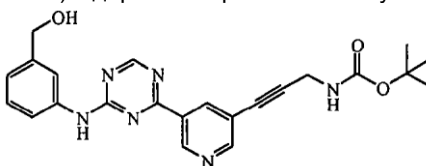
$\text{N-(хлорметил)-N-метилметанамінхлорид}$ (0,043моль) додавали до суміші проміжної сполуки 92 (0,028моль) у CH_3CN . Суміш перемішували протягом 3 годин. Додавали 200мл CH_2Cl_2 та 150мл насиченого водного розчину NaHCO_3 . Фази розділяли та водний шар екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 . Органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували та сушили з одержанням 7,153г (94%) проміжної сполуки 93.

с) Одержання проміжної сполуки 94



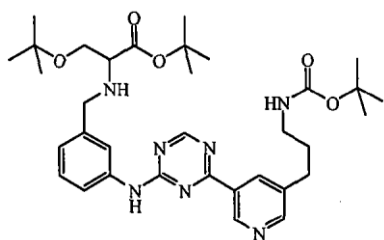
DIPEA (0,4моль) додавали до суспензії проміжної сполуки 93 (0,2моль) та 3-амінобензолметанолу (0,2моль) у CHCl_3 (1000мл) та перемішували протягом 3 годин при 60°C. До реакційної суміші, що перемішується, додавали DIPE (1000мл) та DIPEA (200мл). Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та залишали для перемішування при кімнатній температурі протягом вихідних. Додавали CH_2Cl_2 (500мл) та 10% водний розчин Na_2CO_3 (500мл). Осад відфільтровували, промивали за допомогою CH_2Cl_2 та H_2O (дистильована вода). Отриманий при фільтруванні залишок кристалізували з EtOH та осад, що утворився в результаті, відфільтровували з одержанням 20,14г (28%) проміжної сполуки 94.

д) Одержання проміжної сполуки 95



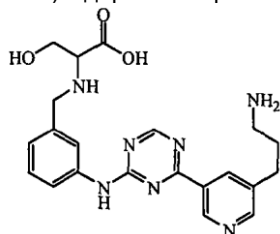
N_2 барботували протягом 2 хвилин через суміш проміжної сполуки 94 (0,015моль), 2-пропініл-1,1-диметилетилового ефіру карбамінової кислоти (0,015моль), діетиламіну (0,015моль), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,00075моль) та йодиду міді(І) (200мл) у трифенілфосфіні (0,0003моль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 75°C. Реакційну суміш фільтрували та розчинник фільтрату випарювали. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі. Фракції, що містять продукт, збирали та розчинник випарювали. Залишок перекристалізовували з CH_3CN з одержанням 11,25г (58%) проміжної сполуки 95.

е) Одержання проміжної сполуки 96



Суміш проміжної сполуки 95 (0,032моль) у MeOH (250мл) гідрували з використанням нікелю Ренея як каталізатора. Після поглинання H_2 (q.s.) каталізатор відфільтровували та фільтрат випарювали. Залишок, метансульфонілхлорид (0,0384моль) та DIPEA (0,192моль) у ДМФА (150мл) перемішували до повного поглинання залишку. Потім додавали [51537-21-4] (0,064моль) та реакційну суміш перемішували протягом ночі при $70^\circ C$. Розчинник випарювали. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі. Фракції, що містять продукт, збирали та розчинник випарювали. Неочищений продукт використовували як такий на наступній стадії реакції, одержуючи рацемічну суміш у вигляді проміжної сполуки 96.

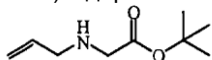
f) Одержання проміжної сполуки 97



Проміжну сполуку 96 додавали до TFA/ CH_2Cl_2 /TIS (49/49/2, 500мл) та потім перемішували при $40^\circ C$ до повного поглинання неочищеного продукту. Розчинник випарювали. Неочищений продукт використовували як такий на наступній стадії реакції, одержуючи рацемічну суміш у вигляді проміжної сполуки 97 (Сіль TFA).

Приклад A27

a) Одержання проміжної сполуки 98

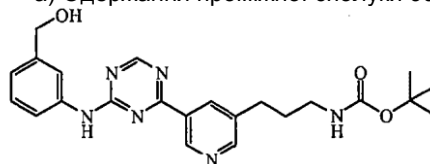


Бром-1,1-диметилетиловий ефір оцтової кислоти (1моль), розчинений у EtOH (500мл), додавали по краплях до охолодженого льодом розчину 2-пропен-1-аміну (3моль) та Et_3N (1моль) у EtOH (1000мл). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 20 годин. Розчинник випарювали та залишок знову розчиняли в EtOAc. Суміш знову екстрагували 2 рази за допомогою 1н водного розчину лимонної кислоти (500мл). До об'єднаних відділених водних шарів порціями додавали Na_2CO_3 до досягнення pH=10. Отриману суміш екстрагували 3 рази за допомогою EtOAc (500мл). Об'єднані відділені органічні шари сушили (Na_2SO_4), фільтрували та розчинник фільтрату випарювали. Отриманий залишок розчиняли в гексані, осад відфільтровували та промивали гексаном. Розчинник фільтрату випарювали та додавали 1н розчин HCl у 2-

пропанолі (500мл) при охолодженні на крижаній бані. Розчинник частково випарювали та знову додавали 1н розчин HCl у 2-пропанолі (1200мл) при охолодженні на крижаній бані. До суміші додавали DIPE (1500мл). Осад відфільтровували та промивали за допомогою DIPE з одержанням 152,38г (73%) проміжної сполуки 98 у вигляді солі соляної кислоти (HCl).

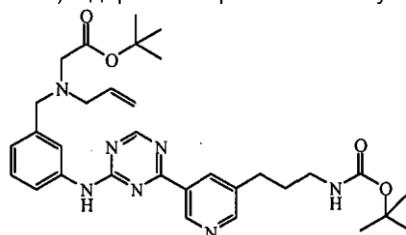
Приклад A28

a) Одержання проміжної сполуки 99



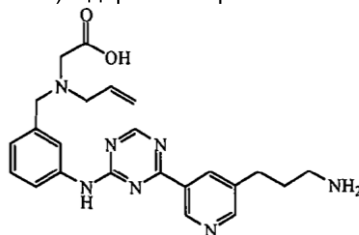
Et_3N (0,152моль) додавали до суміші проміжної сполуки 95 (0,015моль) у EtOH/MeOH (1/1, 75мл). Додавали Pt/C 5% (3г) в атмосфері N_2 . Суміш перемішували протягом вихідних в атмосфері H_2 (1атм.). Осад відфільтровували, промивали за допомогою MeOH (q.s.) та ДМФА (q.s.). Розчинник випарювали та зазначену вище процедуру повторювали. Отриманий при цьому залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: EtOAc). Фракції, що містять продукт, збирали та розчинник випарювали з одержанням 5,05г (75%) проміжної сполуки 99.

b) Одержання проміжної сполуки 100

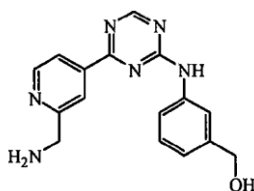


DIPEA (0,012моль), а потім метансульфонілхлорид (0,00309моль) додавали до розчину проміжної сполуки 99 (0,00206моль) у ДМФА (20мл) та перемішували протягом 5 хвилин. Додавали проміжну сполуку 98 (0,00619моль) та реакційну суміш перемішували протягом ночі при $65^\circ C$. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (20мл). Отриману суміш промивали 3 рази за допомогою H_2O (10мл) та потім промивали 2 рази насиченим водним розчином $NaHCO_3$. Відділений органічний шар сушили (Na_2SO_4), фільтрували та розчинник випарювали з одержанням проміжної сполуки 100 (використовували як таку на наступній стадії реакції)

c) Одержання проміжної сполуки 101

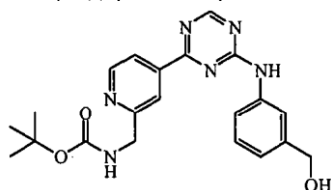


Розчин неочищеної проміжної сполуки 100 (0,00206моль) у TFA/ CH_2Cl_2 /TIS (49/49/2, 20мл) додавали при струшуванні протягом 3 годин при



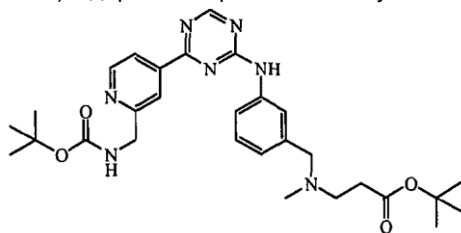
Суміш проміжної сполуки 106 (0,0032моль) у NH_3 у MeOH (100мл) гідрували з використанням нікелю Ренея (0,050г) як каталізатору. Після поглинання H_2 (2екв.) каталізатор відфільтровували через дикаліт та фільтрат випарювали з одержанням 0,970г (98%, неочищений продукт використовували як такий на наступній стадії реакцій без додаткового очищення) проміжної сполуки 107.

с) Одержання проміжної сполуки 108



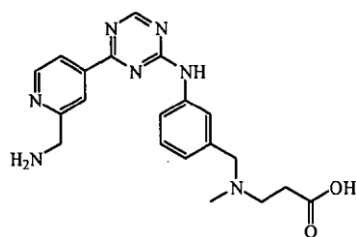
MeOH (10мл), а потім 10% водний розчин Na_2CO_3 (10мл) додавали до суміші проміжної сполуки 107 (0,0032моль) у CH_2Cl_2 (30мл). До реакційної суміші додавали по краплях біс(1,1-диметилетиловий) ефір дивугільної кислоти (0,0042моль) у CH_2Cl_2 (10мл) та перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. До реакційної суміші додавали CH_2Cl_2 та H_2O . Після екстракції відділений органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували та розчинник випарювали з одержанням 0,74г (57%; т.пл.: 167°C-169°C) проміжної сполуки 108.

d) Одержання проміжної сполуки 109



До суміші проміжної сполуки 108 (0,00086моль) у надсухому ДМФА (50мл) додавали DIPEA (0,0086моль). До реакційної суміші додавали порціями протягом 3 годин метансульфонілхлорид (0,00325моль). До реакційної суміші додавали N-метил-1,1-диметилетиловий ефір β -аланіну.гідрохлорид (0,00258 моль та перемішували протягом 24 годин при 60°C. Розчинник випарювали. Концентрат промивали за допомогою H_2O та потім промивали 2 рази 5% водним розчином Na_2CO_3 . Відділений органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували та розчинник випарювали з одержанням 0,490г (неочищений продукт використовували як такий на наступній стадії реакцій без додаткового очищення) проміжної сполуки 109.

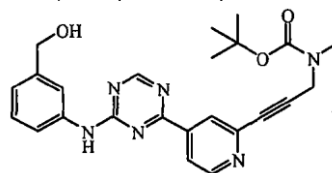
е) Одержання проміжної сполуки 110



Проміжну сполуку 109 (0,00086 моль, неочищений) у 50% розчині TFA у CH_2Cl_2 (40мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випарювали та спільно випарювали 2 рази з CH_3CN . Залишок очищали за допомогою обернено-фазової вискоєфективної рідинної хроматографії (стандартне градієнтне елюювання з використанням NH_4HCO_3 буфера). Фракції, що містять продукт, збирали, розчинник випарювали та разом випарювали з ДМФА з одержанням 0,150г (44%) проміжної сполуки 110.

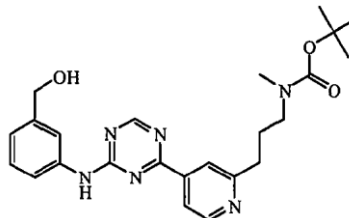
Приклад А31

а) Одержання проміжної сполуки 111



Одержували розчин проміжної сполуки 1 (0,0125моль), метил-2-пропіл-1,1-диметилетилового ефіру карбамінової кислоти (0,01875моль), діетиламіну (0,1875моль), дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію (0,000625моль), йодиду міді(І) (0,000625моль) та трифенілфосфіну (0,0025моль) у ДМФА (125мл). Через розчин при перемішуванні протягом 5 хвилин барботували газоподібний N_2 та потім розчин перемішували протягом ночі при 60°C (в атмосфері азоту). Потім додавали H_2O (10мл) та розчинник випарювали насухо. Залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ від 100/0 до 0/100). Фракції, що містять продукт, збирали та розчинник випарювали. Залишок розчиняли в CH_3CN та розчин перемішували протягом вихідних (жовтий осад). Осад відфільтровували, промивали CH_3CN та сушили з одержанням 4,25г (76%) проміжної сполуки 111.

b) Одержання проміжної сполуки 112

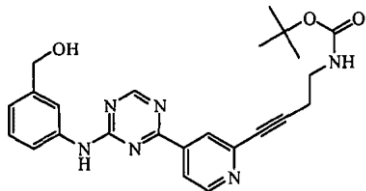


Суміш проміжної сполуки 111 (0,00951моль) у MeOH (250мл) гідрували при 50°C з використанням Pt/C 5% (0,5г) як каталізатору. Через 2 дні (поглинання 2екв. H_2) каталізатор відфільтровували та фільтрат випарювали. Суміш випарювали насухо та залишок промивали гексаном та сушили (вакуум). Залишок розчиняли в CH_3CN та розчин охолоджували протягом ночі

до 0°C. Осад жовтого кольору, що утворився, відфільтровували з одержанням 3,9154г (91%; т.пл.: 89,3-91,7°C). проміжної сполуки 112.

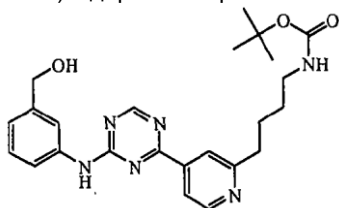
Приклад A32

а) Одержання проміжної сполуки 113



Одержували розчин проміжної сполуки 1 (0,0125моль), 3-бутиніл-1,1-диметилетилового ефіру карбамінової кислоти (0,01875моль), діетиламіну (0,1875моль), дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію (0,000625моль), йодиду міді(I) (0,000625моль) та трифенілфосфіну (0,0025моль) у ДМФА (125мл). Через розчин протягом 5 хвилин при перемішуванні барботували газоподібний N_2 та потім розчин перемішували протягом ночі при 60°C (в атмосфері азоту). Потім додавали додаткову кількість 3-бутиніл-1,1-диметилетилового ефіру карбамінової кислоти (0,001875моль) та розчин продовжували перемішувати при 60°C (в атмосфері азоту). Потім додавали H_2O (20мл) та розчинник випарювали насухо. Залишок розтирали в порошок з MeOH протягом вихідних. Осад відфільтровували (жовтий порошок) з одержанням 2,19г (РХМС: 94% Р) проміжної сполуки 113. Розчинник фільтрату також випарювали та залишок очищали флеш-хроматографією (елюент: $CH_2Cl_2/EtOAc$ від 100/0 до 0/100). Фракції, що містять продукт, збирали та розчинник випарювали. До залишку додавали CH_3CN та суміш розтирали в порошок протягом ночі (жовтий осад). Осад відфільтровували з одержанням ще 3,35г проміжної сполуки 113 (загальний вихід: 99%, т.пл. 159,4-160,3°C).

б) Одержання проміжної сполуки 114

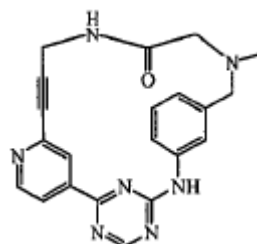


Суміш проміжної сполуки 113 (0,0075моль) у MeOH (150мл) гідрували з використанням Pt/C 5% (1г) як каталізатору у присутності H_2 (375мл). Через 2 дні каталізатор відфільтровували та фільтрат випарювали. Додавали CH_3CN та отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі. Через 24 години осад білого кольору відфільтровували та сушили з одержанням 2,7122г (80%; тверда речовина білого кольору т.пл.: 137,3-138,7°C) проміжної сполуки 114.

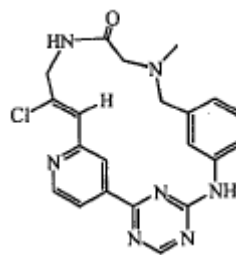
В. Одержання сполук

Приклад В1

Одержання сполук 1 та 2



Сполука 1

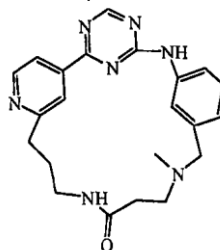


Сполука 2

До суміші неочищених проміжних сполук 4а та 4б (співвідношення 70:30 відповідно до даних РХМС, усього 0,00075моль) у ДМФА (20мл) додавали DIPEA (0,018моль). Отриманий розчин додавали по краплях до суміші HBTU (0,00225моль) у ДМФА (10мл). Розчинник випарювали. Додавали суміш води та насиченого водного розчину карбонату натрію (50/50). Суміш екстрагували за допомогою MeOH/ CH_2Cl_2 (10/90). Органічну фазу відокремлювали, сушили (безводний карбонат калію), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії (буфер-ацетат амонію) з одержанням 0,0038г сполуки 1 (РХМС: 99% Р; т.пл.: 267,5-269,3°C) та 0,0031г сполуки 2 (РХМС: 99% Р; ЯМР: підтверджена (Z)-геометрія).

Приклад В2

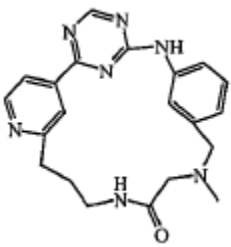
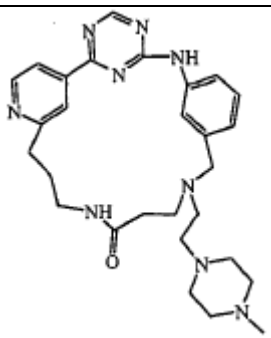
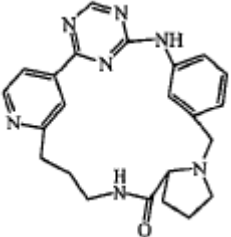
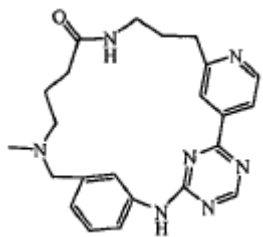
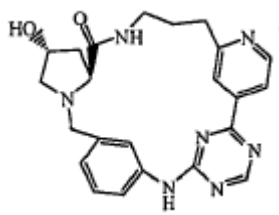
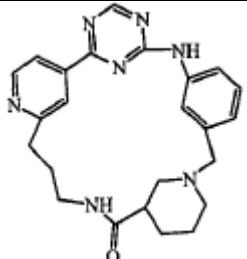
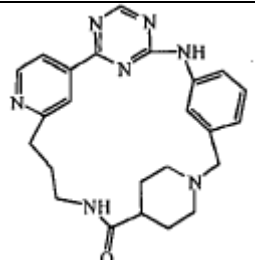
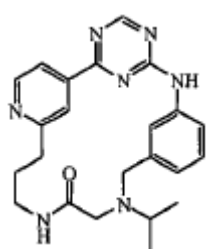
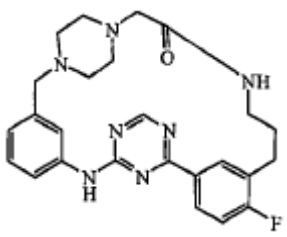
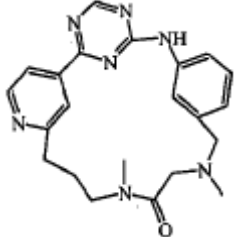
Одержання сполуки 3

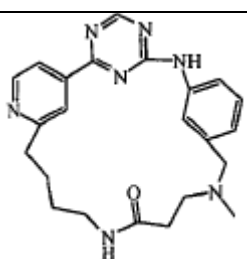
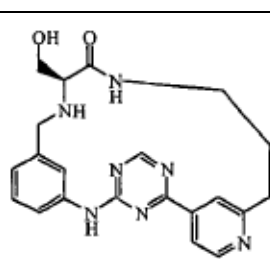


До розчину проміжної сполуки 7 (0,00025моль) у ДМФА (10мл) додавали DIPEA (10-30екв.). Розчин додавали по краплях до HBTU (Зекв.) у ДМФА (10мл). Потім розчинник випарювали та залишок очищали за допомогою обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії (буфер-ацетат амонію) та знесолювали за допомогою TFA буфера з одержанням 0,011г сполуки 3 у вигляді солі TFA ($C_2HF_3O_2$).

В Таблиці F-2 наведені сполуки, отримані відповідно до описаного вище Прикладу. У таблицях використовували наступні аббревіатури: $C_2HF_3O_2$ означає трифторацетатну сіль, HCl означає сіль соляної кислоти.

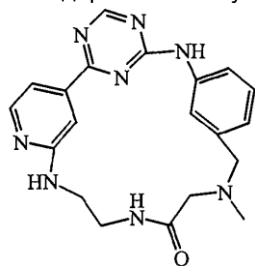
Таблиця F-2

	
Спол. №10; .C ₂ HF ₃ O ₂ ; Т. пл.: 257,3-258,9°C	Спол. №11; .C ₂ HF ₃ O ₂
	
Спол. №12; .C ₂ HF ₃ O ₂	Спол. №13; .C ₂ HF ₃ O ₂
	
Спол. №14; .C ₂ HF ₃ O ₂	Спол. №15; .C ₂ HF ₃ O ₂
	
Спол. №16; .C ₂ HF ₃ O ₂	Спол. №65
	
Спол. №66 (з проміж. сполуки 7a)	Спол. №67 (з проміж. сполуки 7b)

	
Спол. №68 (з проміж. сполуки 7с); .HCl	Спол. №69

Приклад В3

Одержання сполуки 4

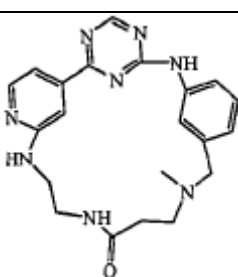
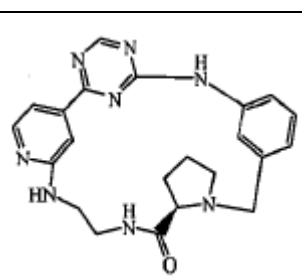
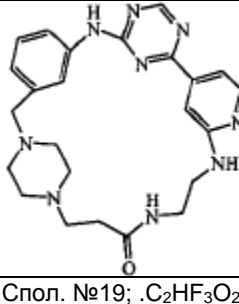


Розчин проміжної сполуки 12 (0,000125моль) у ДМФА (10мл) додавали по краплях до розчину

НВТУ (Зекв.) та DIPEA (30екв.) у ДМФА (10мл). Потім розчинник випарювали та залишок очищали за допомогою обернено-фазової вискоєфективної рідинної хроматографії (буфер-ацетат амонію) та знесолювали за допомогою TFA буфера з одержанням 0,0003г макроциклу (сполуки 4) у вигляді солі TFA ($\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$).

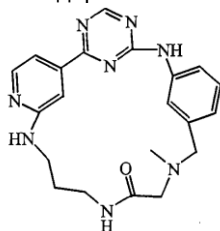
В Таблиці F-3 наведені сполуки, отримані відповідно до описаного вище Прикладу. У таблицях використовували наступні аббревіатури: $\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$ означає трифторацетатну сіль.

Таблиця F-3

	
Спол. №17; $\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$	Спол. №18; $\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$
	
Спол. №19; $\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$	

Приклад В4

Одержання сполуки 5

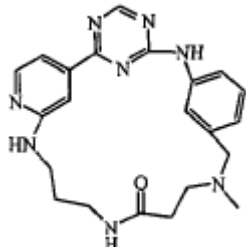
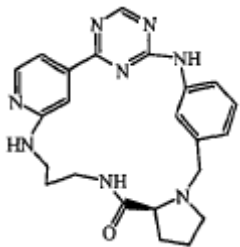
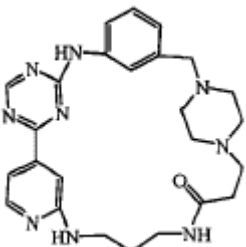
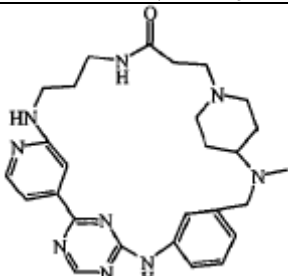


Розчин проміжної сполуки 16 (0,000125моль) у ДМФА (10мл) додавали по краплях до розчину

НВТУ (Зекв.) та DIPEA (30екв.) у ДМФА (10мл). Потім розчинник випарювали та залишок очищали за допомогою обернено-фазової вискоєфективної рідинної хроматографії (буфер-ацетат амонію) та знесолювали за допомогою TFA буфера з одержанням 0,0004г макроциклу (сполука 5) у вигляді солі TFA ($\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$).

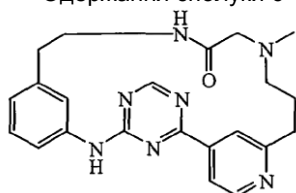
В Таблиці F-4 наведені сполуки, отримані відповідно до описаного вище Прикладу. У таблицях використовували наступні аббревіатури: $\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$ означає трифторацетатну сіль.

Таблиця F-4

	
Спол. №20; .C ₂ HF ₃ O ₂	Спол. №21; .C ₂ HF ₃ O ₂
	
Спол. №22; .C ₂ HF ₃ O ₂	Спол. №23

Приклад B5

Одержання сполуки 6

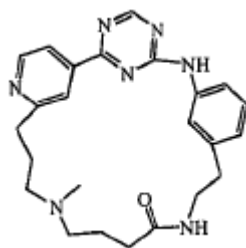
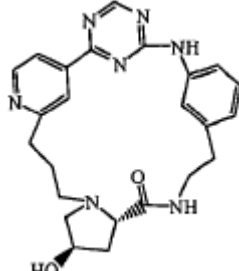
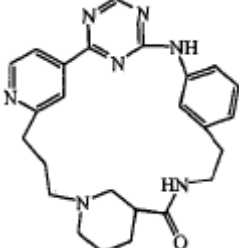
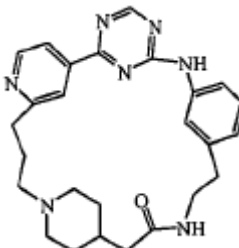


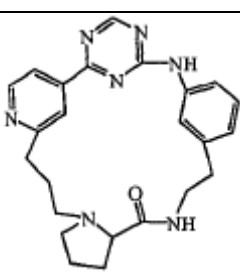
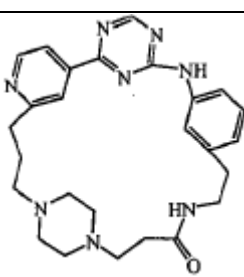
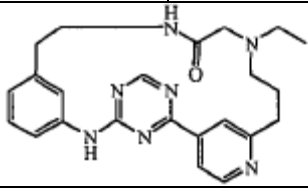
Неочищений розчин проміжної сполуки 21 (0,00025моль) у ДМФА (10мл) додавали по краплях до розчину НВТУ (0,00075моль) та DIPEA (0,0100моль) у ДМФА (10мл). Розчинник

випарювали, потім отриману фракцію очищали за допомогою обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії (буфер-ацетат амонію) та знесолювали за допомогою TFA буфера. Фракції, що містять продукт, збирали та розчинник випарювали з одержанням 0,0149г сполуки 6 (15%; т.пл.: 263,1-264,3°C).

В Таблиці F-5 наведені сполуки, отримані відповідно до описаного вище Прикладу. У таблицях використовували наступні аббревіатури: .C₂HF₃O₂ означає трифторацетатну сіль.

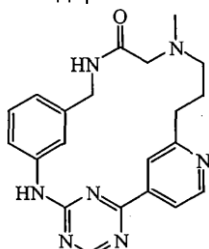
Таблиця F-5

	
Спол. №24	Спол. №25; .C ₂ HF ₃ O ₂
	
Спол. №26; .C ₂ HF ₃ O ₂	Спол. №27

	
Спол. №28; .C ₂ HF ₃ O ₂	Спол. №29
	
Спол. №30; .C ₂ HF ₃ O ₂	

Приклад В6

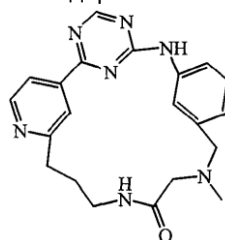
Одержання сполуки 7



Розчин проміжної сполуки 26 (0,00025моль) у ДМФА (10мл) додавали по краплях до розчину НВТУ (0,00075моль) та DIPEA (0,0025моль) у ДМФА (10мл). Розчинник випарювали та залишок очищали за допомогою обернено-фазової вискоєфективної рідинної хроматографії (буфер-ацетат амонію). Фракції, що містять продукт, збирали та сполуку екстрагували у вигляді вільної основи з одержанням 0,0276г сполуки 7 (28%; т.пл.: 201,9-203,3°C).

Приклад В7

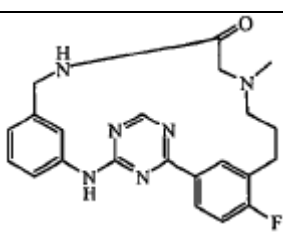
Одержання сполуки 8



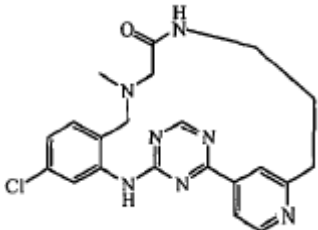
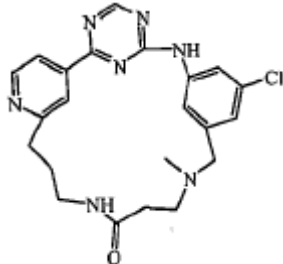
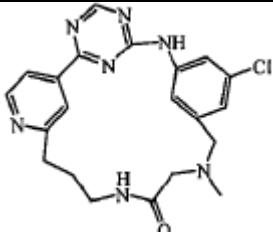
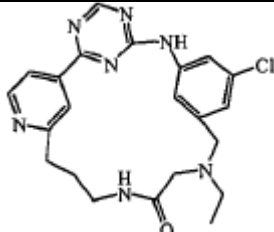
Розчин проміжної сполуки 28 (0,00229моль) у ДМФА (100мл) додавали по краплях до розчину НВТУ (0,00458моль) та DIPEA (0,069моль) у ДМФА (200мл) при інтенсивному перемішуванні. Реакційну суміш гасили за допомогою 7Н NH₃/MeOH (50мл) та перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Потім розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою обернено-фазової вискоєфективної рідинної хроматографії (буфер-ацетат амонію) та потім кристалізували з CH₃CN з одержанням 0,328г (37%; РХМС: 99% Р; т.пл.: 257,3-258,9°C) сполуки 8.

В Таблиці F-6 наведені сполуки, отримані відповідно до описаного вище Прикладу.

Таблиця F-5

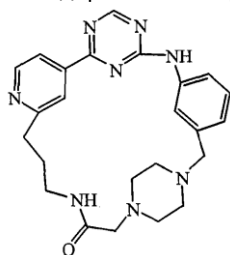

Спол. №70 (з проміж. сполуки 26A)

Таблиця F-6

	
Спол. №31; ЯМР: ОК; CHN: ОК; Т. пл.: 243,8-245,6 °С	Спол. №32; Т. пл.: 258,6-259,7 °С
	
Спол. №33; ЯМР: ОК; CHN: ОК; Т. пл.: 283,9-285,6 °С	Спол. №34; Т. пл.: 239,4-240,9 °С

Приклад В8

Одержання сполуки 9

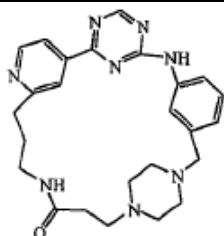
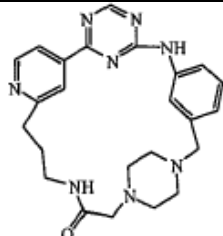
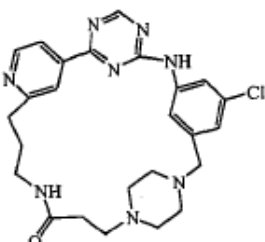
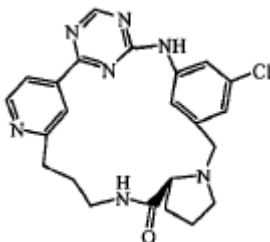


Розчин проміжної сполуки 30 (0,00229моль) у ДМФА (100мл) додавали по краплях до розчину НВТУ (0,00458моль) та DIPEA (0,069моль) у ДМФА (200мл) при інтенсивному перемішуванні. Реакційну суміш гасили за допомогою 7н

NH₃/MeOH (50мл) та перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Потім розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії (буфер-ацетат амонію). Бажані фракції збирали та розчинник випарювали. Водний концентрат екстрагували за допомогою CH₂Cl₂. Розчинник екстракту випарювали з одержанням 0,296г (29%; жовті кристали; РХМС: 98% Р; т.пл.: 250,4-252,1°С) сполуки 9.

В Таблиці F-7 наведені сполуки, отримані відповідно до описаного вище Прикладу. У таблицях використовували наступні аббревіатури: .C₂HF₃O₂ означає трифторацетатну сіль.

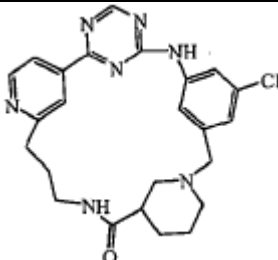
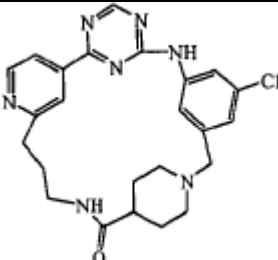
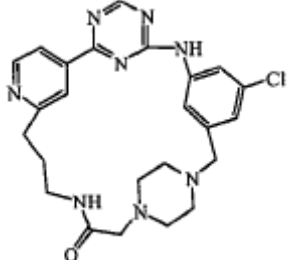
Таблиця F-7

	
Спол. №35; .C ₂ HF ₃ O ₂	Спол. №36; .C ₂ HF ₃ O ₂
	
Спол. №37; Т. пл.: 295,8-296,7 °С	Спол. №38; Т. пл.: 287,6-288,7 °С

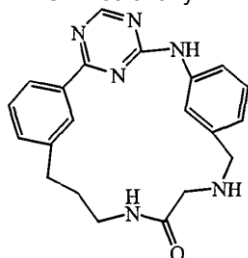
93

92608

94

	
Спол. №39; Т. пл.: 288,7-290,1 °С	Спол. №40; Т. пл.: 298,4-300,0 °С
	
Спол. №41; Т. пл.: 313,1-314,8 °С	

Приклад В9
Синтез сполуки 42

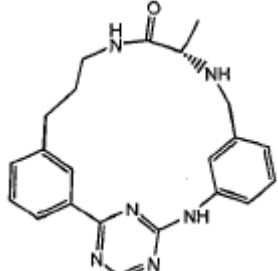
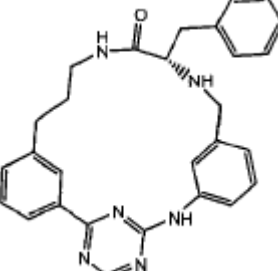
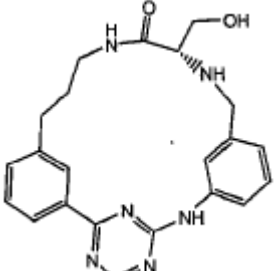
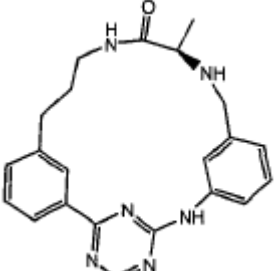


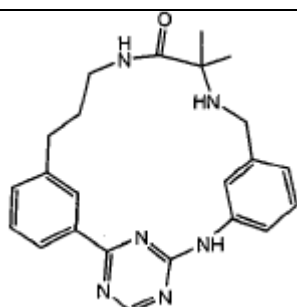
Суміш проміжної сполуки 37 (неочищена сполука) та DIPEA (2,00мл, 0,012моль) у 10мл ДМФА додавали по краплях до розчину HBTU

(0,284г, 0,00075моль) у 10мл ДМФА. Після додавання розчинник випарювали та залишки знову розчиняли в 10мл CH₂Cl₂/MeOH (9:1). Додавали смолу Amberlyst A-26 (5,5г) для видалення кислотних компонентів та суміш струшували протягом 24 годин. Фільтрування надавало неочищений продукт, що очищали колоночною хроматографією (силікагель, елюент CH₂Cl₂/MeOH, 15:1 → 50:1) з одержанням 0,018г сполуки 42 (19% від проміжної сполуки 35, РХМС: 91% Р).

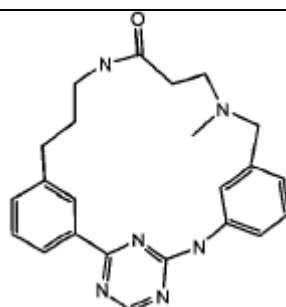
В Таблиці F-8 наведені сполуки, отримані відповідно до описаного вище Прикладу.

Таблиця F-8

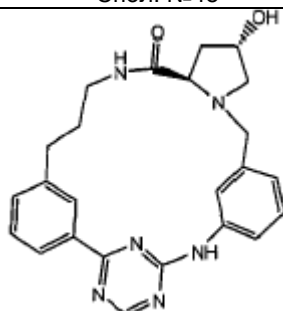
	
Спол. №44	Спол. №45
	
Спол. №46	Спол. №47



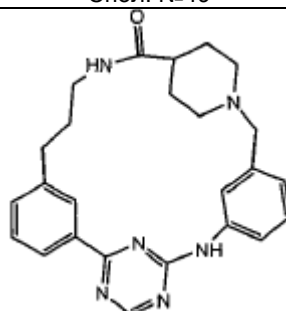
Спол. №48



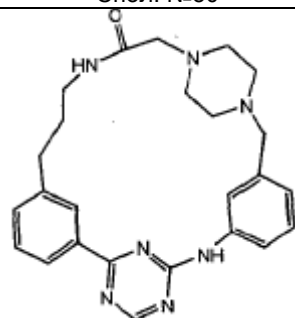
Спол. №49



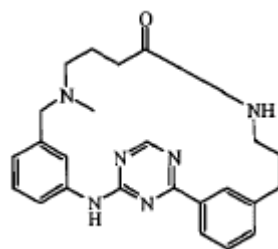
Спол. №50



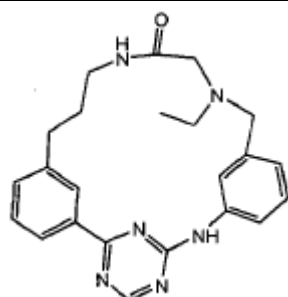
Спол. №51



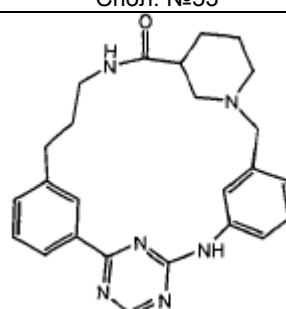
Спол. №52



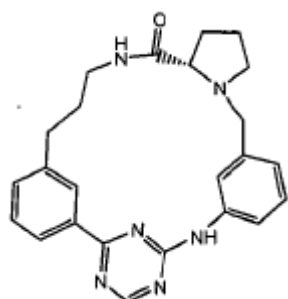
Спол. №53



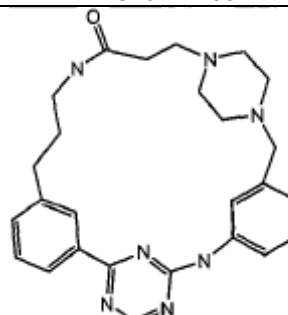
Спол. №54



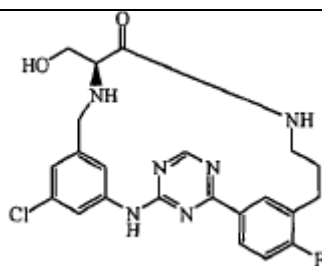
Спол. №55



Спол. №56

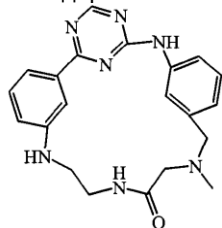


Спол. №57



Спол. №71 (з проміж. сполуки 37a)

Приклад В10
Одержання сполуки 43



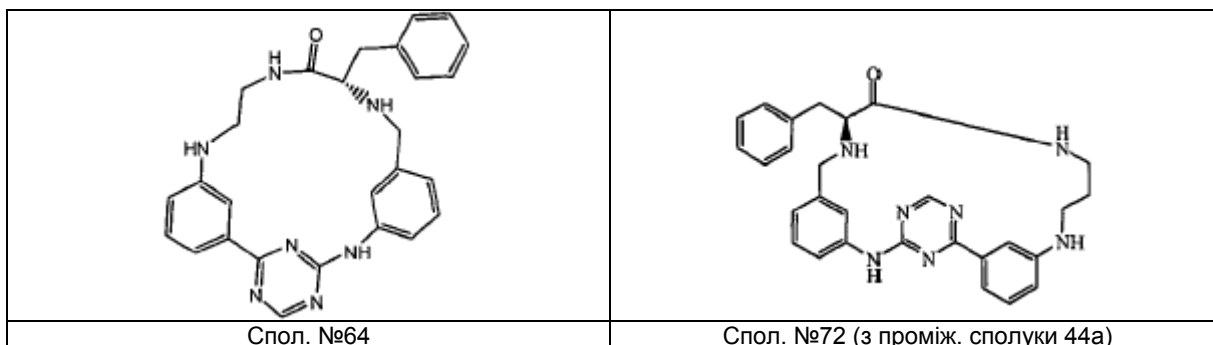
Суміш проміжної сполуки 44 (неочищена сполука) та DIPEA (1,27мл, 0,0075моль) у 10мл ДМФА додавали по краплях до розчину HBTU

(0,284г, 0,00075моль) у 20мл ДМФА. Після додавання розчинник випарювали та залишки знову розчиняли в 10мл CH_2Cl_2 . Додавали смола Amberlyst A-26 (5,5г) для видалення кислотних компонентів та суміш струшували протягом 24 годин. Фільтрування надавало неочищений продукт, що очищали колоночною хроматографією (силікагель, елюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 15:1 \rightarrow 20:1) з одержанням 0,021г сполуки 43 (21% від проміжної сполуки 42, РХМС: 90% Р).

В Таблиці F-9 наведені сполуки, отримані відповідно до описаного вище Прикладу.

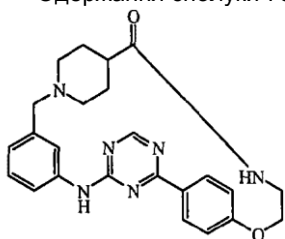
Таблиця F-9

Спол. №58	Спол. №59
Спол. №60	Спол. №61
Спол. №62	Спол. №63



Приклад В11

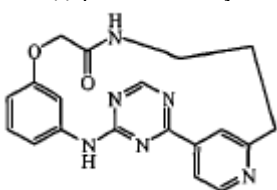
Одержання сполуки 73



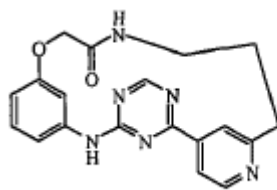
Розчин проміжної сполуки (макс. 0,00025моль) у ДМФА (10мл) додавали по краплях до розчину НВТУ (0,000750моль) та DIPEA (0,0075моль) у ДМФА (10мл). Після додавання реакційну суміш перемішували протягом однієї години при кімнатній температурі. Додавали Na_2CO_3 та суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, потім фільтрували. Розчинник фільтрату випарювали. Залишок поглинали в ТГФ (10мл). Додавали Amberlyst™ A26 OH (7г) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Смола відфільтровували, промивали сумішшю $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10/1 та розчинник фільтрату випарювали. Залишок очищали колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: суміш $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). Фракції, що містять продукт, збирали та розчинник випарювали з одержанням 0,0077г (99% за даними РХМС) сполуки 73.

Приклад В12

Одержання сполук 74 та 75



Сполука 74



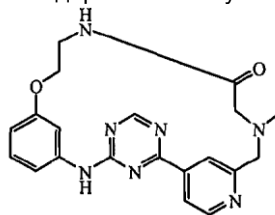
.0.85HCl

Сполука 75

Проміжну сполуку (0,002моль), розчинену в ДМФА (50мл), додавали по краплях до суміші НВТУ (0,004моль) та DIPEA (0,040моль) у ДМФА (200мл). Розчинник та DIPEA випарювали. Залишок розтирали в порошок з MeOH (50мл). Осад відфільтровували та промивали за допомогою MeOH, H_2O та потім знову MeOH. Отриманий у результаті фільтрації залишок розтирали в порошок з 10% водним розчином NaHCO_3 протягом ночі. Осад відфільтровували та промивали за допомогою MeOH, H_2O та потім знову MeOH. Отриманий залишок сушили (вакуум, 65°C) з одержанням 0,7343г (100%; РХМС: 96%; МР: $>350^\circ\text{C}$) сполуки 74. Частину цієї сполуки (0,050г) розчиняли в 6н розчині HCl у 2-пропанолі (15мл). Суміш обробляли ультразвуком протягом 1 години та потім зберігали протягом ночі в холодильнику. Осад відфільтровували та сушили (вакуум, 65°C) з одержанням 0,0518г (85%, РХМС: 95%) сполуки 75 у вигляді солі соляної кислоти (.0.85 HCl).

Приклад В13

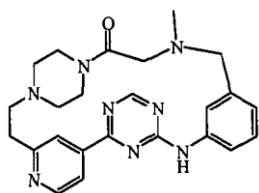
Одержання сполуки 76



Розчин проміжної сполуки (макс. 0,00025моль) у ДМФА (10мл) додавали по краплях до розчину НВТУ (0,000750моль) та DIPEA (0,01176моль) у ДМФА (10мл). Після додавання реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Додавали Na_2CO_3 (2г) та суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, потім фільтрували. Розчинник фільтрату випарювали. Залишок поглинали в ТГФ/MeOH 10/1. Додавали смолу Amberlyst A-26 та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Смола відфільтровували та розчинник фільтрату випарювали. Залишок очищали за допомогою обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії. Фракції, що містять продукт, збирали та розчинник випарювали з одержанням 0,031г сполуки 76.

Приклад В14

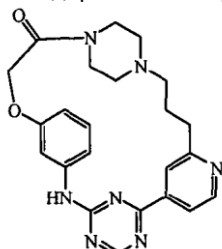
Одержання сполуки 77



Суміш проміжної сполуки (макс. 0,00102моль) у ДМФА (50мл) додавали по краплях до розчину НВТУ (0,00306моль) та DIPEA (0,0306моль) у ДМФА (300мл). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували та залишок розподіляли між CH_2Cl_2 /розчином Na_2CO_3 (2х). Відділений органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою обернено-фазової вискоєфективної рідинної хроматографії (буфер NH_4HCO_3) з одержанням 0,060г (13%; т.пл.: 246-249°C; РХМС: 99%) сполуки 77.

Приклад В15

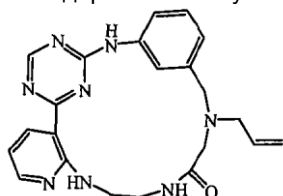
Одержання сполуки 78



Неочищену проміжну сполуку (0,00053моль), розчинену в ДМФА (50мл), додавали по краплях до суміші НВТУ (0,00106моль) та DIPEA (0,0053моль) у ДМФА (100мл). До реакційної суміші додавали 7н розчин NH_3 у MeOH (20мл) та перемішували протягом 15 хвилин. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 , додавали насичений водний розчин NaHCO_3 та потім перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Органічний шар відокремлювали та розчинник випарювали. Залишок очищали колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 100% CH_2Cl_2 до CH_2Cl_2 /MeOH/7н NH_3 у MeOH 95/2,5/2,5). Фракції, що містять продукт, збирали та розчинник випарювали. Залишок кристалізували з CH_3CN з одержанням 0,1513г (66%; РХМС: 100%; т.пл.: 266,9°C-268,1°C; структура підтверджена ЯМР) сполуки 78.

Приклад В16

Одержання сполуки 79

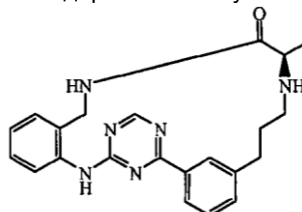


Неочищену проміжну сполуку 75 (0,00057моль), розчинену в ДМФА (10мл), додавали по краплях до суміші НВТУ (0,000170моль) та DIPEA (2мл) у ДМФА (20мл). Після поглинання всієї кількості проміжної сполуки реакційну суміш гасили за допомогою насиченого

розчину NH_3 /MeOH (5мл). Розчинник випарювали (вакуум). Залишок очищали за допомогою обернено-фазової вискоєфективної рідинної хроматографії з одержанням 0,030г (структура підтверджена ЯМР) сполуки 79.

Приклад В17

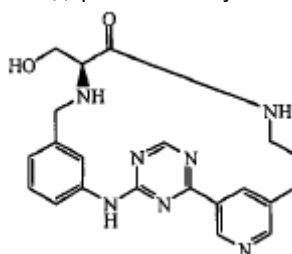
Одержання сполуки 80



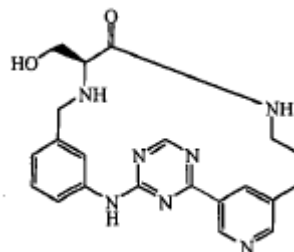
Розчин проміжної сполуки (макс. 0,00025моль) у ДМФА (10мл) додавали по краплях до розчину НВТУ (0,000750моль) та DIPEA (0,01176моль) у ДМФА (10мл). Після додавання реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Додавали Na_2CO_3 (2г) та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, потім фільтрували. Розчинник фільтрату випарювали. Залишок поглинали в ТГФ/MeOH 9/1 (10-15мл). Додавали Amberlyst™ A26 OH (6-7г) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Смоли відфільтровували та розчинник фільтрату випарювали. Залишок очищали за допомогою обернено-фазової вискоєфективної рідинної хроматографії. Фракції, що містять продукт, збирали та розчинник випарювали з одержанням сполуки 80 (8 мг; РХМС: 93%).

Приклад В18

Одержання сполук 81 та 82



Сполука 81



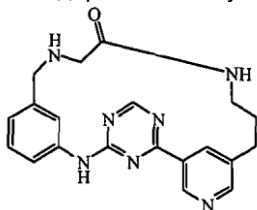
Сполука 82

Проміжну сполуку у вигляді суміші (0,0118моль) суспендували в ДМФА (200мл). Отриману суспензію додавали по краплях до суміші НВТУ (0,0472моль) та DIPEA (125мл) у ДМФА (100мл). Реакційну суміш гасили за допомогою 7н розчину NH_3 у MeOH. Розчинник випарювали та залишок суспендували в H_2O . Осад відфільтровували та отриманий при фільтруванні

залишок розчиняли в $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$. До розчину додавали діоксид кремнію та потім розчинник випарювали. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі. Фракції, що містять продукт, збирали та розчинник випарювали, залишок потім очищали хіральною обернено-фазовою високоефективною рідинною хроматографією. Два фракції, що містять продукти, збирали та розчинники випарювали з одержанням 0,560г сполуки 81 (S-конфігурація) та 0,250г сполуки 82 (R-конфігурація).

Приклад B19

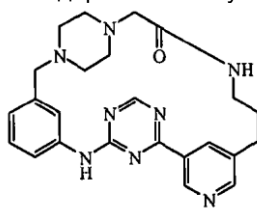
Одержання сполуки 83



Додавали проміжну сполуку (0,0006моль), розчинену у надсухому CH_2Cl_2 (20мл), та дегазували за допомогою N_2 протягом 5 хвилин. До реакційної суміші додавали 1,3-диметил-2,4,6(1H,3H,5H)піримідинтрион (0,0018моль) та потім $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,035г) та перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі (атмосфера N_2). До реакційної суміші додавали 10% водний розчин Na_2CO_3 та $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (90/10). Отриману біфазну суміш фільтрували та осад зберігали. Органічний шар біфазного фільтрату відокремлювали та водний шар екстрагували 3x50мл $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (90/10). Розчинник випарювали та залишок розтирали в порошок з CH_3CN при 80°C протягом 2 годин. Осад відфільтровували, поєднували з осадом, отриманим раніше, та сушили з одержанням 0,1593г (70%; РХМС : 96%; т.пл.: 306,1°C-307,7°C; структура підтверджена ЯМР) сполуки 83.

Приклад B20

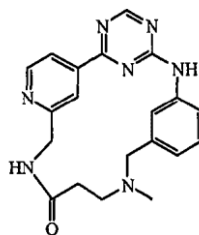
Одержання сполуки 84



Розчин проміжної сполуки (макс. 0,00025моль) у ДМФА (10мл) перемішували. Додавали DIPEA (0,011моль). Отриманий розчин додавали по краплях до розчину HBTU (0,000750моль) та DIPEA (0,01176моль) у ДМФА (10мл). Через годину розчинник випарювали. Залишок поглинали в $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1. Додавали Amberlyst™ A26 OH (6-7г) та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Смола відфільтровували та розчинник фільтрату випарювали. Залишок очищали за допомогою високоефективної обернено-фазової рідинної хроматографії з одержанням 0,030г (27% з усіх стадій) сполуки 84.

Приклад B21

Одержання сполуки 85



Проміжну сполуку (0,00038моль) у ДМФА (80мл) додавали по краплях до розчину HBTU (0,00114моль) та DIPEA (0,0019моль) у ДМФА (80мл). До реакційної суміші додавали 7н розчин NH_3 у MeOH (50мл). Розчинник випарювали та залишок очищали за допомогою високоефективної обернено-фазової рідинної хроматографії (стандартне градієнтне елювання з використанням NH_4OAc буфера). Фракції, що містять продукт, збирали та розчинник випарювали. Залишок розподіляли між CH_2Cl_2 та 10% водним розчином Na_2CO_3 . Відділений органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували, розчинник випарювали та випарювали разом з CH_3CN . Залишок сушили з одержанням 0,033г (23%; РХМС: 99%; т.пл.: 240°C-241°C; структура підтверджена ЯМР) сполуки 85.

Ідентифікація сполук

Способи РХМС:

Градiєнт ВЕРХ одержували за допомогою системи Waters Alliance HT 2790 з чотирьохкомпонентним насосом з дегазатором, автоматичним дозатором, нагрівачем колонки, встановленим на 40°C, та детектором DAD. Потік з колонки розділяли для відведення у фотодіодний детектор Waters 996 (PDA) та мас-спектрометр Waters-Micromass ZQ із джерелом іонізації електророзпиленням, що працює в режимі позитивної та негативної іонізації. Мас-спектри одержували шляхом сканування від 100 до 1000 за 1 секунду з часом затримки 0,1 секунд. Напруга на капілярній голці складала 3 кВ, та температуру джерела підтримували при 140°C. Азот використовували як газ для розпилення. Збір даних здійснювали з використанням системи Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Спосіб 1:

Обернено-фазову ВЕРХ здійснювали на колонці Xterra MS C18 (3,5мм, 4,6x100мм) при швидкості потоку 1,6мл/хв. Використовували три рухливі фази (рухлива фаза А 95% 25мМ ацетату амонію + 5% ацетонітрилу; рухлива фаза В: ацетонітрил; рухлива фаза С: метанол) для одержання градієнта від 100% А до 50% В та 50% С протягом 6,5 хвилин, до 100% В протягом 1 хвилини, 100% В протягом 1 хвилини, та знову врівноважуючи з 100% А протягом 1,5 хвилин. Використовували об'єм проби, що вводиться, 10мкл.

Спосіб 2:

Обернено-фазову ВЕРХ здійснювали на колонці Chromolith (4,6x25мм) при швидкості потоку 3мл/хв. Використовували три рухливі фази (рухлива фаза А: 95% 25мМ ацетату амонію + 5% ацетонітрилу; рухлива фаза В: ацетонітрил; рухлива фаза С: метанол) для одержання градієнта від 96% А, 2% В та 2% С до 49% В та

49% С протягом 0,9 хвилин, до 100% В протягом 0,3 хвилин та утримання протягом 0,2 хвилин. Використовували об'єм проби, що вводиться, 2мкл. Напруга на розпилювальному конусі складала 10 В для режиму позитивної іонізації та 20 В для режиму негативної іонізації.

Спосіб 3:

Обернено-фазову ВЕРХ здійснювали на колонці Xterra MS C18 (3,5мм, 4,6x100мм) при швидкості потоку 1,6мл/хв. Використовували дві рухливі фази (рухлива фаза А метанол/H₂O; рухлива фаза В 0,1% мурашина кислота) для одержання градієнта 100% В до 5% протягом 12 хвилин. Використовували об'єм проби, що вводиться, 10мкл.

Спосіб 4:

Обернено-фазову ВЕРХ здійснювали на колонці YMC-Pack ODS-AQ C18 (4,6x50мм) при швидкості потоку 2,6мл/хв. Використовували градієнт від 95% води та 5% ацетонітрилу до 95% ацетонітрилу протягом 6,80 хвилин.

Спосіб 5:

Обернено-фазову ВЕРХ здійснювали на колонці SB-C18 Crt (2,1x30мм, 1,8мкм) при швидкості потоку 5мл/хв. Використовували градієнт від 95% води та 5% ацетонітрилу до 95% ацетонітрилу протягом 2 хвилин.

Таблиця

Час утримання (RT у хвиликах)
та молекулярна маса, зазначена як МН⁺

Спол. №	Спосіб РХМС	Rt	МН+
Пром. сп.2	3	11,04	433
Пром. сп.23	1	5,38	433
1	1	4,02	386
2	1	4,32	422
8	1	4,73	390
11	3	5,47	516
13	3	3,7	418
14	3	4,32	432
15	3	3,58	430
16	3	3,78	430
9	1	4,63	445
36	3	3,83	445
7	1	4,66	390
6	1	4,86	404
4	3	4,21	391
17	3	4,31	405
23	1	4,09	502
24	3	8,28	432
25	3	7,45	446
26	3	7,63	444
28	3	7,63	430
30	3	7,63	418
31	3	2,07	423
32	1	4,99	438
37	1	5,52	493
38	1	5,79	450
39	1	5,45	464
40	1	4,95	464
41	1	5,32	479
33	1	5,46	424

34	1	5,76	438
42	4	1,976	375
43	4	1,618	390
44	4	2,018	389
45	4	2,346	465
46	4	1,969	405
47	4	2,01	389
48	4	2,091	403
49	4	1,957	403
50	4	2,008	431
51	4	1,932	429
52	4	1,881	444
53	4	1,898	417
54	4	2,007	403
55	4	1,922	429
56	4	2,005	415
57	4	1,895	458
58	4	1,665	445
59	4	1,739	418
60	4	1,717	459
61	4	1,618	430
62	4	1,656	430
63	4	1,663	390
64	4	2,055	466
73	4	1,52	431
74	3	6,42	363
75	3	6,42	363
76	4	1,79	392
77	1	4,32	445
78	3	4,58	432
79	2	0,95	417
66	5	0,571	462
65	1	5,48	418
70	4	1,98	407
71	3	7,64	457
72	4	2,028	481
80	4	1,893	389
83	1	4,08	376
84	1	4,37	445
81	4	1,338	406
85	1	3,86	376
67	3	4,53	404
68	3	4,50	418
69	1	5,20	459

Таблиця

Час утримання (RT у хвиликах)
та молекулярна маса, зазначена як МН⁻

Спол. №	Спосіб РХмс	Rt	МН-
10	3	6,63	388
3	3	6,22	402
35	3	6,19	457
12	3	6,78	414
18	3	4,24	415
19	3	4,5	458
5	3	4,95	403
20	3	5	417
21	3	5,02	429
22	3	4,54	472
27	3	7,23	456

Таблиця

Час утримання (RT у хвилинах)
та молекулярна маса, зазначена як МН⁺

Спол. №	Спосіб РХмс	Rt	МН-
29	3	7,1	471

Оптичне обертання:

Оптичне обертання вимірювали з використанням поляриметра. $[\alpha]_D^{20}$ вказує оптичне обертання, виміряне з використанням світла при довжині хвилі D-лінії (589нм) натрію при температурі 20°C. Після отриманого значення наведено концентрацію та розчинник розчину, що використовували для вимірювання оптичного обертання.

Спол. №	$[\alpha]_D^{20}$	Концентрація	Розчинник
72	-12,08°	c=7,45мг/5мл	ДМСО
71	-3,89°	c=7,71мг/5мл	ДМФА
69	-17,39°	c=10,35мг/5мл	ДМФА

Способи SFC-MS:

Аналітична система SFC від Berger Instruments (Newark, DE, USA) складається з подвійного модуля з регулюючим насосом (FCM-1200) для доставки діоксиду вуглецю (CO₂) та модифікатору, модуля температурного контролю для нагрівання колонки (TCM2100) з регулюванням температури в межах 1-150°C та клапанів для вибору колонки (Valco, VICI, Houston, TX, USA) для шести різних колонок. Фотодіодний детектор (Agilent 1100, Waldbronn, Germany) постачаний проточною коміркою високого тиску (до 400 бар), та разом з ним передбачений автоматичний дозатор CTC LC Mini PAL (Leap Technologies, Carrboro, NC, USA). Мас-спектрометр ZQ (Waters, Milford, MA, USA) з ортогональним Z-електророзпилювальним інтерфейсом з'єднаний з SFC-системою. Контроль устаткування, збір та обробку даних здійснювали з використанням інтегрованої платформи, що складається з програми SFC ProNTTo та програми Masslynx.

Спосіб 1:

SFC-MS здійснювали на колонці CHIRALCEL OJ-H (500x4,6мм) при швидкості потоку 3мл/хв. Використовували дві рухливі фази (рухлива фаза А: CO₂ рухлива фаза В: 2-пропанол, що містить 0,2% 2-пропіламіну) для одержання градієнта від 10% В до 40% В протягом 18 хвилин до 50% В протягом 2 хвилин та утримання В протягом 2 хвилин. Температуру колонки встановлювали на 50°C. Зворотний тиск підтримували на рівні 110 бар.

Спосіб 2:

SFC-MS здійснювали на колонці CHIRALCEL OJ-H (500x4,6мм) при швидкості потоку 3мл/хв. Використовували дві рухливі фази (рухлива фаза А: CO₂ рухлива фаза В: метанол, що містить 0,2% 2-пропіламіну) для одержання градієнта від 10% В до 40% В протягом 18 хвилин до 50% В протягом 2 хвилин та утримання В протягом 2 хвилин. Температуру колонки встановлювали на 50°C. Зворотний тиск підтримували на рівні 110бар.

Спол. №	Спосіб SFC-MS	К.Т.	Енантімерний надлишок	МН ⁺
71	2	13,12	98,45	457
80	1	9,79	94,75	389

С. Фармакологічні приклади

С1. Аналіз GSK-3 кінази

In vitro GSK-3 аналізи здійснювали при кімнатній температурі в об'ємі реакції 100мкл 25mM Tris (pH 7,4), що містить 10mM MgCl₂, 6H₂O, 1mM DTT, 0,1мг/мл BSA, 5% гліцерину, 5,7нг/мкл GSK-3β або 0,25нг/мкл GSK-3α, 5мкМ біотинільованого CREB пептиду, 1мкМ АТФ, 0,85мкКд/мл ³³P-АТФ та підходящу кількість тестової сполуки. Через годину реакцію зупиняли додаванням 70мкл Stop mix (0,1mM АТФ, 5мг/мл покритих стрептавідином PVT SPA гранул, р 11,0). Гранули залишали осаджуватися протягом ночі та зв'язану на гранулах радіоактивність підраховували в сцинтиляційному лічильнику для титраційних мікропланшетів та порівнювали з результатами, отриманими в контрольному експерименті (без тестової сполуки) для визначення відсотка інгібування GSK-3. Значення IC₅₀, тобто концентрацію (М) тестової сполуки, при якій відбувається 50% інгібування GSK-3, розраховували за допомогою кривої доза-відповідь, отриманої при проведенні описаного вище аналізу GSK-3 у присутності різних кількостей тестової сполуки. Оцінка 1= значення pIC₅₀<6, Оцінка 2= значення pIC₅₀ 6-7, Оцінка 3= значення pIC₅₀ 7-8, Оцінка 4= значення pIC₅₀>8.

С2. Клітинний аналіз GSK-3

Тестові сполуки досліджували на їх здатність збільшувати включення ¹⁴C-D-глюкози в глікоген у живих клітинах. Для здійснення цього аналізу клітини Chang (360000 клітин/пункт) культивували в 0,5мл середовища MEM Rega 3, доповненого 10% фетальної телячої сироватки, 1% L-глутаміну та 2% карбонату натрію. Через 3 дні клітини промивали 0,5мл забуференого фосфатом фізіологічного розчину та наносили зверху 1мл середовища DMEM, що не містить сироватку та глюкозу. Потім додавали 2мкл сполуки в DMSO та 50мкл субстрату (3мМ глюкози та 0,5 мкКд ¹⁴C-D-глюкози) та культури інкубували протягом 90хв. Потім клітини екстрагували за допомогою 0,5мл 20% КОН протягом 60хв. при 37°C та клітинні лізати переносили в 10-мл пробірки, що містять 300мкл 1мг/мл глікогену як білок-носії. Після додавання 2мл етанолу всю кількість глікогену осаджували протягом ночі при -20°C та осад збирали центрифугуванням. Осад потім повторно суспендували в 1мл води та переносили у флакони сцинтиляційного лічильника та кількість ¹⁴C-D-глюкози, включеної в глікоген, вимірювали за допомогою сцинтиляційного лічильника. Оцінки сполук за даним винаходом одержували для тестової концентрації 10⁻⁶ М. Оцінка 1= збільшення 10-30%, Оцінка 2= збільшення 30-60%, Оцінка 3= збільшення 60-80% та Оцінка 4= збільшення >80% включення D-глюкози.

У наведеній нижче таблиці представлені оцінки сполук за даним винаходом, отримані в описаних вище аналізах GSK-3.

Сполука №	C1		C2
	Оцінка α	Оцінка β	Оцінка
1	4	4	3
2	4	4	4
10	4	4	4
8	4	4	4
3	2	3	
35	3	3	4
11	2	2	
12	2	2	
13	2	3	
14	3	3	
15	3	3	
16	3	3	
36	4	4	4
9	4	4	4
7	4	4	3
6	4	4	4
4	3	3	4
17	3	3	
18	2	2	
19	2	3	
5	3	3	4
20	2	3	
21	2	2	
22	2	2	
23	2	2	
24	2	3	
25	3	3	
26	3	3	
27	2	2	
28	2	3	
29	3	3	
30	4	4	4
31	1	1	
32	3	3	
37	3	3	
38	2	2	
39	2	3	
40	4	3	4
41	4	4	4
33	4	4	4
34	4	4	4
42	2		
43	2	3	
44	2		
45	3		
46	4		4
47	3		
48	2		
49	3		

50	3		
51	3		
52	4		4
53	3		
54	4		4
55	3		
56	2		
57	2		
58	3		
59	2		
60	2		
61	2		
62	2		
63	2		
64	2		
73	2		
74	3		
75	3		
76	4		
77	2		
78	3		
79	2		
66	4		4
65	4		3
70	4		4
71	4		4
72	3		
80	2		
83	3		4
84	4		3
81	4		4
85	2		
67	4		4
68	2		
69	3		2

С3. Аналіз профілю кінази

Інгібування *in vitro* панелі кіназ оцінювали з використанням кожного з методів з використанням скловолокнистих фільтрів, описаних Davies, S. P. et al., Biochem J. (2000), 351; p.95-105. У методі з використанням скловолокнистих фільтрів активність кінази, що представляє інтерес, визначають з використанням підходящого субстрату, що інкубують із зазначеним вище кіназним білком у присутності (^{33}P) радіоміченого АТФ. (^{33}P) Потім вимірюють фосфорилування субстрату як радіоактивність, зв'язану на скловолокнистому фільтрі.

Усі кінази попередньо розбавляли до 10х робочої концентрації перед їх додаванням в аналіз. Композиція буфера розведення для кожної кінази докладно зазначена нижче.

Композиція буфера	Кіназа(кінази)
20мМ MOPS pH 7,0, 1мМ EDTA	Aurora-A, CDK1/cyclinB, CDK2/cyclinA,
0,1% β-меркаптоетанолу, 0,01% Brij-35,	CDK2/cyclinE, CDK3/cyclinE, CDK5/p35,
5% гліцерину, 1мг/мл BSA	CDK6/cyclinD3, CDK7/cyclinH/Mat1, cSRC
	Yes

Усі субстрати розчиняли та розбавляли з одержанням робочих вихідних розчинів у деіонізованій воді, за винятком гістон H1, що зберігали у вигляді 10х робочого вихідного розчину в 20мМ MOPS pH7,4.

C3.1 Aurora-A людини

У кінцевому об'ємі реакції 25мкл, Aurora-A (h) (5-10 мод) інкубують з 8мМ MOPS pH 7,0, 0,2мМ EDTA, 200мкМ LRRASLG (Kemptide), 10мМ MgАцетату та $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$ (специфічна активність приблизно 500імп. на хвилину/пмоль, концентрація, як необхідно). Реакцію починають додаванням суміші MgATP. Після інкубації протягом 40 хвилин при кімнатній температурі реакцію зупиняють додаванням 5мкл 3% розчину фосфорної кислоти. 10мкл реакційної суміші потім наносять на фільтр P30 та три рази промивають протягом 5 хвилин у 50мМ фосфорній кислоті та один раз у метанолі, після чого сушать та визначають радіоактивність за допомогою сцинтиляційного лічильника.

C3.2 CDK1/циклінВ людини

У кінцевому об'ємі реакції 25мкл, CDK1/циклінВ (h) (5-10 мод) інкубують з 8мМ MOPS pH 7,0, 0,2мМ EDTA, 0,1мг/мл гістон H1, 10мМ MgАцетату та $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$ (специфічна активність приблизно 500імп. на хвилину/пмоль, концентрація як необхідно). Реакцію починають додаванням суміші MgATP. Після інкубації протягом 40 хвилин при кімнатній температурі реакцію зупиняють додаванням 5мкл 3% розчину фосфорної кислоти. 10мкл реакційної суміші потім наносять на фільтр P30 та три рази промивають протягом 5 хвилин у 75мМ фосфорній кислоті та один раз у метанолі, після чого сушать та визначають радіоактивність за допомогою сцинтиляційного лічильника.

C3.3 CDK2/циклінА людини

У кінцевому об'ємі реакції 25мкл, CDK2/циклінА (h) (5-10 мод) інкубують з 8мМ MOPS pH 7,0, 0,2мМ EDTA, 0,1мг/мл гістон H1, 10мМ MgАцетату та $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$ (специфічна активність приблизно 500імп. на хвилину/пмоль, концентрація, як необхідно). Реакцію починають додаванням суміші MgATP. Після інкубації протягом 40 хвилин при кімнатній температурі реакцію зупиняють додаванням 5мкл 3% розчину фосфорної кислоти. 10мкл реакційної суміші потім наносять на фільтр P30 та три рази промивають протягом 5 хвилин у 75мМ фосфорній кислоті та один раз у метанолі, після чого сушать та визначають радіоактивність за допомогою сцинтиляційного лічильника.

C3.4 CDK2/циклінЕ людини

У кінцевому об'ємі реакції 25мкл, CDK2/циклінЕ (h) (5-10 мод) інкубують з 8мМ MOPS pH 7,0, 0,2мМ EDTA, 0,1мг/мл гістон H1, 10мМ MgАцетату та $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$ (специфічна активність приблизно 500імп. на хвилину/пмоль, концентрація, як необхідно). Реакцію починають додаванням суміші MgATP. Після інкубації протягом 40 хвилин при кімнатній температурі реакцію зупиняють додаванням 5мкл 3% розчину фосфорної кислоти. 10мкл реакційної суміші потім наносять на фільтр P30 та три рази промивають

протягом 5 хвилин у 75мМ фосфорній кислоті та один раз у метанолі, після чого сушать та визначають радіоактивність за допомогою сцинтиляційного лічильника.

C3.5 CDK3/циклінЕ людини

У кінцевому об'ємі реакції 25мкл, CDK3/циклінЕ (h) (5-10 мод) інкубують з 8мМ MOPS pH 7,0, 0,2мМ EDTA, 0,1мг/мл гістон H1, 10мМ MgАцетату та $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$ (специфічна активність приблизно 500імп. на хвилину/пмоль, концентрація, як необхідно). Реакцію починають додаванням суміші MgATP. Після інкубації протягом 40 хвилин при кімнатній температурі реакцію зупиняють додаванням 5мкл 3% розчину фосфорної кислоти. 10мкл реакційної суміші потім наносять на фільтр P30 та три рази промивають протягом 5 хвилин у 75мМ фосфорній кислоті та один раз у метанолі, після чого сушать та визначають радіоактивність за допомогою сцинтиляційного лічильника.

C3.6 CDK5/p35 людини

У кінцевому об'ємі реакції 25мкл, CDK5/p35 (h) (5-10 мод) інкубують з 8мМ MOPS pH 7,0, 0,2мМ EDTA, 0,1мг/мл гістон H1, 10мМ MgАцетату та $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$ (специфічна активність приблизно 500імп. на хвилину/пмоль, концентрація як необхідно). Реакцію починають додаванням суміші MgATP. Після інкубації протягом 40 хвилин при кімнатній температурі реакцію зупиняють додаванням 5мкл 3% розчину фосфорної кислоти. 10мкл реакційної суміші потім наносять на фільтр P30 та три рази промивають протягом 5 хвилин у 75мМ фосфорній кислоті та один раз у метанолі, після чого сушать та визначають радіоактивність за допомогою сцинтиляційного лічильника.

C3.7 CDK6/циклінD3 людини

У кінцевому об'ємі реакції 25мкл, CDK6/циклінD3 (h) (5-10 мод) інкубують з 8мМ MOPS pH 7,0, 0,2мМ EDTA, 0,1мг/мл гістон H1, 10мМ MgАцетату та $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$ (специфічна активність приблизно 500імп. на хвилину/пмоль, концентрація як необхідно). Реакцію починають додаванням суміші MgATP. Після інкубації протягом 40 хвилин при кімнатній температурі реакцію зупиняють додаванням 5мкл 3% розчину фосфорної кислоти. 10мкл реакційної суміші потім наносять на фільтр P30 та три рази промивають протягом 5 хвилин у 75мМ фосфорній кислоті та один раз у метанолі, після чого сушать та визначають радіоактивність за допомогою сцинтиляційного лічильника.

C3.8 CDK7/циклінH/MAT1 людини

У кінцевому об'ємі реакції 25мкл, CDK7/циклінH/MAT1 (h) (5-10 мод) інкубують з 8мМ MOPS pH 7,0, 0,2мМ EDTA, 500мкл пептиду, 10мМ MgАцетату та $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$ (специфічна активність приблизно 500імп. на хвилину/пмоль, концентрація як необхідно). Реакцію починають додаванням суміші MgATP. Після інкубації протягом 40 хвилин при кімнатній температурі реакцію зупиняють додаванням 5мкл 3% розчину фосфорної кислоти. 10мкл реакційної суміші потім наносять на фільтр P30 та три рази промивають протягом 5 хвилин у 75мМ фосфорній кислоті та

один раз у метанолі, після чого сушать та визначають радіоактивність за допомогою сцинтиляційного лічильника.

C3.9 cSRC людини

У кінцевому об'ємі реакції 25мкл, cSRC (h) (5-10 мод) інкубують з 8мМ MOPS pH 7,0, 0,2мМ EDTA, 250мкМ KVEKIGEGTYGVVYK (пептид Cdc2), 10мМ MgАцетату та $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$ (специфічна активність приблизно 500імп. на хвилину/пмоль, концентрація як необхідно). Реакцію починають додаванням суміші MgАТФ. Після інкубації протягом 40 хвилин при кімнатній температурі реакцію зупиняють додаванням 5мкл 3% розчину фосфорної кислоти. 10мкл реакційної суміші потім наносять на фільтр Р30 та три рази промивають протягом 5 хвилин у 75мМ фосфорній кислоті та один раз у метанолі, після чого сушать та визначають радіоактивність за допомогою сцинтиляційного лічильника.

C3.10 Yes людини

У кінцевому об'ємі реакції 25мкл, Yes (h) (5-10 мод) інкубують з 8мМ MOPS pH 7,0, 0,2мМ EDTA,

0,1мг/мл полі(Glu, Tyr) 4:1, 10мМ MgАцетату та $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$ (специфічна активність приблизно 500імп. на хвилину/пмоль, концентрація як необхідно). Реакцію починають додаванням суміші MgАТФ. Після інкубації протягом 40 хвилин при кімнатній температурі реакцію зупиняють додаванням 5мкл 3% розчину фосфорної кислоти. 10мкл реакційної суміші потім наносять на Filtermat А и три рази промивають протягом 5 хвилин у 75мМ фосфорній кислоті та один раз у метанолі, після чого сушать та визначають радіоактивність за допомогою сцинтиляційного лічильника.

У наведеній нижче таблиці представлені оцінки сполук за даним винаходом, отримані з використанням тестової концентрації 10^{-6}М в описаних вище аналізах кіназ.

Оцінка 1= 10-30% інгібування, Оцінка 2= 30-60% інгібування, Оцінка 3= 60-80% інгібування та Оцінка 4= >80% інгібування.

Спол.№	C3.1	C3.2	C3.3	C3.4	C3.5	C3.6	C3.7	C3.8	C3.9	C3.10
1	1	4	4	4	4	4	4	4	3	3
2	2	4	4	4	4	4	4	3	4	4
10	1	4	4	4	4	4	4	4	2	2
8		4	4	4	4	3	2	2		
3	1	4	4	4	3	3	2	4	2	2
35	1	4	4	4	4	4	3	4	2	2
11	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
12	1	3	4	4	3	2	1	3	2	2
13	2	1	2	2	2	1	1	2	2	1
14	2	2	4	1	2	1	1	2	2	1
15	1	1	2	2	1	1	1	2	1	1
36	1	4	4	4	3	3	1	2	1	1
9		4	4	4	3	2	1	2		
7	1	4	4	4	4	4	1	2	2	2
6	4	4	4	4	4	4	2	4	2	1
17		4	4	4	4	4	2	3		
18		3	4	4	3	2	1	2		
19		4	4	4	4	3	2	2		
20		3	4	4	4	3	1	2		
21		4	4	4	4	3	1	2		
22		4	4	4	4	2	1	1		
23		2	3	4	3	2	1	1		
24		2	3	3	2	2	1	3		
25		3	4	4	3	2	2	2		
26		1	3	4	3	2	1	2		
27		2	3	2	1	2	1	1		
31		3	2	3	4	4	1	1		
30		4	4	4	4	4	1	3		
32		4	4	4	3	4	1	2		
37		4	4	4	4	4	2	3		
38		4	4	4	3	2		3		
39		2	3	3	2	1		3		
40		4	4	4	4	4	2	3		
41		4	4	4	3	3	1	2		
33		4	4	4	4	4	3	3		
34		4	4	4	4	4	2	2		
58		2	3	2	1	2	1			
54		3	4	4	2	3	1	1	1	2
52		4	4	4j	2	3		1		

Спол.№	C3.1	C3.2	C3.3	C3.4	C3.5	C3.6	C3.7	C3.8	C3.9	C3.10
46		4	4	4	4	4	1	1		
65			2							
66		4	3	4	3	3		1		1
71	2	4	2	4	4	4	2	4	4	4
83	2		2						2	2
84		3	2	3	2	2		1		
81	1	4	3	4	3	3	1	1	1	1

Д. Приклади композицій

Представлені нижче композиції є типовими прикладами фармацевтичних композицій, що підходять для системного введення тваринам та людині відповідно до даного винаходу.

"Активний інгредієнт" (A.I.), як використовується у всіх приведених прикладах, відноситься до сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної адитивної солі.

Приклад D.1: Таблетки з плівковим покриттям

Одержання серцевини таблеток

Суміш A.I. (100г), лактози (570г) та крохмалю (200г) ретельно змішували та потім зволожували розчином додецилсульфату натрію (5г) та полівінілпіролідону (10г) у приблизно 200мл води. Мокру порошкоподібну суміш просівали через сито, сушили та знову просівали через сито. Потім додавали мікрокристалічну целюлозу (100г) та

гідрогенізовану рослинну олію (15г). Все ретельно змішували та пресували в таблетки з одержанням 10000 таблеток, кожна з яких містила 10мг активного інгредієнта.

Покриття

До розчину метилцелюлози (10г) у денатурованому етанолі (75мл) додавали розчин етилцелюлози (5г) у DCM (150мл). Потім додавали DCM (75мл) та 1,2,3-пропантриол (2,5мл). Поліетиленгліколь (10г) розплавляли та розчиняли в дихлорметані (75мл). Останній отриманий розчин додавали до першого та потім додавали октадеканоат магнію (2,5г), полівінілпіролідон (5г) та концентровану суспензію барвника (30мл) та все це гомогенізували. Серцевину таблеток покривали отриманою сумішшю в пристрої для нанесення покриття.