



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 79674

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/4427

A61K 31/501

A61K 31/55

A61P 29/00

C07D 243/00

C07D 249/00

C07D 267/00

C07D 401/04 (2007.01)

C07D 413/14 (2007.01)

C07D 487/04 (2007.01)

C07D 498/04 (2007.01)

C07D 513/04 (2007.01)

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

(54) СПОЛУКИ ТРИАЗОЛУ, ПРИДАТНІ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ В ТЕРАПІЇ

1

2

(21) a200508142

(22) 09.02.2004

(24) 10.07.2007

(86) PCT/IB2004/000432, 09.02.2004

(31) 0303852.8

(32) 19.02.2003

(33) GB

(31) 0317227.7

(32) 23.07.2003

(33) GB

(46) 10.07.2007, Бюл. № 10, 2007 р.

(72) Браянс Джастін Стівен, GB, Джонсон Патрік
Стівен, GB, Рікманс Томас, BE, Стоубі Алан, GB,
Расселл Рейчел Джейн, GB, Вейман Крістофер
Пітер, GB

(73) ПФАЙЗЕР ІНК., US

(56) WO 02 083678 A 24.10.2002

WO 00 43398 A 27.07.2000

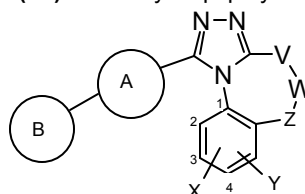
WO 98 20011 A 14.05.1998

BRESLIN, HENRY J. ET AL: "Synthesis and anti-HIV
activity of 1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-
2-one (TBO) derivatives. Truncated 4,5,6,7-
tetrahydro-5-methylimidazoA4,5,1-
jkUA1,4Ubenzodiazepin-2(1,H)-ones (TIBO)
analogues" BIOORGANIC & MEDICINAL
CHEMISTRY, CODEN: BMECEP; ISSN: 0968-0896,
vol. 7, no. 11, 1999ASHWOOD, MICHAEL S. ET AL: "Synthesis of 5,6-
dihydro-4H-imidazoA1,5-aUA4,1Ubenzoxazepin-6-
ones and their transformation into 5,6-dihydro-4H-
imidazoA1,5-aUA1,4Ubenzodiazepin-6-ones"
JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN
TRANSACTIONS 1: ORGANIC AND BIO-ORGANICCHEMISTRY, CODEN: JCPRB4; ISSN: 0300-922X,
no. 11, 1989DATABASE CHEMABS AOnlineU CHEMICAL
ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;
1998, ALBRIGHT, JAY DONALD ET AL: "Preparation
of tricyclic benzazepine as vasopressin antagonists"
XP002281362 retrieved from STN Database
accession no. 1998:42402 & WO 97/49707 A1
(AMERICAN CYANAMID CO., USA) 31 December
1997GOEL ET AL: "Reaction of phosphorous pentasulfide
with organolithiums. An in situ reagent for the
preparation of thiolactams" SYNTHESIS, GEORG
THIEME VERLAG, STUTTGART, DE, no. 2, 1987

EP 0 362 942 A2 11.04.1990

US 5 438 035 A 01.08.1995

(57) 1. Сполука формули (I)

або її фармацевтично прийнятна похідна, де
V представляє $(CH_2)_d(O)_e$, -CO- або $-CH(C_{1-6} \text{ ал-кіл})$;W означає -O-, -S(O)_a- або -N(R¹)-;R¹ представляє H, C₁₋₆ алкіл, $(CH_2)_bCOR$,
 $CO(CH_2)_bNR^2R^3$, SO_2R^2 , $(CH_2)_cOR^2$, $(CH_2)_cNR^2R^3$
або $(CH_2)_bhet^1$;het¹ представляє насичений або ненасичений ге-
тероцикл з 3-8 атомами, що містять один або бі-

(13) C2

(11) 79674

(19) UA

льшу кількість гетероатомів, вибраних з O, N або S, необов'язково заміщений C₁₋₆ алкілом;

X і Y незалежно представляють H, C₁₋₆ алкіл, галоген, OH, CF₃, OCF₃, OR⁴;

Z представляє -(CH₂)_n(O)_g-, -CO- або -C(C₁₋₆ алкіл)-; кільце A представляє 4-7-членний, насичений N-вмісний гетероцикл, необов'язково заміщений OH, в якому, необов'язково, принаймні один кільцевий атом N заміщений O;

кільце B представляє феніл або 4-7-членний ненасичений N-вмісний гетероцикл, необов'язково заміщений OH, галогеном, CN, CONH₂, CF₃, OCF₃, в якому, необов'язково, принаймні один кільцевий атом N заміщений O;

R² і R³ незалежно представляють H, C₁₋₆ алкіл [необов'язково заміщений OH, галогеном, N(C₁₋₆ алкіл)₂ або C₁₋₆ алкілокси], C₁₋₆ алкілокси, N(C₁₋₆ алкіл)₂ або [C₃₋₈ циклоалкіл];

або R² і R³, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, незалежно представляють гетероцикл з 3-8 атомами, необов'язково заміщений C₁₋₆ алкілом;

R⁴ представляє лінійний або розгалужений C₁₋₆ алкіл,

a і c незалежно представляють 0, 1 або 2;

b, e і g незалежно представляють 0 або 1;

d і f незалежно представляють 1 або 2.

2. Сполука за п. 1, де W представляє NR¹.

3. Сполука за п. 1 або п. 2, де R¹ представляє H, C₁₋₆ алкіл, -(CH₂)_bCOR² або SO₂R².

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де R¹ є метилом.

5. Сполука за пп. 1 або 2, де R² є морфоліном або піримідином (необов'язково заміщеним C₁₋₆ алкілом [необов'язково заміщеним OH, галогеном, N(C₁₋₆ алкіл)₂ або C₁₋₆ алкілокси] або NMe₂).

6. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де X є H.

7. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де Y знаходиться в 4 положенні феніленового кільця (згідно з нумерацією формули (I)), до якого він приєднаний.

8. Сполука за п. 7, де Y є хлором.

9. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де кільце A є приєднаним до кільця B через атом азоту у кільці A.

10. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де кільце A представляє піперидиніл (необов'язково заміщений OH і необов'язково принаймні один атом N заміщений O).

11. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де кільце B представляє піридиніл або піримідиніл (необов'язково заміщений OH, галогеном, CN, CONH₂, CF₃, OCF₃, і необов'язково принаймні один кільцевий атом N заміщений O).

12. Сполука за п. 11, де кільце B представляє піридиніл.

13. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де V представляє -CH₂-.

14. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де Z представляє -CH₂-.

15. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де, коли R² і R³ разом з азотом, до якого вони приєднані, являють собою гетероцикл, гетероцикл вибирають з піперазину, піролідину, піперидину, піримідину,

тетрагідропірану або морфоліну, необов'язково заміщеного C₁₋₆ алкілом.

16. Сполука за п. 1, вибрана з:

8-хлор-5-метил-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-

[1,2]біпіридиніл-4-іл)-5,6-дигідро-4H-2,3,5,10b-

тетраазабензо[е]азулену тригідрохлориду;

8-хлор-5-ізопропіл-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-

[1,2]біпіридиніл-4-іл)-5,6-дигідро-4H-2,3,5,10b-

тетраазабензо[е]азулену тригідрохлориду;

1-[8-хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2]біпіридиніл-

4-іл)-4H,6H-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен-5-

іл]етанону дигідрохлориду;

8-хлор-5-метансульфоніл-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-

[1,2]біпіридиніл-4-іл)-5,6-дигідро-4H-2,3,5,10b-

тетраазабензо[е]азулену;

8-хлор-5-метил-1-(1-піримідин-2-іл-піперидиніл-4-

іл)-5,6-дигідро-4H-2,3,5,10b-

тетраазабензо[е]азулену;

8-хлор-5-метансульфоніл-1-(1-піримідин-2-іл-

піперидиніл-4-іл)-5,6-дигідро-4H-2,3,5,10b-

тетраазабензо[е]азулену;

13-хлор-8-метил-3-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-

[1,2]біпіридиніл-4-іл)-2,4,5,8-

тетраазатрицикло[9,4,0,0*2,6*]пентадека-

1(11),3,5,12,14-пентаєну;

13-хлор-3-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2]біпіридиніл-4-

іл)-8-окса-2,4,5-

триазатрицикло[9,4,0,0*2,6*]пентадека-

1(11),3,5,12,14-пентаєну;

1-[8-хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2]біпіридиніл-

4-іл)-4H,6H-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен-5-іл]-

2-диметиламіноетанону;

[8-хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2]біпіридиніл-4-

іл)-4H,6H-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен-5-

іл]морфолін-4-іл-метанону;

(+) або (-) 8-хлор-5-(4-метилморфолін-2-ілметил)-

1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2]біпіридиніл-4-іл)-5,6-

дигідро-4H-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулену;

8-хлор-5-піримідин-2-іл-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-

[1,2]біпіридиніл-4-іл)-5,6-дигідро-4H-2,3,5,10b-

тетраазабензо[е]азулену;

8-хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2]біпіридиніл-4-

іл)-4H,6H-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен-5-

сульфонової кислоти диметиламід;

8-хлор-1-(1-піримідин-2-іл-піперидиніл-4-іл)-4H,6H-

2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен-5-сульфонової

кислоти диметиламід;

13-хлор-9-метил-3-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-

[1,2]біпіридиніл-4-іл)-2,4,5,9-

тетраазатрицикло[9,4,0,0*2,6*]пентадека-

1(11),3,5,12,14-пентаєну;

13-хлор-8-метил-3-(1-піримідин-2-іл-піперидиніл-4-

іл)-2,4,5,8-

тетраазатрицикло[9,4,0,0*2,6*]пентадека-

1(11),3,5,12,14-пентаєну; або її фармацевтично

прийнятних похідних.

17. Сполука за п. 1, яка є 8-хлор-5-метил-1-

(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2]біпіридиніл-4-іл)-5,6-

дигідро-4H-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азуленом.

18. 8-хлор-5-метил-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-

[1,2]біпіридиніл-4-іл)-5,6-дигідро-4H-2,3,5,10b-

тетраазабензо[е]азулену дибезилат.

19. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-18

як лікарського засобу.

20. Спосіб лікування тривоги, серцево-судинного захворювання (включаючи стенокардію, атеросклероз, гіпертонію, зупинку серця, набряк, гіпернатріємію), дисменореї (первинної і вторинної), ендометріозу, блювоти (включаючи нудоту, що виникає при їзді), затримки внутрішньоутробного розвитку, запалення (включаючи ревматоїдний артрит), міжменструального болю, передекламсії, передчасної еякуляції, передчасних (недоношеної вагітності) пологів або хвороби Рейно, який включає призначення терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-18 пацієнтові, що страждає від такого розладу.

21. Спосіб за п. 20, де розладом є тривога.

22. Спосіб за п. 20, де розладом є дисменорея (первинна або вторинна).

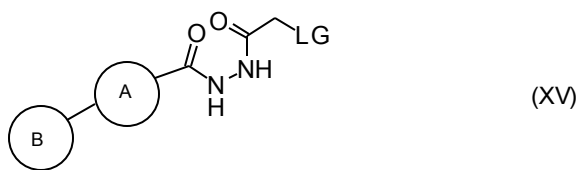
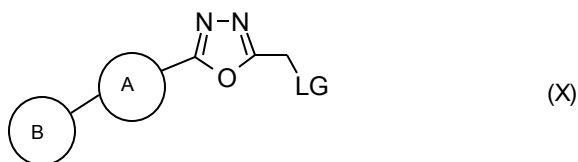
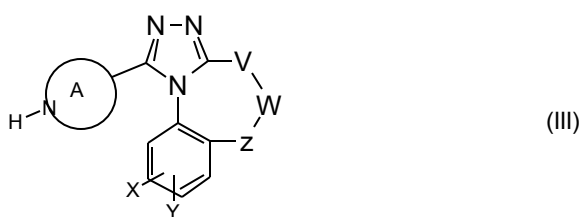
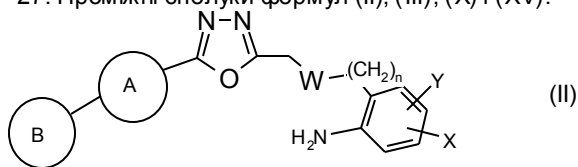
23. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-18 при одержанні лікарського засобу для лікування тривоги, гіпернатріємії, дисменореї (первинної і вторинної), ендометріозу, блювоти (включаючи нудоту, що виникає при їзді), затримки внутрішньоутробного розвитку, запалення (включаючи ревматоїдний артрит), міжменструального болю, передекламсії, передчасної еякуляції, передчасних (недоношеної вагітності) пологів або хвороби Рейно.

24. Застосування за п. 23 для лікування тривоги.

25. Застосування за п. 23 для лікування дисменореї (первинної або вторинної).

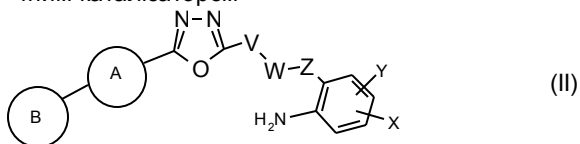
26. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-18, разом з фармацевтично прийнятним ексципієнтом, розчинником або носієм.

27. Проміжні сполуки формул (II), (III), (X) і (XV):



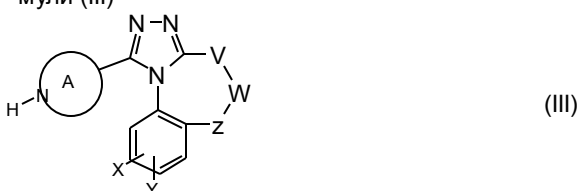
де V, W, X, Y, Z, кільця A і B і n мають значення, як визначено у пункті 1, і LG представляє собою придатну відхідну групу.

28. Спосіб одержання сполуки формули (I) за п. 1 або її фармацевтично прийнятної похідної, що включає: взаємодію сполуки формули (II) з кислотним каталізатором

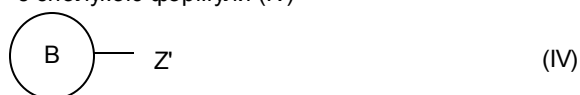


де кільця A і B і групи V, W, X, Y і n мають значення, як визначено вище.

29. Спосіб одержання сполуки формули (I), як визначено у пункті 1, або її фармацевтично прийнятної похідної, що включає: взаємодію сполуки формули (III)

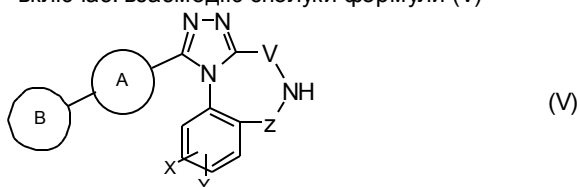


з сполукою формули (IV)

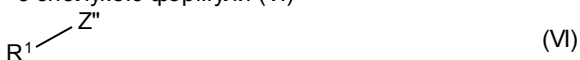


де кільця A і B і групи W, X, Y і n мають значення, як визначено у пункті 1, і Z' представляє собою відхідну групу, таку як галоген.

30. Спосіб одержання сполуки формули (I), як визначено у пункті 1, де W представляє собою NR¹, або її фармацевтично прийнятної похідної, що включає: взаємодію сполуки формули (V)

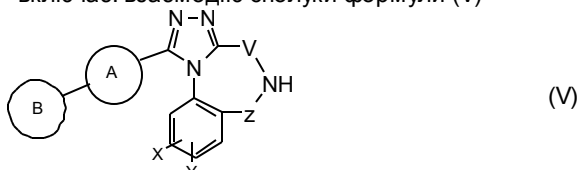


з сполукою формули (VI)

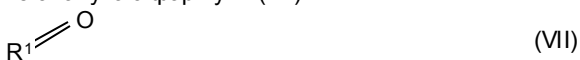


де кільця A і B і групи R¹, X, Y і n мають значення, як визначено у пункті 1, і Z'' представляє собою відхідну групу, таку як галоген.

31. Спосіб одержання сполуки формули (I), як визначено у пункті 1, де W представляє собою NR¹, або її фармацевтично прийнятної похідної, що включає: взаємодію сполуки формули (V)

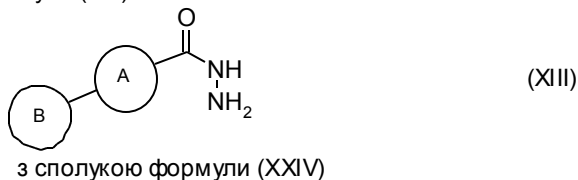


з сполукою формули (VII)

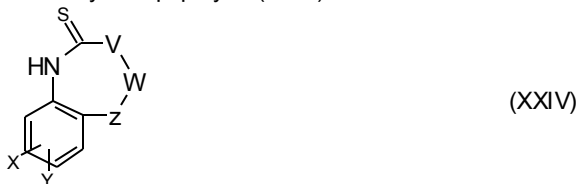


де кільця A і B і групи R¹, X, Y і n мають значення, як визначено у пункті 1.

32. Спосіб одержання сполуки формули (I), як визначено у пункті 1, або її фармацевтично прийнятної похідної, що включає взаємодію сполуки формули (XIII)

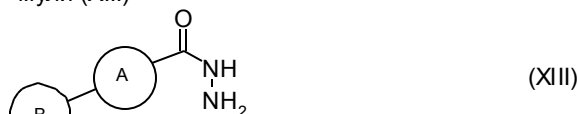


з сполукою формули (XXIV)

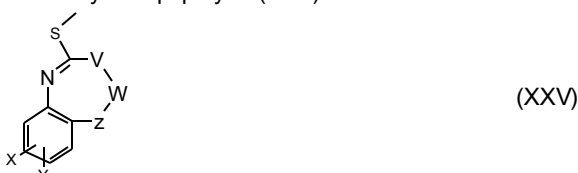


де кільця A і B і групи V, W, X, Y і Z мають значення, як визначено у пункті 1.

33. Спосіб одержання сполуки формули (I), як визначено у пункті 1, або її фармацевтично прийнятної похідної, що включає взаємодію сполуки формули (XIII)



з сполукою формули (XXV)



де кільця A і B і групи V, W, X, Y і Z мають значення, як визначено у пункті 1.

Даний винахід стосується нових композицій, придатних для використання в терапії і способів їх одержання, проміжних сполук, що використовуються в лікувальних засобах, композицій, що їх містять і застосування таких похідних.

[Японська патентна заявка №09328484] описує триазольні хіноксаліни, придатні для використання як антиалергійні і протизапальні агенти. [Японська патентна заявка №09132576] описує триазольні хіноксаліни, придатні для використання як антиалергійні і протизапальні агенти. [Японська патентна заявка №06135965] описує триазольні хіноксаліни, придатні для використання для лікування і запобігання алергій, запалення і PAF-асоційованих захворювань. [Японська патентна заявка №06128262] описує триазольні хіноксаліни, що використовуються для проміжних сполук лікувальних засобів і агрохімічних засобів. В публікації [міжнародної патентної заявки WO 02/083678] описуються похідні бензодіазепіну, придатні для використання при лікуванні, в числі інших захворювань, тривоги, серцевосудинних захворювань та дисменореї.

Було знайдено, що сполуки представленого винаходу, мають придатні для використання фармацевтичні властивості. Вони можуть використовуватися, для лікування агресивності, хвороби Альцгеймера, нервової анорексії, тривоги, тривожного розладу, астми, атеросклерозу, аутизму, серцево-судинного захворювання (включаючи стенокардію, атеросклероз, гіпертонію, серцеву недостатність, набряк, гіпернатріємію), катаракти, захворювання центральної нервової системи, цереброваскулярної ішемії, цирозу, когнітивного розладу, хвороби Кушінга, депресії, цукрового діабету, дисменореї (первинної та вторинної), блювоти (включаючи нудоту, що виникає при їзді), ендометріозу, шлунково-кишкового захворювання, глау-

коми, гінекологічного захворювання, серцевого захворювання, затримки внутрішньоутробного розвитку, запалення (включаючи ревматоїдний артрит), ішемії, ішемічного захворювання серця, пухлини легень, розладу сечовипускання, міжменструального болю, новоутворення, ниркової токсичності, не-інсулін залежного діабету, ожиріння, обсесивно/компульсивного розладу, окулярної гіпертонії, передеклампсії, передчасної еякуляції, передчасних (недоношеної вагітності) пологів, легеневих захворювань, хвороби Рейно, захворювання нирок, ниркової недостатності, чоловічої або жіночої статевої дисфункції, септичного шоку, розладу сну, ушкодження спинного мозку, тромбозу, інфекції сечостатевого тракту або сечокаменевому захворювання.

Особливо представляють інтерес наступні захворювання або розлади: тривога, серцево-судинне захворювання (включаючи стенокардію, атеросклероз, гіпертонію, серцеву недостатність, набряк, гіпернатріємію), дисменорея (первинна і вторинна), ендометріоз, блювота (включаючи нудоту, що виникає при їзді), затримка внутрішньоутробного розвитку, запалення (включаючи ревматоїдний артрит), міжменструальний біль, передеклампсія, передчасна еякуляція, передчасні (недоношена вагітність) пологи і хвороба Рейно.

Зокрема вони показують антагоністичну дію вазопресину і можуть використовуватися в лікуванні дисменореї (первинної і вторинної).

Існує висока незадоволена потреба в області менструальних розладів і оцінено, що до 90% всіх жінок, що мають менструацію, в деякій мірі страждають від цих розладів. До 42% жінок пропускають роботу або інші види діяльності через менструальний біль і було оцінено, що в США в результаті цього втрачається приблизно 600 мільйонів годин

роботи на рік (що коштує приблизно 2 мільярда у втраченій продуктивності).

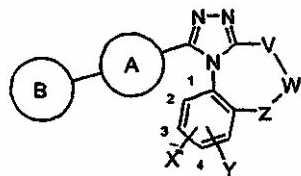
Менструальний біль у нижній частині черевної порожнини викликається міометріальною гіперфункцією і зниженим матковим кровотоком. Ці патологічні зміни призводять до болю в животі, що поширюється на спину і ноги. Це може призводити до відчуття нудоти у жінок, головних болів і страждання від безсоння. Цей стан називають дисменореєю і він може бути класифікований або як первинна, або як вторинна дисменорея.

Первинну дисменорею діагностують, коли не можна ідентифікувати ніякого відхилення, що викликає такий стан. Від цього страждає до 50% населення жіночої статі. Де є присутнім основний гінекологічний розлад, такий як ендометріоз, тазове запальне захворювання (PID), фіброзні пухлини або ракові утворення, буде діагностуватися вторинна дисменорея. Вторинна дисменорея діагностується тільки приблизно у 25% жінок, що страждають від дисменореї. Дисменорея може проходити сумісно з менорагією, що пояснює приблизно до 12% звернень до гінекологічних амбулаторних закладів.

В даний час, жінок, що страждають від первинної дисменореї лікують, використовуючи нестероїдні протизапальні засоби (NSAID's) або оральні контрацептивні пігулки. У випадках вторинної дисменореї можуть бути вжиті хірургічні заходи для усунення основного гінекологічного розладу.

Жінки, що страждають від дисменореї мають циркуляторні рівні вазопресину, що є більше ніж ті, що спостерігалися у здорових жінок у той же самий час менструального циклу. Інгібуванням фармакологічних дій вазопресину в матковому рецепторі вазопресину можна запобігати дисменореї.

Згідно з представленим винаходом забезпечується сполука формули (I),



(I)

або її фармацевтично прийнятна похідна, в якій

V представляє собою $-(CH_2)_d(O)_e-$, $-CO-$ або $-CH(C_{1-6} \text{ алкіл})-$;

W означає $-O-$, $-S(O)_a-$ або $-N(R^1)-$

R^1 представляє собою H, C_{1-6} алкіл, $(CH_2)_bCOR^2$, $CO(CH_2)_bNR^2R^3$, SO_2R^2 , $(CH_2)_cOR^2$, $(CH_2)_cNR^2R^3$ або $(CH_2)_bhet^1$;

het^1 представляє насичений або ненасичений гетероцикл з 3-8 атомами, що містять один або більшу кількість гетероатомів вибраних з O, N або S, необов'язково заміщений C_{1-6} алкілом;

X і Y незалежно представляють собою H, C_{1-6} алкіл, галоген, OH, CF_3 , OCF_3 , OR^4 ;

Z представляє собою $-(CH_2)_f(O)_g-$, $-CO-$ або $-CH(C_{1-6} \text{ алкіл})-$;

Кільце A представляє собою 4-7 членний, насичений N-вмісний гетероцикл, необов'язково заміщений OH і в якому необов'язково принаймні один атом N кільця є заміщений O;

Кільце B представляє собою феніл або 4-7 членний ненасичений N-вмісний гетероцикл, необов'язково заміщений OH, галогеном, CN, $CONH_2$, CF_3 , OCF_3 і в якому, необов'язково принаймні один кільцевий атом N є заміщений O;

R^2 і R^3 незалежно представляють собою H, C_{1-6} алкіл [необов'язково заміщений OH, галогеном, $N(C_{1-6} \text{ алкіл})_2$ або C_{1-6} алкілокси], C_{1-6} алкілокси, $N(C_{1-6} \text{ алкіл})_2$ або $[C_{3-8} \text{ циклоалкіл}]$; або R^2 і R^3 , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані незалежно, представляють собою гетероцикл з 3-8 атомами, необов'язково заміщений C_{1-6} алкілом;

R^4 представляє собою лінійний або розгалужений C_{1-6} алкіл,

a і c незалежно представляють собою 0,1 або 2;

b, e і g незалежно представляють собою 0 або 1;

d і f незалежно представляють собою 1 або 2.

У вищезгаданих визначеннях, галоген означає фтор, хлор, бром або йод. Алкільні групи, що містять необхідну кількість атомів вуглецю, крім де позначено, можуть бути нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом. Приклади включають метил, етил, н-пропіл, і-пропіл, н-бутил, і-бутил, втор.-бутил і т-бутил. Приклади циклоалкілу включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і циклогептил. Приклади алкілокси включають метокси, етокси, н-пропілокси, і-пропілокси, н-бутилокси, і-бутилокси, втор.-бутилокси і т-бутилокси.

Гетероцикли влучені в визначення "гетероцикл" означають піроліл, імідазоліл, триазоліл, тієніл, фурил, тіазоліл, оксазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піридазиніл, піразиніл, індоліл, ізоіндоліл, хінолініл, ізохінолініл, бензімідазоліл, хіназолініл, фталазиніл, бензоксазоліл і хіноксалініл, разом з частково або повністю насиченими їх варіантами також як азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, гомопіперазиніл, оксазепаніл і морфолініл.

Переважаючими групами сполук є ті, в яких застосовується будь яка одна або більша кількість наступних:

(i) W означає NR^1 ;

(ii) R^1 означає C_{1-6} алкіл і більш переважно метил, і-пропіл або н-бутил;

(iii) R^1 означає H;

(iv) R^1 означає $(CH_2)_bhet^1$;

(v) het^1 представляє собою піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, азетидиніл, оксазепаніл, піримідиніл, піридиніл, тіазоліл або імідазоліл, (необов'язково заміщений C_{1-6} алкілом)

(vi) R^1 означає $CO(CH_2)_bNR^2R^3$;

(vii) R^2 означає морфолініл або піримідиніл (необов'язково заміщений C_{1-6} алкілом [необов'язково заміщений OH, галогеном, $N(C_{1-6} \text{ алкіл})_2$ або $C_{1-6} \text{ алкілокси}]$ або NMe_2).

(viii) R^2 і R^3 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, представляють морфолініл, піролідиніл, піперазиніл, азетидиніл, тетрагідропіраніл,

піримідиніл або піперидиніл (необов'язково заміщений C_{1-6} алкілом)

(ix) V означає $-(CH_2)_d(O)_e-$;

(x) Z означає $-(CH_2)_f(O)_g-$;

(xi) d означає 1;

(xii) e означає 0;

(xiii) f означає 1;

(xiv) g означає 0;

(xv) X означає H;

(xvi) Y знаходиться в 4 положенні феніленового кільця (відповідно до нумерації формули (I)) до якого він приєднаний;

(xvii) Y означає галоген, переважно хлор;

(xviii) Y означає алкілокси, переважно метокси;

(xix) Y означає алкіл, переважно метил;

(xx) Y означає CF_3 або OCF_3 ;

(xxi) Z означає $(CH_2)_d(O)_e$;

(xxii) e є 0;

(xxiii) d є 1;

(xxiv) кільце A є приєднаним до кільця B через атом азоту у кільці A;

(xxv) кільце A є піперидинілом (необов'язково заміщеним OH і необов'язково принаймні один атом N є заміщений O);

(xxvi) кільце B є піридинілом (необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю груп, вибраних з OH, галогену, CN, $CONH_2$, CF_3 , OCF_3 і необов'язково принаймні один кільцевий атом N є заміщений O), переважно це 2-піридиніл;

(xxvii) кільце B є піримідиніл (необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, вибраних з OH, галогену, CN, $CONH_2$, CF_3 , OCF_3 і необов'язково принаймні один кільцевий атом N є заміщений O), переважно це 2-піримідиніл;

(xxviii) n є 1;

(xxix) n є 2.

Переважними сполуками згідно з представленим винаходом є наступні:

8-Хлор-5-метил-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-5,6-дигідро-4H-2,3,5,10b-тетраазабензо[e]азулену тригідрохлорид;

8-Хлор-5-ізопропіл-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-5,6-дигідро-4H-2,3,5,10b-тетраазабензо[e]азулену тригідрохлорид;

1-[8-Хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-4H,6H-2,3,5,10b-тетраазабензо[e]азулен-5-іл]етанонудигідрохлорид;

8-Хлор-5-метансульфоніл-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-5,6-дигідро-4H-2,3,5,10b-тетраазабензо[e]азулен;

8-Хлор-5-метил-1-(1-піримідин-2-іл-піперидин-4-іл)-5,6-дигідро-4H-2,3,5,10b-тетраазабензо[e]азулен;

8-Хлор-5-метансульфоніл-1-(1-піримідин-2-іл-піперидин-4-іл)-5,6-дигідро-4H-2,3,5,10b-тетраазабензо[e]азулен;

13-Хлор-8-метил-3-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-2,4,5,8-тетраазатрицикло[9.4.0.0*2,6*]пентадека-1(11),3,5,12,14-пентаєн;

13-Хлор-3-метил-3-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-8-окса-2,4,5-триазатрицикло[9.4.0.0*2,6*]пентадека-1(11),3,5,12,14-пентаєн;

1-[8-Хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-4H,6H-2,3,5,10b-тетраазабензо[e]азулен-5-іл]-2-диметиламіноетанон;

[8-Хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-4H,6H-2,3,5,10b-тетраазабензо[e]азулен-5-іл]морфолін-4-іл-метанон;

(+) або (-) 8-Хлор-5-(4-метилморфолін-2-ілметил)-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-5,6-дигідро-4H-2,3,5,10b-тетраазабензо[e]азулен;

8-Хлор-5-піримідин-2-іл-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-5,6-дигідро-4H-2,3,5,10b-тетраазабензо[e]азулен;

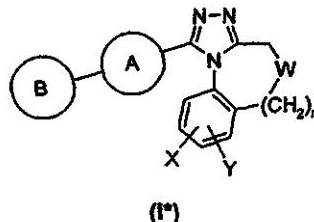
8-Хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-4H,6H-2,3,5,10b-тетраазабензо[e]азулен-5-сульфонові кислоти диметиламід;

8-Хлор-1-(1-піримідин-2-іл-піперидин-4-іл)-4H,6H-2,3,5,10b-тетраазабензо[e]азулен-5-сульфонові кислоти диметиламід;

13-Хлор-9-метил-3-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-2,4,5,9-тетраазатрицикло[9.4.0.0*2,6*]пентадека-1(11),3,5,12,14-пентаєн; і

13-Хлор-8-метил-3-(1-піримідин-2-іл-піперидиніл-4-іл)-2,4,5,8-тетраазатрицикло[9.4.0.0*2,6*]пентадека-1(11),3,5,12,14-пентаєн.

Альтернативно забезпечується сполука формулу (I*),



W означає O, S, або NR^1

R^1 представляє собою H, C_{1-6} алкіл, $-(CH_2)_a$ [C_{3-8} циклоалкіл], феніл, бензил, піридил, піримідил, $-COR^2$, $-CO_2R^2$, $-CO-(CH_2)_a-NR^2R^3$, $-SO_2R^2$, $-(CH_2)_b-OR^2$, $-(CH_2)_b-NR^2R^3$ або насичений гетероцикл з 3-8 атомами, що містить один або більшу кількість гетероатомів вибраних з O, N і S;

X і Y незалежно представляють собою H, галоген, OH, CF_3 , OCF_3 , R^4 , $-(CH_2)_d-CONR^4R^5$, $-(CH_2)_d-CN$, $-(CH_2)_d-SO_2NR^4R^5$, $-(CH_2)_d-NR^4SO_2Me$, $-(CH_2)_d-COR^4$, $-(CH_2)_d-OCOR^4$, $-(CH_2)_d-NHCOR^4$, $-(CH_2)_d-NR^4COR^5$, $-(CH_2)_d-OR^6$ або $-(CH_2)_d-CO_2R^6$;

Кільце A представляє собою піперидинільну, піперазинільну, піролідинільну або азетидинільну групу;

Кільце B представляє собою фенільну, піридинільну або піримідинільну групу (необов'язково заміщену однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з галогену, CN, $CONH_2$, CF_3 , OCF_3 , R^7 і $-(CH_2)_f-OR^8$);

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 і R^7 незалежно представляють собою H, лінійний або розгалужений C_{1-6} алкіл, -

$(\text{CH}_2)_c$ -[C_{3-8} циклоалкіл], феніл, бензил, піридил або піримідил;

або R^2 і R^3 , або R^4 і R^5 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, незалежно представляють собою гетероцикл з 3-8 атомами;

R^6 і R^8 незалежно представляють собою H, лінійний або розгалужений C_{1-6} алкіл, $-(\text{CH}_2)_c$ -[C_{3-8} циклоалкіл], $-(\text{CH}_2)_e$ - NR^4R^5 , $-(\text{CH}_2)_e$ - OR^4 , феніл, бензил, піридил або піримідил;

$n=0, 1$ або 2 ;

a, c, d і f всі незалежно вибирають з 0, 1, 2 або 3;

b і e незалежно вибирають з 2 або 3.

Фармацевтично прийнятні похідні сполук формули (I), згідно з винаходом, включають солі, сольвати, комплекси, поліморфи, пролікарські форми, стереоізомери, геометричні ізомери, таутомерні форми і ізотопні варіації сполук формули (I). Переважно, фармацевтично прийнятні похідні сполук формули (I) включають солі, сольвати, естери й амідні сполук формули (I). Більш переважно, фармацевтично прийнятні похідні сполук формули (I) є солями і сольватами.

Фармацевтично прийнятні солі сполук формули (I) включають їх кислотноадитивні й основні солі.

Придатні кислотноадитивні солі одержують з кислот, що утворюють нетоксичні солі. Приклади включають ацетатні, аспартатні, бензоатні, бесилатні, бікарбонат/карбонатні, бісульфатні, боратні, камсилатні, цитратні, едизилатні, езилатні, форміатні, fumarатні, глюцепатні, глюконатні, глюкурокатні, гексафторфосфатні, хібензатні, гідрохлорид/хлоридні, гідробромід/бромідні, гідройодид/йодидні, ізотіонатні, D- та L-лактатні, малатні, малеатні, малонатні, мезилатні, метилсульфатні, нафтилатні, 2-насилатні, нікотинатні, нітратні, оротатні, оксалатні, пальмітатні, пальмоатні, фосфатні, гідрофосфатні, дигідрофосфатні, сахаратні, стеаратні, сукцинатні, сульфатні, D- та L-тарtratні, тозилатні і трифторацетатні солі. Особливо прийнятною сіллю є похідна бесилату сполук представленого винаходу.

Придатні основні солі утворюються з основ, що утворюють нетоксичні солі. Приклади включають алюмінієві, аргінінові, бензатінові, кальцієві, холінові, діетиламінові, діоламінові, гліцинові, лізинові, магієві, меглумінові, оламінові, калієві, натрієві, трометамінові та цинкові солі.

Для огляду придатних солей дивіться [Stahl і Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use (Довідник з фармацевтичних солей: властивості, вибір та застосування), Wiley-VCH, Weinheim, Germany (2002)].

Фармацевтично придатна сіль сполуки формули (I) може бути легко одержана, шляхом змішування разом розчинів сполуки формули (I) і бажаної кислоти або основи, відповідно. Сіль може осаджуватися з розчину і бути зібраною шляхом фільтрування або може бути відновлена шляхом випаровування розчинника. Ступінь іонізації в солі може змінюватися від цілком іонізованого до майже не-іонізованого.

Сполуки згідно з винаходом можуть існувати в несольватованих формах, а також в сольватова-

них формах. Термін "сольват" в даному контексті використовується для опису молекулярного комплексу, що включає сполуку винаходу й одну або більше молекул фармацевтично прийнятного розчинника, наприклад, етанолу. Термін "гідрат" в даному контексті використовується, коли згаданий розчинник є водою.

Включені в межах винаходу комплекси такі як клатрати, комплекси включення типу лікарська речовина-"хазяїн", в яких на відміну від вищезгаданих сольватів, лікарська речовина та "хазяїн" присутні в стехіометричній або не-стехіометричній кількостях. Також включені комплекси є комплексами лікарська речовина, що містить два або більше органічних і/або неорганічних компонентів, що можуть бути в стехіометричних або не-стехіометричних кількостях. Кінцеві комплекси, можуть бути іонізовані, частково іонізовані або не-іонізовані. Для огляду таких комплексів, дивіться [J. Pharm. Sci, 64 (8), 1269-1288, Halebian (серпень 1975)].

Надалі всі посилання на сполуки формули (I) і фармацевтично прийнятні похідні включають посилання на солі, сольвати і їх комплекси і на сольвати і комплекси їх солей.

Сполуки винаходу включають сполуки формули (I), як визначено вище, поліморфи, пролікарські засоби та їх ізомери (включаючи оптичні, геометричні і таутомерні ізомери), як визначено надалі та мічені ізотопами сполуки формули (I).

Як заявляється, винахід включає всі поліморфи сполук формули (I), як визначено вище.

Також у межах винаходу знаходяться так звані "проліки" сполук формули (I). Таким чином, певні похідні сполук формули (I), що можуть мати невелику або ніяку фармакологічну дію, якщо вводяться в організм або на тіло, можуть бути перетворені на сполуки формули (I), що мають бажану дію, наприклад, за допомогою гідролізного розщеплення. Такі похідні відносяться до "проліків". Подальша інформація щодо використання проліків може бути знайдена у ["Prodrugs as Novel Delivery System, Vol.14, ACS Symposium Series (T Higuchi і W Stella) та "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ред. E B Roche, Американська Фармацевтична Асоціація)].

Проліки згідно з винаходом можуть, наприклад, бути одержані, заміною відповідних функціональних груп присутніх у сполуках формули (I) певними фрагментами, відомими фахівцям цієї галузі як "про-фрагменти" як описано, наприклад, в ["Design of Prodrugs" by H. Bundgaard (Elsevier) 1985].

Деякі приклади проліків згідно з винаходом включають:

(i) коли сполука формули (I) містить карбоксильну групу ($-\text{COOH}$), її естер, наприклад, заміна водню (C_{1-8}) алкілом;

(ii) коли сполука формули (I) містить спиртову групу ($-\text{OH}$), її етер, наприклад, заміна водню (C_{1-6}) алканойлоксиметилем;

(iii) коли сполука формули (I) містить первинні або вторинні аміногрупи ($-\text{NH}_2$ або $-\text{NHR}$, де $\text{R} \neq \text{H}$), її амід, наприклад, заміна одного або обох атомів водню (C_{1-10}) алканойлом.

Подальші приклади замінних груп відповідно до попередніх прикладів і прикладів інших типів проліків можуть бути знайдені у вищезгаданих цитуваннях, що включені в заявку як посилання.

Нарешті, певні сполуки формули (I) можуть самостійно діяти як проліки інших сполук формули (I).

Також у межах винаходу представлені метаболіти сполук формули (I) коли одержані *in vivo*.

Сполуки формули (I), що містять один або більшу кількість асиметричних атомів вуглецю можуть існувати як два або більша кількість стереоізомерів. У випадках, коли сполука формули (I) містить алкенільну або алкеніленову групу, можливі геометричні цис/транс (або Z/E) ізомери і, коли сполука містить, наприклад, кето- або оксим-групу або ароматичний залишок, може існувати таутомерна ізомерія ("таутомерія"). З вищевикладеного випливає, що окрема сполука може існувати в формі більше ніж одного типу ізомерії.

Включені в межах представленого винаходу всі сполуки є стереоізомерами, геометричними ізомерами і таутомерними формами сполук формули (I), включаючи сполуки, що існують в формі більше ніж одного типу ізомерії і сумішей одного або більшої їх кількості. Включені також кислотні адитивні або основні солі, де протиіон є оптично активним, наприклад, D-лактат або L-лізин, або рацемічним, наприклад, DL-тарtrat або DL-аргінін.

Цис/транс ізомери можуть бути виділені за допомогою стандартних методик, добре відомих фахівцям даної галузі, наприклад, за допомогою фракційної кристалізації та хроматографії.

Стандартні методики для одержання/виділення індивідуальних енантіомерів включають хіральний синтез з прийнятного оптично чистого прекурсора або розділення рацемата (або рацемата солі або похідного) використовуючи, наприклад, хіральну рідинну хроматографію високого тиску (ВЕРХ).

Альтернативно, рацемат (або рацемічний прекурсор) можна піддавати реакції з прийнятною оптично активною сполукою, наприклад, спиртом, або у разі, коли сполука формули (I) містить кислотний або основний залишок, кислоту або основу, такі як винна кислота або 1-фенілетиламін. Одержана діастереомерна суміш може бути виділена за допомогою хроматографії і/або фракційної кристалізації й один або обидва діастереоізомери, перетворюються на відповідний чистий енантіомер(и) за допомогою засобів, добре відомих фахівцям даної галузі.

Хіральні сполуки винаходу (і їх хіральні прекурсори) можуть бути отримані в енантіомерно-збагаченій формі, використовуючи хроматографію, типово ВЕРХ, на асиметричній смолі з мобільною фазою, що складається з вуглеводню, зазвичай гептану або гексану, що містить від 0 до 50% ізопропанолу, зазвичай від 2 до 20% і від 0 до 5% алкіламіну, зазвичай 0,1% діетиламіну. Концентруванням елюату одержують збагачену суміш.

Стереоізомерні конгломерати можуть бути виділені за допомогою стандартних методик, добре відомих фахівцям цієї галузі - дивиться, напри-

клад, ["Стереохімію Органічних сполук" Е. Л. Елі (Wiley, Нью-Йорк, 1994)].

Представлений винахід також включає всі придатні ізотопні варіації сполуки формули (I), в яких один або більше атомів замінені атомами, що мають той же самий атомний номер, але атомну масу, відмінну від природної атомної маси.

Приклади ізоотопів, що придатні для включення в сполуки винаходу включають ізотопи водню такі як ^2H і ^3H , вуглецю такі як ^{11}C , ^{13}C і ^{14}C , азоту такі як ^{13}N і ^{15}N , кисню такі як ^{15}O , ^{17}O і ^{18}O , фосфору такі як ^{32}P , сірки такі як ^{35}S , фтору такі як ^{18}F , йоду такі як ^{123}I і ^{125}I і хлору такі як ^{36}Cl .

Певні мічені ізоотопами сполуки формули (I), наприклад, ті в які включені радіоактивні ізотопи, є корисними в ліках і/або в дослідженнях по розподіленню субстрату у тканинах. Радіоактивні ізотопи тритію, тобто ^3H і вуглецю-14, тобто ^{14}C є особливо корисними завдяки легкості їх одержання та здатності для виявлення.

Заміщення важкими ізоотопами, такими як, дейтерій, тобто, ^2H , може мати певні терапевтичні переваги внаслідок їх більшої метаболічної стабільності, наприклад, підвищеного часу напівжиття *in vivo* або зменшених вимог до дозування і, отже, може бути бажаним в деяких обставинах.

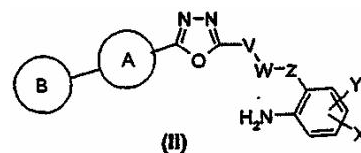
Заміщення ізоотопами, що випускаються позитроном, такими як ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O та ^{13}N , може бути корисним в Positron Emission Tomography (PET) дослідженнях для вивчення інтенсивності зв'язування рецептора з субстратом.

Мічені ізоотопами сполуки формули (I) можуть взагалі бути одержані за допомогою стандартних методик, відомих фахівцям даної галузі, або процесів, аналогічних тим, що описані у супровідних Прикладах та Препаративних прикладах, заміщенням легко доступного міченого ізоотопом реагента на не мічений ізоотопом реагент.

Фармацевтично прийнятні сольвати відповідно до винаходу включають ті, в яких розчинник кристалізації може бути заміщений ізоотопами, наприклад, D_2O , d_6 -ацетон, d_6 -ДМСО.

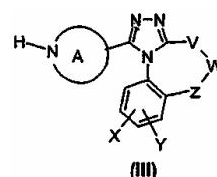
Згідно з представленим винаходом також забезпечується спосіб одержання сполуки формули (I), що включає:

a) реакцію сполуки формули (II) з кислотним каталізатором,

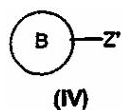


де кільця A і B і групи V, W, X, Y, Z і n є такими як визначено вище;

b) реакцію сполуки формули (III)

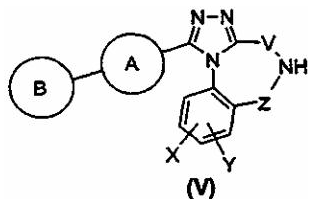


з сполукою формули (IV)



де кільця A і B і групи V, W, X, Y, Z і n є такими як визначено вище і Z' представляє собою відхідну групу таку як галоген;

с) коли W у сполуці (I) представляє собою NR¹, реакцію сполуки формули (V)

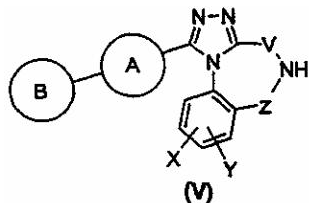


з сполукою формули (VI)



де кільця A і B і групи R¹, V, X, Y, Z і n є такими як визначено вище і Z'' представляє собою відхідну групу таку як галоген; або

d) коли W у сполуці (I) представляє собою NR¹, реакцію сполуки формули (V)

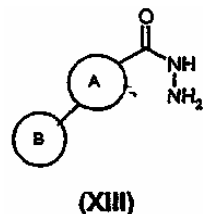


з сполукою формули (VII)

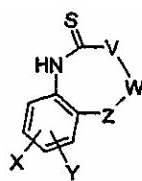


де кільця A і B і групи R¹, V, X, Y, Z і n є такі як визначено вище;

е) реакцію сполуки формули (XIII)

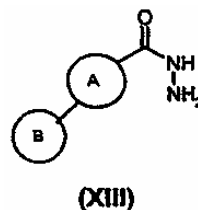


з сполукою формули (XXIV)

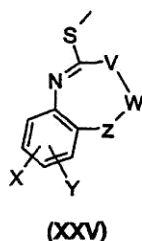


де кільця A і B і групи V, W, X, Y і Z є такі як визначено вище;

f) реакцію сполуки формули (XIII)



з сполукою формули (XXV)



де кільця A і B і групи V, W, X, Y і Z є такими як визначено вище.

Якщо інакше не зазначено:

WSCDI означає гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіміду;

DCC означає N,N'-дициклогексилкарбодімід;

HOAT означає 1-гідрокси-7-азабензотриазол;

HOBT означає 1-гідроксибензотриазолу гідрат;

PyBOP® означає Бензотриазол-1-ілокситріс(піролідин)фосфонійгексафторфосфат;

PyBROP® означає бром-тріс-піролідинфосфонійгексафторфосфат;

HBTU означає гексафторфосфат О-Бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилуронію.

Реагент Мукаями означає 2-хлор-1-метилпіридиніййодид;

KHMDS означає біс(триметилсиліл)амід калію;

основа Хюніга означає N-етилдіізопропіламін;

Et₃N означає триетиламін;

NMM означає N-метилморфолін;

HMDS означає гексаметилдисилазан

BINAP означає 2,2'-біс(дифенілфосфін)-1,1'-бінафтил;

Dba означає дибензиліденацетон;

Woc означає трет-бутоксикарбоніл;

CBz означає бензилоксикарбоніл;

p-TSA означає p-толуолсульфонову кислоту

TBAF означає тетра-бутиламонійфторид

MeOH означає метанол, EtOH означає етанол

і EtOAc означає етилацетат;

ТГФ означає тетрагідрофуран, ДМСО означає диметилсульфоксид і DCM означає дихлорметан,

DMF означає N,N-диметилформамід, NMP означає N-метил-2-піролідинон;

AcOH означає оцтову кислоту, TFA означає трифтороцтову кислоту;

Me означає метил, Et означає етил;

Cl означає хлор; i

OH означає гідрокси.

Наступні схеми ілюструють одержання сполук формули (I), в тих випадках, де кільця A і B і групи V, W, X, Y і n мають значення ті як визначено вище, якщо інакше не заявлено. (I') представляє (I), коли W означає NR¹.

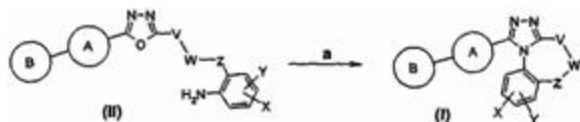


Схема 1.1

Стадія (а): Оксадіазол (II) піддавали реакції з кислотним каталізатором, одержуючи сполуку формули (I). Типово реакцію виконують шляхом нагрівання вихідних матеріалів до підвищених температур таких як 50-150°C, протягом від 1 до 48 годин з придатним кислотним каталізатором таким як p-TSA, трифтороцтова кислота або кислотним каталізатором Льюїса таким як хлорид магнію, необов'язково з використанням розчинника такий як ксилол, толуол або тетрагідрофуран.

Переважаючими умовами є:

амін (II) і p-TSA каталізатор, у ксилолі при 140°C протягом 48 годин; або

амін (II), трифтороцтова кислота в тетрагідрофурані при 60°C протягом 24 годин.

Коли W=NR¹, тоді:

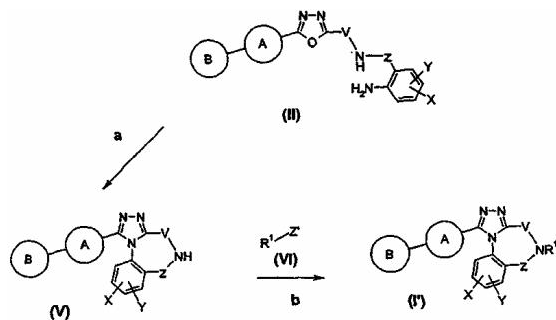


Схема 1.2

Z' є OH або галогеном, типово Cl

Сполуки придатні для використання як сполука (VI) є наявними в продажу або є відомими з літератури.

Стадія (b): реакція аміну (V) з сполукою (VI) може бути виконана за допомогою стандартних методів.

Коли R¹=(CH₂)_nCOR², CO(CH₂)_nNR²R³, SO₂R² тоді, типово, конденсування може бути розпочато, з використанням:

(i) ацил/сульфоніл/хлориду (VI)+амін (V) з надлишком акцептора кислоти у придатному розчиннику; або

(ii) кислоти (VI) зі звичайним конденсувальним агентом+амін (V), необов'язково в присутності ка-

талізатора, з надлишком акцептора кислоти в придатному розчиннику; i

(iii) коли R¹ представляє собою арильну групу, арилгалогіду (VI)+амін (V), необов'язково в присутності каталізатора з надлишком акцептора кислоти в придатному розчиннику.

Типово умови є наступними:

Ацилювання/Сульфонування. Z'=Cl

(i) надлишок ацил/сульфонілхлориду (VI) (одержаний in-situ), 1екв. аміну (V), необов'язково з надлишком 3^o аміну такого як Et₃N, основи Хюніга або NMM, у DCM або ТГФ, без нагрівання протягом від 1 до 24 годин.

Переважаючими умовами є:

Амін (V), 1,1-3,0екв. кислоти/сульфонілхлориду (VI), 1,5-3екв. NMM, Et₃N або піридин у DCM при кімнатній температурі протягом 1-16 годин.

Одержання амідного зв'язку. Z'=OH

(ii) Надлишок кислоти (VI), WSCDI/DCC і HOBT/HOAT, 1екв. аміну (V) з надлишком NMM, Et₃N, основи Хюніга в ТГФ, DCM або EtOAc, при кімнатній температурі протягом від 4 до 48 годин; або

надлишок кислоти (VI), PyBOP®/PyBrOP®/реагент Мукаями/HBTU, 1екв. аміну (V) з надлишком NMM, Et₃N, основа Хюніга в ТГФ, DCM або EtOAc, при кімнатній температурі протягом від 4 до 24 годин.

Переважаючими умовами є:

амін (V), 2екв. HBTU, 2екв. кислоти (R¹OH) у DCM при кімнатній температурі протягом 18 годин; або

амін (V) HOBT, WSCDI, Et₃N у DCM при кімнатній температурі протягом 18 годин.

Арилування A(R¹)=, гетероарил). Z'=галоген,

(iii) Арилування сполуки (V) може бути виконане реакцією перехресного конденсування з використанням паладію як каталізатора, з використанням придатної основи (t-BuONa), каталітичної кількості придатної добавки такої як 2,2'-біс(дифенілфосфін)-1,1'-бінафтил і придатного паладієвого каталізатора в толуолі при підвищених температурах протягом від 1 до 24 годин в атмосфері інертного газу, з одержанням сполуки (I'). Альтернативно сполука (I') може бути одержана за допомогою реакції аміну (V) з сполукою (VI) шляхом нагрівання при підвищеній температурі, такий як 50°C-140°C, у придатному розчиннику такому як DMF, NMP або 1,4-діоксан протягом приблизно 1-48 годин з основою такою як карбонат калію, гідрокарбонат натрію або основи Хюніга.

Переважаючими умовами є:

1-2,5екв. галоїду (VI), 1-2екв. карбонату калію у N,N-диметилформаміді при 50-95°C протягом 4-18 годин; або

1-2,5екв. галоїду (VI), 2-3екв. основи Хюніга у 1,4-діоксані або NMP при кипінні протягом 18-48 годин; або

1екв. галоїду (VI), 3,5екв. NaOt-Bu, 0,08екв. BINAP, 0,4екв. Pd(dba)₂, у толуолі протягом 8 годин при 70°C.

Алкилування (R¹=заміщений алкіл). Z'=галоген, переважно Br або Cl

Алкилювання сполуки (V) може бути виконане за допомогою реакції з придатним алкилювальним агентом, R^1Z' в присутності придатного третинного аміну (NMM, Et_3N або основи Хюніга) або основи лужного металу (K_2CO_3 , Cs_2CO_3) у придатному розчиннику (MeCN, DMF), приблизно при кімнатній температурі.

Переважаючими умовами є:

амін (V) R^1Z' , надлишок K_2CO_3 або основи Хюніга в DMF протягом 18 годин при кімнатній температурі.

Альтернативно, сполуки (I') можуть бути одержані технологією, показаною нижче в

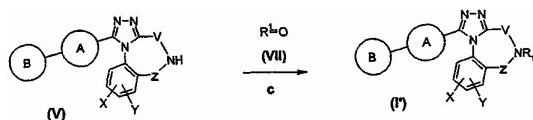


Схема 1.3

Сполуки придатні для використання як сполука (VII) є наявними в продажу або є відомими з літератури.

Стадія (c): Амін (V) реагує з надлишком альдегід/кетону (VII) у присутності відновлювального агента такого як триацетоксиборогідрид натрію або ціаноборогідрид натрію, з одержанням сполуки формули (I'). Ця реакція може бути виконана шляхом: перемішування вихідних матеріалів при температурах таких як $20^\circ C$ - $80^\circ C$ протягом від 1 до 48 годин у придатному розчиннику такому як дихлорметан або

нагрівання аміну (V) з надлишком сполуки (VII) з каталізом придатною кислотою Льюїса такою як тетрахлорид титану або тетраізопропоксид титану при температурах таких як $50^\circ C$ - $100^\circ C$ у придатному розчиннику такому як дихлоретан або етанол протягом 1-18 годин, після того, шляхом відновлення проміжної сполуки імін/різновиди іміну з придатним відновлювальним агентом таким як борогідрид натрію або гідрогенолізом в присутності придатного каталізатора такого як оксид платини або паладій на вуглєці.

Переважаючими умовами є:

амін (V), 1-1,5екв. альдегід/кетону (VII), 1-2,0екв. триацетоксиборогідриду натрію в дихлорметані, необов'язково в присутності $AcOH$ при кімнатній температурі протягом 2 годин.

Коли кільце В є приєднаним до кільця А через атом N і W представляє собою O або S тоді:

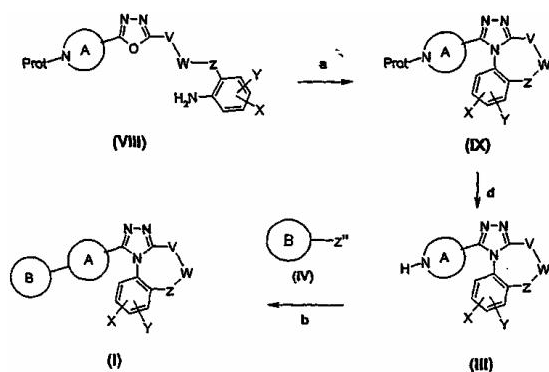


Схема 2.1

Prot представляє собою придатну захисну групу для азоту, наприклад Boc, CBz або алілкарбамат. Для захисних груп азоту використовується стандартна методологія, що наведена в посібниках [наприклад, "Захисні групи в органічному синтезі" Т. W. Greene і Р. Wutz]. Z' представляє собою відхідну групу таку як галоген.

Сполуки придатні для використання як сполука (IV) є наявними в продажу або відомі з літератури.

Ариливання сполуки (III) може бути виконане як описано в Стадії (b) наведеній вище.

Переважаючими умовами є:

1-2,5екв. галоїду (IV), 1-2екв. карбонату калію у N,N-диметилформаміді при $50^\circ C$ протягом 4-18 годин; або

1-2,5екв. галоїду (IV), 2-3екв. основи Хюніга, у 1,4-діоксані або NMP при кипінні протягом 18-48 годин; або

1екв. галоїду (IV), 3,5екв. $NaOt-Bu$, 0,08екв. BINAP, 0,4екв. $Pd(dba)_2$, у толуолі протягом 8 годин при $70^\circ C$.

Стадія (d): Зняття захисту з сполуки (IX) розпочинають, використовуючи стандартну методологію, як описано в ["Захисні групи в органічному синтезі" Т. W. Greene і Р. Wutz].

Коли Prot є Boc, переважними способами є:

хлороводень у придатному розчиннику такому як 1,4-діоксан при кімнатній температурі протягом 1-16 годин;

або розчин трифтороцтової кислоти в дихлорметані протягом 1-2 годин.

Коли Prot є CBz, переважним способом є гідрогеноліз з використанням придатного паладієвого каталізатора в розчиннику такому як етанол.

Коли Prot є алілкарбаматом, переважними умовами є тіобензойна кислота і придатний паладієвий каталізатор такий як $Pd_2(Oba)_3$ з придатною фосфіновою добавкою такою як 1,4-біс(дифенілфосфін)бутан у тетрагідрофурані протягом 20 хвилин.

Коли кільце В є приєднаним до кільця А через атом N і W представляє собою NR^1 тоді:

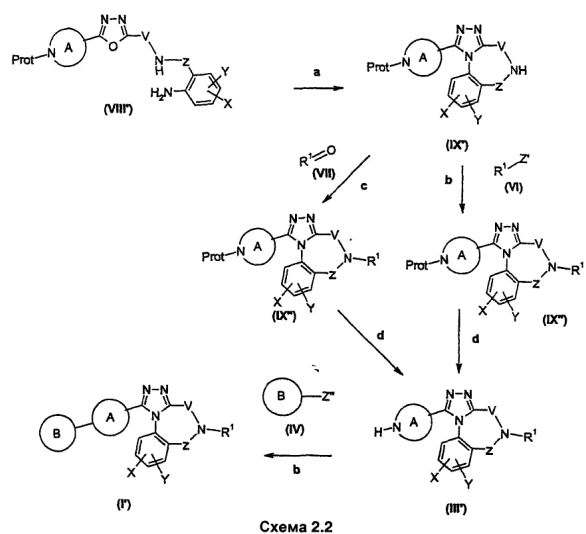


Схема 2.2

Prot представляє собою придатну захисну групу для азоту, наприклад Boc, CBz або алілкарба-

мат. Для захисних груп азоту використовується стандартна методологія, така як наведена в посібниках, [наприклад, "Захисні групи в органічному синтезі" T.W. Greene і P. Wutz].

Z' представляє собою відхідну групу (типово Cl або OH). Z'' представляє собою галоген (типово Cl).

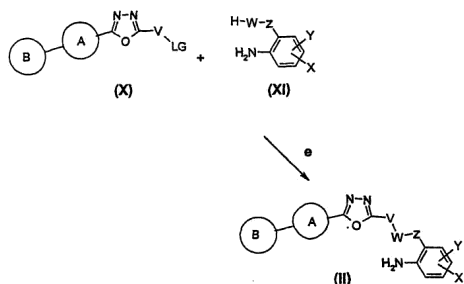
Сполуки придатні для використання як сполука (IV) є наявними в продажу або є відомими з літератури.

Сполука (IX'') типowo може бути одержана з сполуки (IX') використовуючи методологію, описану в Стадії (b) і Стадії (c), наведених вище.

Сполука (III'') типowo може бути одержана з сполуки (IX''), використовуючи методологію, описану в Стадії (d), наведений вище.

Сполуки (I'') типowo можуть бути одержані шляхом арилування сполук (III'), використовуючи методологію, описану в Стадії (b), наведений вище.

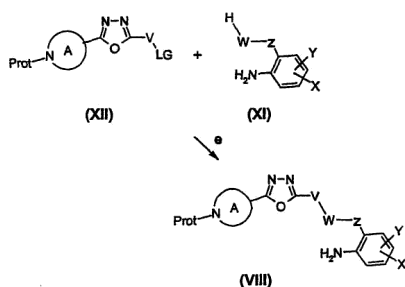
Сполуки придатні для використання як сполуки (II) і (VII) є відомими з літератури або можуть бути одержані як показано в Схемах 3.1, 3.2 і 3.3, наведених нижче.



LG представляє собою відхідну групу, типowo галоген і переважно хлор або бром.

Схема 3.1

Коли кільця А і В є приєднаними через атом N, тоді:



LG представляє собою відхідну групу, типowo галоген і переважно хлор або бром

Схема 3.2

Сполуки придатні для використання як сполуки (XI) є відомими з літератури або можуть бути одержані, використовуючи стандартну методологію: наприклад, відновлення бензойних кислот (дивіться препаративний приклад 7, наведений нижче) або бензонітрили (дивіться препаративний приклад 10, наведений нижче) або нітробензоли (препаративні приклади 57 і 58).

Коли W представляє собою NR¹:

Стадія (e): Сполука (X)/(XII) реагує з надлишком сполуки (XI), з одержанням сполуки (II)/(VIII)

відповідно, необов'язково в присутності надлишку основи такої як триетиламін, основи Хюніга або NMM або карбонату калію як акцептора протонів, необов'язково в присутності каталізатора (наприклад NaI) в придатному розчиннику з високою температурою кипіння такому як ТГФ, толуолі або DMF при температурах від 50°C до 100°C протягом від 1 до 48 годин. Переважними умовами є:

2,5екв. сполуки (XI) у ТГФ при 50°C протягом 48 годин; або 1,1екв. сполуки (XI) 1,1екв. NMM або K₂CO₃, 0,5екв. NaI у ТГФ при 50°C.

Коли W представляє собою O або S:

Стадія (e): Сполука (X)/(XII) реагує з надлишком сполуки (XI) у присутності основи такої як гідрид натрію, гексаметилдисилазид, ¹⁸бутиллітій або ізопропілмагнійхлорид, у придатному розчиннику такому як ТГФ, толуол або NMP при температурах від 0°C до 50°C протягом від 1 до 24 годин, з одержанням сполуки (II)/(VIII) відповідно.

Переважними умовами є:

1,1-3екв. сполуки (XI) і 1,1-2,5екв. Na у ТГФ при 20°C протягом 2 годин.

Коли W=NR¹ і Z=CO, тоді

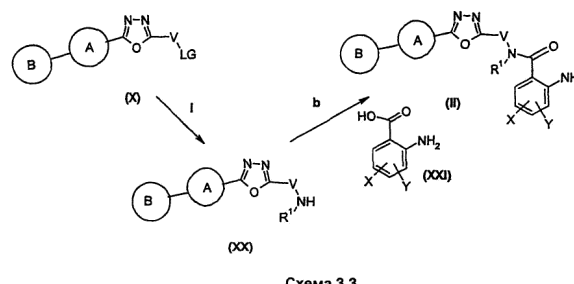


Схема 3.3

Стадія (i): Амін (XX) може бути одержаний шляхом амінування сполуки (X) з аміном R¹NH₂ у розчиннику такому як етанол або тетрагідрофуран при 25-75°C протягом 5-72 годин.

Переважними умовами є:

Сполука (X), надлишок R¹NH₂ в етанолі і ТГФ при кімнатній температурі протягом приблизно 72 годин.

Сполука (II) може бути одержана шляхом конденсування аміну (XX) з кислотою (XXI) відповідно до процедури, описаної попередньо в стадії (b).

Сполуки придатні для використання як сполуки (X) і (XII) є відомими з літератури або можуть бути одержані як показано в Схемах 4.1 і 4.2.

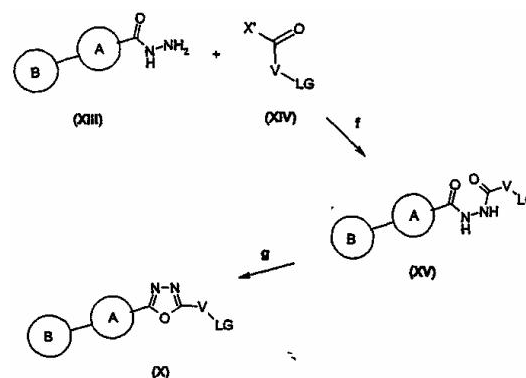


Схема 4.1

X' представляє собою OH або галоген і переважно представляє собою Cl. LG представляє собою відхідну групу, типово галоген і переважно хлор або бром.

Коли кільця A і B є приєднаними через атом N, тоді:

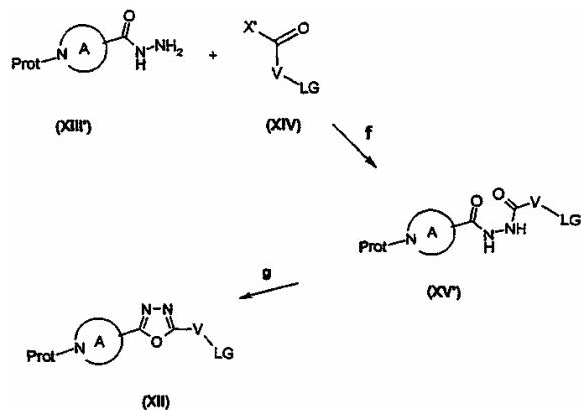


Схема 4.2

X' представляє собою OH або галоген і переважно представляє собою Cl. LG є відхідною групою, типово галогеном і переважно хлором або бромом.

Сполука (XIV) є або наявною у продажу або відомою з літератури.

Стадія (f): реакція гідрозиду (XIII/XIII') з сполукою (XIV) може бути виконана стандартними методами.

Конденсування може бути розпочате, використовуючи також:

(i) ацилхлорид (XIV)+гідрозид (XIII/XIII') з надлишком акцептора кислоти в придатному розчиннику; або

(ii) кислоту (XIV) зі звичайним конденсувальним агентом+гідрозид (XIII/XIII'), необов'язково в присутності каталізатора, з надлишком акцептора кислоти в придатному розчиннику.

Типово умови є наступними:

(i) хлорид кислоти (XIV) (одержаний in situ), надлишок гідрозиду (XIII/XIII'), необов'язково з надлишком 3^0 аміну такого як Et_3N , основи Хюніга або NMM, у DCM або ТГФ, без нагрівання протягом від 1 до 24 годин; або

(ii) кислота (XIV), WSCD/DCC і НОВТ/НОАТ, надлишок гідрозиду (XIII/XIII'), з надлишком NMM, Et_3N , основи Хюніга в ТГФ, DCM або EtOAc , при кімнатній температурі протягом від 4 до 48 годин; або

(ii) кислота (XIV), РУВОР®/РyBrOP®/реагент Мукаями, надлишок гідрозиду (XIII/XIII'), з надлишком NMM, Et_3N , основи Хюніга в ТГФ, DCM або EtOAc , при кімнатній температурі протягом від 4 до 24 годин.

Переважними умовами є:

Гідрозид (XIII/XIII'), 1,5екв. хлорацетилхлориду (XIV), 1,5екв. NMM у DCM при кімнатній температурі протягом 16 годин.

Стадія (g): Циклізацію сполуки (XV/XV) виконують при прийнятних умовах дегідратації при підвищених температурах протягом до 18 годин.

Як правило, дегідратуючі агенти такі як поліфосфорна кислота, оксихлорид фосфору, ангідрид трифторметансульфонової кислоти використовуються при температурах від 20 до 120°C протягом від 5 хвилин до 12 годин. При необхідності реакція може бути виконана в присутності основи такої як піридин і придатних розчинників таких як дихлорметан і ацетонітрил. Альтернативно, оксадіазол (XII/X) може бути одержаний згідно з способом, описаним в [Rigo і інш. Synth. Commun. 16 (13), 1665, 1986].

Переважними умовами є:

оксихлорид фосфору при 100°C протягом 8 годин, або 2,5екв. ангідриду трифторметансульфонової кислоти в ацетонітрилі при 20°C протягом 5 годин.

Сполуки придатні для використання як сполуки (XIII/XIII') є відомими з літератури або можуть бути одержані як показано в Схемах 5.1 і 5.2.

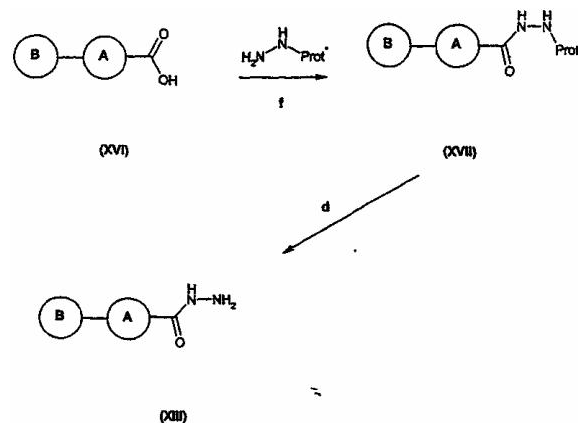


Схема 5.1

Коли кільця A і B є приєднаними через атом N, тоді:

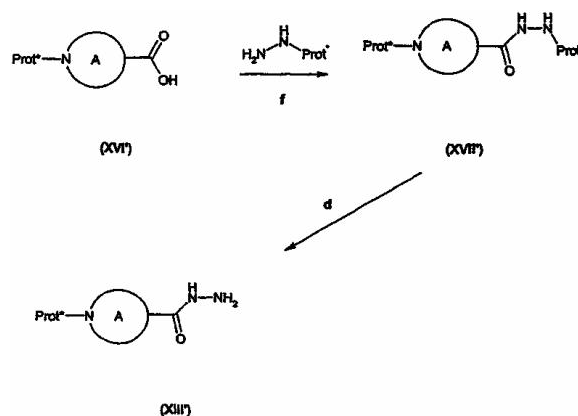


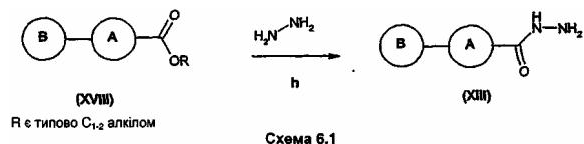
Схема 5.2

Сполуки (XVI)/(XVI') і захищений гідрозин є або наявними у продажу або відомими з стандартної методології такої як гідроліз відповідного естеру.

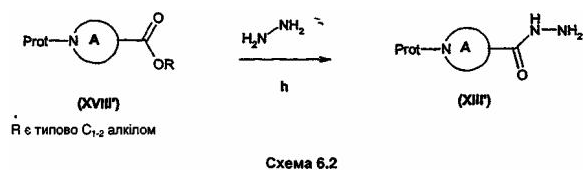
Карбонова кислота (XVI)/(XVI') і захищений гідрозин, де prot^* є типово Boc, можуть бути конденсовані з одержанням сполуки (XVII/XVII') відповідно, використовуючи умови, описані вище для

одержання (XV/XV') і потім prot^* видаляють, використовуючи стандартну методологію, як описано вище в Стадії (d), одержуючи (XII/XII').

Альтернативні шляхи одержання сполуки (XI-III/XII') показані нижче в Схемах 6.1 і 6.2:



Коли кільця A і B є приєднаними через атом N, тоді:

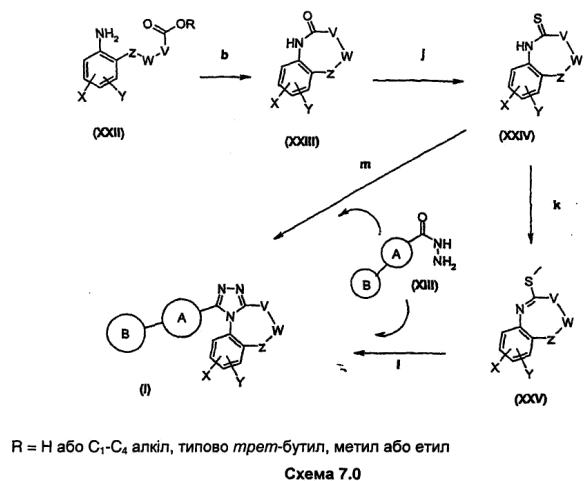


Стадія (h): естер (XVIII/XVIII') може бути підданий реакції з гідрaziном у придатному розчиннику, такому як метанол при підвищеній температурі для одержання гідразиду (XVII/XVII').

Переважають умови:

Зекв. гідразину в метанолі, при кипінні протягом 18 годин.

Альтернативно, сполуки формули (I) можуть бути одержані згідно з Схемою 7.0, наведеною нижче.



Коли R=H,

Сполуки формули (XXIII) можуть бути одержані інтрамолекулярною взаємодією амінокислоти (XXII), згідно з процедурою, попередньо описаною в стадії (b).

Переважають сполуку (XXII) обробляють 1,4екв. NBTU, 4,5екв. NMM у DCM при кімнатній температурі протягом приблизно 18 годин.

Коли R= $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіл:

Сполуки формули (XXIII) можуть бути одержані циклізацією амінного естеру (XXII), в умовах основного каталізу, що типово виконується при кімнатній температурі або нижче її протягом 1-5 годин.

Як правило, основи такі як трет-бутоксид калію, етоксид натрію або ізопропілмагнійхлорид використовуються при або нижче 20°C у придатному розчиннику такому як тетрагідрофуран або етанол протягом 1-5 годин.

Переважають сполуку (XXII) обробляють 1,1екв. трет-бутоксид калію у ТГФ при 20°C протягом приблизно 2 годин.

Стадія (j): Одержання тіоаміду

Тіонування аміду (XXII), з використанням придатного тіонувального агента (наприклад реагент Лавессона, P_4S_{10}) і необов'язково в присутності основи (наприклад Na_2CO_3) у придатному розчиннику (наприклад ТГФ) при температурах в діапазоні між 0°C і кімнатною температурою.

Переважають умови є:

1екв. P_4S_{10} , 1екв. Na_2CO_3 , 1екв. аміду (XXII) у ТГФ при температурах між $3\text{-}25^\circ\text{C}$ протягом 18-72 годин

Стадія (k): Одержання тіоїмідату

Обробкою тіоаміду (XXIV) сильною основою такою як KO^tBu або LDA, у придатному розчиннику такому як ТГФ або етер, з наступною обробкою аніона, одержаного за допомогою придатного джерела метилу (наприклад MeI, Me п-тозилат) одержують тіоїмідат (XXV).

Переважають умови є:

1екв. тіоаміду (XXIV), оброблений 1екв. KO^tBu , 1екв. Me п-тозилату у ТГФ.

Одержання триазолу:

Стадія (l): Тіоїмідат (XXV) обробляють гідрaziном (XIII) у придатному розчиннику, типово в етанолі при підвищеній температурі, одержуючи сполуку формули (I), необов'язково в присутності кислотного каталізатора такого як TFA, p-TSA.

Переважають умови є:

1екв. тіоїмідату (XXV), 1екв. гідразиду (XIII), в етанолі при кипінні протягом 2 годин.

Стадія (m): тіоамід (XXIV) обробляють гідрaziном (XIII) у придатному розчиннику, типово у н-Бутан-1-олі при підвищеній температурі, одержуючи сполуку формули (I), необов'язково в присутності кислотного каталізатора такого як TFA, p-TSA.

Переважають умови є:

1екв. тіоаміду (XXIV), 1екв. гідразиду (XIII), у н-бутан-1-олі при кипінні протягом 18 годин.

Сполуки, придатні для використання як сполуки (XXII), є відомими з літератури або можуть бути одержані, використовуючи стандартну методологію, наприклад дивіться [C. Apfel і інш., J. Med. Chem. 44(12), 1847-1852, 2001, C. P. Lang і інш., W02002008228, F.Ishikawa, J. Med. Chem. 28 (10), 1387-93, 1985 або Uskokovic, M. I інш., Журнал Органічної хімії (1965), 30(9), 3111-14].

Для фахівців цієї галузі буде очевидним, що чутливі функціональні групи можуть бути захищені і піддані зняттю захисту протягом синтезу сполуки формули (I). Це може бути досягнуто звичайними методиками, наприклад, як описано в ["Захисні групи в органічному синтезі" T. W. Greene і P. Wutz, John Wiley і Sons Inc. 1991, проілюстровано прикладами 42-49 і 55-58].

Певні сполуки формули (I) можуть бути перетворені на альтернативні сполуки формули (I),

використовуючи стандартні хімічні перетворення. Приклади їх проілюстровані нижче:

Амінування (наприклад, приклади 40 і 41)

Коли R^1 містить відхідну групу, таку як замісник хлору, він може реагувати з придатним аміном HNR^2R^3 у присутності придатної третинної аміної основи (Et_3N , NMM або основи Хюніга) або основи лужного металу (K_2CO_3 , Cs_2CO_3) у придатному розчиннику (наприклад DMF, MeCN), необов'язково при підвищеній температурі. Переважно сполуку хлору обробляють надлишком HNR^2R^3 , у присутності надлишку K_2CO_3 у DMF при $70^\circ C$.

Відновлення (наприклад, приклади 50-54, 64 і 65)

Сполуки, що містять карбонільну функціональну групу можуть бути відновлені, використовуючи придатний відновлювальний агент такий як DIBAL або боран у придатному розчиннику такому як етер або ТГФ при або між кімнатною температурою і температурою кипіння реакційної суміші. Переважно, сполуку амідів обробляють за допомогою 10екв. борану у ТГФ при кипінні, з наступною обробкою надлишком HCl при кипінні.

Відновне амінування (наприклад, приклади 69-81 і 84-90)

Сполуки формули (I), що містять хімічноактивний атом N, можуть реагувати з альдегідом або кетоном, згідно з способами, описаними в стадії (с). Переважно, амін формули (I) обробляють надлишком суміші альдегід/кетон і 2екв. $Na(OAc)_3BH$ у DCM, необов'язково в присутності надлишку Et_3N і оцтової кислоти, при кімнатній температурі протягом до 18 годин.

Окисдування (наприклад, коли $W=S$)

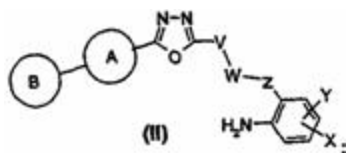
Сполуки формули (I), що містять атом сірки можуть бути окисдовані, використовуючи придатний окисдувальний агент такий як пероксид водню або мета-хлорпербензойну кислоту в придатному розчиннику такому як трифтороцтова кислота або 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ол в діапазоні температур $0-25^\circ C$.

При окисдуванні до одержання сульфоксиду ($W=S(O)_1$), переважно сульфід формули (I) обробляють за допомогою 1-1,2екв. 30% водного розчину пероксиду водню в 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-олі при кімнатній температурі протягом до 1 години.

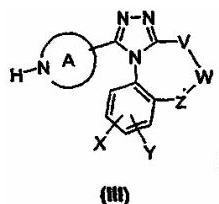
При окисдуванні до одержання сульфону ($W=S(O)_2$), переважно сульфід формули (I) обробляють за допомогою 2-3екв. 30% водного розчину пероксиду водню в трифтороцтовій кислоті протягом періоду до 1 години.

(Альтернативно, сульфоксид ($W=S(O)_1$), наведений вище може бути окисдований з одержанням сульфону ($W=S(O)_2$), використовуючи 1-2екв. 30% водного розчину пероксиду водню в трифтороцтовій кислоті протягом до 1 години).

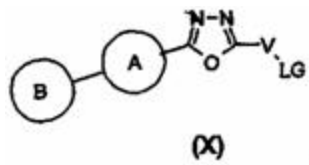
Згідно з представленим винаходом, надалі забезпечується проміжна сполука формули (II):



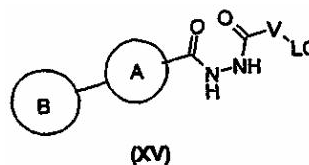
проміжна сполука формули (III):



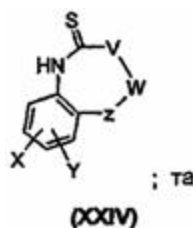
проміжна сполука формули (X):



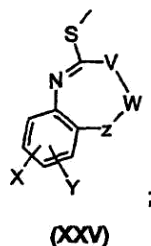
проміжна сполука формули (XV):



проміжна сполука формули (XXIV):



проміжна сполука формули (XXV):



де V, W, X, Y, Z, кільця A і B, LG і n мають значення такі як визначено вище.

Сполуки представленого винаходу є придатними для використання, тому що вони мають фармакологічну дію у тварин. Особливо вони корисні в лікуванні ряду станів, що включають агресивність, хворобу Альцгеймера, нервову анорексію, тривогу, тривожний розлад, астму, атеросклероз, аутизм, серцевосудинне захворювання (включаючи стенокардію, атеросклероз, гіпертонію, серцеву недостатність, набряк, гіпернатріємію), катаракту, захворювання центральної нервової системи, цереброваскулярну ішемію, цироз, когнітивний роз-

лад, хворобу Кушінга, депресію, цукровий діабет, дисменорею (первинну та вторинну), блювоту (включаючи нудоту, що виникає при їзді), ендометріоз, шлунково-кишкове захворювання, глаукому, гінекологічне захворювання, серцеве захворювання, затримку внутрішньоутробного розвитку, запалення (включаючи ревматоїдний артрит), ішемію, ішемічне захворювання серця, пухлини легень, розлад сечовипускання, міжменструальний біль, новоутворення, ниркову токсичність, не-інсулін залежний діабет, ожиріння, обсесивно-компульсивний розлад, окулярну гіпертонію, передеклампсію, передчасну еякуляцію, передчасні (недоношену вагітність) пологи, легеневі захворювання, хворобу Рейно, захворювання нирок, ниркову недостатність, чоловічу або жіночу статеву дисфункцію, септичний шок, розлад сну, ушкодження спинного мозку, тромбоз, інфекції сечостатевого тракту або сечокаменевого захворювання. Особливий інтерес представляє дисменорея (первинна або вторинна), більш особливо, первинна дисменорея.

Таким чином, відповідно до іншого аспекту винаходу, забезпечується спосіб лікування дисменореї, що включає призначення терапевтично ефективною кількості сполуки, згідно з винаходом, пацієнтові, що страждає від тривоги, серцевосудинного захворювання (включаючи стенокардію, атеросклероз, гіпертонію, серцеву недостатність, набряк, гіпернатріємію), дисменореї (первинної і вторинної), ендометріозу, блювоти (включаючи нудоту, що виникає при їзді), затримки внутрішньоутробного розвитку, запалення (включаючи ревматоїдний артрит), міжменструального болю, передеклампсії, передчасної еякуляції, передчасних (недоношеної вагітності) пологів або хвороби Рейно.

Застосування сполук як лікарського засобу і застосування сполук представленого винаходу у виробництві лікарського засобу для лікування тривоги, серцевосудинного захворювання (включаючи стенокардію, атеросклероз, гіпертонію, серцеву недостатність, набряк, гіпернатріємію), дисменореї (первинної і вторинної), ендометріозу, блювоти (включаючи нудоту, що виникає при їзді), затримки внутрішньоутробного розвитку, запалення (включаючи ревматоїдний артрит), міжменструального болю, передеклампсії, передчасної еякуляції, передчасних (недоношеної вагітності) пологів або хвороби Рейно, особливо дисменореї, також забезпечуються.

Сполуки згідно з винаходом, що призначені для фармацевтичного застосування можуть призначатися у вигляді кристалічного або аморфного продуктів. Вони можуть бути отримані, наприклад, у вигляді твердих тампонів, порошоків або плівок за допомогою способів, таких як осаджування, кристалізація, сублімаційна сушка, сушка розпиленням або випаровуванням. Для цієї цілі може використовуватися мікрохвильове або радіочастотне висушування.

Вони можуть призначатися поодиночі або в комбінації з одним або більшою кількістю інших лікарських засобів (або у вигляді будь-якої їх комбінації). Наприклад, сполуки представленого вина-

ходу можуть призначатися в комбінації з оральним контрацептивним засобом. Альтернативно, вони можуть призначатися в комбінації з PDE5 інгібітором. Вони можуть також призначатися в комбінації з NO донором. Альтернативно, вони можуть призначатися в комбінації з L-аргініном або у вигляді солі аргініну. Сполуки представленого винаходу можуть також застосовуватися в комбінації з COX інгібітором.

Взагалі вони будуть призначатися як композиція у сполученні з одним або більшою кількістю відповідного фармацевтично прийнятного ексципієнтів. Термін "ексципієнт", використовуваний тут, описує будь-який інгредієнт, відмінний від сполуки винаходу. Вибір ексципієнта у значній мірі буде залежати від специфічного способу введення, впливу ексципієнта на розчинність і стабільність і характеру дозованої форми.

Фармацевтичні композиції, прийнятні для доставки сполук представленого винаходу та способи їх одержання будуть очевидні для фахівців даної галузі. Такі композиції та способи їх одержання можуть бути знайдені, наприклад, в ["Remington's Pharmaceutical Sciences", 19-е Видання (Mack Publishing Company, 1995)].

Таким чином, згідно з іншим аспектом представленого винаходу, забезпечується фармацевтична композиція, що включає сполуку формули (I) у комбінації з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розчинником або носієм.

Сполуки згідно з винаходом можуть вводитися оральним шляхом. Оральне введення може включати ковтання, внаслідок чого сполука потрапляє в шлунково-кишковий тракт, або може застосовуватися букальне або сублінгвальне введення для того, щоб сполука потрапляла в кров безпосередньо з рота.

Рецептури, прийнятні для орального введення включають тверді композиції, такі як таблетки, капсули, що містять частинки, розчини або порошки, лозенги (включаючи, рідинаповнені), жувальні гумки, мульти- та наночастинки, гелі, твердий розчин, ліпосоми, плівки (включаючи, мукоадгезиви), овули, спреї і рідкі композиції.

Рідкі рецептури включають суспензії, розчини, сиропи й еліксири. Такі рецептури можуть застосовуватися як наповнювачі в м'яких або твердих капсулах і зазвичай включати носій, наприклад, воду, етанол, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, метилцелюлозу або придатне масло та один або більшу кількість емульсифікаторів і/або супендувальних агентів. Рідкі рецептури можуть також бути одержані відтворенням твердої речовини, наприклад, з саше.

Сполуки згідно з винаходом можуть також прийматися у вигляді швидко розчинних дозованих форм, дозованих форм, що швидко розпадаються, як це описано в [Досвідченій Думці в Терапевтичних Патентах, 11 (6), 981-986 Liang і Chen (2001)].

Для дозованих форм у вигляді таблеток, у залежності від дози, лікарській засіб може складати від 1ваг.% до 80ваг.% дозованої форми, більш типово від 5ваг.% до 60ваг.% дозованої форми. На додаток до лікарського, засобу, таблетки, як правило, містять дезінтегрант. Приклади дезінтегран-

тів включають крохмальгліколят натрію, натрійкарбосиметилцелюлозу, кальційкарбосиметилцелюлозу, натрійроскармелозу, кросповідон, полівінілпіролідон, метилцеллюлозу, мікрокристалічну целюлозу, заміщену нижчим алкілом гідроксипропілцелюлозу, крохмаль, прежелатинізований крохмаль та альгінат натрію. Як правило, дезінтегрант буде включати від 1ваг.% до 25ваг.%, переважно від 5ваг.% до 20ваг.% дозованої форми.

Зв'язувальні агенти в основному використовуються для надання зв'язувальних властивостей таблетованій формі. Прийнятні зв'язувальні агенти включають мікрокристалічну целюлозу, желатин, цукри, поліетиленгліколь, природні і синтетичні смоли, полівінілпіролідон, прежелатинізований крохмаль, гідроксипропілцелюлозу і гідроксипропілметилцелюлозу. Таблетки можуть також містити розчинники, такі як лактозу (моногідрат, моногідрат висушений розпиленням, безводний і т.п.), маніт, ксиліт, декстрозу, сахарозу, сорбіт, мікрокристалічну целюлозу, крохмаль і двоосновний фосфорнокислий кальцій.

Таблетки можуть також необов'язково включати поверхнево-активні агенти, такі як лаурилсульфат натрію та полісорбат 80 та агенти для покращення ковзання, такі як діоксид кремнію та тальк. Якщо агенти присутні, поверхневі активні агенти можуть складати від 0,2ваг.% до 5ваг.% таблетки та агенти для покращення ковзання можуть складати від 0,2ваг.% до 1ваг.% таблетки.

Таблетки також, як правило, містять змащувальні агенти, такі як стеарат магнію, стеарат кальцію, стеарат цинку, стеарилфумарат натрію і суміші стеарату магнію з лаурилсульфатом натрію. Змащувальні агенти, як правило, складають від 0,25ваг.% до 10ваг.%, переважно від 0,5ваг.% до 3ваг.% таблеток.

Інші можливі інгредієнти включають антиоксиданти, фарбувальні агенти, ароматизатори, консерванти і смакові агенти.

Типові таблетки містять приблизно до 80% лікарської речовини, приблизно від 10ваг.% до приблизно 90ваг.% зв'язувального агента, приблизно від 0ваг.% до приблизно 85ваг.% розчинника, приблизно від 2ваг.% до приблизно 10ваг.% дезінтегранту та приблизно від 0,25ваг.% до приблизно 10ваг.% змащувального агента.

Таблеткові суміші можуть бути вироблені безпосереднім пресуванням або за допомогою валика, для формування таблеток. Таблеткові суміші або порції сумішей можуть бути альтернативно одержані вологим-, сухим- або гранулюванням з розплаву, твердінням розплаву або екструзією, перед таблетуванням. Кінцева композиція може включати один або декілька шарів і може бути з покриттям або без покриття; може бути навіть інкапсульована.

Склад таблеток обговорений у ["Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol.1", H. Lieberman і L. Lachman, Marcel Dekker, N. Y., N. Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X)].

Тверді композиції для орального прийому, для забезпечення негайного і/або модифікованого вивільнення. Композиції модифікованого вивільнення включають затримане-, тривале-, імпульсне-,

контрольоване-, цільове та запрограмоване вивільнення.

Прийнятні композиції модифікованого вивільнення для цілей винаходу описані в [патенті США №6,106, 864]. Деталі інших придатних методик вивільнення таких форм як високоенергетична дисперсія або у вигляді осмотичної дозованої форми і у вигляді покритих частинок, описані в [Verma та інш., Pharmaceutical Technology On-line, 25 (2), 1-14 (2001)]. Застосування жувальної гумки для досягнення контрольованого вивільнення описано в [WO 00/35298].

Сполуки згідно з винаходом можуть також вводитися безпосередньо в кровоток, у м'яз або у внутрішній орган. Прийнятні засоби для парентерального введення включають внутрішньовенні, внутрішньоартеріальні, інтраперитонеальні, інтра-текальні, інтравентрикулярні, інтрауретральні, інтрастернальні, інтракраніальні, внутрішньом'язові і підшкірні. Прийнятні пристрої для парентерального введення включають голкові (включаючи мікроголкові) інжектори, безголкові інжектори і засоби для введення шляхом вливання.

Композиції для парентерального введення типово представляють собою водні розчини, що можуть містити ексципієнти такі як солі, вуглеводи і буферні агенти (переважно до pH від 3 до 9), але, для деяких застосувань, вони можуть бути більш відповідно сформовані у вигляді стерильного неводного розчину або у вигляді сухої форми, яку необхідно застосовувати в комбінації з придатним розчинником таким як стерильна, апірогенна вода.

Одержання придатних парентеральних композицій в стерильних умовах, наприклад, ліофілізацією, легко здійснюють за стандартними фармацевтичними методиками, добре відомими фахівцям цієї галузі.

Здатність до розчинності сполуки формули (I), використовувана при одержанні розчинів для парентерального введення може бути підвищена за допомогою відповідної технології, наприклад, використання високоенергетичних висушених розпиленням дисперсій [дивіться WO 01/47495] і/або за допомогою відповідних методик складання рецептур, таких як додавання агентів, здатних підвищувати розчинність.

Композиції для парентерального введення можуть бути сформовані, для забезпечення негайного і/або модифікованого вивільнення. Композиції модифікованого вивільнення включають затримане-, тривале-, імпульсне-, контрольоване-, цільове та запрограмоване вивільнення. Таким чином, сполуки згідно з винаходом можуть бути сформовані у вигляді твердої речовини, напівтвердої речовини або тіксотропної рідини для введення як імплантованого депо, що забезпечує модифіковане вивільнення активної сполуки. Приклади таких композицій включають покриті лікарським засобом стенти і мікросфери з полі-(DL-)-молочно-когліолевої кислоти (PGLA).

Сполуки згідно з винаходом можуть також призначатися місцево на шкіру, слизову оболонку, тобто, дермально або трансдермально. Типові композиції призначені для цієї цілі включають гелі, гідрогелі, лосьйони, розчини, креми, мазі, присип-

ки, пов'язки, піни, плівки, шкірні пластирі, пластинки, імпланти, тампони, волокна, бандажі та мікроемulsії. Можуть також використовуватися ліпосоми. Типові носії включають спирт, воду, мінеральне масло, рідкий вазелин, білий вазелин, гліцерин, поліетиленгліколь і пропіленгліколь. Можуть використовуватися підсилювачі проникнення - дивіться, наприклад, [J. Pharm. Sci., 88 (10), 955-958 Finnin та Morgan (жовтень 1999)].

Інші засоби місцевого введення включають доставку з використанням іонтофорезу, електропорації, фонофорезу, сонофорезу і мікроголковою або безголковою ін'єкцією (наприклад, Powderjet™, Bioject™ і т.д.).

Композиції для місцевого введення можуть бути сформовані, для забезпечення негайного і/або модифікованого вивільнення. Композиції модифікованого вивільнення включають затримане-, тривале-, імпульсне-, контрольоване-, цільове і запрограмоване вивільнення.

Сполуки представленого винаходу можуть вводитися інтраназально або інгаляцією, типово в формі сухого порошку (або окремо, або у вигляді суміші, наприклад, сухої суміші з лактозою або частинок компоненту, змішаних, наприклад, з фосфоліпідами, такими як фосфатидилхолін) за допомогою інгалятора сухого порошку або у вигляді аерозольного спрею з контейнеру під тиском, помпи, аерозольного балону, пульверизатора (переважно, пульверизатора з використанням електрогідродинамічних елементів для одержання тонкодисперсного пилу) або розпилювача з або без використання придатного пропеленту такого як 1,1,1,2-тетрафторетан або 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан.

Для інтраназального використання порошок може містити біоадгезивний агент, наприклад, хітозан або циклодекстрин.

Контейнер під тиском, помпа, аерозольний балон, пульверизатор або розпилювач містять розчин або суспензію сполук згідно з винаходом, що містять, наприклад, етанол, водний розчин етанолу або придатний альтернативний агент для диспергування, розчинення або затриманого вивільнення активної речовини, пропелент(и), як розчинник, який може додатково містити довільну поверхнево-активну речовину, наприклад, триолеат сорбіту, олеїнову кислоту або олігомолочну кислоту.

Перед використанням в композиції сухого порошку або в суспензії для інгаляції лікарську речовину мікронізують до розмірів, придатних для доставки інгаляцією (зазвичай вважається менше, ніж 5 мікронів). Мікронізація може досягатися за допомогою будь-якого з відповідних способів подрібнення, наприклад, змелюванням за допомогою гвинтового реактивного млина, змелюванням в реактивному млині з псевдозрідженим шаром, використанням надкритичної рідинної кристалізації з утворенням наночастинок, гомогенізацією високим тиском або сушкою розпилюванням.

Капсули (зроблені, наприклад, з желатину або ГПМЦ), білестери та картриджі для використання в інгаляторі або інсуфляторі можуть містити порошкову суміш сполуки винаходу, придатну порошкову

основу, таку як лактоза або крохмаль та модифікатор ефективності, такий як 1-лейцин, маніт або стеарат магнію. Лактоза може бути у безводній формі або у формі моногідрату, переважно у формі останнього. Інші придатні ексципієнти включають декстран, глюкозу, мальтозу, сорбіт, ксиліт, фруктозу, сахарозу і трегалозу.

Придатна композиція розчину для використання в розпилювачі із застосуванням електрогідродинамічних елементів для одержання тонкодисперсного пилу може містити від 1мкг до 20мг сполуки згідно з винаходом на запуск і об'єм такого запуску може змінюватися від 1мл до 100мл. Звичайна композиція може містити сполуку формули (I), пропіленгліколь, стерильну воду, етанол та хлорид натрію. Замість пропіленгліколю можуть використовуватися альтернативні розчинники, наприклад, гліцерин або поліетиленгліколь.

Придатні ароматизатори, такі як ментол та левоментол або підсолоджувачі, такі як сахарин або сахарин натрію, можуть бути додані до тих композицій винаходу, що призначені для інгаляційного/інтраназального введення.

Композиції для інгаляційного/інтраназального введення можуть бути сформовані, для забезпечення негайного і/або модифікованого вивільнення, наприклад, полі-(DL)-молочно-когліколева кислота (PGLA). Композиції модифікованого вивільнення включають затримане-, тривале-, імпульсне-, контрольоване-, цільове і запрограмоване вивільнення.

Сполуки згідно з винаходом можуть вводитися ректальним або вагінальним шляхом, наприклад, у формі супозиторіїв, песарій або клізми. Масло какао є традиційною основою супозиторіїв, але можуть використовуватися різні відповідні альтернативні ексципієнти.

Композиції для введення ректальним/вагінальним шляхом можуть бути сформовані, для забезпечення негайного і/або модифікованого вивільнення. Композиції модифікованого вивільнення включають затримане-, тривале-, імпульсне-, контрольоване-, цільове і запрограмоване вивільнення.

Композиції для ректального/вагінального введення можуть бути сформовані, для забезпечення негайного і/або модифікованого вивільнення. Композиції модифікованого вивільнення включають затримане-, тривале-, імпульсне-, контрольоване-, цільове і запрограмоване вивільнення.

Сполуки винаходу можуть також вводитися безпосередньо до ока або до вуха, зазвичай у вигляді крапель мікронізованої суспензії в ізотонічному, рН доведеному, стерильному розчині солі. Інші сполуки, що прийнятні для введення очним шляхом та до вуха включають мазі, імпланти, що піддаються біодеструкції (наприклад, гемостатичні губки, колаген) або не піддаються біодеструкції (наприклад, силікон), пластинки, лінзи або доставлятися через партикулярні або везикулярні системи, такі як ніосоми або ліпосоми. Полімер, такий як поперечнозшита поліакрилова кислота, полівініловий спирт, гіалуронова кислота, полімер целюлози, наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза або метилцелюлоза,

або гетерополісахаридний полімер, наприклад, гелеподібна камедь може додаватися в поєднанні з консервантом, таким як хлорид бензалконію. Такі композиції можуть доставлятися з використанням іонтофорезу.

Композиції для введення до ока/вуха можуть бути сформовані, для забезпечення негайного і/або модифікованого вивільнення. Композиції модифікованого вивільнення включають затримане-, тривале-, імпульсне-, контрольоване-, цільове і запрограмоване вивільнення.

Сполуки згідно з винаходом можуть також бути об'єднані із здатними до розчинності високомолекулярними речовинами, такими як циклодекстрин або поліетиленгліколь-вмісними полімерами для поліпшення їх здатності до розчинності, швидкості розчинення, смаку, біодоступності і/або стабільності для використання в будь-якому з вищезгаданих способів введення.

Комплекси лікарська речовина-циклодекстрин, наприклад, загалом є корисними для більшості дозованих форм та шляхів введення. Можуть використовуватися комплекси включення і комплекси невиключення. Як альтернатива безпосередньому комплексоутворенню з лікарською речовиною, циклодекстрин може використовуватися як допоміжна добавка, тобто, як носій, розбавник або солюбілізатор. Зазвичай, найбільш використовуваними є альфа-, бета- та гама-циклодекстрини і приклади яких описані в [міжнародних патентних заявках WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 та WO-A-98/55148].

По мірі того, як це може бути бажаним признавати комбінацію активних сполук, наприклад, для цілей лікування специфічного захворювання або стану, в межах представленого винаходу, дві або більша кількість фармацевтичних композицій, принаймні, одна з яких містить сполуку згідно з винаходом, можуть бути легко об'єднані у формі набору, придатного для сумісного призначення композицій.

Таким чином, набір винаходу включає дві або більше окремих фармацевтичних композицій, принаймні одна з яких містить сполуку формули (I) відповідно до винаходу і засоби для окремого збереження згаданих композицій, такі як контейнер, розділена пляшка або розділена упаковка з фольги. Прикладом такого набору є відома блістер упаковка, використовувана для упакування таблеток, капсул і т.п..

Набір винаходу є особливо прийнятним для введення різних дозованих форм, наприклад, оральним і перентеральним шляхом, для введення окремими композиціями з різними інтервалами дозування або для титрування окремих композицій для порівняння однієї з іншою. Для дотримання стандартів, набір типово включає інструкції по призначенню і може забезпечуватися так званою пам'яткою.

Для введення людині, повна добова доза сполук згідно з винаходом буде типово знаходитися в діапазоні від приблизно 0,01 до приблизно 15мг/кг ваги тіла в залежності від способу введення. Повна добова доза може призначатися в одиничній дозі або розділених доз протягом дня. Дозування

засновані для введення людині середнього віку, що має вагу від приблизно 65кг до 70кг. Лікар може легко визначити дози для суб'єктів, вага яких виходить за межі цього діапазону, таких як дитина та людина похилого віку.

Терміни "лікування" і "лікувати", що використовуються в контексті даної заявки, означають полегшення симптомів, усунення причинної обумовленості або на тимчасовій або постійній підставі, або попередження, або зниження появи симптомів. Термін "лікування" (treatment) включає полегшення, усунення причинної обумовленості (або на тимчасовій або постійній основі) або попередження симптомів і розладів асоційованих з первинною і/або вторинною дисменореєю. Лікування (treatment) може бути попереджувальною, також як терапією на початку появи симптомів.

Сполуки представленого винаходу можуть бути перевірені в наборі аналізів, викладених нижче:

1.0 Фільтрувальний аналіз зв'язування V_{1A}

1.1 Одержання мембрани

Дослідження зв'язування рецептора виконували на клітинних мембранах, одержаних з CHO клітин, що стабільно експресують людський V_{1A} рецептор, (CHO-h V_{1A}). CHO-h V_{1A} клітинна лінія люб'язно забезпечувалася згідно з умовами ліцензійного договору Marc Thibonnier, Департамент Медицини, Case Western Reserve University School of Medicine, Клівленда, Штату Огайо. CHO-h V_{1A} клітини звичайно підтримувалися при 37°C у зволоженої атмосфері з 5% вмістом CO_2 у DMEM/Hams F12 живильна суміш, доповнена 10% фетальною бичачою сироваткою, 2мМ L-глутаміну, 15мМ HEPES і 400мкг/мл G418. Для одержання в великих кількостях клітинних осадів, прикріплені CHO-h V_{1A} клітини виростили до конфлуентності 90-100% у 850см² циліндричних пляшках, що містять середовище DMEM/Hams F12 живильної суміші доповнене 10% фетальною бичачою сироваткою, 2мМ L-глутаміну і 15мМ HEPES. Конфлуентні клітини CHO-h V_{1A} промивали фосфатно забуференим сольовим розчином (PBS), збирали в охолоджену льодом PBS і центрифугували при 1,000об/хвилину. Клітинні осадки до використання зберігали при -80°C. Клітинні осадки розморожували на льоді і гомогенізували в буфері для одержання мембран, що містить 50мМ Tris-HCl, pH 7,4, 5мМ $MgCl_2$ і доповнювали сумішшю інгібіторів протеаз, (Roche). Клітинний гомогенат центрифугували при 1000об/хвилину, протягом 10 хвилин, при 4°C і супернатант видаляли і зберігали на льоду. Осад, що залишився гомогенізували і ще раз центрифугували. Супернатанти об'єднували і центрифугували при 25,000 обертів на хвилину протягом 30 хвилин при 4°C. Осад ресуспендували у заморозувальному буфері, що складається з 50мМ Tris-HCl, pH 7,4, 5мМ $MgCl_2$ і 20% гліцерину і зберігали до використання у маленьких аліквотах при -80°C. Концентрацію білку визначали, використовуючи реагент Bradford і BSA як стандарт.

1.2 V_{1A} Фільтрувальне зв'язування

Лінійність білку, що витікає з дослідження зв'язування насичення виконували для кожної нової партії мембран. Концентрацію мембран вибирали таким чином, щоб вона забезпечувала специфічне

зв'язування на лінійній частині кривої. Дослідження зв'язування насичення виконували, використовуючи різні концентрації [^3H]-аргінін вазопресину, [^3H]-AVP (0,05нМ-100нМ) і визначали K_d і B_{max} .

Сполуки перевірені на їх дії на [^3H]-AVP зв'язування з CHO-hV_{1A} мембранами, (^3H -AVP; специфічна активність 65,5° Кі/ммол; NEN Life Sciences). Сполуки розчиняли у диметилсульфоксиді (DMSO) і розводили до робочої концентрації 10% ДМСО з буфером для аналізу, що містить 50мМ Tris-HCL, pH 7,4, 5мМ MgCl₂ і 0,05% BSA. 25мкл сполуки і 25мкл [^3H]-AVP, (кінцева концентрація при або нижче K_d , визначеного для партії мембран, типово при 0,5нМ-0,6нМ) додавали до 96-лункового з круглим дном поліпропіленового планшету. Реакцію зв'язування ініціалізували за допомогою додавання 200мкл мембран і планшети обережно струшували протягом 60 хвилин при кімнатній температурі. Реакцію завершували шляхом швидкого фільтрування, використовуючи Filtermate Cell Harvester (Packard Instruments) через 96-лунковий GF/B UniFilter Планшет, який для попередження склеювання пептидів попередньо замочували в 0,5% поліетиленіміні. Фільтри промивали три рази, використовуючи 1мл охолодженого льодом промивочного буферу, що містить 50мМ Tris-HCL, pH 7,4 і 5мМ MgCl₂. Планшети сушили і до кожної лунки додавали 50мкл Microscint-0 (Packard Instruments). Планшети герметизували і підраховували на TopCount Microplate Сцинтиляційному лічильнику (Packard Instruments). Неспецифічне зв'язування (NSB) визначали, використовуючи 1мкМ неміченого d(CH₂)₅Tyr(Me)AVP ([β -меркапто- β , β -циклопентаметилпропіоніл, O-Me-Tyr², Arg⁸]-вазопресин) (β MCPVP), (Sigma). Дані радіолігандного зв'язування аналізували, використовуючи логістичне рівняння з чотирма параметрами з мінімумом, що наближається до 0%. Нахил був довільно установлений і падав при значеннях в діапазоні між -0,75 і -1,25 для наявних кривих. Специфічне зв'язування розраховували відніманням середньої NSB кількості імпульсів у хвилину від загальної кількості імпульсів у хвилину. Для досліджуваних сполук кількість зв'язків ліганда з рецептором була виражена як % зв'язок=(кількість імпульсів у хвилину зразку-означає NSB кількість імпульсів у хвилину)/специфічне зв'язування кількість імпульсів у хвилину x100. % зв'язків був нанесений як концентрація досліджуваної сполуки і сигмоїдна крива була пристосована. Константу дисоціації інгібування (K_i) розраховували, використовуючи рівняння Cheng-Prusoff: $K_i = IC_{50}/(1+[L]/K_d)$, де [L] означає концентрацію ліганда присутнього в лунці і K_d означає константу дисоціації радіоліганда, отриманого з Scatchard графічного аналізу.

2.0 V_{1-A} Функціональний аналіз: Інгібування AVP/V_{1-A} - R опосередковане Ca²⁺ мобілізацією за допомогою FLIPR (зчитувач Флуоресцентного зображення планшетів) (Молекулярні Пристрої)

Внутрішньоклітинне вивільнення кальцію вимірювали у CHO-hV_{1A} клітинах, використовуючи FLIPR, що забезпечує швидке виявлення кальцію після активації рецептора. CHO-hV_{1A} клітинна лінія люб'язно забезпечувалася згідно з умовами ліцензійного договору Marc Thibonnier, Департамент

Медицини, Case Western Reserve University School of Medicine, Клівленда, Штату Огайо. CHO-hV_{1A} клітини звичайно підтримувалися при 37°C у зволоженої атмосфері з 5% вмістом CO₂ у DMEM/Hams F12 живильній суміші, доповненої 10% фетальною бичачою сироваткою, 2мМ L-глутаміну, 15мМ HEPES і 400мкг/мл G418. Опівдні перед дослідженням, клітини висаджували у планшет з щільністю 20,000 клітин на лунку в чорні стерильні 96-лункові планшети з прозорим дном, для забезпечення огляду клітин і флуоресцентних вимірювань з дна кожної лунки. Промивочний буфер, що містить фосфатно забуферений сольовий розчин Дюльбекко (DPBS) і 2,5мМ пробенециду і барвник, що вводять, складається з культурально-клітинного середовища, що містить 4мкМ Fluo-3-AM (розчиненого у ДМСО і плуоронієвій кислоті), (Молекулярні зонди) і 2,5мМ пробенециду, був одержаний свіжий у день проведення досліджень. Сполуки розчиняли у ДМСО і розводили в буфері для аналізу, що складається з DPBS, що містить 1% ДМСО, 0,1% BSA і 2,5мМ пробенециду. Клітини інкубували з 100мкл введеного барвника у кожну лунку протягом 1 години при 37°C у зволоженої атмосфері з 5% вмістом CO₂. Після введення барвника клітини три рази промивали за допомогою 100мкл промивочного буферу, використовуючи пристрій Denley для промивання для планшетів. 100мкл промивочного буферу залишили в кожній лунці. Внутрішньоклітинну флуоресценцію виміряли, використовуючи FLIPR. Флуоресцентні зчитування отримували через 2 секундні інтервали з додаванням через 30 секунд 50мкл досліджуваної сполуки. Додаткові 155 вимірів через 2 секундні інтервали були потім взяті для виявлення, будь-якої сполуки, що володіє агоністичною активністю. Потім додавали 50мкл аргінін вазопресину (AVP) таким чином, щоб кінцевий досліджуваний об'єм складав 200мкл. Подальші флуоресцентні зчитування збирали через 1 секундні інтервали протягом 120 секунд. Відповіді обмірювали як піки флуоресцентної інтенсивності (FI). Для фармакологічної характеристики віднімався базальний FI від кожної флуоресцентної відповіді. Для кривих залежності відповіді від дози AVP кожне значення відповіді було виражене як % відповіді на максимальну концентрацію AVP цього ряду. Для визначення значень IC₅₀, кожне значення відповіді було виражене як % відповіді на значення AVP. Значення IC₅₀ було перетворене на модифіковану величину K_b, використовуючи Cheng-Prusoff рівняння, що бере до уваги агоністичну концентрацію, [A], агоніст EC₅₀ і нахил: $K_b = IC_{50}/(2+[A]/A_{50})^{1/n} - 1$, де [A] означає концентрацію AVP, A₅₀ означає EC₅₀ AVP з кривої залежності відповіді від дози і n = нахил AVP кривої залежності відповіді від дози.

Сполуки згідно з винаходом, можуть мати перевагу, як більш сильні, що мають більш довготривалу дію, мають більш широкий діапазон дії, більш стабільні, мають меншу кількість побічних ефектів або є більш селективними, або мають інші більш корисні властивості, ніж сполуки згідно з попереднім рівнем техніки.

Таким чином винахід забезпечує:

(i) сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну похідну;

(ii) спосіб одержання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної похідної;

(iii) фармацевтичну композицію, що включає сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну похідну, разом з фармацевтично прийнятними ексципієнтами, розчинником або носієм;

(iv) сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну похідну, для застосування як лікарського засобу;

(v) застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної похідної або їх композиції, для одержання лікарського засобу для лікування агресивності, хвороби Альцгеймера, нервової анорексії, тривоги, тривожного розладу, астми, атеросклерозу, аутизму, серцевосудинного захворювання (включаючи стенокардію, атеросклероз, гіпертонію, серцеву недостатність, набряк, гіпернатріємію), катаракти, захворювання центральної нервової системи, цереброваскулярної ішемії, цирозу, когнітивного розладу, хвороби Кушінга, депресії, цукрового діабету, дисменореї (первинної та вторинної), блювоти (включаючи нудоту, що виникає при їдді), ендометріозу, шлунково-кишкового захворювання, глаукоми, гінекологічного захворювання, серцевого захворювання, затримки внутрішньоутробного розвитку, запалення (включаючи ревматоїдний артрит), ішемії, ішемічного захворювання серця, пухлини легень, розладу сечовипускання, міжменструального болю, новоутворення, ниркової токсичності, неінсулін залежного діабету, ожиріння, обсесивно-компульсивного розладу, окулярної гіпертонії, передеклампсії, передчасної еякуляції, передчасних (недоношеної вагітності) пололів, легеневих захворювань, хвороби Рейно, захворювання нирок, ниркової недостатності, чоловічої або жіночої статевий дисфункції, септичного шоку, розладу сну, ушкодження спинного мозку, тромбозу, інфекції сечостатевого тракту або сечокаменевому захворювання;

(vi) застосування як у (v), де захворюванням або розладом є тривога, серцевосудинне захворювання (включаючи стенокардію, атеросклероз, гіпертонію, серцеву недостатність, набряк, гіпернатріємію), дисменорея (первинна і вторинна), ендометріоз, блювота (включаючи нудоту, що виникає при їдді), затримка внутрішньоутробного розвитку, запалення (включаючи ревматоїдний артрит), міжменструальний біль, передеклампсія, передчасна еякуляція, передчасні (недоношена вагітність) пололи або хвороба Рейно;

(vii) застосування як у (v), де захворюванням або розладом є дисменорея (первинна і вторинна);

(viii) спосіб лікування ссавця, для лікування агресивності, хвороби Альцгеймера, нервової анорексії, тривоги, тривожного розладу, астми, атеросклерозу, аутизму, серцевосудинного захворювання (включаючи стенокардію, атеросклероз, гіпертонію, серцеву недостатність, набряк, гіпернатріємію), катаракти, захворювання центральної нервової системи, цереброваскулярної ішемії, цирозу, когнітивного розладу, хвороби

Кушінга, депресії, цукрового діабету, дисменореї (первинної та вторинної), блювоти (включаючи нудоту, що виникає при їдді), ендометріозу, шлунково-кишкового захворювання, глаукоми, гінекологічного захворювання, серцевого захворювання, затримки внутрішньоутробного розвитку, запалення (включаючи ревматоїдний артрит), ішемії, ішемічного захворювання серця, пухлини легень, розладу сечовипускання, міжменструального болю, новоутворення, ниркової токсичності, неінсулін залежного діабету, ожиріння, обсесивно-компульсивного розладу, окулярної гіпертонії, передеклампсії, передчасної еякуляції, передчасних (недоношеної вагітності) пололів, легеневих захворювань, хвороби Рейно, захворювання нирок, ниркової недостатності, чоловічої або жіночої статевий дисфункції, септичного шоку, розладу сну, ушкодження спинного мозку, тромбозу, інфекції сечостатевого тракту або сечокаменевому захворювання, що включає лікування згаданого ссавця ефективною кількістю сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної похідної або її композиції;

(ix) спосіб як у (vii), де захворюванням або розладом є тривога, серцево-судинне захворювання (включаючи стенокардію, атеросклероз, гіпертонію, серцеву недостатність, набряк, гіпернатріємію), дисменорея (первинна і вторинна), ендометріоз, блювота (включаючи нудоту, що виникає при їдді), затримка внутрішньоутробного розвитку, запалення (включаючи ревматоїдний артрит), міжменструальний біль, передеклампсія, передчасна еякуляція, передчасні (недоношена вагітність) пололи або хвороба Рейно;

(x) спосіб як у (vii), де захворюванням або розладом є дисменорея (первинна і вторинна);

(xi) проміжні сполуки формул (II), (III), (X), (XV), (XXIV) і (XXV);

(xii) застосування комбінації сполуки формули (I) з оральним контрацептивним засобом для лікування дисменореї (первинної і/або вторинної);

(xiii) застосування комбінації сполуки формули (I) з PDE5 інгібітором для лікування дисменореї (первинної і/або вторинної);

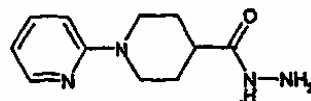
(xiv) застосування комбінації сполуки формули (I) з NO донором для лікування дисменореї (первинної і/або вторинної);

(xv) застосування комбінації сполуки формули (I) з L-аргініном для лікування дисменореї (первинної і/або вторинної);

(xvi) застосування комбінації сполуки формули (I) з COX інгібітором для лікування дисменореї (первинної і/або вторинної).

Винахід проілюстрований наступними препаратами прикладами і прикладами:

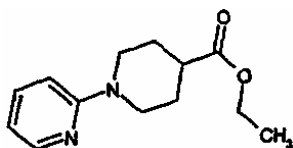
Препаративний приклад 1: підразид 3,4,5,6-Тетрагідро-2H-[1,2]біпіридиніл-4-карбонової кислоти



Етиловий естер 3,4,5,6-Тетрагідро-2Н-[1,2]біпіридиніл-4-карбонової кислоти (1г, 4,3ммол) [дивіться, посилання Farnaso, 1993, 48(10), 1439] розчиняли у метанолі (20мл), що містить гідрат гідразину (620мкл, 20ммол) і нагрівали при кипінні протягом 18 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і випаровували під зниженим тиском. Одержану тверду речовину розтирали з пропан-2-олом, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (493мг).

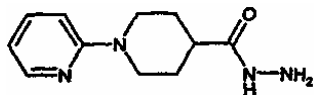
XIAT MC m/z 221 [M+H]⁺

Препаративний приклад 1b: Етиловий естер 3,4,5,6-Тетрагідро-2Н-[1,2]біпіридиніл-4-карбонової кислоти



Карбонат калію (52,5г, 0,379мол) завантажували у перемішуваний розчин 2-Бромпіридину (60г, 0,379мол) і Етилзоніпекотату (59,7г, 0,379мол) при температурі навколишнього середовища перед нагріванням до 120°C протягом 24 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і у розчин завантажували пропан-2-ол. Реакційну суміш потім відфільтровували і використовували у препаративному прикладі 1с.

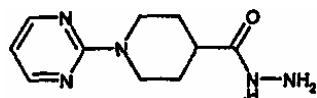
Препаративний приклад 1с: гідрозид 3,4,5,6-Тетрагідро-2Н-[1,2]біпіридиніл-4-карбонової кислоти



Гідрат гідразину (61,4мл, 1,265мол) завантажували до пропан-2-олового розчину етилового естеру 3,4,5,6-Тетрагідро-2Н-[1,2]біпіридиніл-4-карбонової кислоти (0,253мол, 5мл/г) [дивіться посилання у Farnaso, 1993, 48(10), 1439], перед нагріванням при кипінні протягом 18 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і потім до 10°C і продукт у вигляді твердої речовини білого кольору збирали за допомогою фільтрування (44,5г).

XIAT MC m/z 221 [M+H]⁺

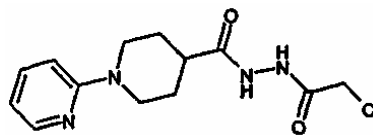
Препаративний приклад 2: гідрозид 1-Піримідин-2-іл-піперидин-4-карбонової кислоти



Вказана в заголовку сполука була одержана з етилового естеру 1-Піримідин-2-іл-піперидин-4-карбонової кислоти [дивіться Farnaso, 1993, 48(10), 1439] з 91% виходом, після процедури, описаної в препаративному прикладі 1.

XIAT MC m/z 222 [M+H]⁺

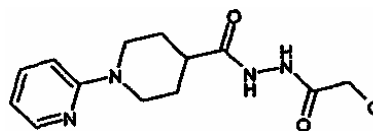
Препаративний приклад 3: 3,4,5,6-Тетрагідро-2Н-[1,2]біпіридиніл-4-карбонової кислоти N'-(2-хлорацетил)гідрозид



Гідрозид, одержаний в Препаративному прикладі 1 (23,6г, 0,11мол) суспендували у дихлорметані (500мл) і додавали 4-метилморфолін (17,7мл, 0,16мол). Суміш охолоджували, використовуючи ванну з льодом і додавали краплями хлорацетилхлорид (12,8мл, 0,16мол). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 3 годин. Одержану тверду речовину виділяли за допомогою фільтрування, промивали дихлорметаном і діетиловим етером і сушили під вакуумом, одержуючи вказану в заголовку сполуку (20,4г).

PXMC: m/z ES⁺ 297 [M+H]⁺

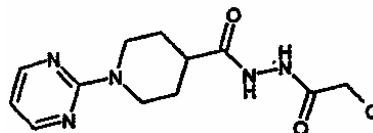
Препаративний приклад 3b: 3,4,5,6-Тетрагідро-2Н-[1,2]біпіридиніл-4-карбонової кислоти N'-(2-хлорацетил)гідрозид



Гідрозид, одержаний в Препаративному прикладі 1с (5,0г, 23ммол) суспендували у дихлорметані (100мл) і додавали 4-метилморфолін (3,75мл, 34ммол). Суміш охолоджували, використовуючи ванну з льодом і додавали краплями хлорацетилхлорид (1,9мл, 24ммол). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 3 годин. Одержану тверду речовину виділяли фільтруванням, промивали дихлорметаном і сушили під вакуумом, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,2г).

PXMC: m/z ES⁺ 297 [M+H]⁺

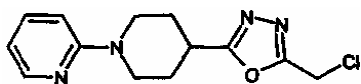
Препаративний приклад 4: 1-Піримідин-2-іл-піперидин-4-карбонової кислоти N'-(2-хлорацетил)гідрозид



Вказану в заголовку сполуку одержували з гідрозиду одержаного в препаративному прикладі 2 і хлорацетилхлориду, з 96% виходом, використовуючи процедуру, описану в препаративному прикладі 3.

XIAT MC m/z 298 [M+H]⁺

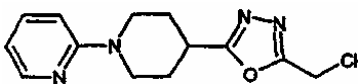
Препаративний приклад 5: 4-(5-Хлорметил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2]біпіридиніл



Гідразид, одержаний в Препаративному прикладі 3 (20,4г, 69ммол), суспендували у оксихлориді фосфору (150мл) при 100°C протягом 4 годин. Суміш охолоджували і розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті і додавали до води. Водний шар підлговували додаванням твердого гідрокарбонату натрію і фази відділяли. Водну фазу екстрагували за допомогою етилацетату (x2) і об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію і випаровували при зниженому тиску. Виділений матеріал розтирали з дітиловим етером, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини бежевого кольору (15г).

^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 1,91 (м, 2H), 2,19 (м, 2H), 3,14 (м, 2H), 3,30 (м, 1H), 4,29 (м, 2H), 4,86 (с, 2H), 6,69 (м, 1H), 6,89 (д, 1H), 7,58 (м, 1H), 8,08 (д, 1H)

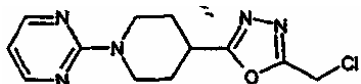
Препаративний приклад 5b: 4-(5-Хлорметил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2]біпіридиніл



Гідразид, одержаний в Препаративному прикладі 3 (50,0г, 169ммол), суспендували в ацетонітрилі (250мл) і охолоджували, використовуючи ванну з льодом. Додавали краплями ангідрид трифторметансульфонові кислоти (29,9мл, 177ммол) при $T < 15^\circ\text{C}$. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували, використовуючи ванну з льодом і додавали краплями розчин гідрокарбонату натрію (29,8г, 354ммол) у воді (250мл). Додавали дихлорметан (250мл) і фази відділяли. Продукт, що містить органічну фазу використовували в препаративному прикладі 14b.

^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 1,91 (м, 2H), 2,19 (м, 2H), 3,14 (м, 2H), 3,30 (м, 1H), 4,29 (м, 2H), 4,86 (с, 2H), 6,69 (м, 1H), 6,89 (д, 1H), 7,58 (м, 1H), 8,08 (д, 1H)

Препаративний приклад 6: 2-[4-(5-Хлорметил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)піперидин-1-іл]піримідин

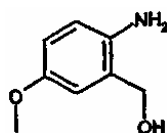


Вказану в заголовку сполуку одержували з гідразиду, одержаного в препаративному прикладі 4, з 84% виходом, використовуючи процедуру, описану в препаративному прикладі 5.

ХІАТ МС m/z 280 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1,91 (м, 2H), 2,19 (м, 2H), 3,14 (м, 3H), 4,65 (с, 2H), 4,86 (м, 2H), 6,49 (м, 1H), 6,89 (д, 1H), 8,35 (д, 1H)

Препаративний приклад 7: (2-Аміно-5-метоксифеніл)метанол

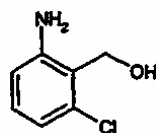


2-Аміно-5-метоксibenзойна кислота (2,0г, 12ммол) у тетрагідрофурані (20мл) додавали краплями до охолодженого льодом 1 молярного розчину алюмогідриду літію (14,4мл) у тетрагідрофурані і перемішували при 5°C протягом 2 годин. Додавали краплями воду (0,5мл) з наступним додаванням 2 молярного водного розчину гідроксиду натрію (0,5мл). Одержану емульсію сушили над сульфатом магнію, потім фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору (766мг).

ХІАТ МС m/z 154 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 3,70 (с, 3H), 4,55 (с, 2H), 6,65-6,78 (м, 3H)

Препаративний приклад 8: (2-Аміно-6-хлорфеніл)метанол

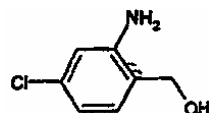


Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-Аміно-6-хлорбензойної кислоти, з 69% виходом у вигляді твердої речовини кремового кольору, після процедури, описаної в препаративному прикладі 7.

ХІАТ МС m/z 158 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 4,85 (с, 2H), 6,60 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 7,00 (т, 1H)

Препаративний приклад 9: (2-Аміно-4-хлорфеніл)метанол

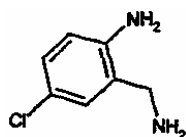


Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-Аміно-4-хлорбензойної кислоти, з 48% виходом, після процедури, описаної в препаративному прикладі 7.

ХІАТ МС m/z 170 $[\text{MNa}]^+$

^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): 54,55 (с, 2H), 6,60 (д, 1H), 6,70 (д, 1H), 7,00 (д, 1H)

Препаративний приклад 10: 2-Амінометил-4-хлорфеніламін

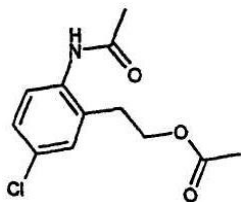


2-Аміно-5-хлорбензонітрил (9,0г, 59ммол) у тетрагідрофурані (100мл) додавали краплями до охолодженого льодом 1 молярного розчину алюмогідриду літію (100мл) у тетрагідрофурані і реак-

ційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Додавали краплями воду (10мл). Одержану емульсію сушили над сульфатом магнію, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (4,56г).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 3,85 (с, 2H), 4,50 (с, 2H), 6,60 (д, 1H), 7,05 (м, 2H)

Препаративний приклад 11: Оцтової кислоти 2-(2-ацетиламіно-5-хлорфеніл)етилловий естер

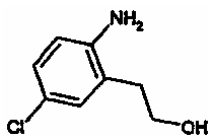


Розчин хлору в льодяній оцтовій кислоті (0,98М, 30мл) додавали краплями до розчину N-[2-(2-Гідроксиетил)феніл]ацетаміду (5,0г, 27,9ммол) [дивіться посилання, Біохімія 1979,1 8(5), 860] у льодяній оцтовій кислоті (50мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Льодяну оцтову кислоту видаляли при зниженому тиску. Одержане масло розтирали з діетиловим етером, одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,3г), у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору після фільтрування.

ХІАТ МС m/z 256, $[\text{MH}]^+$, 278 $[\text{MNa}]^+$

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 2,13 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,87 (т, 2H), 4,13 (т, 2H), 7,11 (д, 1H), 7,23 (дд, 1H), 8,05 (д, 1H), 8,27 (с, 1H).

Препаративний приклад 12: 2-(2-Аміно-5-хлорфеніл)етанол

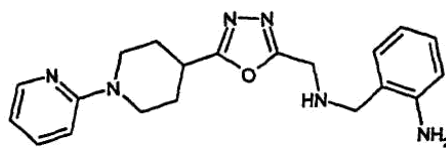


Сполуку, одержану в препаративному прикладі 11, суспендували в 2 молярному водному розчині хлорводневої кислоти (20мл) і нагрівали до 100°C протягом 4 годин. Розчин залишали охолоджуватися, роблячи його основним (рН 9) за допомогою 0,880 водного аміаку і розділяли за допомогою етилацетату (50мл). Органічний шар промивали водою і насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом магнію. Розчин фільтрували і потім випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи метанол і гідроксид амонію в дихлорметані як елюент (5:0,5:95), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді масла коричневого кольору (0,43г).

ХІАТ МС m/z 172, $[\text{MH}]^+$

^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 2,64 (т, 2H), 3,69 (т, 2H), 6,61 (д, 1H), 6,87 (дд, 1H), 6,93 (д, 1H).

Препаративний приклад 13: 2-({[5-(3,4,5,6-Тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-[1,3,4]оксадіазол-2-ілметил]аміно}метил)феніламін

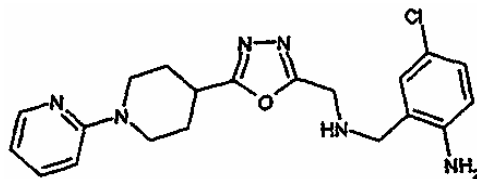


Розчин 2-Амінометилфеніламіну (2,2г, 17,9ммол) у тетрагідрофурани (50мл) додавали до розчину оксадіазолу, одержаного в препаративному прикладі 5 (2,0г, 7,18ммол) у тетрагідрофурани (50мл) і суміш нагрівали до 50°C протягом 18 годин. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи метанол і гідроксид амонію в дихлорметані як елюент (5:0,5:95), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді смоли блідо-жовтого кольору (2,6г).

ХІАТ МС m/z 365 $[\text{MH}]^+$, 387 $[\text{MNa}]^+$

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1,94 (м, 2H), 2,18 (м, 2H), 3,14 (м, 3H), 3,88 (с, 2H), 4,00 (с, 2H), 4,31 (м, 2H), 6,60-6,75 (м, 4H), 7,02 (д, 1H), 7,12 (т, 1H), 7,48 (т, 1H), 8,20 (д, 1H).

Препаративний приклад 14: 4-Хлор-2-({[5-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-[1,3,4]оксадіазол-2-ілметил]аміно}метил)феніламін

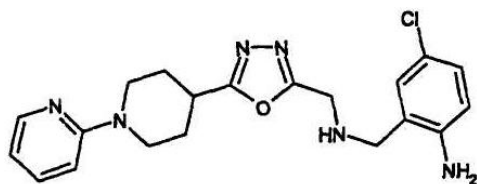


Розчин аміну, одержаний в препаративному прикладі 10 (6,4г, 41ммол) у тетрагідрофурани (50мл), додавали до розчину оксадіазолу з препаративного прикладу 5 (4,56г, 16ммол) у тетрагідрофурани (50мл) і суміш нагрівали до 50°C протягом 18 годин. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи метанол у дихлорметані як елюент (5:95), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (4,65г).

ХІАТ МС m/z 399 $[\text{MH}]^+$

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1,95 (м, 2H), 2,20 (м, 2H), 3,10 (м, 2H), 3,20 (м, 1H), 3,80 (с, 2H), 4,00 (с, 2H), 4,30 (м, 2H), 6,60 (м, 1H), 6,65 (т, 1H), 6,70 (д, 1H), 7,00 (с, 1H), 7,05 (д, 1H), 7,50 (т, 1H), 8,20 (д, 1H).

Препаративний приклад 14b: 4-Хлор-2-({[5-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-[1,3,4]оксадіазол-2-ілметил]аміно}метил)феніламін



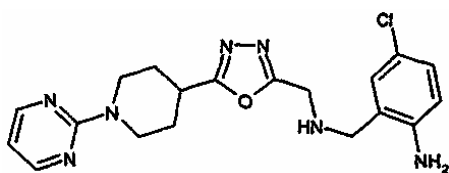
Суміш ацетонітрил/дихлорметану відганяли з реакційної суміші препаративного прикладу 5b,

залишок поміщали в ацетонітрил і потім нагрівали при кипінні з гідрокарбонатом натрію (14,9г, 177ммол) і аміном з препаративного прикладу 10 (39,7г, 253ммол) протягом 5 годин. Суміш охолоджували і додавали воду (250мл) і дихлорметан (1500мл). Фази відділяли й органічну фазу дистильовали і замінювали етилацетатом. Одержаний осад відділяли фільтруванням, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору (32,8г).

ХІАТ МС m/z 280 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 1,91 (м, 2H), 2,19 (м, 2H), 3,14 (м, 3H), 4,65 (с, 2H), 4,86 (м, 2H), 6,49 (м, 1H), 6,89 (д, 1H), 8,35 (д, 1H)

Препаративний приклад 15: 4-Хлор-2-([5-(1-піримідин-2-іл-піперидиніл-4-іл)-[1,3,4]оксадіазол-2-ілметил]аміно)метилфеніламін

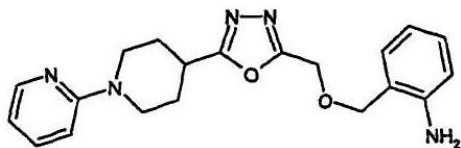


Розчин аміну з препаративного прикладу 10 (4,12г, 26ммол) у тетрагідрофурані (50мл) додавали до розчину оксадіазолу препаративного прикладу 6 (2,95г, 11ммол) у тетрагідрофурані (50мл) і нагрівали до 50°C протягом 18 годин. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи етилацетат як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,34г).

ХІАТ МС m/z 400 $[M]^+$

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 1,80 (м, 2H), 2,20 (м, 2H), 3,20 (м, 3H), 3,80 (с, 2H), 4,00 (с, 2H), 4,75 (м, 2H), 6,50 (т, 1H), 6,60 (д, 1H), 7,00 (д, 1H), 7,05 (д, 1H), 8,35 (д, 2H).

Препаративний приклад 16: 2-[5-(3,4,5,6-Тетрагідро-2H-[1,2']біперидиніл-4-іл)-[1,3,4]оксадіазол-2-ілметоксиметил]феніламін



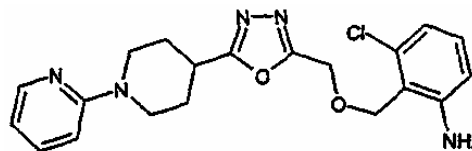
Розчин (2-Амінофеніл)метанолу (996мг, 8ммол) у тетрагідрофурані (5мл) додавали краплями до охолодженої льодом суспензії гідриду натрію (60% у мінеральному маслі, 324мг, 8,1ммол) у тетрагідрофурані (5мл) і перемішували протягом 0,5 години. Додавали краплями розчин оксадіазолу препаративного прикладу 5 (750мг, 2,69ммол) у тетрагідрофурані (5мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Додавали етилацетат (50мл) і розчин екстрагували водою (25мл). Водний розчин промивали етилацетатом (2x20мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи гра-

дієнт етилацетату в пентані як елюент (від 2:1 до 100:0), одержуючи вказану в заголовку сполуку (300мг) у вигляді твердої речовини білого кольору.

ХІАТ МС m/z 366 $[M]^+$

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 1,90 (м, 2H), 2,20 (м, 2H), 3,10 (м, 2H), 3,20 (м, 1H), 4,20 (с, 2H), 4,35 (м, 2H), 4,64 (с, 2H), 4,66 (с, 2H), 6,65 (м, 4H), 7,05 (д, 1H), 7,15 (т, 1H), 7,50 (т, 1H), 8,20 (д, 1H).

Препаративний приклад 17: 3-Хлор-2-[5-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-[1,3,4]оксадіазол-2-ілметоксиметил]феніламін

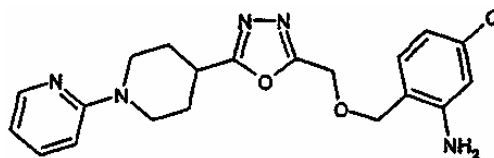


Вказану в заголовку сполуку одержували з спирту препаративного прикладу 8 і оксадіазолу препаративного прикладу 5, з 55% виходом, використовуючи процедуру, описану в препаративному прикладі 16.

ХІАТ МС m/z 400 $[M]^+$

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 1,95 (м, 2H), 2,20 (м, 2H), 3,05 (м, 2H), 3,20 (м, 1H), 4,30 (м, 2H), 4,40 (с, 2H), 4,70 (с, 2H), 4,90 (с, 2H), 6,55 (д, 1H), 6,60 (м, 1H), 6,70 (д, 1H), 6,75 (д, 1H), 7,00 (т, 1H), 7,15 (т, 1H), 7,45 (т, 1H), 8,20 (д, 1H).

Препаративний приклад 18: 5-Хлор-2-[5-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-[1,3,4]оксадіазол-2-ілметоксиметил]феніламін

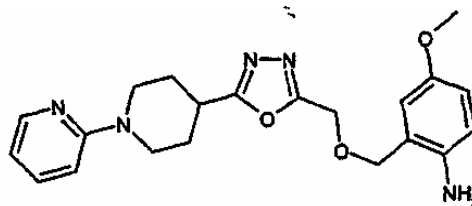


Вказану в заголовку сполуку одержували з спирту препаративного прикладу 9 і оксадіазолу препаративного прикладу 5, з 42% виходом, використовуючи процедуру, описану в препаративному прикладі 16.

ХІАТ МС m/z 400 $[M]^+$, 422 $[MNa]^+$

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 1,90 (м, 2H), 2,20 (м, 2H), 3,10 (м, 3H), 4,30 (м, 4H), 4,60 (с, 2H), 4,65 (с, 2H), 6,75 (м, 4H), 7,00 (д, 1H), 7,45 (т, 1H), 8,20 (д, 1H).

Препаративний приклад 19: 4-Метокси-2-[5-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-[1,3,4]оксадіазол-2-ілметоксиметил]феніламін



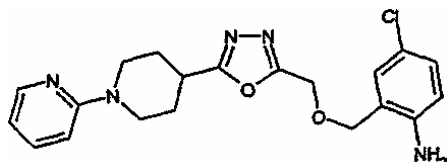
Вказану в заголовку сполуку одержували з спирту препаративного прикладу 7 і оксадіазолу

препаративного прикладу 5, з 53% виходом, використовуючи процедуру, описану в препаративному прикладі 16.

ХІАТ МС m/z 396 $[MH]^+$, 418 $[MNa]^+$

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 1,95 (м, 2H), 2,20 (м, 2H), 3,10 (м, 3H), 3,75 (с, 3H), 4,60 (с, 2H), 4,65 (с, 2H), 6,70 (м, 5H), 7,45 (т, 1H), 8,20 (д, 1H).

Препаративний приклад 20: 4-Хлор-2-[5-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-[1,3,4]оксадіазол-2-ілметоксиметил]феніламін

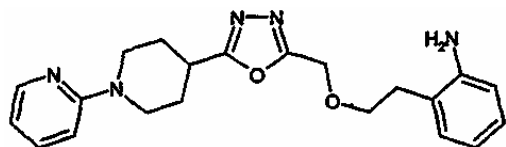


Вказану в заголовку сполуку одержували з (2-Аміно-5-хлорфеніл)метанолу і оксадіазолу препаративного прикладу 5, з 61% виходом, використовуючи процедуру, описану в препаративному прикладі 16.

ХІАТ МС m/z 400 $[MH]^+$

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 1,95 (м, 2H), 2,20 (м, 2H), 3,10 (м, 2H), 3,20 (м, 1H), 4,20 (с, 2H), 4,35 (м, 2H), 4,60 (с, 2H), 4,70 (с, 2H), 6,60 (м, 2H), 6,70 (д, 1H), 7,10 (м, 2H), 7,45 (т, 1H), 8,20 (д, 1H).

Препаративний приклад 21: 2-[2-[5-(3,4,5,6-Тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-[1,3,4]оксадіазол-2-ілметокси]етил]феніламін

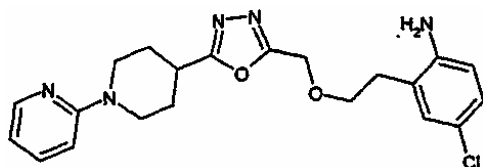


Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-(2-Амінофеніл)етанолу і оксадіазолу препаративного прикладу 5, з 66% виходом, використовуючи процедуру, описану в препаративному прикладі 16.

ХІАТ МС m/z 380 $[MH]^+$

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 1,95 (м, 2H), 2,15 (м, 2H), 2,80 (т, 2H), 3,10 (м, 3H), 3,80 (м, 4H), 4,30 (м, 2H), 4,65 (с, 2H), 6,70 (м, 4H), 7,00 (м, 2H), 7,50 (т, 1H), 8,20 (д, 1H).

Препаративний приклад 22: 4-Хлор-2-[2-[5-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-[1,3,4]оксадіазол-2-ілметокси]етил]феніламін

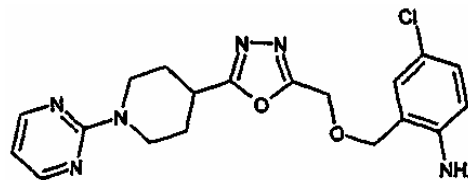


Вказану в заголовку сполуку одержували з спирту препаративного прикладу 12 і оксадіазолу препаративного прикладу 5, з 52% виходом, використовуючи процедуру, описану в препаративному прикладі 16.

ХІАТ МС m/z 414 $[MH]^+$

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 1,92 (м, 2H), 2,15 (м, 2H), 2,77 (т, 2H), 3,10 (м, 3H), 3,79 (т, 2H), 4,28 (м, 2H), 4,66 (с, 2H), 6,58 (д, 1H), 6,62 (д, 1H), 6,71 (д, 1H), 6,97 (м, 2H), 7,49 (т, 1H), 8,20 (д, 1H).

Препаративний приклад 23: 4-Хлор-2-[5-(1-піримідин-2-іл-піперидиніл-4-іл)-[1,3,4]оксадіазол-2-ілметоксиметил]феніламін

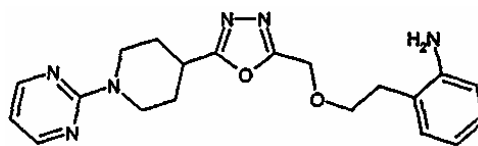


Розчин (2-Аміно-5-хлорфеніл)метанолу (850мг, 5,4ммол) у тетрагідрофурани (10мл) додавали краплями до охолодженої льодом суспензії гідриду натрію (60% у мінеральному маслі, 215мг, 5,4ммол) у тетрагідрофурани (5мл) і перемішували протягом 1 години. Розчин оксадіазолу препаративного прикладу 6 (500мг, 1,79ммол) у тетрагідрофурани (5мл) додавали краплями і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали дихлорметан (50мл) і розчин екстрагували водою (25мл). Водний розчин промивали дихлорметаном (2x20мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи діетиловий етер, з наступним використанням етилацетату як елюенту, одержуючи після розтирання з діетиловим етером, вказану в заголовку сполуку (320мг) у вигляді твердої речовини білого кольору.

ХІАТ МС m/z 401 $[MH]^+$

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 1,92 (м, 2H), 2,19 (м, 2H), 3,24 (м, 3H), 4,60 (с, 2H), 4,68 (с, 2H), 4,75 (м, 2H), 6,57 (м, 1H), 6,63 (д, 1H), 7,08 (м, 2H), 8,37 (д, 2H).

Препаративний приклад 24: 2-[2-[5-(1-Піримідин-2-іл-піперидин-4-іл)-[1,3,4]оксадіазол-2-ілметокси]етил]феніламін

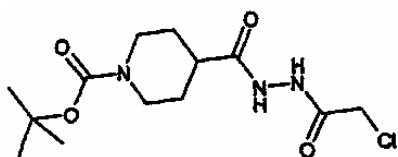


Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-(2-Амінофеніл)етанолу і оксадіазолу препаративного прикладу 6, з 54% виходом, використовуючи процедуру, описану в препаративному прикладі 23.

ХІАТ МС m/z 381 $[MH]^+$

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 1,85 (м, 2H), 2,15 (м, 2H), 2,88 (м, 2H), 3,18 (м, 3H), 1H), 3,80 (т, 2H), 4,68 (с, 2H), 4,74 (м, 2H), 6,51 (м, 1H), 6,80 (м, 2H), 7,08 (м, 2H), 8,37 (д, 2H).

Препаративний приклад 25: трет-бутиловий естер 4-[N'-(2-Хлорацетил)гідразинокарбоніл]піперидин-1-карбонової кислоти



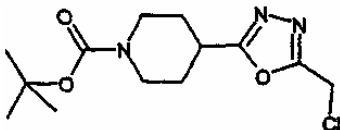
трет-бутиловий естер 4-

Гідразинокарбоніліпеперидин-1-карбонової кислоти [дивіться посилання WO 9703986 A1 19970206] (25г, 103ммол) розчиняли у дихлорметані (300мл) і додавали 4-метилморфолін (12,5мл, 113ммол). Суміш охолоджували, використовуючи ванну з льодом і додавали краплями хлорацетилхлорид (8,2мл, 103ммол). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 4 годин. Реакційну суміш розділяли з водним розчином бікарбонату натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і фільтрат випаровували, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини кремового кольору (29,6г).

ХІАТ МС m/z 318 $[M-H]^+$

Одержано; С, 48,01; Н, 6,91; N, 12,85; $C_{13}H_{22}N_3O_4Cl \cdot 0,3H_2O$ розраховано; С, 48,02; Н, 7,01; N, 12,92%.

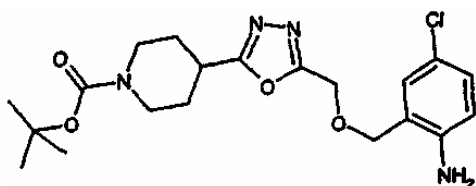
Препаративний приклад 26: трет-бутиловий естер 4-(5-Хлорметил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



Гідразид препаративного прикладу 25 (5,0г, 15,6ммол) суспендували у дихлорметані (200мл) і перед охолодженням суміші до 10°C додавали піридин (6,4мл, 78ммол). Додавали краплями ангідрид трифтороцтової кислоти (6,6мл, 39ммол) протягом більш ніж 15 хвилин і потім перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш розділяли з водою (50мл) і органічний шар сушили над сульфатом магнію. Суміш фільтрували і фільтрат випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи метанол у дихлорметані як елюент (2:98), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (2,95г).

1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 1,45 (с, 9H), 1,74 (м, 2H), 2,19 (м, 2H), 3,04 (м, 2H), 3,24 (м, 1H), 4,09 (м, 2H), 4,85 (с, 2H).

Препаративний приклад 27: трет-бутиловий естер 4-[5-(2-Аміно-5-хлорбензилоксиметил)-[1,3,4]оксадіазол-2-іл]піперидин-1-карбонової кислоти

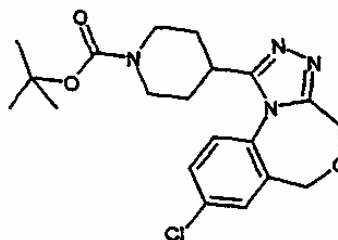


Розчин (2-Аміно-5-хлорфеніл)метанолу (1г, 6,4ммол) у тетрагідрофурані (10мл) додавали краплями до охолодженої льодом суспензії гідриду натрію (60% у мінеральному маслі, 215мг, 5,4ммол) у тетрагідрофурані (5мл) і перемішували протягом 1 години. До суміші додавали краплями розчин оксадіазолу препаративного прикладу 26 (1г, 5,3ммол) у тетрагідрофурані (5мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном (50мл) і розчином гідрокарбонату натрію (25мл). Водний розчин промивали дихлорметаном (2x20мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи метанол у дихлорметані (5:95) як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,3г) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

ХІАТ МС m/z 423 $[MH]^+$, 323 $[M-Boc]^+$

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 1,47 (с, 9H), 1,81 (м, 2H), 2,07 (м, 2H), 2,96 (м, 2H), 3,08 (м, 1H), 4,12 (м, 2H), 4,23 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,68 (с, 2H), 6,62 (д, 1H), 7,07 (с, 1H), 7,12 (д, 1H).

Препаративний приклад 28: трет-бутиловий естер 4-(8-Хлор-4Н,6Н-5-окса-2,3,10b-триазабензо[е]азулен-1-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



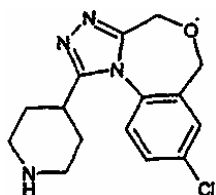
Толуол-4-сульфонову кислоту (80мг, 0,46ммол) додавали до розчину оксадіазолу препаративного прикладу 27 (1,28г, 3,0ммол) у ксилолі і нагрівали до 140°C протягом 18 годин. Ксилол видаляли при зниженому тиску. Залишок розподіляли між дихлорметаном (100мл) і розчином гідрокарбонату натрію (25мл). Водний розчин промивали дихлорметаном (2x20мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи метанол і гідроксид амонію в дихлорметані (5:0, 5:95) як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку (730мг) у вигляді піни блідо-жовтого кольору.

ХІАТ МС m/z 405 $[MH]^+$, 305 $[M-Boc]^+$

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 1,43 (с, 9H), 1,85 (м, 2H), 1,96 (м, 2H), 2,92 (м, 2H), 3,08 (м, 1H), 4,18 (м, 2H), 4,40 (с, 2H), 4,66 (с, 2H), 7,36 (д, 1H), 7,58 (м, 2H).

Одержано; С, 57,98; Н, 6,17; N, 13,40; $C_{20}H_{25}N_4O_3Cl \cdot 0,5H_2O$ розраховано; С, 58,04; Н, 6,33; N, 13,54%.

Препаративний приклад 29: 8-Хлор-1-піперидин-4-іл-4Н,6Н-5-окса-2,3,10b-триазабензо[е]азу лен

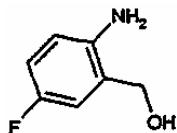


Триазол препаративного прикладу 28 (700мг, 1,73ммол) розчиняли у 1,4-діоксані (6мл) і додавали хлорводневу кислоту (4М у 1,4-діоксані, 12мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. 1,4-діоксан видаляли при зниженому тиску. Залишок розподіляли між дихлорметаном (100мл) і розчином гідрокарбонату натрію (25мл). Водний розчин промивали дихлорметаном (2x20мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (410мг) у вигляді піни блідо-жовтого кольору.

ХІАТ МС m/z 305 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 1,83 (м, 4Н), 2,65 (т, 2Н), 3,09 (м, 2Н), 3,24 (м, 1Н), 4,41 (с, 2Н), 4,58 (с, 2Н), 7,58 (м, 3Н).

Препаративний приклад 30: (2-Аміно-5-фторфеніл)метанол

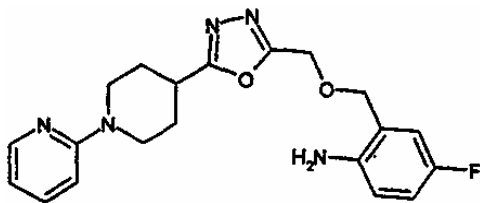


Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-Аміно-5-фторбензойної кислоти, з 81% виходом у вигляді твердої речовини кремового кольору, після процедури, описаної в препаративному прикладі 7.

ХІАТ МС m/z 142 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 4,60 (с, 2Н), 6,60 (дд, 1Н), 6,77-6,86 (м, 2Н).

Препаративний приклад 31: 4-Фтор-2-[5-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-[1,3,4]оксадіазол-2-ілметоксиметил]феніламін



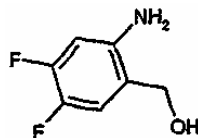
Вказану в заголовку сполуку одержували з спирту препаративного прикладу 30 і оксадіазолу препаративного прикладу 5, з 60% виходом, використовуючи процедуру, описану в препаративному прикладі 16.

ХІАТ МС m/z 384 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 1,95 (дк, 2Н), 2,18 (д, 2Н), 3,06-3,21 (м, 3Н), 4,33 (тд, 2Н), 4,60 (с, 2Н),

4,70 (с, 2Н), 6,58-6,67 (м, 2Н), 6,73 (д, 1Н), 6,80-6,90 (м, 2Н), 7,52 (т, 1Н), 8,19 (д, 1Н).

Препаративний приклад 32: (2-Аміно-4,5-дифторфеніл)метанол

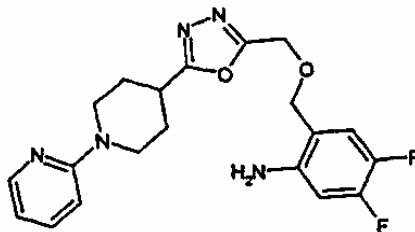


Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-Аміно-4,5-дифторбензойної кислоти, з 86% виходом у вигляді твердої речовини жовтого кольору, після процедури, описаної в препаративному прикладі 7.

ХІАТ МС m/z 142 $[M+H-H_2O]^+$, 160 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 4,10 (шс, 2Н), 4,58 (с, 2Н), 6,48 (дд, 1Н), 6,92 (дд, 1Н).

Препаративний приклад 33: 4,5-дифтор-2-[5-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-[1,3,4]оксадіазол-2-ілметоксиметил]феніламін

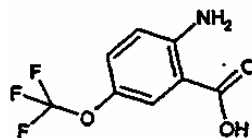


Вказану в заголовку сполуку одержували з спирту препаративного прикладу 32 і оксадіазолу препаративного прикладу 5, з 50% виходом, використовуючи процедуру, описану в препаративному прикладі 16.

ХІАТ МС m/z 402 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 1,94 (дк, 2Н), 2,09 (шд, 1Н), 3,09 (шт, 2Н), 3,18 (м, 1Н), 4,20 (шс, 2Н), 4,33 (тд, 2Н), 4,54 (с, 2Н), 4,68 (с, 2Н), 6,47 (дд, 1Н), 6,64 (т, 1Н), 6,72 (д, 1Н), 6,92 (дд, 1Н), 7,52 (т, 1Н), 8,19 (д, 1Н).

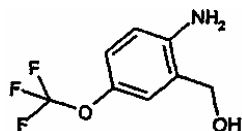
Препаративний приклад 34: 2-Аміно-5-трифторметоксибензойна кислота



5-Трифторметокси-1Н-індол-2,3-діон (3,48г, 15,0ммол) розчиняли у 2N водному розчині гідроксиду натрію (90мл) і охолоджували до 17°C перед додаванням краплями 30% водного розчину пероксиду водню (2,75мл, 27ммол) протягом більш ніж 20 хвилин. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години перед додаванням концентрованої хлорводневої кислоти (7мл). Одержаний коричневий осад відфільтровували і сушили у вакуумі при 50°C протягом 66 годин, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,83г) у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

ХІАТ МС m/z 220 $[M-H]^+$
 1H ЯМР (400МГц, ДМСО): δ 6,80 (д, 1H) 7,24 (дд, 1H), 7,53 (д, 1H).

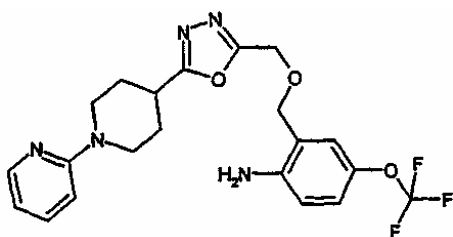
Препаративний приклад 35: (2-Аміно-5-трифторметоксибеніл)метанол



Вказану в заголовку сполуку одержували з кислоти препаративного прикладу 34, з 62% виходом у вигляді твердої речовини білого кольору, після процедури, описаної в препаративному прикладі 7.

ХІАТ МС m/z 206 $[M-H]^+$
 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 4,85 (с, 2H), 6,67 (д, 1H), 6,92-7,00 (м, 2H).

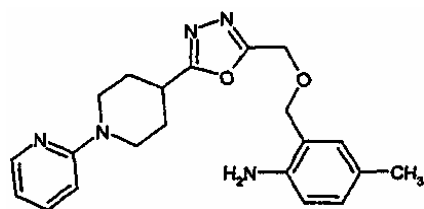
Препаративний приклад 36: 2-[5-(3,4,5,6-Тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-[1,3,4]оксадіазол-2-ілметоксиметил]-4-трифторметоксибеніламін



Вказану в заголовку сполуку одержували з спирту препаративного прикладу 35 і оксадіазолу препаративного прикладу 5, з 28% виходом, використовуючи процедуру, описану в препаративному прикладі 16.

ХІАТ МС m/z 450 $[M+H]^+$
 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 1,94 (дк, 2H), 2,16 (шд, 1H), 3,09 (т, 2H), 3,17 (м, 1H), 4,37 (шд, 2H), 4,60 (с, 2H), 4,67 (с, 2H), 6,60-6,66 (м, 2H), 6,70 (д, 1H), 6,95-7,07 (м, 2H), 7,49 (т, 1H) 8,19, (д, 1H).

Препаративний приклад 37: 4-Метил-2-[5-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-[1,3,4]оксадіазол-2-ілметоксиметил]беніламін

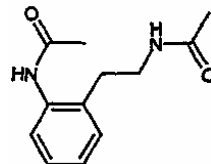


Вказану в заголовку сполуку одержували з (2-Аміно-5-метилфеніл)метанолу [дивіться Arch. Pharm. (1929), 583] і оксадіазолу препаративного прикладу 5, з 38% виходом, використовуючи процедуру, описану в препаративному прикладі 16.

ХІАТ МС m/z 380 $[M+H]^+$
 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 1,92 (дк, 2H), 2,16 (шд, 2H), 2,19 (с, 3H), 3,09 (т, 2H), 3,17 (м, 1H), 4,37

(шд, 2H), 4,60 (с, 2H), 4,67 (с, 2H), 6,64 (м, 2H), 6,85 (м, 3H), 7,58 (т, 1H) 8,09 (д, 1H).

Препаративний приклад 38: N-[2-(2-Ацетиламіноетил)феніл]ацетамід

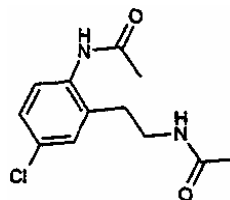


Розчин ангідриду оцтової кислоти (9,6мл, 101ммол) у дихлорметані (50мл) додавали краплями до розчину 2-(2-Аміноетил)феніламіну [дивіться JACS 99, (1977), 5716] (8,0г, 46ммол) і триетиламіну (8,4мл, 60ммол) у дихлорметані (200мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин перед розділенням з водою (100мл). Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (50мл), сушили над сульфатом магнію і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи метанол і гідроксид амонію в дихлорметані (5:0,5:95) як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,1г) у вигляді твердої речовини кремового кольору.

ХІАТ МС m/z 221 $[M+H]^+$
 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 2,04 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,81 (т, 2H), 3,28 (м, 2H), 6,19 (шс, 1H), 7,03 (шт, 1H), 7,07 (д, 1H), 7,22 (м, 1H), 8,11 (д, 1H), 8,88 (шс, 1H).

Одержано С, 65,18%, Н, 7,27%, N, 12,70%; $C_{12}H_{16}N_2O_2$ розраховано С, 65,43%, Н, 7,32%, N, 12,72%.

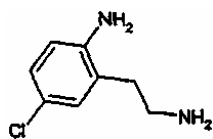
Препаративний приклад 39: N-[2-(2-Ацетиламіноетил)-4-хлорфеніл]ацетамід



Розчин хлору в льодяній оцтовій кислоті (1,22М, 29мол) додавали краплями до розчину ацетаміду препаративного прикладу 38 (7,78г, 35ммол) у льодяній оцтовій кислоті (70мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Льодяну оцтову кислоту видаляли при зниженому тиску. Одержану тверду речовину розтирали з сумішшю етилацетату і пропан-2-олу (7:3, 20мл), одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,83г) у вигляді твердої блідо-жовтого речовини після фільтрування.

ESI МС m/z 277 $[M+Na]^+$
 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 2,03 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,79 (м, 2H), 3,22 (м, 2H), 6,28 (шс, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,20 (дд, 1H), 8,14 (д, 1H), 9,09 (шс, 1H).

Препаративний приклад 40: 2-(2-Аміноетил)-4-хлорфеніламіну дигідрохлорид



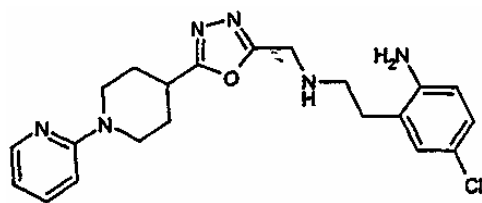
Сполуку з препаративного прикладу 39 (4,83г, 19ммол) суспендували у 2 молярному водному розчині хлорводневої кислоти (50мл) і нагрівали до 100°C протягом 18 годин. Шляхом випаровування при зниженому тиску одержували тверду речовину червоного кольору, яку розтирали з пропан-2-олом (15мл), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини блідо-рожевого кольору (3,5г) після фільтрування.

ESI MS m/z 171 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400МГц, $DMCO-d_6$): δ 3,00 (т, 2H), 3,12 (м, 2H), 7,38 (дд, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,46 (д, 1H), 8,15 (шс, 3H).

Одержано С, 39,29%, Н, 5,45%, N, 11,46%; $C_8H_{11}N_2 \cdot 2HCl$ розраховано С, 39,45%, Н, 5,38%, N, 11,50%.

Препаративний приклад 41: 4-Хлор-2-(2-[[5-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2]біпіридиніл-4-іл)-[1,3,4]оксадіазол-2-ілметил]аміно)етил)феніламін

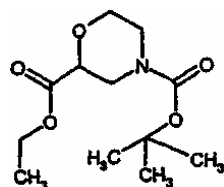


Розчин аміну препаративного прикладу 40 (3,5г, 14,4ммол) у тетрагідрофурані (50мл) додавали до розчину оксадіазолу препаративного прикладу 5 (4,0г, 14,4ммол) і триетиламіну (7,0мл, 50ммол) у тетрагідрофурані (50мл) і нагрівали до 50°C протягом 4 годин. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи етилацетат як елюент, потім метанол і гідроксид амонію в дихлорметані (5:0,5:95), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді масла коричневого кольору (1,35г).

ХІАТМС m/z 413 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 1,92 (дк, 2H), 2,15 (шдд, 2H), 2,68 (т, 2H), 2,93 (т, 2H), 3,07 (дт, 2H), 3,14 (м, 1H), 4,01 (с, 2H), 4,31 (шд, 2H), 6,57 (д, 1H), 6,62 (дд, 1H), 6,70 (д, 1H), 6,95-7,02 (м, 2H), 7,27 (т, 1H), 8,19 (д, 1H).

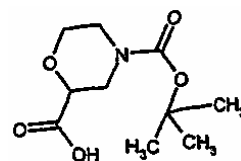
Препаративний приклад 42: Морфолін-2,4-дикарбонової кислоти 4-трет-бутиловий естер 2-етилловий естер



Суміш етилового естеру 4-фенілметил-2-морфолінкарбонової кислоти [J. Med. Chem. 1993, 36(6), 683-9], (8,4г, 32,4ммол), ди-трет-бутилдикарбонату (8,47г, 38,9ммол), 1-метил-1,4-циклогексادیєну (12,37мл, 110ммол) і 10% паладію на вугіллі (900мг) в етанолі (330мл) нагрівали до 88°C протягом 22 годин. TLC аналіз показав залишок вихідного матеріалу, тому реакційну суміш охолоджували і додавали додаткові 1-метил-1,4-циклогексادیєн (2,37мл, 21ммол) і 10% паладій на вугіллі (900мг) і реакційну суміш нагрівали протягом наступних 12 годин при 88°C. Охолоджену суміш фільтрували через Arbocel® і фільтрат випаровували при зниженому тиску. Залишкове коричневе масло очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнтне елюювання сумішшю дихлорметан : метанол (від 100:0 до 95:5), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді масла блідо-жовтого кольору, 5,97г.

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 1,30 (т, 3H), 1,43 (с, 9H), 3,10 (м, 2H), 3,50-3,70 (м, 2H), 4,01 (м, 1H), 4,25 (к, 2H).

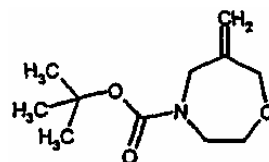
Препаративний приклад 43: 4-трет-бутиловий естер морфолін-2,4-дикарбонової кислоти



Гідроксид літію (28мл, 1М у воді, 28ммол) додавали до розчину естеру з препаративного прикладу 42 (2,85г, 11ммол) у тетрагідрофурані (30мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 19 годин. Суміш підкислювали до рН 3, використовуючи 2М хлорводневої кислоти і потім екстрагували дихлорметаном (2x70мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом магнію і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору, 2,36г.

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 1,47 (с, 9H), 3,03-3,11 (м, 3H), 3,60 (м, 1H), 3,77-3,86 (м, 1H), 4,02 (м, 1H), 4,15-4,23 (м, 1H).

Препаративний приклад 44: трет-бутиловий естер 6-Метилєн-[1,4]оксазепан-4-карбонової кислоти



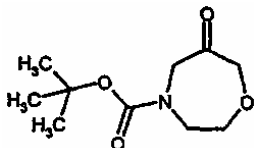
Гідрид натрію (992,6мг, 60% у мінеральному маслі, 24,8ммол) додавали частинами до розчину трет-бутилового естеру (2-гідроксиетил)карбаїнової кислоти (2г, 12,4ммол) у 1-метил-2-піролідиноні (20мл) при температурі -2°C, для того щоб підтримувати температуру ниж-

че 5°C. Суміш потім перемішували протягом 30 хвилин, охолоджували до -5°C і додавали краплями розчин 3-хлор-2-хлорметил-1-пропену (1,44мл, 12,4ммол) у 1-метил-2-піролідиноні (10мл) для підтримання температури нижче 3°C. Як тільки додавання завершували, реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом подальших 18 годин. Реакційну суміш розводили водою і екстрагували етером (2x50мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом магнію і випаровували при зниженому тиску. Залишкове масло очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш етилацетат:пентан (10:90), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді прозорого масла, 713мг.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,46 (с, 9H), 3,51 (д, 2H), 3,72 (д, 2H), 4,00-4,20 (м, 4H), 4,95 (с, 1H), 5,04 (с, 1H).

ХІАТ m/z 236 [MNa]⁺

Препаративний приклад 45: трет-бутиловий естер 6-Оксо-[1,4]оксазепан-4-карбонової кислоти

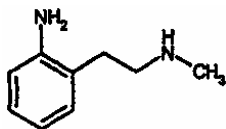


Періодат натрію (1,0г, 4,69ммол), потім тетроксид осмію (0,15мл, 2,5ваг.% розчин у трет-бутанолі, 0,014ммол) додавали до суспензії алкену з препаративного прикладу 44 (500мг, 2,34ммол) у діоксані (10мл) і воді (10мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Реакційну суміш розводили водою (50мл), додавали насичений сольовий розчин і суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом магнію і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді коричневого масла, 567мг.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,47 (с, 9H), 3,68 (м, 2H), 3,91 (ш м, 2H), 4,06 (ш м, 2H), 4,11 (с, 2H).

ХІАТ m/z 233 [M+NH₄]⁺

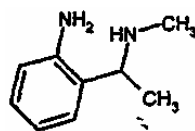
Препаративний приклад 46: 2-(2-Метиламіноетил)феніламін



Суміш N-метил-N-(2-(2-нітрофеніл)етил)аміну [WO 9803473, стор.100] (3г, 16,65ммол) і нікель Ренея® (500мг) в етанолі (50мл) гідрували при 60psi і кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш фільтрували через Celite® і фільтрат випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді масла.

ХІАТ MS m/z 152 [MH]⁺

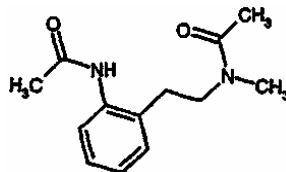
Препаративний приклад 47: 2-(1-Метиламіноетил)феніламін



Оцтову кислоту (10 крапель) додавали до розчину метиламіну (10г) у дихлорметані (150мл), охолоджували до 5°C, потім додавали о-аміноацетофенон (3,5г, 25,9ммол) і розчин перемішували протягом 10 хвилин. Додавали триацетоксиборогидрид натрію (1,5г, 38,8ммол) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 72 годин. Реакційну суміш розводили водою, шари відділяли і органічний розчин випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,44 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 4,77-5,08 (шс, 1H), 6,56-6,78 (м, 2H), 7,02 (м, 2H).

Препаративний приклад 48: N-{2-[2-(Ацетилметиламіно)етил]феніл}ацетамід

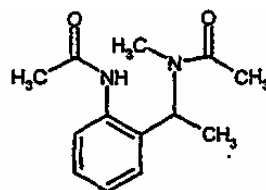


4-Метилморфолін (4,45г, 44ммол) і ангідрид оцтової кислоти (4,49г, 44ммол) додавали до охолодженого льодом розчину аміну з препаративного прикладу 46 (2,2г, 14,67ммол) у дихлорметані (50мл). Потім додавали 4-піролідинопіридин (100мг, 0,7ммол) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш потім промивали розведеною хлорводневою кислотою (2х), розчином карбонату натрію (2х) і насиченим сольовим розчином (2х). Реакційну суміш сушили над сульфатом магнію і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді масла.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 2,16 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,80 (м, 2H), 3,14 (с, 3H), 3,36 (м, 2H), 7,01 (м, 1H), 7,18 (м, 1H), 7,22 (м, 1H), 8,22 (д, 1H), 9,22 (с, 1H).

ХІАТ m/z 235 [MH]⁺

Препаративний приклад 49: N-{2-[1-(Ацетилметиламіно)етил]феніл}ацетамід

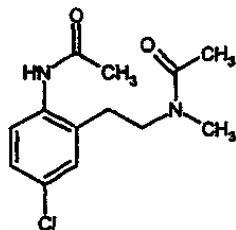


Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді масла з аміну з препаративного прикладу 47 і ангідриду оцтової кислоти, після процедури подібної до описаної в препаративному прикладі 48, за винятком того, що не додавали 4-піролідинопіридин.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1,55 (д, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,78 (с, 3H), 6,02 (к, 1H), 7,09 (м, 2H), 7,36 (м, 2H), 8,25 (д, 1H), 9,40 (ш с, 1H).

ХІАТ МС m/z 257 $[\text{MNa}]^+$

Препаративний приклад 50: N-{2-[2-(Ацетилметиламіно)етил]-4-хлорфеніл}ацетамід

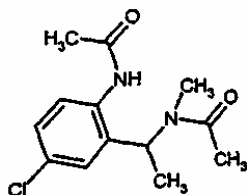


Хлор (7,3г) барботували крізь оцтову кислоту (102г). Частину цього розчину (15г) додавали до охолодженого льодом розчину сполуки з препаративного прикладу 48 (3,3г, 14,1ммол) в оцтовій кислоті (50мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску і залишок розчиняли у етилацетаті. Цей розчин промивали насиченим розчином карбонату натрію і насиченим сольовим розчином. Суміш потім сушили над сульфатом магнію і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини коричневого кольору, 2,7г.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 2,16 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,78 (м, 2H), 3,12 (с, 3H), 3,30 (м, 2H), 7,05 (с, 1H), 7,19 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 9,38 (с, 1H).

ХІАТ МС m/z 291 $[\text{MNa}]^+$

Препаративний приклад 51: N-{2-[1-(Ацетилметиламіно)етил]-4-хлорфеніл}ацетамід

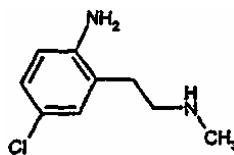


Хлор (1,88г) барботували крізь розчин сполуки з препаративного прикладу 49 (6,4г, 26,6ммол) в оцтовій кислоті (30мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску і залишок суспендували в етилацетаті. Розчин потім промивали розчином бікарбонату натрію і насиченим сольовим розчином, перед висушуванням над сульфатом магнію і випаровували при зниженому тиску. Продукт перекристалізовували з ізопропілового етеру і метанолу, одержуючи вказану в заголовку сполуку 3,5г.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1,60 (д, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,79 (с, 3H), 6,00 (к, 1H), 7,24 (м, 1H), 8,25 (д, 1H), 9,39 (с, 1H).

ХІАТ МС m/z 291 $[\text{MH}]^+$

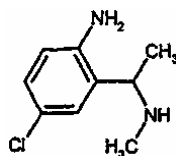
Препаративний приклад 52: 4-Хлор-2-(2-метиламіноетил)феніламін



Розчин сполуки з препаративного прикладу 50 (2,6г, 9,68ммол) у 2N хлорводневої кислоти (100мл) перемішували при 80°C протягом 1 години і подальших 72 годин при кімнатній температурі. TLC аналіз показав залишок вихідного матеріалу, тому додавали додаткові 12N хлорводневої кислоти (50мл) і реакційну суміш перемішували при 90°C протягом подальших 3 годин. Охолоджену суміш підлугувували, використовуючи водний розчин 0,88 аміаку і потім екстрагували етилацетатом (3х). Об'єднані органічні екстракти промивали розчином формальдегіду (3х) і насиченим сольовим розчином (2х) перед висушуванням над сульфатом магнію і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді масла, 1,29г.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 2,42 (с, 3H), 2,65 (т, 2H), 2,83 (т, 2H), 6,59 (д, 1H), 6,99 (м, 2H).

Препаративний приклад 53: 4-Хлор-2-(1-метиламіноетил)феніламін

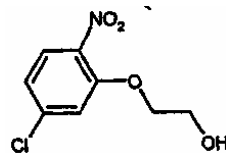


Розчин сполуки з препаративного прикладу 49 (3,40г, 12,65ммол) у 12N хлорводневої кислоти (150мл) перемішували при 100°C протягом 24 годин. Охолоджений розчин обережно обробляли водним розчином 0,88 аміаку і екстрагували дихлорметаном (3х). Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом магнію і випаровували при зниженому тиску, одержуючи масло, 2,24г.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1,42 (д, 3H), 2,38 (с, 3H), 3,76 (к, 1H), 6,50 (д, 1H), 6,99 (м, 2H).

ХІАТ МЗ m/z 185 $[\text{MH}]^+$

Препаративний приклад 54: 2-(5-Хлор-2-нітрофенокси)етанол

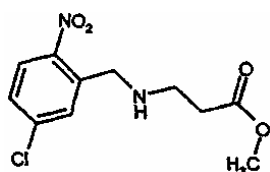


Гідрид натрію (125мг, 60% дисперсія у мінеральному маслі, 3,13ммол) додавали до суміші 4-хлор-2-фторнітробензолу (500мг, 2,85ммол) і етиленгліколю (0,18мл, 3,13ммол) у 1-метил-2-піролідіноні (5мл) і реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 18 годин. TLC аналіз показав залишок вихідного матеріалу, тому додавали додаткові гідрид натрію (114мг, 60% дисперсія у мінеральному маслі, 2,85ммол) і етиленгліколь (0,82мл, 14,25ммол) і реакційну суміш перемішували.

вали при 110°C протягом подальших 18 годин. Охолоджену суміш розподіляли між водою і дихлорметаном і шари відділяли. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш етилацетат:пентан (50:50) як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини, 290мг.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 4,00 (т, 2H), 4,22 (т, 2H), 7,04 (д, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,85 (д, 1H).

Препаративний приклад 55: метиловий естер 3-[(5-Хлор-2-нітробензил)аміно]пропіонової кислоти

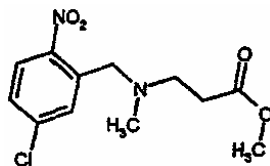


Суміш порошку молекулярного сита 4Å (16,9г) і моногідрату гідроксиду літію (1,80г, 43ммол) у N,N-диметилформаміді (100мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Додавали гідрохлорид метилового естеру β-аланіну (5,0г, 35,8ммол) і суміш перемішували протягом подальших 45 хвилин. До суміші додавали 2-(Бромметил)-4-хлор-1-нітробензол [J. Het. Chem. 1972; 9 (1), 119-22] (8,98г, 35,8ммол) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суміш фільтрували, фільтрат розводили етилацетатом (150мл), потім промивали насиченим сольовим розчином (3x150мл) і екстрагували за допомогою 2N хлорводневої кислоти (2x75мл). Об'єднані кислі екстракти підлговували, використовуючи карбонат натрію, потім екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом магнію і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку, 1,29г.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 2,56 (т, 2H), 2,90 (т, 2H), 3,69 (с, 3H), 4,05 (с, 2H), 7,38 (дд, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,94 (д, 1H).

ХІАТ MS m/z 272 [M-H]⁻

Препаративний приклад 56: метиловий естер 3-[(5-Хлор-2-нітробензил)метиламіно]пропіонової кислоти

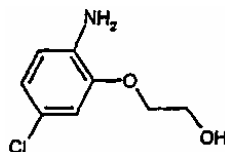


Формальдегід (37% водний розчин, 1,2г, 26ммол), потім триацетоксиборогідрид натрію (7,7г, 36,4ммол) і мурашину кислоту (30% водний розчин, 3,1г, 104ммол), додавали до розчину аміну з препаративного прикладу 55 (7,1г, 26ммол) у дихлорметані (70мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску, зали-

шок розводили етилацетатом і розчин промивали за допомогою 1N гідроксиду натрію і насиченого сольового розчину. Розчин концентрували при зниженому тиску і неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнтне елюювання сумішшю пентан:етилацетат (від 100:0 до 95:5), одержуючи вказану в заголовку сполуку, 6г.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 2,20 (с, 3H), 2,44 (т, 2H), 2,72 (т, 2H), 3,64 (с, 3H), 3,78 (с, 2H), 7,35 (дд, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,80 (д, 1H).

Препаративний приклад 57: 2-(2-Аміно-5-хлорфенокси)етанол

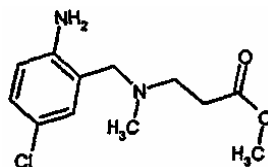


Суміш сполуки з препаративного прикладу 56 (280мг, 1,29ммол) і оксид платини (80мг) в етанолі (25мл) гідрували при кімнатній температурі і при 60psi протягом 5 годин. Суміш фільтрували, потім промивали етанолом і фільтрат випаровували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан:метанол:0,88 аміак (95:5:0,5), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини кремового кольору, 195мг.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 3,98 (т, 2H), 4,16 (т, 2H), 6,75 (д, 1H), 6,82 (м, 2H).

ХІАТ MS m/z 188 [M-H]⁺

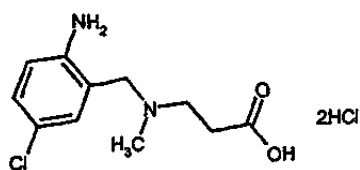
Препаративний приклад 58: метиловий естер 3-[(2-Аміно-5-хлорбензил)метиламіно]пропіонової кислоти



Суміш сполуки з препаративного прикладу 56 (6,01г, 22,0ммол) і оксид платини (500мг) в етанолі (100мл) гідрували при 60psi і кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш фільтрували через Celite® і фільтрат випаровували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан:метанол:0,88 аміак (90:10:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 2,16 (с, 3H), 2,50 (т, 2H), 2,72 (т, 2H), 3,44 (с, 2H), 3,63 (с, 3H), 4,62 (ш с, 2H), 6,56 (д, 1H), 6,98 (с, 1H), 7,01 (дд, 1H).

Препаративний приклад 59: 3-[(2-Аміно-5-хлорбензил)метиламіно]пропіонової кислоти дигідрохлорид

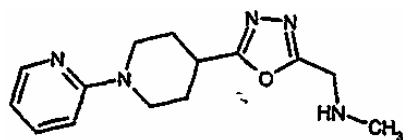


Суміш естеру з препаративного прикладу 58 (1,1г, 4,3ммол) у тетрагідрофурані (10мл), води (1,4мл) і хлорводневої кислоти в діоксані (4М, 10мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім додаткових 8 годин при 90°C. Охолоджений розчин концентрували при зниженому тиску і залишок азеотропували за допомогою етилацетату і толуолу, одержуючи вказану в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 2,62 (с, 3H), 2,81 (т, 2H), 3,30 (т, 2H), 4,22 (с, 2H), 6,78 (м, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,39 (с, 1H).

ХІАТ МС m/z 243 [M]⁺

Препаративний приклад 60: Метил-[5-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-[1,3,4]оксадіазол-2-ілметил]амін

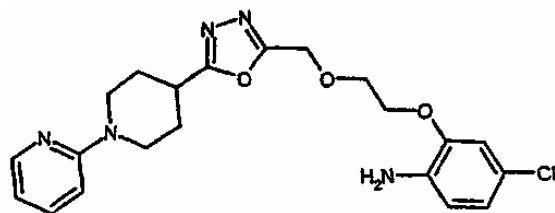


Метиламін (2,23мл, 33% розчин в етанолі, 17,9ммол) додавали до розчину хлориду з препаративного прикладу 5 (1г, 3,59ммол) у тетрагідрофурані (20мл) і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Додавали додатковий метиламін (10мл, 33% розчин в етанолі) і реакційну суміш перемішували протягом подальших 72 годин. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску, тверду речовину розтирали з етилацетатом і осад видаляли фільтруванням. Фільтрат концентрували при зниженому тиску і залишок азеотропували дихлорметаном, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді кристалічної твердої речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,98 (м, 2H), 2,17 (шд, 2H), 2,48 (с, 3H), 3,18 (т, 2H), 3,35 (м, 1H), 3,95 (с, 2H), 4,58 (ш д, 2H), 6,62 (дд, 1H), 6,68 (д, 1H), 7,46 (дд, 1H), 8,18 (д, 1H).

ХІАТ m/z 274 [M]⁺

Препаративний приклад 61: 4-Хлор-2-{2-[5-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-[1,3,4]оксадіазол-2-ілметокси]етокси}феніламін



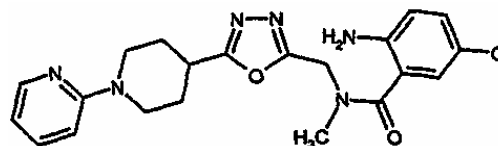
Гідрид натрію (60% дисперсія у мінеральному маслі, 45мг, 1,1ммол) додавали до охолодженого льодом розчину спирту з препаративного прикладу

57 (190мг, 1ммол) у тетрагідрофурані (10мл) і розчин перемішували протягом 30 хвилин. Додавали розчин хлориду з препаративного прикладу 5 (310мг, 1,1ммол) у тетрагідрофурані (6мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакцію зупиняли додаванням води (1мл) і суміш потім розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Шари відділяли, органічну фазу сушили над сульфатом магнію і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнтне елюювання сумішшю етилацетат:метанол (від 96:4 до 95:5), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді масла блідо-оранжевого кольору, 280мг.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,99 (м, 2H), 2,20 (м, 2H), 3,18 (м, 3H), 2,96 (м, 2H), 4,18 (м, 2H), 4,30 (м, 2H), 4,80 (с, 2H), 6,60-6,80 (м, 5H), 7,55 (м, 1H), 8,20 (м, 1H).

ХІАТ МС m/z 452 [MNa]⁺

Препаративний приклад 62: 2-Аміно-5-хлор-N-метил-N-[5-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-[1,3,4]оксадіазол-2-ілметил]бензамід

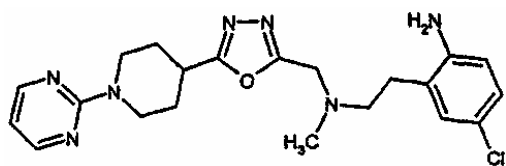


5-Хлорантранілову кислоту (314мг, 1,83ммол), гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (350мг, 1,83ммол) і N-метилморфолін (0,4мл, 3,64ммол) додавали до розчину аміну з препаративного прикладу 60 (500мг, 1,83ммол) у дихлорметані (20мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш промивали 10% розчином лимонної кислоти, насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим сольовим розчином, потім сушили над сульфатом магнію і випаровували при зниженому тиску. Об'єднані водні фази екстрагували дихлорметаном (2x25мл) і об'єднані дихлорметанові екстракти випаровували при зниженому тиску. Об'єднані неочищені продукти очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи етилацетат як елюент і продукт азеотропували дихлорметаном і етером, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору, 278мг.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,92 (м, 2H), 2,16 (д, 2H), 3,02-3,22 (м, 6H), 4,32 (д, 2H), 4,85 (шс, 2H), 6,63 (м, 2H), 6,70 (д, 1H), 7,14 (м, 2H), 7,50 (дд, 1H), 8,20 (д, 1H).

ХІАТ МС m/z 427 [M]⁺

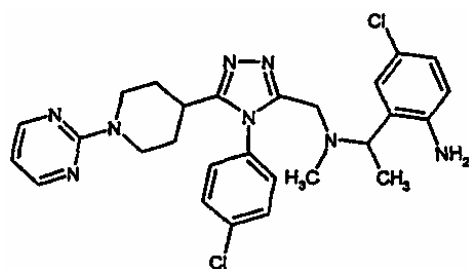
Препаративний приклад 63: 4-Хлор-2-(2-{метил-[5-(1-піримідин-2-іл-піперидин-4-іл)-[1,3,4]оксадіазол-2-ілметил]аміно}етил)феніламін



Суміш аміну з препаративного прикладу 52 (1,1г, 5,96ммол), хлориду з препаративного прикладу 6 (1,51г, 5,42ммол), N-метилморfolіну (0,60г, 5,96ммол) і йодиду натрію (400мг, 2,66ммол) у тетрагідрофурани (50мл) перемішували при 50°C протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок розчиняли у етилацетаті. Розчин, промивали водою (3х) і насиченим сольовим розчином, потім сушили над сульфатом магнію і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла, 1,77г.

ХІАТ МС m/z 428 $[M]^+$

Препаративний приклад 64: 4-Хлор-2-(1-[[4-(4-хлорфеніл)-5-(1-піримідин-2-іл-піперидин-4-іл)-4Н-[1,2,4]триазол-3-ілметил]-метиламіно]етил)феніламін



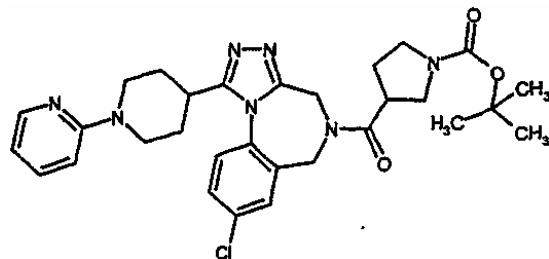
Суміш хлориду з препаративного прикладу 6 (1,37г, 4,92ммол), аміну з препаративного прикладу 53 (1,0г, 5,41ммол) і карбонату калію (0,75г, 5,41ммол) у тетрагідрофурани (50мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Додавали йодид натрію (40мг, 2,6 ммол) і реакційну суміш перемішували протягом подальших 24 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, залишок розчиняли у етилацетаті і розчин промивали насиченим сольовим розчином. Розчин сушили над сульфатом магнію і випаровували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан:метанол (99:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді масла, 1,30г.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1,45 (д, 3H), 1,86 (м, 2H), 2,18 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 3,20 (м, 3H), 3,78 (м, 2H), 3,88 (д, 1H), 4,74 (м, 2H), 6,50 (дд, 1H), 6,58 (д, 1H), 7,00 (м, 2H), 8,32 (с, 2H).

ХІАТ МС m/z 428 $[M]^+$

Препаративний приклад 65: трет-бутиловий естер 3-[8-Хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2]біпіридиніл-4-іл)-4Н,6Н-2,3,5,10b-

тетраазабензо[е]азулен-5-карбоніл]піролідин-1-карбонової кислоти

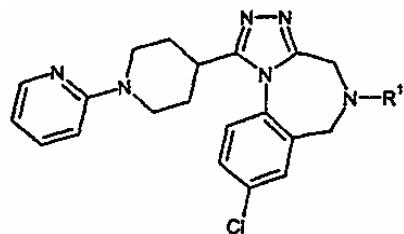


Гідрат 1-гідроксибензотриазолу (426мг, 3,16ммол), гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіміду (658мг, 3,42ммол), триетиламін (0,91мл, 6,58ммол) і 1-трет-бутил-1,3-піролідиндикарбоксилат [J. Med. Chem. 44; 1; 2001; 94-1004] (900мг, 3,95ммол) додавали до суспензії аміну з прикладу 4 (1г, 2,63ммол) у дихлорметані (20мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. TLC аналіз показав залишок вихідного матеріалу, тому додавали додаткові гідрат 1-гідроксибензотриазолу (355мг, 2,63ммол), гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіміду (506мг, 2,63ммол) та 1-трет-бутил-1,3-піролідиндикарбоксилат (600мг, 2,63ммол) і реакційну суміш перемішували протягом подальших 18 годин. Суміш розподіляли між 2N розчином гідроксиду натрію і дихлорметаном і шари відділяли. Органічний розчин випаровували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан:метанол (95:5) як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді піни кремового кольору, 690мг.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1,41 (с, 9H), 1,68-2,30 (м, 6H), 2,81-3,18 (м, 3H), 3,20-3,81 (м, 5H), 3,83-5,36 (м, 6H), 6,60 (дд, 1H), 6,66 (д, 1H), 7,38-7,62 (м, 4H), 8,18 (м, 1H).

ХІАТ МС m/z 578 $[M]^+$

Препаративні приклади 66-72: наступні препаративні приклади загальної формули:

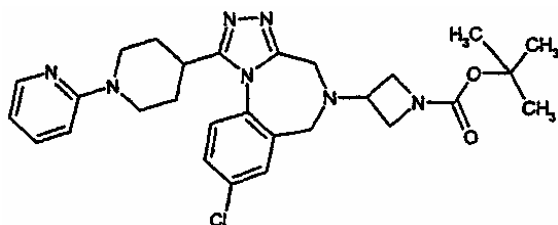


були одержані з аміну з прикладу 4 і відповідної кислоти, після процедури подібної до описаної в препаративному прикладі 65.

| Приклад № | R ¹ | Вихід (%) / Форма | Дані |
|-----------|----------------|--------------------------------------|--|
| 66 | | 42 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 1,06-1,58 (м, 11H), 1,78-2,40 (м, 6H), 2,80-3,20 (м, 3H), 3,40-3,77 (м, 3H), 4,19-4,62 (м, 4H), 5,02-5,60 (м, 2H), 6,58-6,72 (м, 2H), 7,37-7,66 (м, 4H), 8,18 (м, 1H). ХІАТ МС m/z 577 [M-H] ⁺ |
| 67 | | 79 Тверда речовина білого кольору | ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 1,06-1,58 (м, 11H), 1,78-2,40 (м, 6H), 2,80-3,20 (м, 3H), 3,40-3,77 (м, 3H), 4,19-4,62 (м, 4H), 5,02-5,60 (м, 2H), 6,58-6,72 (м, 2H), 7,37-7,66 (м, 4H), 8,18 (м, 1H). ХІАТ МС m/z 577 [M-H] ⁺ |
| 68 | | 85 | ХІАТ МС m/z 591 [M-H] ⁺ |
| 69 | | 58 піна білого кольору | ХІАТ МС m/z 592 [MH] ⁺ |
| 70 | | 58 піна білого кольору | ХІАТ МС m/z 592 [MH] ⁺ |
| 71* | | 55 піна кремового кольору | ХІАТ МС m/z 594 [MH] ⁺ |
| 72 | | 69 | ХІАТ МС m/z 616 [MNa] ⁺ |

а -4-(трет-бутоксикарбоніл)морфолін-3-карбонова кислота (WO 03035077, приклад 6, стадія 1, стор. 88) використовувалася як вихідна кислота.

Препаративний приклад 73: трет-бутиловий естер 3-[8-Хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2]біпіридиніл-4-іл)-4Н,6Н-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен-5-іл]азетедин-1-карбонової кислоти

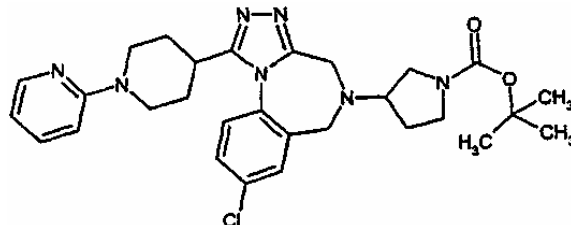


трет-бутиловий естер 3-Оксоазетидин-1-карбонової кислоти [JP 2002/255932, стор.6] (562мг, 3,16ммол) і триацетоксиборогідрид натрію (1,12г, 5,26ммол) додавали до суспензії аміну з прикладу 4 (1г, 2,63ммол) у дихлорметані (50мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 72 годин. Суміш розподіляли між 2N гідроксиду натрію і дихлорметаном, шари відділяли і органічну фазу випаровували при зниженому тиску. Залишок жовтого масла очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан:метанол:0,88 аміак (95:5:0,5) як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,42 (с, 9H), 1,60-2,46 (м, 4H), 2,90-3,00 (м, 2H), 3,12 (м, 1H), 3,50 (м, 2H), 3,79-3,90 (м, 3H), 3,99-4,60 (м, 6H), 6,60 (м, 1H), 6,60 (д, 1H), 7,28 (д, 1H), 7,42-7,56 (м, 2H), 7,58 (дд, 1H), 8,18 (м, 1H).

ХІАТ МС m/z 558 [MNa]⁺

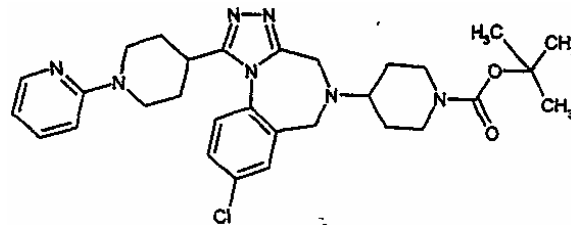
Препаративний приклад 74: трет-бутиловий естер 3-[8-Хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2]біпіридиніл-4-іл)-4Н,6Н-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен-5-іл]піролідин-1-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді твердої речовини кремового кольору з 53% виходом з аміну з прикладу 4 і з трет-бутилового естеру 3-оксопіролідин-1-карбонової кислоти, після процедури подібної до описаної в препаративному прикладі 73, за винятком того, що до реакційної суміші додавали також оцтову кислоту (3 краплі).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,44 (с, 9H), 1,50-1,70 (м, 2H), 1,75-2,55 (м, 5H), 2,80-3,90 (м, 11H), 4,20-4,45 (м, 2H), 6,60 (дд, 1H), 6,66 (д, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,41-7,57 (м, 3H), 8,18 (д, 1H).
ХІАТ МС m/z 572 [MNa]⁺

Препаративний приклад 75: трет-бутиловий естер 4-[8-Хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2]біпіридиніл-4-іл)-4Н,6Н-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен-5-іл]піперидин-1-карбонової кислоти

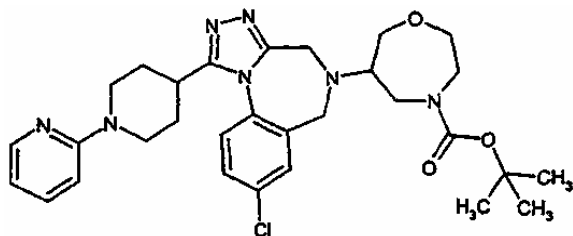


трет-Бутил-4-оксопіперидинкарбоксилат (628мг, 3,1 ммол) і триацетоксиборогідрид натрію (1,12г, 5,26ммол) додавали до суспензії аміну з прикладу 4 (1г, 2,63ммол) у дихлорметані (50мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 72 годин. TLC аналіз показав залишок вихідного матеріалу, тому додавали додаткові трет-бутил-4-оксопіперидинкарбоксилат (628мг, 3,16ммол) і триацетоксиборогідрид натрію (1,12г, 5,26ммол) і реакційну суміш перемішували протягом подальших 5 годин. Суміш розподіляли між 2N гідроксиду натрію (100мл) і дихлорметаном (100мл) і шари відділяли. Органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином (100мл), сушили над сульфатом магнію і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної смоли.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,42 (с, 9H), 1,72-2,20 (м, 8H), 2,40 (м, 2H), 2,61-2,78 (м, 1H), 2,92-3,20 (м, 2H), 3,40-3,60 (м, 1H), 3,70 (м, 2H), 3,82 (м, 2H), 4,04-4,19 (м, 2H), 4,34 (м, 2H), 6,60 (м, 1H),

6,66 (д, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,42-56 (м, 3H), 8,18 (м, 1H).

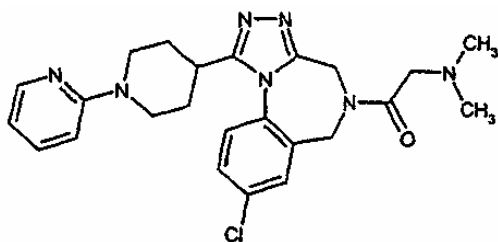
Препаративний приклад 76: 6-[8-Хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-4H,6H-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен-5-іл]-[1,4]оксазепан-4-карбонова кислота



Розчин кетону з препаративного прикладу 45 (286мг, 1,33ммол) у дихлорметані (5мл), потім триацетоксиборогідрид натрію (281,5мг, 1,33ммол) додавали до суспензії аміну з прикладу 4 (500мг, 1,31ммол) у дихлорметані (20мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. TLC аналіз показав залишок вихідного матеріалу, тому додавали додатковий кетон (250мг, 1,16 мол) і реакційну суміш перемішували протягом подальших 70 годин. Додавали насичений розчин бікарбонату натрію (15мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Шари відділяли і органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і випаровували при зниженому тиску. Залишок коричневого масла очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан:метанол (95:5) як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку, 189мг.

ХІАТ МС m/z 580 [MH]⁺

Препаративний приклад 77: 1-[8-Хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-4H,6H-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен-5-іл]-2-диметиламіноетанол



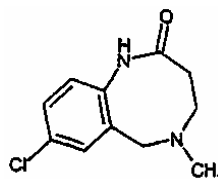
Гідрат 1-гідроксибензотриазолу (107мг, 0,79ммол), гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіміду (184мг, 0,86ммол), триетиламіну (0,23мл, 1,65ммол) і N,N-диметилгліцин (71,2мг, 0,69ммол) додавали до суспензії аміну з прикладу 4 (250мг, 0,66ммол) у дихлорметані (10мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш розподіляли між 2N розчином гідроксиду натрію (10мл) і дихлорметаном (10мл), шари відділяли і водну фазу екстрагували потім дихлорметаном (10мл). Об'єднані органічні розчини промивали насиченим сольовим розчином (20мл), сушили над сульфатом

магнію і випаровували при зниженому тиску. Залишок смоли очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан:метанол:0,88 аміак (95:5:0,5), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни, 220мг.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,58-1,88 (м, 4H), 2,20-2,40 (2 x с, 6H), 2,60-4,60 (м, 9H), 5,28-5,60 (м, 2H), 6,60 (м, 1H), 6,66 (д, 1H), 7,40 (дд, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,60 (д, 1H), 8,18 (м, 1H).

ХІАТ МС m/z 466 [MH]⁺

Препаративний приклад 78: 8-Хлор-5-метил-3,4,5,6-тетрагідро-1H-бензо[b][1,5]діазоцин-2-он

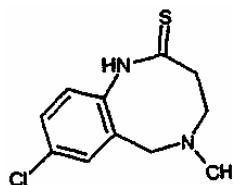


Суміш сполуки з препаративного прикладу 59 (1,35г, 4,3ммол), N-метилморфоліну (2,2мл, 19,3ммол) і гексафторфосфат О-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилурионію (2,3г, 6ммол) у дихлорметані (100мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш промивали за допомогою 1M розчину гідроксиду натрію (3x), води і насиченого сольового розчину, потім сушили на сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Залишок розтирали з етилацетатом і одержану тверду речовину фільтрували і сушили, одержуючи вказану в заголовку сполуку. Фільтрат концентрували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан:метанол (від 100:0 до 95:5), одержуючи додаткову вказану в заголовку сполуку, 550мг у вигляді твердої речовини білого кольору (у підсумку).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 2,30 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,98 (м, 2H), 3,60 (с, 2H), 7,04 (д, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,78 (ш с, 1H).

ХІАТ МС m/z 225 [MH]⁺

Препаративний приклад 79: 8-Хлор-5-метил-3,4,5,6-тетрагідро-1H-бензо[b][1,5]діазоцин-2-іон



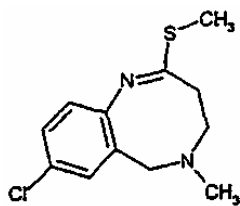
Карбонат натрію (254мг, 2,4ммол) додавали до розчину пентасульфиду фосфору (1,07г, 2,4ммол) у тетрагідрофурані (5,5мл) при 5°C. Розчин охолоджували до 3°C і додавали сполуку одержану в препаративному прикладі 78 (540мг, 2,4ммол). Додавали краплями воду (83мкл, 4,6ммол) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш розводили 0,88 аміаком і екстрагували дихлорметаном (2x). Об'єднані органічні екстракти

промивали насиченим сольовим розчином сушили над сульфатом магнію і випаровували при зниженому тиску. Залишок адсорбували на силікагелі і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан:метанол:0,88 аміак (від 100:0:0 до 90:10:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,23г).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 2,42 (с, 3H), 2,78 (м, 2H), 3,12 (м, 2H), 3,60 (с, 2H), 7,10 (д, 1H), 7,33 (д, 1H), 7,40 (с, 1H), 9,50 (ш с, 1H).

ХІАТ MS m/z 241 $[\text{MH}]^+$

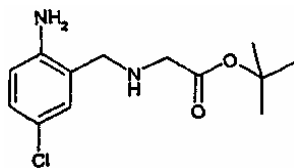
Препаративний приклад 80: 8-Хлор-5-метил-2-метилсульфаніл-3,4,5,6-тетрагідробензо[*b*][1,5]діазо цин



трет-бутоксид калію (0,55мл, 1М у тетрагідрофурані, 0,55ммол) додавали краплями до розчину сполуки з препаративного прикладу 79 (131мг, 0,55ммол) у тетрагідрофурані (2мл) і потім розчин перемішували 30 хвилин. Додавали п-метилтолуолсульфонат (102,4мг, 0,55ммол) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску і залишок розподіляли між дихлорметаном і водою і шари відділяли. Органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (152мг).

ХІАТ MS m/z 255 $[\text{MH}]^+$

Препаративний приклад 81: трет-бутиловий естер (2-Аміно-5-хлорбензиламіно)оцтової кислоти

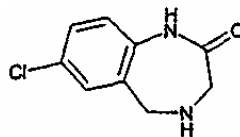


трет-бутиловий естер хлороцтової кислоти (500мг, 3,34ммол) додавали до розчину аміну препаративного прикладу 10 (1,04г, 6,65ммол) у ТГФ (20мл) і реакційну суміш нагрівали до 65°C протягом 20 годин. Суміш залишали охолоджуватися і фільтрували. Фільтрат випаровували при зниженому тиску і одержаний липкий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи для елюювання етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (726мг) у вигляді кристалічної твердої речовини білого кольору.

^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 1,50 (с, 9H), 3,28 (с, 2H), 3,67 (с, 2H), 6,68 (д, 1H), 7,00 (д, 1H), 7,02 (с, 1H).

ХІАТ MS m/z 271 $[\text{MH}]^+$, 293 $[\text{MNa}]^+$

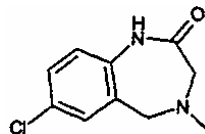
Препаративний приклад 82: 7-Хлор-1,3,4,5-тетрагідро-бензо[*e*][1,4]діазепін-2-он



До дегазованого розчину естеру препаративного прикладу 81 (49,2г, 181,7ммол) у ТГФ (500мл) додавали трет-бутоксид калію (20,38г, 181,6ммол) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Перед додаванням насиченого розчину хлориду амонію (150мл) здійснювали друге додавання трет-бутоксида калію (2,04г, 18,2ммол) і перемішування продовжували протягом 15 хвилин. Одержану суміш екстрагували етилацетатом (4дм³). Органічні екстракти сушили (MgSO_4) і фільтрували. Фільтрат випаровували при зниженому тиску, одержуючи тверду речовину жовтого кольору, яку двічі розтирали з пентаном (150мл) і фільтрували, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини кремового кольору (31,1г).

^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 3,54 (с, 2H), 3,92 (с, 2H), 7,02 (д, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,27 (с, 1H).

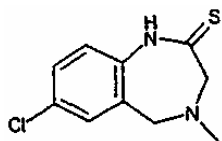
Препаративний приклад 83: 7-Хлор-4-метил-1,3,4,5-тетрагідро-бензо[*e*][1,4]діазепін-2-он



Формальдегід (37% ваг/о водний розчин, 5мл, 60ммол) додавали до суспензії аміну препаративного прикладу 82 (8,4г, 42,7ммол) у дихлорметані (140мл) і оцтової кислоті (1мл). Перед додаванням частинами триацетоксиборогідриду натрію (14г, 64,1ммол) суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,25 години і суміш перемішували протягом подальших 30 хвилин. Реакційну суміш розподіляли між 2N водним розчином хлорводневої кислоти (50мл) і дихлорметаном (200мл). Перед видаленням органічний шар другий раз екстрагували за допомогою 2N водного розчину хлорводневої кислоти (50мл). Об'єднані кислі шари робили лужними за допомогою 2N розчину, що спричиняло утворення осаду у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору, яку відфільтровували. Фільтрат двічі екстрагували дихлорметаном (2x100мл) і додавали до розчину твердого відфільтрованого осаду блідо-жовтого кольору, що розчиняли у дихлорметані (500мл). Об'єднані дихлорметанові шари сушили (MgSO_4), фільтрували і фільтрат випаровували при зниженому тиску, одержуючи тверду речовину жовтого кольору. Розтиранням з діетиловим етером одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору (7,1г).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 2,54 (с, 3H), 3,42 (с, 2H), 3,77 (с, 2H), 6,94 (д, 1H), 7,24 (м, 2H), 8,58 (с, 1H).

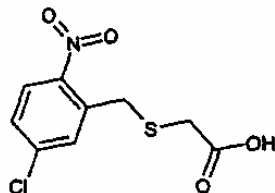
ХІАТ МС m/z 211 $[MH]^+$, 233 $[MNa]^+$
 Препаративний приклад 84: 7-Хлор-4-метил-1,3,4,5-тетрагідро-бензо[е][1,4]діазепін-2-тіон



Карбонат натрію (1,06г, 10ммол) додавали до суспензії пентасульфиду фосфору (4,45г, 10ммол) у тетрагідрофурані (25мл) при 5°C. Розчин охолоджували до 3°C і додавали сполуку з препаративного прикладу 83 (2,11г, 10ммол). Додавали краплями воду (1мл) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш розводили 0,88 аміаком (50мл) і екстрагували дихлорметаном (2x200мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином сушили над сульфатом магнію і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи етилацетат як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору (2,11г).

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 2,62 (с, 3H), 3,61 (с, 2H), 3,67 (с, 2H), 7,00 (д, 1H), 7,34 (м, 2H), 10,1 (с, 1H).

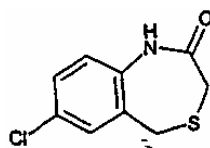
ХІАТ МС m/z 227 $[MH]^+$
 Препаративний приклад 85: (5-Хлор-2-нітробензилсульфаніл)оцтова кислота



Меркаптоцтову кислоту (1,39мл, 20ммол) розчиняли в 3,3 молярному водному розчині гідроксиду натрію (12мл, 40ммол) і охолоджували на бані з льодом, перед повільним додаванням розчину в ацетоні (50мл) 2-Бромметил-4-хлор-1-нітробензолу [Т. J. McCord і інш., J. Het. Chem. 1972, 119-122] (5г, 20ммол). Одержаний розчин перемішували протягом 20 годин при кімнатній температурі перед розведенням водою (50мл) і екстрагували дихлорметаном (25мл). Водну фазу підкислювали оцтовою кислотою і екстрагували дихлорметаном (2x25мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили ($MgSO_4$), фільтрували і випаровували, одержуючи вказаний в заголовку продукт у вигляді піни кремового кольору (3,65г).

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 3,15 (с, 2H), 4,20 (с, 2H), 7,40 (д, 1H), 7,50 (с, 1H), 8,00 (д, 1H), 11,85 (шс, 1H).

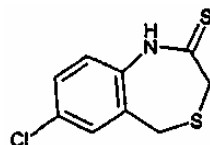
ХІАТ МС m/z 260 $[MH]^+$
 Препаративний приклад 86: 2-Хлор-5,9-дигідро-8-тіа-5-азабензоциклопентен-6-он



До розчину нітросполуки препаративного прикладу 85 (2,59г, 9,9ммол) в етанолі (100мл) додавали оксид платини (1г). Суміш підрували при кімнатній температурі, під тиском 40p.s.i. протягом 1 години. Реакційну суміш залишали охолоджуватися перед фільтруванням через шар Arbocel®. Фільтрат випаровували і залишок суспендували у ксилолі (50мл) перед нагріванням до 150°C протягом 20 годин. Суміш залишали охолоджуватися й очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи елювання дихлорметаном, потім етилацетатом, одержуючи тверду речовину темно-жовтого кольору, яку розтирали з діетиловим етером, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (850мг).

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 3,05 (с, 2H), 3,80 (с, 2H), 7,00 (д, 1H), 7,30 (дд, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,90 (с, 1H).

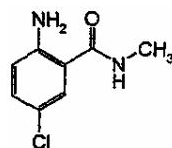
ХІАТ МС m/z 212 $[MH]^+$
 Препаративний приклад 87: 2-Хлор-5,9-дигідро-8-тіа-5-азабензоциклопентен-6-тіон



Карбонат натрію (394мг, 3,7ммол) додавали до суспензії пентасульфиду фосфору (1,65г, 3,7ммол) у тетрагідрофурані (20мл) при 5°C. Розчин охолоджували до 3°C і додавали сполуку з препаративного прикладу 86 (750мг, 3,5ммол). Додавали краплями воду (4 краплі) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш розводили 0,880 аміаком (75мл) і екстрагували дихлорметаном (2x35мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (603мг).

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 3,55 (с, 2H), 3,85 (с, 2H), 7,00 (дд, 1H), 7,35 (м, 2H), 9,20 (шс, 1H).

ХІАТ МС m/z 230 $[MH]^+$
 Препаративний приклад 88: 2-аміно-5-хлор-N-метилбензамід

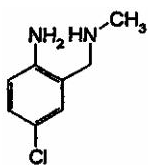


До розчину 5-хлороізатового ангідриду (10,0г, 51ммол) у тетрагідрофурані (100мл) при темпера-

турі навколишнього середовища додавали краплями 40ваг./ваг.% водний розчин метиламіну (19,80г, 255ммол). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 1 години. Додавали етилацетат (100мл) і воду (100мл) і фази відділяли. Водний шар знову екстрагували етилацетатом (100мл) і об'єднані органічні екстракти випаровували при зниженому тиску, одержуючи тверду речовину білого кольору, яку перекристалізовували з толуолу (60мл), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (8,15г).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 2,86 (с, 3H), 6,71-6,73 (д, 1H), 7,11-7,14 (м, 1H), 7,41 (с, 1H).

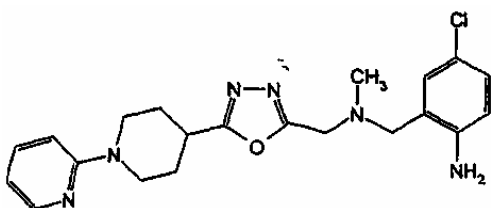
Препаративний приклад 89: (2-аміно-5-хлорбензил)метиламін



До суспензії 2-аміно-5-хлор-N-метилбензаміду (20,08г, 109ммол) і борогідриду натрію (12,37г, 327ммол) у тетрагідрофурані (200мл) додавали краплями діетиловий етерат трифториду бору при $T < 15^\circ\text{C}$. Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 1 години перед нагріванням до кипіння протягом 6 годин. Реакційну суміш охолоджували на бані води з льодом і додавали краплями розчин піперазину (75,08г, 872ммол) у воді (530мл). Потім суміш нагрівали до кипіння протягом 16 годин. Суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і додавали етилацетат (100мл). Фази відділяли і водний шар знову екстрагували етилацетатом (40мл). Об'єднані органічні фази промивали водою (3x80мл) і випаровували при зниженому тиску, одержуючи масло оранжевого кольору (17,58г, 103ммол). Масло розчиняли в етилацетаті (175мл) і бензолсульфоновій кислоті (16,29г, 103ммол) і перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 годин. Білий осад збирали фільтруванням, одержуючи бензолсульфонатну сіль (24,12г). Тверду речовину білого кольору розподіляли між дихлорметаном (240мл) і 2М гідроксиду натрію (240мл) і фази відділяли. Органічну фазу випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (10,78г).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 2,42 (с, 3H), 3,72 (с, 2H), 6,55-6,57 (д, 1H), 7,00-7,04 (м, 2H).

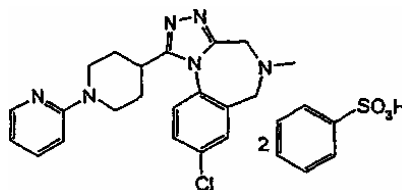
Препаративний приклад 90: (2-аміно-5-хлорбензил)метил[5-(1-піридин-2-ілпіперидиніл-4-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]метил]амін



Оксадіазол препаративного прикладу 5b (2,77г, 9,93ммол) нагрівали при кипінні з аміном препаративного прикладу 89 (2,53г, 14,9ммол) і гідрокарбонатом натрію (0,88г, 10,43ммол) в ацетонітрилі протягом 5 годин. Суміш охолоджували і додавали воду (20мл) і дихлорметан (20мл). Фази відділяли і органічну фазу випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді масла (4,8г).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1,91-2,01 (м, 2H), 2,16-2,20 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 3,07-3,21 (м, 3H), 3,57 (с, 2H), 3,79 (с, 2H), 4,29-4,33 (м, 2H), 6,55-6,57 (д, 1H), 6,62-6,65 (м, 1H), 6,69-6,71 (д, 1H), 6,98 (м, 1H), 7,03-7,05 (м, 1H), 7,47-7,51 (м, 1H), 8,19-8,20 (м, 1H).

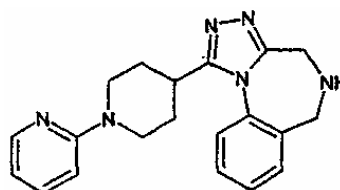
Препаративний приклад 91: 8-Хлор-5-метил-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-5,6-дигідро-4H-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулену дигідрогенфосфат



До суспензії 8-Хлор-5-метил-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-5,6-дигідро-4H-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулену (25,3г, 64ммол) у метанолі (250мл) додавали бензолсульфову кислоту (20,3г, 128ммол). Жовтий розчин нагрівали до 60°C протягом 1 години і потім залишали охолоджуватися до температури навколишнього середовища і перемішували протягом 16 годин. Суміш охолоджували в воді з льодом протягом 1 години перед фільтруванням під вакуумом, одержуючи гранульовану тверду речовину білого кольору, яка після висушування при 50°C під вакуумом протягом 16 годин, надавала вказану в заголовку сполуку (41,3г).

^1H ЯМР (400МГц, D_2O): δ 1,62-1,82 (м, 2H), 2,04-2,20 (м, 1H), 2,31-2,43 (м, 1H), 2,98 (с, 3H), 3,08-3,23 (м, 1H), 3,30-3,43 (м, 1H), 3,44-3,54 (м, 1H), 3,84-4,02 (м, 2H), 4,02-4,13 (м, 1H), 4,13-4,27 (м, 1H), 4,27-4,40 (м, 1H), 6,81-6,90 (м, 1H), 7,17-7,19 (д, 1H), 7,40-7,54 (м, 6H), 7,62-7,73 (м, 5H), 7,73-7,82 (м, 3H), 7,82-7,94 (м, 1H); (Одержано С, 55,6; Н, 5,0; N, 11,8%. $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{ClN}_6\text{O}_6\text{S}_2$ розраховано С, 55,7; Н, 5,0; N, 11,8%).

Приклад 1: 1-(3,4,5,6-Тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-5,6-дигідро-4H-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен



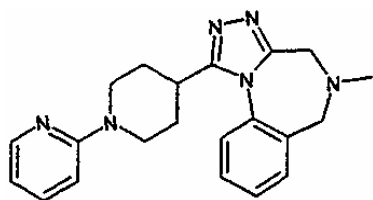
Толуол-4-сульфонову кислоту (100мг, 0,58ммол) додавали до розчину оксадіазолу пре-

паративного прикладу 13 (2,45г, 6,8ммол) і нагрівали до 150°C протягом 18 годин. Суміш охолоджували й очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи метанол і гідроксид амонію в дихлорметані (5:0,5:95) як елюент, потім за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи метанол і гідроксид амонію в етилацетаті (10:1:90), потім метанол і гідроксид амонію в дихлорметані (7:1:93) як елюент, одержуючи після розтирання з етилацетатом вказану в заголовку сполуку (770мг) у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

ХІАТ МС m/z 347 $[MH]^+$

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 1,80-2,40 (м, 4Н), 2,95 (м, 2Н), 3,20 (м, 1Н), 3,73 (с, 2Н), 3,88 (с, 2Н), 4,33 (м, 2Н), 6,57 (м, 1Н), 6,68 (д, 1Н), 7,37 (д, 1Н), 7,50 (м, 4Н), 8,17 (д, 1Н).

Приклад 2: 5-метил-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2]біпіридиніл-4-іл)-5,6-дигідро-4Н-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен

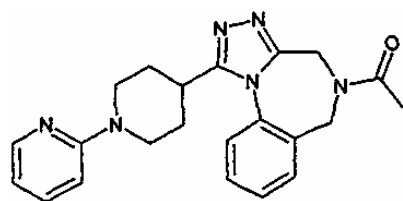


Формальдегід (37ваг./о % водний, 1мл, 81ммол) додавали до розчину аміну прикладу 1 (100мг, 0,28ммол) у дихлорметані (20мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,25 годин перед додаванням триацетоксиборогідриду натрію (500мг, 2,4ммол). Реакційну суміш перемішували протягом подальших 0,25 години. Дихлорметан видаляли при зниженому тиску. Залишок розподіляли між 2N водного розчину гідроксиду натрію (50мл) і етилацетатом (50мл). Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом магнію перед фільтруванням і випаровуванням фільтрату при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді піни блідо-жовтого кольору (75мг).

ХІАТ МС m/z 361 $[MH]^+$, 384 $[MNa]^+$

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 2,08 (м, 4Н), 2,52 (с, 3Н), 3,00 (м, 2Н), 3,21 (м, 2Н), 3,40 (с, 2Н), 3,70 (с, 2Н), 4,36 (м, 2Н), 6,60 (м, 1Н), 6,68 (д, 1Н), 7,40 (д, 1Н), 7,50 (м, 4Н), 8,18 (д, 1Н).

Приклад 3: 1-[1-(3,4,5,6-Тетрагідро-2Н-[1,2]біпіридиніл-4-іл)-4Н,6Н-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен-5-іл]етанон



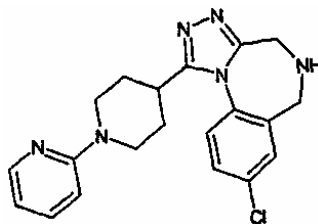
Ацетилхлорид (22мг, 0,29ммол) додавали до охолодженого льодом розчину аміну прикладу 1 (100мг, 0,29ммол) у дихлорметані (50мл) і перемі-

шували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Дихлорметан випаровували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи метанол і гідроксид амонію в дихлорметані (5:0,5:95) як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді піни коричневого кольору (102мг).

ХІАТ МС m/z 389 $[MH]^+$, 412 $[MNa]^+$

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 1,50-2,28 (м, 7Н, ротамери), 3,01 (шс, 2Н), 3,10 (м, 1Н), 4,00-5,00 (м, 6Н, ротамери), 6,61 (м, 1Н), 6,68 (м, 1Н), 7,50 (м, 3Н), 7,61 (м, 2Н), 8,18 (м, 1Н).

Приклад 4: 8-Хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2]біпіридиніл-4-іл)-5,6-дигідро-4Н-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен



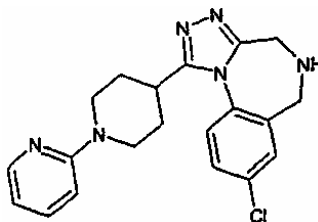
Толуол-4-сульфонову кислоту (100мг, 0,58ммол) додавали до розчину оксадіазолу препаративного прикладу 14 (4,65г, 12ммол) і нагрівали до 140°C протягом 18 годин. Суміш охолоджували й очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи метанол і гідроксид амонію в дихлорметані (5:0,5:95) як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,0г) у вигляді твердої речовини кремового кольору.

ХІАТ МС m/z 381 $[MH]^+$, 403 $[MNa]^+$

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 1,80-2,20 (м, 4Н), 2,95 (м, 2Н), 3,14 (м, 1Н), 3,68 (с, 2Н), 3,92 (с, 2Н), 4,36 (м, 2Н), 6,60 (м, 1Н), 6,67 (д, 1Н), 7,35 (д, 1Н), 7,50 (м, 3Н), 8,17 (д, 1Н).

Одержано: С, 59,90; Н, 5,48; N, 20,50; $C_{20}H_{21}N_6Cl \cdot 0,33CH_2Cl_2$ розраховано; С, 59,72; Н, 5,34; N, 20,55%.

Приклад 4b: 8-Хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2]біпіридиніл-4-іл)-5,6-дигідро-4Н-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен



Трифтороцтову кислоту (2,9мл, 38ммол) додавали до розчину тетрагідрофурану оксадіазолу препаративного прикладу 14b (10г, 25ммол) і нагрівали до 65-67°C протягом 6 годин. Реакційну суміш охолоджували і доводили до рН 7 за допомогою гідроксиду натрію (5М), потім вакуумною дистillaцією відганяли етилацетат.

Реакційну суміш потім доводили до рН 10 з наступним гідроксидом натрію (5М) з наступним охолодженням до 10°C протягом 1 години. Продукт виділяли фільтруванням і потім ресуспенду-

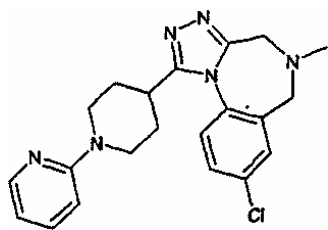
вали у воді перед повторним фільтруванням. Продукт, тверду речовину білого кольору сушили під вакуумом (7,75г).

ХІАТ МС m/z 381 $[MH]^+$, 403 $[MNa]^+$

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 1,80-2,20 (м, 4H), 2,95 (м, 2H), 3,14 (м, 1H), 3,68 (с, 2H), 3,92 (с, 2H), 4,36 (м, 2H), 6,60 (м, 1H), 6,67 (д, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,50 (м, 3H), 8,17 (д, 1H).

Одержано; С, 59,90; Н, 5,48; N, 20,50; $C_{20}H_{21}N_6Cl \cdot 0,33CH_2Cl_2$ розраховано; С, 59,72; Н, 5,34; N, 20,55%.

Приклад 5: 8-Хлор-5-метил-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-5,6-дигідро-4H-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулену тригідрохлорид



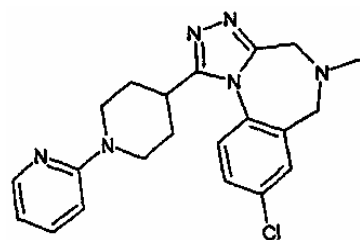
Формальдегід (37ваг./о % водний, 0,1мл, 1,2ммол) додавали до розчину аміну прикладу 4 (200мг, 0,53ммол) у дихлорметані (5мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,25 години перед додаванням триацетоксиборогідриду натрію (500мг, 2,4ммол) і реакційну суміш перемішували протягом подальших 18 годин. Реакційну суміш розподіляли між 2N водним розчином гідроксиду натрію (10мл) і дихлорметаном (10мл). Органічний шар випаровували при зниженому тиску і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи метанол у дихлорметані (5:95) як елюент. Залишок розчиняли у дихлорметані (2мл) і додавали хлорводневу кислоту (1M у діетиловому етері, 2мл). Розчинник випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді піни коричневого кольору (96мг).

ХІАТ МС m/z 395 $[MH]^+$, 417 $[MNa]^+$

1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 2,00 (м, 2H), 2,27 (м, 1H), 2,58 (м, 1H), 3,11 (с, 3H), 3,36 (м, 1H), 3,62 (м, 2H), 4,21 (м, 4H), 4,40 (м, 1H), 4,55 (м, 1H), 7,00 (т, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,88 (м, 2H), 7,92 (м, 2H), 8,06 (т, 1H).

Одержано; С, 44,30; Н, 5,52; N, 14,65; $C_{21}H_{23}N_6Cl \cdot 0,33CH_2Cl_2 \cdot 3HCl \cdot 2,5H_2O$ розраховано; С, 44,37; Н, 5,53; N, 14,53%.

Приклад 5b: 8-Хлор-5-метил-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-5,6-дигідро-4H-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен

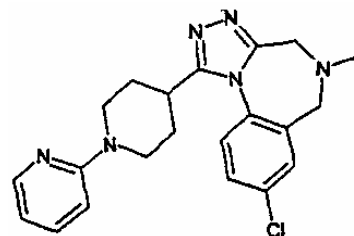


До розчину тіоаміду препаративного прикладу 84 (80мг, 0,35ммол) у бутан-1-олі додавали гідрозид препаративного прикладу 1 (78мг, 0,35ммол) і суміш нагрівали до 100°C протягом 20 годин. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан:Метанол:0,880 аміак (90:10:1) як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді піни коричневого кольору (90мг).

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 2,00 (м, 4H), 2,45 (с, 3H), 3,96 (т, 2H), 3,15 (м, 1H), 3,36 (м, 1H), 3,64 (м, 2H), 4,36 (м, 2H), 6,58 (м, 1H), 6,65 (д, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,46 (т, 1H), 7,52 (м, 2H), 8,18 (т, 1H).

ХІАТ МС m/z 395 $[MH]^+$, 417 $[MNa]^+$

Приклад 5с: 8-Хлор-5-метил-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-5,6-дигідро-4H-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулену тригідрохлорид



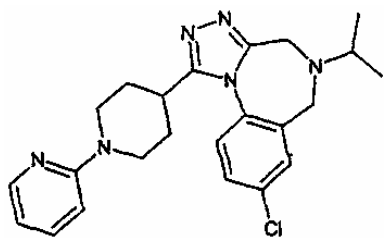
Оцтову кислоту (3мл, 52ммол) додавали до розчину аміну прикладу 4b (10г, 26ммол) у дихлорметані (100мл), потім формальдегід (37ваг./о % водний, 3,2мл, 39ммол). В окремій посудині суспендували триацетоксиборогідрид натрію (6,7г, 31ммол) у дихлорметані і охолоджували до <10°C. Потім до холодної суспензії додавали краплями розчин іміну протягом більш ніж 15 хвилин. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 години, після чого реакційну суміш розподіляли між 2N водним розчином гідроксиду натрію і дихлорметаном. Органічну фазу потім промивали три рази водним 50% розчином метабісульфіту натрію, з наступним кінцевим промиванням водою. Розчин дихлорметану переганяли до одержання половини обсягу перед додаванням EtOAc і потім переганяли для видалення залишкового дихлорметану. Додавали EtOH і реакційну суміш нагрівали протягом подальших 0,5 години, перед охолодженням до 10°C і виділенням продукту у вигляді твердої речовини білого кольору. Тверду речовину сушили під вакуумом при 50°C протягом 16 годин, одержуючи вказану в заголовку сполуку (7,48г).

ХІАТ МС m/z 395 $[MH]^+$, 417 $[MNa]^+$

1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 2,00 (м, 2H), 2,27 (м, 1H), 2,58 (м, 1H), 3,11 (с, 3H), 3,36 (м, 1H), 3,62 (м, 2H), 4,21 (м, 4H), 4,40 (м, 1H), 4,55 (м, 1H), 7,00 (т, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,88 (м, 2H), 7,92 (м, 2H), 8,06 (т, 1H).

Одержано; С, 44,30; Н, 5,52; N, 14,65; $C_{21}H_{23}N_6Cl \cdot 0,33CH_2Cl_2 \cdot 3HCl \cdot 2,5H_2O$ розраховано; С, 44,37; Н, 5,53; N, 14,53%.

Приклад 6: 8-Хлор-5-ізопропіл-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-5,6-дигідро-4H-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулену тригідрохлорид



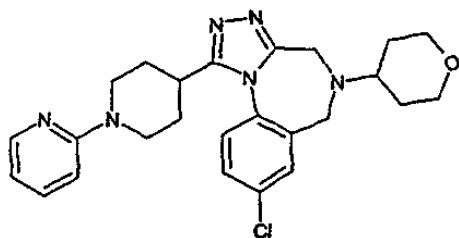
Ацетон (0,1мл, 1,36ммол) додавали до розчину аміну прикладу 4 (200мг, 0,53ммол) у дихлорметані (5мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,25 години перед додаванням триацетоксиборогідриду натрію (500мг, 2,4ммол) і реакційну суміш перемішували протягом подальших 18 годин. Реакційну суміш розподіляли між 2N водним розчином гідроксиду натрію (10мл) і дихлорметаном (10мл). Органічний шар випаровували при зниженому тиску і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи метанол у дихлорметані (5:95) як елюент. Залишок розчиняли у дихлорметані (2мл) і додавали хлорводневу кислоту (1М у діетиловому етері, 2мл). Розчинник випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді піни коричневого кольору (161мг).

ХІАТ МС m/z 423 $[M]^+$, 445 $[MNa]^+$

1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 1,57 (м, 6H), 2,00 (м, 2H), 2,24 (м, 1H), 2,58 (м, 1H), 3,38 (м, 1H), 3,58 (м, 1H), 3,70 (м, 1H), 3,86 (м, 1H), 4,23 (м, 3H), 4,40 (м, 1H), 4,62 (м, 1H), 5,00 (м, 1H), 7,00 (м, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,80-8,06 (м, 5H).

Одержано; С, 46,51; Н, 5,98; N, 13,96; $C_{23}H_{27}N_6Cl \cdot 0,28CH_2Cl_2 \cdot 3HCl \cdot 2,5H_2O$ розраховано; С, 46,51; Н, 5,96; N, 13,98%.

Приклад 7: 8-Хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-5-(тетрагідропіран-4-іл)-5,6-дигідро-4Н-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен



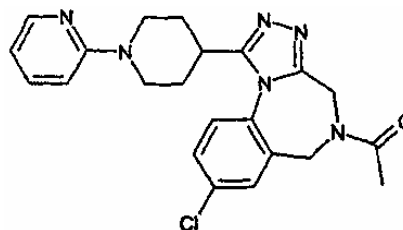
Тетрагідропіран-4-он (68мг, 0,68ммол) додавали до розчину аміну прикладу 4 (130мг, 0,34ммол) у дихлорметані (5мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,25 годин перед додаванням триацетоксиборогідриду натрію (217мг, 1,0ммол) і реакційну суміш перемішували протягом подальших 18 годин. Потім додавали тетрагідропіран-4-он (68мг, 0,68ммол) і триацетоксиборогідрид натрію (217мг, 1,0ммол) і реакційну суміш нагрівали до 40°C протягом 24 годин. Реакційну суміш розподіляли між 2N водним розчином карбонату натрію (10мл) і етилацетатом (50мл). Органічний шар промивали три рази за допомогою 2N водного розчину карбонату натрію (10мл), один раз насиченим водним сольовим розчином і потім сушили над сульфатом магнію

перед фільтруванням і випаровуванням фільтрату при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату в пентані (від 0% до 30%) як елюент, потім за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт метанолу в дихлорметані (від 0% до 5%) як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді піни коричневого кольору (80мг).

ХІАТ МС m/z 465 $[M]^+$, 487 $[MNa]^+$

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 1,57-1,75 (м, 4H), 1,75-2,20 (м, 6H), 2,72 (м, 1H), 2,98 (т, 2H), 3,16 (м, 1H), 3,39 (т, 2H), 3,40-3,60 (м, 2H), 3,60-4,10 (м, 2H), 4,02 (д, 2H), 4,34 (д, 2H), 6,61 (дд, 1H), 6,69 (д, 1H), 7,33 (д, 1H), 7,45-7,59 (м, 3H), 8,17 (д, 1H).

Приклад 8: 1-[8-Хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-4Н,6Н-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен-5-іл]етанону дигідрохлорид



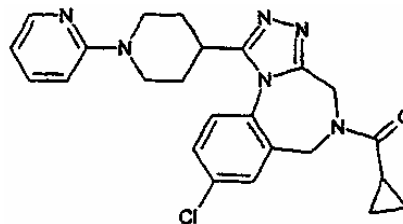
Ацетилхлорид (0,1мл, 1,4ммол) додавали до охолодженого льодом розчину аміну прикладу 4 (200мг, 0,53ммол) у дихлорметані (5мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Дихлорметан випаровували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи метанол у дихлорметані (5:95) як елюент. Залишок розчиняли у дихлорметані (2мл) і додавали хлорводневу кислоту (1М у діетиловому етері, 2мл) і розчинники випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді піни коричневого кольору (110мг).

ESI МС m/z 423 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 1,95-2,40 (м, 7H, ротамери), 3,40-3,55 (м, 2H), 3,80 (м, 1H), 4,20-4,90 (м, 4H, ротамери), 4,82 (с, 2H), 7,02 (т, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,91 (т, 1H), 7,95-8,00 (м, 2H), 8,07 (т, 1H).

Знайдено С, 45,94%, Н, 5,77%, N, 14,35%; $C_{22}H_{23}ClN_6O \cdot 2HCl \cdot 0,40CH_2Cl_2 \cdot 3,07H_2O$ розраховано С, 45,98%, Н, 5,50%, N, 14,36%.

Приклад 9: [8-Хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-4Н,6Н-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен-5-іл]циклопропілметанону дигідрохлорид

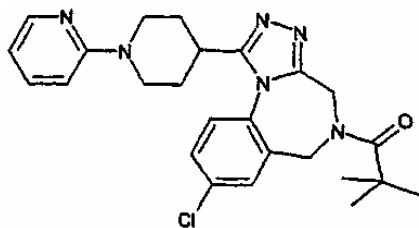


Вказану в заголовку сполуку одержували з Циклопропанкарбонілхлориду й аміну прикладу 4, з 50% виходом, використовуючи процедуру, описану в прикладі 8.

ESI MC m/z 449 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 0,83-1,00 (м, 4H), 1,80-2,50 (м, 4H, ротамери), 3,40-3,60 (м, 2H), 3,89 (шт, 1H), 4,20-5,0 (м, 3H, ротамери), 4,86 (с, 2H), 7,04 (т, 1H), 7,26 (д, 1H), 7,82 (шд, 1H), 7,90-8,00 (м, 3H), 8,08 (т, 1H).

Приклад 10: 1-[8-Хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-4Н,6Н-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен-5-іл]-2,2-диметилпропан-1-ону дигідрохлорид

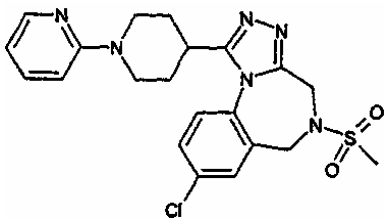


Вказану в заголовку сполуку одержували з 2,2-Диметилпропіонілхлориду і аміну прикладу 4, з 54% виходом, використовуючи процедуру, описану в прикладі 8.

ХІАТ MC m/z 465 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 1,40 (с, 9H), 1,80-2,60 (м, 4H, ротамери), 3,40-3,60 (м, 2H), 3,88 (шт, 1H), 4,10-5,00 (м, 4H, ротамери), 4,85 (с, 2H), 7,04 (т, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,80-7,86 (м, 2H), 7,94 (д, 1H), 7,99 (д, 1H), 8,08 (т, 1H).

Приклад 11: 8-Хлор-5-метансульфоніл-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-5,6-дигідро-4Н-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен

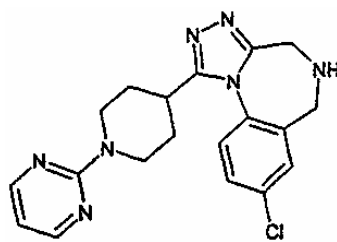


Метансульфонілхлорид (0,1мл, 1,29ммол) додавали до охолодженого льодом розчину аміну прикладу 4 (200мг, 0,53ммол) у дихлорметані (5мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Дихлорметан випаровували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи метанол у дихлорметані (5:95) як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді піни коричневого кольору (71мг).

ХІАТ MC m/z 459 $[M+H]^+$, 481 $[M+Na]^+$

Знайдено С, 52,98%, Н, 5,05%, N, 17,20%; $C_{21}H_{23}ClN_6O_2S \cdot 0,25CH_2Cl_2$ розраховано С, 53,15%, Н, 4,93%, 17,50%.

Приклад 12: 8-Хлор-1-(1-піримідин-2-іл-піперидиніл-4-іл)-5,6-дигідро-4Н-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен



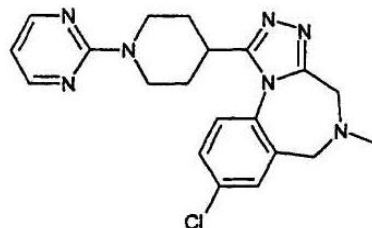
Толуол-4-сульфонову кислоту (5мг, 0,03ммол) додавали до розчину оксадіазолу препаративного прикладу 15 (2,34г, 5,9ммол) і нагрівали до 140°C протягом 18 годин. Суміш охолоджували й очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи метанол і гідроксид амонію в дихлорметані (5:0,5:95) як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,12г) у вигляді твердої речовини кремового кольору.

ESI MS m/z 382 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 1,60-2,20 (м, 4H), 2,95 (шт, 2H), 3,10 (м, 1H), 3,63 (с, 2H), 3,70-4,00 (м, 2H), 4,75 (д, 2H), 6,43 (т, 1H), 7,26 (д, 1H), 7,40-7,52 (м, 2H), 8,22 (д, 2H).

Знайдено С, 57,24%, Н, 5,31%, N, 24,10%; $C_{19}H_{20}ClN_7 \cdot 0,25CH_2Cl_2$ розраховано С, 57,36%, Н, 5,13%, 24,32%.

Приклад 13: 8-Хлор-5-метил-1-(1-піримідин-2-іл-піперидиніл-4-іл)-5,6-дигідро-4Н-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен



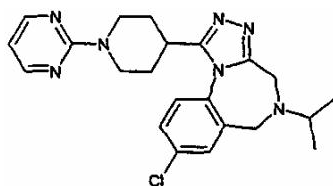
Формальдегід (37ваг./о % водний, 0,1мл, 1,2ммол) додавали до розчину аміну прикладу 12 (100мг, 0,26ммол) у дихлорметані (5мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,25 години перед додаванням триацетоксиборогідриду натрію (111мг, 0,53ммол) і реакційну суміш перемішували протягом подальших 18 годин. Суміш розподіляли між 2N водним розчином гідроксиду натрію (10мл) і дихлорметаном (10мл). Органічний шар випаровували при зниженому тиску і очищали за допомогою хроматографією на силікагелі з використанням метанолу у дихлорметані (5:95) як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді піни коричневого кольору (66мг).

ESI MC m/z 382 $[M+Na]^+$

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 1,50-2,20 (м, 4H), 2,45 (с, 3H), 2,98 (шт, 2H), 3,10 (шт, 1H), 3,20-3,90 (м, 3H), 4,77 (с, 2H), 6,45 (с, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,46-7,53 (м, 2H), 8,26 (д, 2H).

Знайдено С, 59,12%, Н, 5,50%, N, 24,00%; $C_{20}H_{22}ClN_7 \cdot 0,15CH_2Cl_2$ розраховано С, 59,23%, Н, 5,66%, N, 23,99%.

Приклад 14: 8-Хлор-5-ізопропіл-1-(1-піримідин-2-іл-піперидиніл-4-іл)-5,6-дигідро-4Н-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен



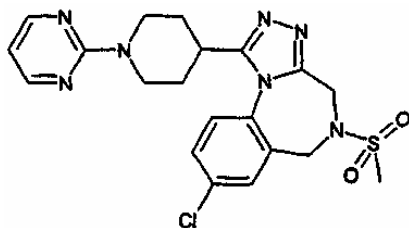
Вказану в заголовку сполуку одержували з ацетону й аміну прикладу 12, з 65% виходом, використовуючи процедуру, описану в прикладі 13.

ESI MC m/z 382 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 1,20 (д, 6H), 1,60-2,10 (м, 4H), 2,90-3,07 (м, 3H), 3,18 (т, 1H), 3,30-4,00 (м, 4H), 4,78 (д, 2H), 6,47 (т, 1H), 7,29 (д, 1H), 7,48-7,58 (м, 2H), 8,30 (д, 2H).

Знайдено С, 60,55%, Н, 6,24%, N, 21,73%; $C_{22}H_{26}ClN_7 \cdot 0,22CH_2Cl_2$ розраховано С, 60,17%, Н, 6,03%, N, 22,11%.

Приклад 15: 8-Хлор-5-метансульфоніл-1-(1-піримідин-2-іл-піперидиніл-4-іл)-5,6-дигідро-4H-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен

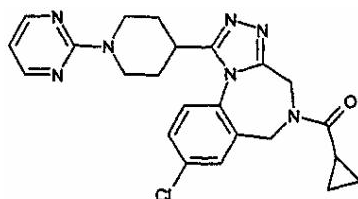


Вказану в заголовку сполуку одержували з аміну прикладу 12, з 69% виходом, використовуючи процедуру, описану в прикладі 11.

ХІАТ MC m/z 460 $[M+H]^+$, 482 $[M+Na]^+$

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 1,40-2,40 (м, 6H), 2,95 (с, 3H), 2,90-4,20 (м, 5H), 4,40-5,30 (м, 4H), 6,52 (т, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,60-7,70 (м, 2H), 8,32 (д, 2H).

Приклад 16: [8-Хлор-1-(1-піримідин-2-іл-піперидин-4-іл)-4H,6H-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен-5-іл]циклопропілметанон

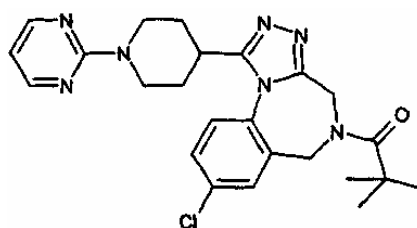


Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді піни кремового кольору з циклопропанкарбонілхлориду й аміну прикладу 12, з 69% виходом, використовуючи процедуру, описану в прикладі 3.

ХІАТ MC m/z 472 $[M+Na]^+$

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 0,86 (м, 2H), 1,04 (м, 2H), 1,40-2,40 (м, 6H), 2,70-3,20 (м, 3H), 4,40-5,80 (м, 5H), 6,61 (т, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,52-7,65 (м, 2H), 8,32 (д, 2H).

Приклад 17: 1-[8-Хлор-1-(1-піримідин-2-іл-піперидиніл-4-іл)-4H,6H-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен-5-іл]-2,2-диметилпропан-1-он

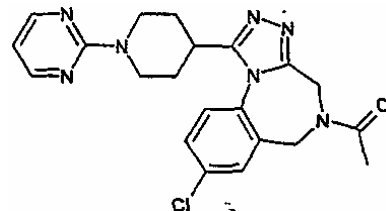


Вказану в заголовку сполуку одержували з 2,2-Диметилпропіонілхлориду і аміну прикладу 12, з 42% виходом, використовуючи процедуру, описану в прикладі 3.

ХІАТ MC m/z 466 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 1,38 (с, 9H), 1,40-2,40 (м, 7H), 2,90-3,10 (м, 2H), 3,17 (м, 1H), 4,60-5,00 (м, 2H), 5,27 (с, 2H), 6,58 (т, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,54-7,68 (м, 2H), 8,29 (д, 1H).

Приклад 18: 1-[8-Хлор-1-(1-піримідин-2-іл-піперидиніл-4-іл)-4H,6H-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен-5-іл]етанон

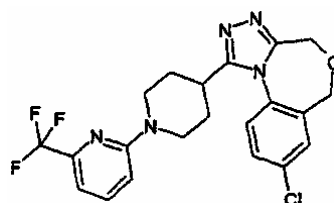


Вказану в заголовку сполуку одержували з ацетилхлориду й аміну прикладу 12, з 37% виходом, використовуючи процедуру, описану в прикладі 3.

ХІАТ MC m/z 424 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 1,40-2,50 (м, 10H), 2,70-3,30 (м, 4H), 4,70-4,90 (м, 2H), 6,52 (т, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,54-7,64 (м, 2H), 8,33 (д, 2H).

Приклад 19: 8-Хлор-1-(6'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-4H,6H-5-окса-2,3,10b-триазабензо[е]азулен



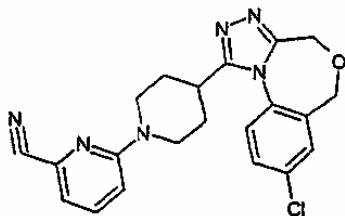
2-Хлор-6-трифторметилпіридин (55мг, 0,30ммол) і карбонат калію (41мг, 0,30ммол) додавали до розчину аміну препаративного прикладу 29 (45мг, 0,15ммол) у N,N-диметилформаміді (2мл). Суміш нагрівали при 100°C протягом 18 годин перед випаровуванням при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи метанол і гідроксид амонію в дихлорметані (5:0,5:95) як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку (30мг) у вигляді піни коричневого кольору.

ХІАТ MC m/z 450 $[M+H]^+$, 472 $[M+Na]^+$

1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 1,88-2,06 (м, 4H), 3,01 (шт, 2H), 3,40 (м, 1H), 4,44 (шс, 2H), 4,51 (д,

2H), 4,59 (с, 2H), 6,94 (д, 1H), 7,02 (д, 1H), 7,68 (т, 1H), 7,74-7,78 (м, 4H).

Приклад 20: 4-(8-Хлор-4Н,6Н-5-окса-2,3,10b-триазабензо[е]азулен-1-іл)-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-6'-карбонітрил



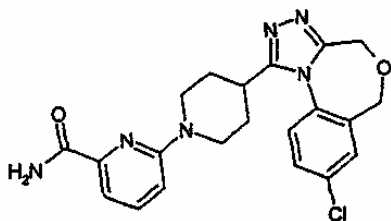
Вказану в заголовку сполуку одержували з 6-Хлор-піридин-2-карбонітрилу і аміну препаративного прикладу 29, з 61% виходом, використовуючи процедуру, описану в прикладі 19.

ХІАТ МС m/z 407 $[M+H]^+$, 429 $[M+Na]^+$

1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 1,86-2,08 (м, 4H), 3,05 (шт, 2H), 3,44 (м, 1H), 4,46 (м, 4H), 4,59 (с, 2H), 7,03 (д, 1H), 7,11 (д, 1H), 7,62 (дд, 1H), 7,72-7,78 (с, 3H).

Знайдено С, 61,31%, Н, 4,73%, N, 20,38%; $C_{21}H_{19}ClN_6O \cdot 0,25H_2O$ розраховано С, 61,31%, Н, 4,78%, N, 20,43%.

Приклад 21: 4-(8-Хлор-4Н,6Н-5-окса-2,3,10b-триазабензо[е]азулен-1-іл)-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-6'-карбонової кислоти амід

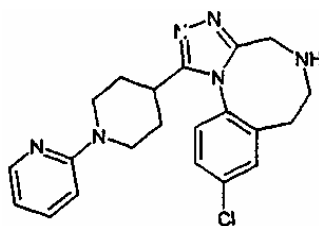


Порошок гідроксиду калію (46мг, 81ммол) додавали до розчину карбонітрилу прикладу 20 (110мг, 0,27ммол) у 2-Метилпропан-2-олі (6мл). Суміш нагрівали при 100°C протягом 18 годин перед випаровуванням при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи метанол і гідроксид амонію в дихлорметані (5:0,5:95) як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку (62мг) у вигляді твердої речовини білого кольору.

ХІАТ МС m/z 425 $[M+H]^+$, 447 $[M+Na]^+$

1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 1,89-2,07 (м, 4H), 3,01 (шт, 2H), 3,42 (м, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,52 (шт, 2H), 4,60 (с, 2H), 7,02 (д, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,67 (дд, 1H), 7,72-7,78 (м, 4H).

Приклад 22: 13-Хлор-3-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-2,4,5,8-тетраазатрицикло[9.4.0.0*2,6*]пентадека-1(11),3,5,12,14-пентаєн



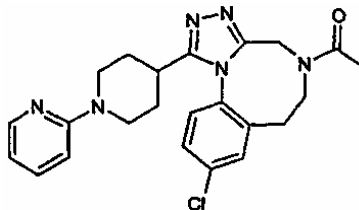
Толуол-4-сульфонову кислоту (50мг, 0,3ммол) додавали до розчину оксадіазолу препаративного прикладу 41 (1,35г, 3,3ммол) і нагрівали до 140°C протягом 2 годин. Суміш охолоджували й очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи етилацетат, потім метанол і гідроксид амонію в дихлорметані (5:0,5:95) як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку (273мг) у вигляді твердої речовини кремового кольору.

ХІАТ МС m/z 398 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 1,42 (шт, 1H), 1,65 (дк, 1H), 2,05 (дт, 1H), 2,16 (шт, 1H), 2,32 (дк, 1H), 2,63-2,77 (м, 2H), 2,79-2,94 (м, 2H), 2,95 (м, 1H), 3,10 (д, 1H), 3,46 (дт, 1H), 4,18 (шт, 1H), 4,38 (шт, 1H), 4,41 (д, 1H), 6,59 (дд, 1H), 6,65 (д, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,38-7,42 (м, 2H), 7,57 (т, 1H), 8,17 (д, 1H).

Знайдено С, 62,41%, Н, 5,98%, N, 20,45%; $C_{21}H_{23}ClN_6 \cdot 0,12CH_2Cl_2$ розраховано С, 62,72%, Н, 5,78%, N, 20,75%.

Приклад 23: 1-[13-Хлор-3-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-2,4,5,8-тетраазатрицикло[9.4.0.0*2,6*]пентадека-1(11),3,5,12,14-пентаєн-8-іл]етанон



Ангідрид оцтової кислоти (35 l, 0,37ммол) додавали до розчину аміну прикладу 22 (120мг, 0,30ммол) і триетиламіну у дихлорметані (5мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Дихлорметан випаровували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи метанол і гідроксид амонію в дихлорметані (5:0,5:95) як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (120мг).

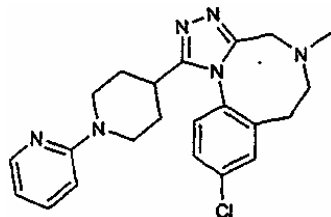
ХІАТ МС m/z 437 $[M+H]^+$, 459 $[M+Na]^+$

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 1,44 (шт, 1H), 1,63 (м, 1H), 2,16 (м, 2H), 2,10-2,22 (м, 2H), 2,28 (дт, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,63-2,80 (м, 2H), 2,83-3,05 (м, 3H), 3,66 (д, 1H), 4,15 (шт, 1H), 4,41 (шт, 1H), 4,94 (дд, 1H), 5,06 (д, 1H), 6,59 (т, 1H), 6,63 (д, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,38-7,50 (м, 3H), 8,14 (д, 1H).

Знайдено С, 61,92%, Н, 5,93%, N, 18,38%; $C_{21}H_{23}ClN_6 \cdot 0,60H_2O$ розраховано С, 61,70%, Н, 5,90%, N, 18,77%.

Приклад 24: 13-Хлор-8-метил-3-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-2,4,5,8-

тетраазатрицикло[9.4.0.0*2,6*]пентадека-1(11),3,5,12,14-пентаєн

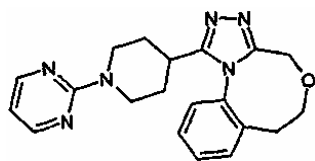


Вказану в заголовку сполуку одержували з аміну прикладу 22, з 78% виходом, використовуючи процедуру, описану в прикладі 2.

ХІАТ МС m/z 409 $[M+H]^+$, 431 $[M+Na]^+$

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 1,41 (шд, 1H), 1,62 (дк, 1H), 2,14 (шд, 1H), 2,23-2,32 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,55 (дд, 1H), 2,66-2,78 (м, 2H), 2,88 (м, 1H), 2,96 (дт, 1H), 3,20 (д, 1H), 3,26 (дд, 1H), 4,15 (д, 2H), 4,35 (шд, 1H), 6,55 (дд, 1H), 6,62 (д, 1H), 7,14 (д, 1H), 7,32-7,39 (м, 2H), 7,41 (т, 1H), 8,12 (д, 1H).

Приклад 25: 3-(1-Піримідин-2-іл-піперидиніл-4-іл)-8-окса-2,4,5-триазатрицикло[9.4.0.0*2,6*]пентадека-1(11),3,5,12,14-пентаєн

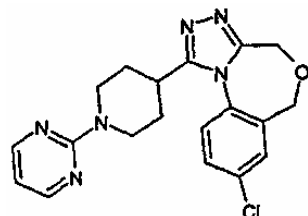


Вказану в заголовку сполуку одержували з оксадіазолу препаративного прикладу 24, з 50% виходом, використовуючи процедуру, описану в прикладі 22.

ESI МС m/z 364 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 1,48 (шд, 1H), 1,65 (дк, 1H), 2,20 (шд, 1H), 2,31 (дк, 1H), 2,44 (м, 1H), 2,83-2,95 (м, 2H), 3,01 (м, 1H), 3,11 (дт, 1H), 3,50 (к, 1H), 3,92 (д, 1H), 4,26 (м, 1H), 4,60 (д, 1H), 4,92 (д, 1H), 5,08 (д, 1H), 6,50 (т, 1H), 7,24 (т, 1H), 7,40 (т, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,53 (т, 1H), 8,32 (д, 2H).

Приклад 26: 8-Хлор-1-(1-піримідин-2-іл-піперидин-4-іл)-4Н,6Н-5-окса-2,3,10b-триазабензо[е]азулен

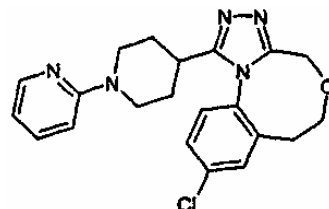


Вказану в заголовку сполуку одержували з оксадіазолу препаративного прикладу 23, з 70% виходом, використовуючи процедуру, описану в прикладі 22.

ESI МС m/z 383 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 1,92-2,13 (м, 4H), 3,07 (т, 2H), 3,12 (м, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,66 (с, 2H), 4,82 (м, 2H), 6,53 (т, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,57-7,63 (м, 2H), 8,33 (д, 2H).

Приклад 27: 13-Хлор-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-8-окса-2,4,5-триазатрицикло[9.4.0.0*2,6*]пентадека-1(11),3,5,12,14-пентаєн



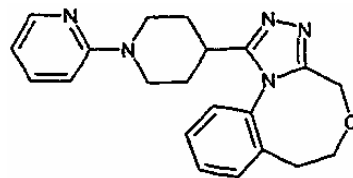
Вказану в заголовку сполуку одержували з оксадіазолу препаративного прикладу 22, з 40% виходом, використовуючи процедуру, описану в прикладі 22.

ХІАТ МС m/z 396 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 1,44 (шд, 1H), 1,66 (дк, 1H), 2,17 (шд, 1H), 2,36 (дк, 1H), 2,43 (м, 1H), 2,72-2,85 (м, 2H), 2,89-3,03 (м, 2H), 3,55 (т, 1H), 3,97 (д, 1H), 4,14-4,26 (м, 2H), 4,40 (шд, 1H), 5,07 (д, 1H), 6,59 (дд, 1H), 6,64 (д, 1H), 7,19 (д, 1H), 7,38-7,48 (м, 3H), 8,15 (д, 1H).

Знайдено С, 62,84%, Н, 5,54%, N, 17,34%; $C_{21}H_{22}ClN_5O \cdot 0,08CH_2Cl_2$ розраховано С, 62,88%, Н, 5,55%, N, 17,39%.

Приклад 28: 3-(3,4,5,6-Тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-8-окса-2,4,5-триазатрицикло[9.4.0.0*2,6*]пентадека-1(11),3,5,12,14-пентаєну дигідрохлорид

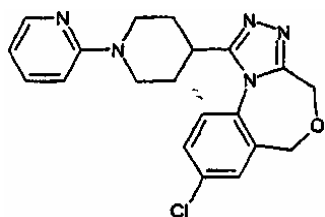


Вказану в заголовку сполуку одержували з оксадіазолу препаративного прикладу 21, з 49% виходом, використовуючи процедуру, описану в прикладі 22. Дигідрохлоридну сіль одержували, використовуючи процедуру, описану в прикладі 8.

ХІАТ МС m/z 362 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 1,67-1,81 (м, 2H), 2,32 (дк, 1H), 2,47-2,57 (м, 2H), 3,11 (дд, 1H), 3,25 (дт, 1H), 3,33 (м, 2H), 3,45-3,62 (м, 3H), 4,07-4,16 (м, 2H), 4,30 (м, 1H), 4,40 (шд, 1H), 5,07 (д, 1H), 7,00 (т, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,60-7,66 (м, 2H), 7,69-7,78 (м, 2H), 7,96 (д, 1H), 8,06 (т, 1H).

Приклад 29: 8-Хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-4Н,6Н-5-окса-2,3,10b-триазабензол[а]зулен



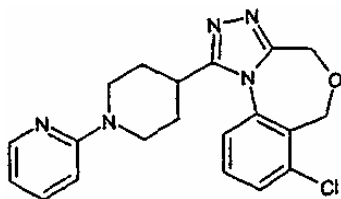
Вказану в заголовку сполуку одержували з оксадіазолу препаративного прикладу 20, з 60% виходом, використовуючи процедуру, описану в прикладі 22.

ХІАТ МС m/z 382 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1,97 (шд, 2H), 2,09 (м, 2H), 2,98 (дт, 2H), 3,17 (м, 1H), 4,32-4,40 (м, 4H), 4,64 (с, 2H), 6,59 (дд, 1H), 6,64 (д, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,45 (т, 1H), 7,56-7,61 (м, 2H), 8,17 (д, 1H).

Знайдено С, 60,19%, Н, 5,17%, N, 17,31%; $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O} \cdot 0,27\text{CH}_2\text{Cl}_2$ розраховано С, 60,14%, Н, 5,11%, N, 17,30%.

Приклад 30: 7-Хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2]біпіридиніл-4-іл)-4H,6H-5-окса-2,3,10b-триазабензо[е]азулену дигідрохлорид

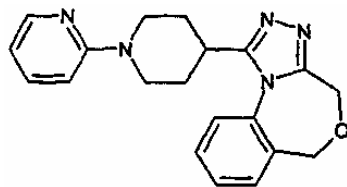


Вказану в заголовку сполуку одержували з оксадіазолу препаративного прикладу 17, з 21% виходом, використовуючи процедуру, описану в прикладі 22. Дигідрохлоридну сіль одержували, використовуючи процедуру, описану в прикладі 8.

ХІАТ МС m/z 382 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 2,10 (м, 2H), 2,30 (м, 2H), 3,50 (шт, 2H), 3,74 (м, 1H), 4,32 (м, 2H), 4,93 (с, 2H), 7,00 (т, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,77-7,95 (м, 3H), 8,00 (дд, 1H), 8,09 (т, 1H).

Приклад 31: 1-(3,4,5,6-Тетрагідро-2H-[1,2]біпіридиніл-4-іл)-4H,6H-5-окса-2,3,10b-триазабензо[е]азулен



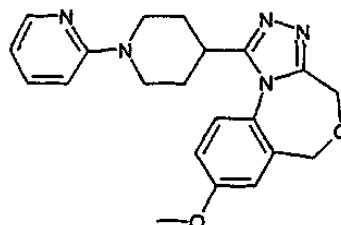
Вказану в заголовку сполуку одержували з оксадіазолу препаративного прикладу 16, з 41% виходом, використовуючи процедуру, описану в прикладі 22.

ХІАТ МС m/z 348 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1,98 (шд, 2H), 2,12 (м, 2H), 2,97 (т, 2H), 3,24 (м, 1H), 4,35 (д, 2H), 4,45 (с, 2H), 4,65 (с, 2H), 6,59 (дд, 1H), 6,69 (д, 1H), 7,38-7,49 (м, 2H), 7,53-7,65 (м, 3H), 8,18 (д, 1H)

Знайдено С, 64,55%, Н, 5,84%, N, 17,92%; $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O} \cdot 0,40\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 0,08\text{C}_8\text{H}_{10}$ розраховано С, 64,82%, Н, 5,84%, N, 17,96%.

Приклад 32: 8-Метокси-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2]біпіридиніл-4-іл)-4H,6H-5-окса-2,3,10b-триазабензо[е]азулену дигідрохлорид

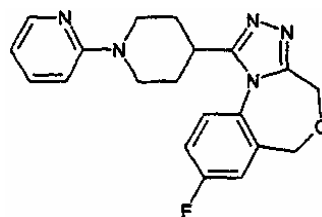


Вказану в заголовку сполуку одержували з оксадіазолу препаративного прикладу 19, з 68% виходом, використовуючи процедуру, описану в прикладі 22. Дигідрохлоридну сіль одержували, використовуючи процедуру, описану в прикладі 8.

ESI МС m/z 379 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 2,08 (шк, 2H), 2,30 (шд, 2H), 3,49 (т, 2H), 3,85 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 4,32 (шд, 2H), 4,59 (с, 2H), 4,68 (с, 2H), 7,03 (т, 1H), 7,31-7,35 (м, 2H), 7,45 (д, 1H), 7,80, (д, 1H), 7,97 (д, 1H), 8,08 (т, 1H).

Приклад 33: 8-Фтор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2]біпіридиніл-4-іл)-4H,6H-5-окса-2,3,10b-триазабензо[е]азулен



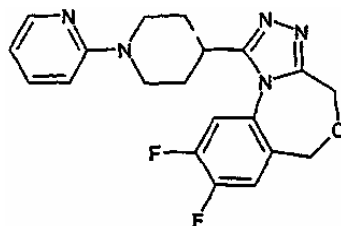
Вказану в заголовку сполуку одержували з оксадіазолу препаративного прикладу 31, з 62% виходом, використовуючи процедуру, описану в прикладі 22.

ХІАТ МС m/z 366 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1,90-2,16 (м, 4H), 2,97 (дт, 2H), 3,16 (м, 1H), 4,28-4,40 (м, 4H), 4,63 (с, 2H), 6,58 (дд, 1H), 6,66 (д, 1H), 7,24-7,35 (м, 2H), 7,40-7,52 (м, 2H), 8,15 (д, 1H).

Знайдено С, 64,47%, Н, 5,56%, N, 18,50%; $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O} \cdot 0,07\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 0,07\text{EtOAc}$ розраховано С, 64,74%, Н, 5,53%, N, 18,55%.

Приклад 34: 8,9-Дифтор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2]біпіридиніл-4-іл)-4H,6H-5-окса-2,3,10b-триазабензо[е]азулену дигідрохлорид



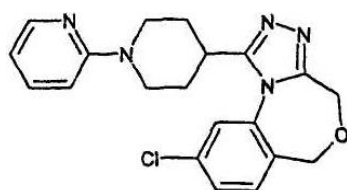
Вказану в заголовку сполуку одержували з оксадіазолу препаративного прикладу 33, з 44% виходом, використовуючи процедуру, описану в прикладі 22. Дигідрохлоридну сіль одержували, використовуючи процедуру, описану в прикладі 8.

ХІАТ МС m/z 384 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 2,00-2,13 (м, 2H), 2,18-2,37 (м, 2H), 3,52 (дт, 2H), 4,33 (шд, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,68 (с, 2H), 7,02 (т, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,94-8,02 (м, 2H), 8,06 (т, 1H).

Знайдено С, 49,58%, Н, 5,01%, N, 14,25%; $C_{20}H_{19}F_2N_5O_1 \cdot 2HCl \cdot 0,30CH_2Cl_2 \cdot 0,58H_2O$ розраховано С, 49,53%, Н, 4,66%, N, 14,23%.

Приклад 35: 9-Хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-4H,6H-5-окса-2,3,10b-триазабензо[е]азулену дигідрохлорид

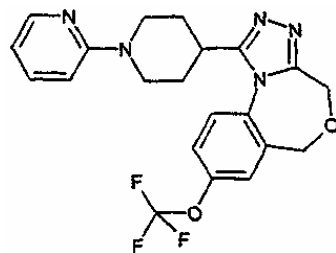


Вказану в заголовку сполуку одержували з оксадіазолу препаративного прикладу 18, з 54% виходом, використовуючи процедуру, описану в прикладі 22. Дигідрохлоридну сіль одержували, використовуючи процедуру, описану в прикладі 8.

ХІАТ МС m/z 383 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 2,10 (м, 2H), 2,35 (м, 2H), 3,55 (дт, 2H), 4,00 (шд, 1H), 4,35 (м, 2H), 4,65 (с, 2H), 4,80 (с, 2H), 7,02 (м, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,81 (с, 2H), 8,00 (м, 3H).

Приклад 36: 1-(3,4,5,6-Тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-8-трифторметокси-4H,6H-5-окса-2,3,10b-триазабензо[е]азулен



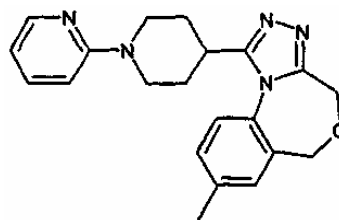
Вказану в заголовку сполуку одержували з оксадіазолу препаративного прикладу 36, з 44% виходом, використовуючи процедуру, описану в прикладі 22.

ХІАТ МС m/z 432 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 1,99 (м, 2H), 2,13 (м, 2H), 3,00 (дт, 2H), 3,17 (м, 1H), 4,37 (д, 2H), 4,42 (с, 2H), 4,66 (с, 2H), 6,60 (дд, 1H), 6,68 (д, 1H), 7,40-7,52 (м, 4H), 8,16 (д, 1H).

Знайдено С, 58,16%, Н, 4,77%, N, 15,84%; $C_{21}H_{20}F_3N_5O_2$ розраховано С, 58,47%, Н, 4,67%, N, 16,23%.

Приклад 37: 8-Метил-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-4H,6H-5-окса-2,3,10b-триазабензо[е]азулен

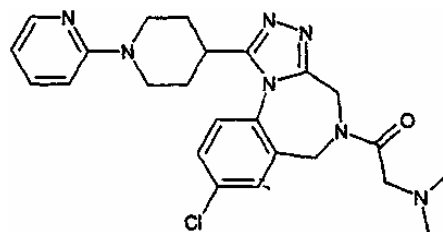


Вказану в заголовку сполуку одержували з оксадіазолу препаративного прикладу 37, з виходом 48%, використовуючи процедуру, описану в прикладі 22.

ХІАТ МС m/z 362 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 1,99 (м, 4H), 2,43 (м, 3H), 2,96 (дт, 2H), 3,41 (м, 1H), 4,34 (д, 2H), 4,42 (с, 2H), 4,66 (шс, 2H), 6,62 (дд, 1H), 6,83 (д, 1H), 7,44-7,60 (м, 3H), 7,63 (д, 1H), 8,06 (д, 1H).

Приклад 38: 1-[8-Хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-4H,6H-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен-5-іл]-2-диметиламіноетанон

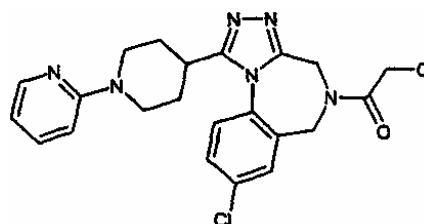


Розчин НВТУ (152мг, 0,38ммол) у N,N-диметилацетаміді (1,9мл) додавали до розчину аміну прикладу 4 (97мг, 0,26ммол), триетиламіну (1,5мл, каталізатор) і диметиламінооцтової кислоти (36мг, 0,26ммол) у N,N-диметилацетаміді (2,5мл) і нагрівали до 50°C протягом 2 годин. Суміш охолоджували і розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок розподіляли між дихлорметаном (10мл) і 2М водного розчину гідроксиду натрію (10мл). Органічну фазу сушили над сульфатом магнію перед випаровуванням при зниженому тиску і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи метанол і гідроксид амонію в дихлорметані (7:1:93) як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку (70мг) у вигляді піни коричневого кольору.

ХІАТ МС m/z 466 $[M+H]^+$

Знайдено С, 60,14%, Н, 5,93%, N, 20,29%; $C_{24}H_{28}ClN_7O \cdot 2HCl \cdot 0,20CH_2Cl_2$ розраховано С, 60,18%, Н, 5,93%, N, 20,30%.

Приклад 39: 2-Хлор-1-[8-хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-4H,6H-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен-5-іл]етанон



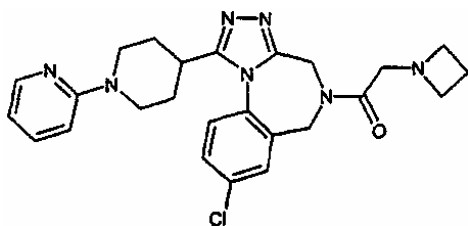
Триетиламін (1,37мл, 9,81ммол) і хлорацетилхлорид (0,35мл, 4,35ммол) додавали до розчину аміну з прикладу 4 (1,5г, 3,95ммол) у дихлорметані (50мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. TLC аналіз показав залишок вихідного матеріалу, тому додавали додатковий хлорацетилхлорид (0,35мл, 4,35ммол) і реакційну суміш перемішували протягом додаткових 1,5 годин. Суміш розподіляли між дихлорметаном і 2N розчином гідроксиду натрію і шари відділяли. Водну фазу потім екстрагували дихлорметаном і об'єднані органічні розчини промивали насиченим сольовим розчином (50мл), сушили над сульфатом магнію і випаровували при зниженому тиску. Залишок піни очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан:метанол:0,88 аміак (95:5:0,5), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді піни, 1,12г.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1,30-2,60 (м, 4H), 2,84-3,20 (м, 3H), 3,40-4,80 (м, 8H), 6,62 (м, 1H), 6,70 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,61 (м, 2H), 8,18 (м, 1H).

ХІАТ MS m/z 457 $[\text{MH}]^+$

В результаті мікроаналізу одержано: С, 55,13; Н, 4,81; N, 17,19. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O} \cdot 0,33\text{CH}_2\text{Cl}$ розраховано С, 55,26; Н, 4,71; N, 17,31%.

Приклад 40: 2-Азетидин-1-іл-1-[8-хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-4Н,6Н-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен-5-іл]етанон



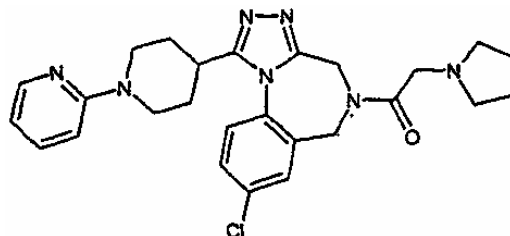
Карбонат калію (227мг, 1,65ммол) і азетидин (0,06мл, 0,82ммол) додавали до розчину сполуки хлору з прикладу 39 (250мг, 0,55ммол) у N,N-диметилформаміді (5мл) і реакційну суміш перемішували при 70°C протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок розподіляли між водою (10мл) і етилацетатом (10мл) і рівні відділяли. Водну фазу екстрагували етилацетатом (2x10мл). Об'єднані органічні розчини промивали водою (20мл) і насиченим сольовим розчином (10мл), потім сушили над сульфатом магнію і випаровували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан:метанол:0,88 аміак (95:5:0,5), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни, 55мг.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1,68-2,30 (м, 6H), 2,80-3,90 (м, 11H), 4,10-4,50 (м, 2H), 5,10-5,55 (м, 2H), 6,60 (дд, 1H), 6,66 (д, 1H), 7,40 (дд, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,58 (м, 2H), 8,18 (д, 1H).

ХІАТ MS m/z 478 $[\text{MH}]^+$

В результаті мікроаналізу одержано: С, 60,26; Н, 5,83; N, 19,55. $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClN}_7\text{O} \cdot 0,33\text{CH}_2\text{Cl}_2$ розраховано С, 60,12; Н, 5,71; N, 19,38%.

Приклад 41: 1-[8-Хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-4Н,6Н-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен-5-іл]-2-піролідин-1-іл-етанон

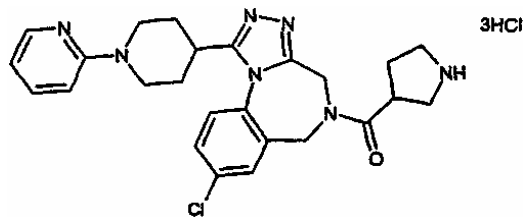


Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді піни блідо-жовтого кольору з сполуки хлору з прикладу 39 і піролідину, після процедури, описаної в прикладі 40.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1,54-2,01 (м, 8H), 2,05-4,00 (м, 11H), 4,20-4,45 (м, 2H), 5,10-5,58 (м, 2H), 6,60 (м, 1H), 6,66 (д, 1H), 7,40 (дд, 1H), 7,44 (м, 1H), 7,56-7,74 (м, 2H), 8,18 (д, 1H).

ХІАТ MS m/z 492 $[\text{MH}]^+$

Приклад 42: [8-Хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-4Н,6Н-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен-5-іл]піролідин-3-іл-метанону тригідрохлорид



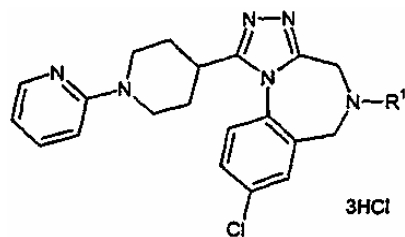
Розчин хлорводневої кислоти в діоксані (2,98мл, 4М) додавали до розчину захищеного аміну з препаративного прикладу 65 (690мг, 1,10ммол) у дихлорметані (5мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (744мг).

^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 2,00-2,22 (м, 3H), 2,56 (м, 1H), 3,38-4,01 (м, 14H), 4,24-4,41 (м, 2H), 7,02 (м, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,90-8,00 (м, 2H), 8,00-8,10 (м, 2H).

ХІАТ MS m/z 478 $[\text{MH}]^+$

Приклади 43-49:

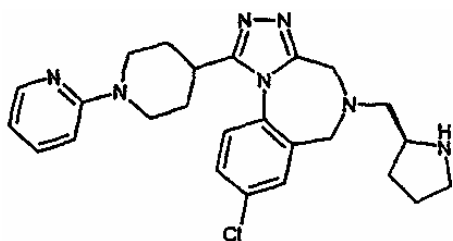
Наступні сполуки загальної структури:



були одержані кількісно з відповідних захищених амінів після процедури, описаної в прикладі 42.

| Приклад № | R ¹ | Форма | Дані |
|-----------|----------------|--------------------------------|---|
| 43 | | Тверда речовина | ¹ H ЯМР (400МГц, CD ₃ OD): δ 1,88-2,70 (м, 8H), 3,38-3,83 (м, 6H), 4,50-5,63 (м, 6H), 7,02 (дд, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,81 (м, 2H), 7,90 (м, 1H), 7,98 (д, 1H), 8,07 (м, 1H). ХІАТ МС m/z 478 [МН] ⁺ |
| 44 | | Тверда речовина | ¹ H ЯМР (400МГц, CD ₃ OD): δ 1,80-2,80 (м, 8H), 3,22-3,78 (м, 6H), 3,82-5,12 (м, 6H), 7,01 (м, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,80 (м, 2H), 7,98 (д, 1H), 8,05 (м, 1H). ХІАТ МС m/z 478 [МН] ⁺ |
| 45 | | Тверда речовина | ХІАТ МС m/z 491 [МН] ⁺ |
| 46 | | Тверда речовина білого кольору | ¹ H ЯМР (400МГц, CD ₃ OD): δ 1,40-2,60 (м, 10H), 3,38-3,83 (м, 6H), 3,90-5,60 (м, 6H), 7,02 (м, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,79-8,18 (м, 5H). ХІАТ МС m/z 491 [МН] ⁺ |
| 47 | | Тверда речовина білого кольору | ¹ H ЯМР (400МГц, CD ₃ OD): δ 1,40-2,70 (м, 10H), 3,04-4,75 (м, 12H), 7,00 (м, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,80-8,18 (м, 5H). ХІАТ МС m/z 491 [МН] ⁺ |
| 48 | | Тверда речовина білого кольору | ¹ H ЯМР (400МГц, CD ₃ OD): δ 1,96-2,37 (м, 3H), 2,62 (м, 1H), 3,36-3,70 (м, 7H), 3,79-3,98 (м, 2H), 4,08 (м, 1H), 4,20-4,66 (м, 4H), 5,04-5,62 (м, 2H), 7,02 (дд, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,82 (м, 1H), 7,98 (м, 2H), 8,06 (м, 1H), 8,18 (м, 1H). ХІАТ МС m/z 494 [МН] ⁺ |
| 49 | | Тверда речовина білого кольору | ¹ H ЯМР (400МГц, CD ₃ OD): δ 1,40-2,40 (м, 4H), 3,20-3,78 (м, 10H), 3,96-5,41 (м, 6H), 7,00 (м, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,74-7,80 (м, 2H), 7,95 (д, 1H), 8,02 (м, 1H). ХІАТ МС m/z 516 [МН] ⁺ |

Приклад 50: 8-Хлор-5-піролідин-(2S)-2-ілметил-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-5,6-дигідро-4H-2,3,5,10В-тетраазабензо[е]азулен



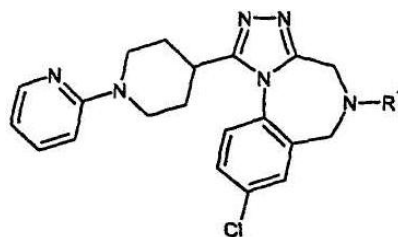
Бор (1М розчин у тетрагідрофурані, 7,25мл, 7,25ммол) додавали до суспензії аміду з прикладу 43 (398мг, 0,725ммол) у тетрагідрофурані (10мл) і суміш нагрівали при кипінні протягом 2 годин. Додавали хлорводневу кислоту (6М), поки не припинялось виділення газу і реакційну суміш нагрівали при кипінні протягом подальших 3 годин. Охолоджену суміш підлугували, використовуючи 2 N розчин гідроксиду натрію і потім екстрагували етилацетатом (x2). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином сушили над сульфатом магнію і випаровували при зниженому тиску. Безбарвну смолу очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан:метанол:0,88 аміак (80:20:3) як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни, 98мг.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,39 (м, 1H), 1,59-2,18 (м, 7H), 2,58 (м, 2H), 2,80-3,76 (м, 10H), 4,23 (м, 2H), 6,50 (дд, 1H), 6,58 (д, 1H), 7,22 (д, 1H), 7,36-7,58 (м, 3H), 8,04 (д, 1H).

ХІАТ МС m/z 464 [МН]⁺

Приклади 51-54:

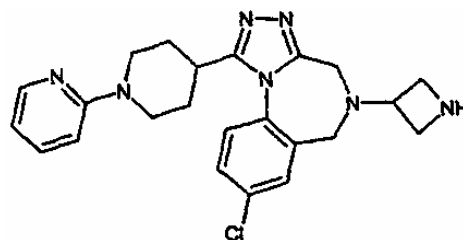
Наступні сполуки загальної структури:



були одержані кількісно з відповідних захищених амінів після процедури, описаної в прикладі 50.

| Приклад № | R ¹ | Вихід (%) / Форма | Дані |
|-----------|----------------|------------------------|--|
| 51 | | 56 піна білого кольору | ¹ H ЯМР (400МГц, CDCl ₃): δ 1,05-2,23 (м, 10H), 2,40-2,70 (м, 3H), 2,96 (м, 2H), 3,12 (м, 2H), 3,27-3,90 (м, 5H), 4,34 (м, 2H), 6,58 (дд, 1H), 6,66 (д, 1H), 7,33 (д, 1H), 7,45 (м, 3H), 8,18 (м, 1H). ХІАТ МС m/z 478 [МН] ⁺ |
| 52 | | 63 піна білого кольору | ¹ H ЯМР (400МГц, CDCl ₃): δ 1,05-2,05 (м, 10H), 2,40-2,70 (м, 3H), 2,97 (м, 2H), 3,10 (м, 2H), 3,10-4,40 (м, 7H), 6,60 (дд, 1H), 6,66 (д, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,50 (м, 3H), 8,18 (д, 1H). ХІАТ МС m/z 478 [МН] ⁺ |
| 53 | | 24 піна білого кольору | ¹ H ЯМР (400МГц, CDCl ₃): δ 1,42-2,40 (м, 12H), 2,60 (м, 1H), 2,80-3,10 (м, 4H), 3,18-3,65 (м, 5H), 4,22 (м, 2H), 6,50 (дд, 1H), 6,59 (д, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,21 (д, 1H), 7,39 (м, 2H), 8,06 (м, 1H). ХІАТ МС m/z 478 [МН] ⁺ |
| 54 | | 37 піна білого кольору | ¹ H ЯМР (400МГц, CDCl ₃): δ 1,82-2,22 (м, 4H), 2,40-3,00 (м, 9H), 3,10 (м, 1H), 3,38-3,90 (м, 6H), 4,36 (м, 2H), 6,60 (дд, 1H), 6,66 (д, 1H), 7,33 (д, 1H), 7,42-7,58 (м, 3H), 8,18 (д, 1H). ХІАТ МС m/z 502 [МН] ⁺ |

Приклад 55: 5-Азетидин-3-іл-8-хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-5,6-дигідро-4H-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен



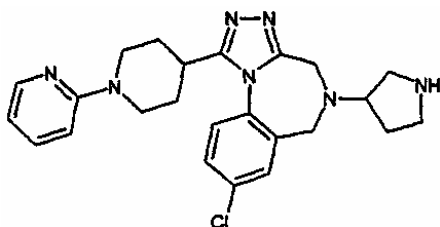
Хлорводневу кислоту в діоксані (5,6мл, 4М) додавали до розчину захищеного аміну з препаративного прикладу 73 (1,2г, 2,24ммол) у дихлорметані (10мл) і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш розподіляли між 2N розчином гідроксиду натрію і дихлорметаном і шари відділяли. Водну фазу екстрагували дихлорметаном (x2) і об'єднані органічні розчини промивали насиченим сольовим розчином сушили над сульфатом магнію і випаровували при зниженому тиску. Залишок твердої речовини жовтого кольору очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан:метанол:0,88 аміак (від 95:5:0,5 до

93:7:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (300мг).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1,60-2,20 (м, 4Н), 2,82-3,77 (м, 10Н), 4,35 (м, 4Н), 6,60 (д, 1Н), 6,66 (д, 1Н), 7,36 (д, 1Н), 7,42-7,59 (м, 3Н), 8,18 (м, 1Н).

ХІАТ МС m/z 458 $[\text{MNa}]^+$

Приклад 56: 8-Хлор-5-піролідин-3-іл-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-5,6-дигідро-4Н-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен

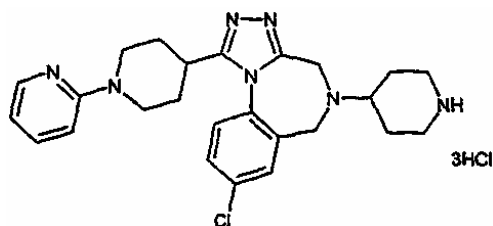


Хлорводневу кислоту в діоксані (1,5мл, 4М) додавали до суспензії захищеного аміну з препаративного прикладу 74 (767мг, 1,39ммол) у діоксані (30мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. TLC аналіз показав залишок вихідного матеріалу, тому додавали додаткову хлорводневу кислоту в діоксані (1,5мл, 4М) і реакційну суміш перемішували протягом подальших 5 годин. Суміш випаровували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан:метанол:0,88 аміак (90:10:1). Залишок азеотропували етером, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді піни коричневого кольору, 404,6мг.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1,57-2,39 (м, 9Н), 2,78-3,57 (м, 9Н), 4,33 (м, 2Н), 6,59 (дд, 1Н), 6,66 (д, 1Н), 7,32 (д, 1Н), 7,44 (м, 1Н), 7,52 (м, 2Н), 8,18 (д, 1Н).

ХІАТ МС m/z 472 $[\text{MNa}]^+$

Приклад 57: 8-Хлор-5-піперидин-4-іл-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-5,6-дигідро-4Н-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулену тригідрохлорид

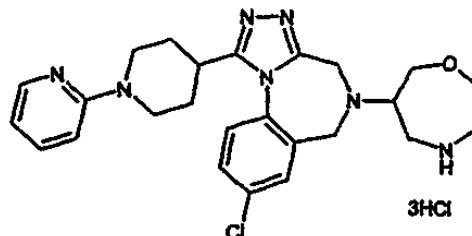


Хлорводневу кислоту в діоксані (8,44мл, 4М) додавали до розчину захищеного аміну з препаративного прикладу 75 (1,9г, 3,37ммол) у дихлорметані (50мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини біло-рожевого кольору.

^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 1,70-2,35 (м, 6Н), 2,55-2,65 (м, 2Н), 3,03-3,40 (м, 7Н), 3,60-3,96 (м, 2Н), 4,20-5,08 (м, 4Н), 7,01 (дд, 1Н), 7,43 (д, 1Н), 7,90 (с, 2Н), 7,98 (дд, 1Н), 8,04 (м, 2Н).

ХІАТ МС m/z 464 $[\text{MH}]^+$

Приклад 58: 8-Хлор-5-[1,4]оксазепан-6-іл-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-5,6-дигідро-4Н-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулену тригідрохлорид

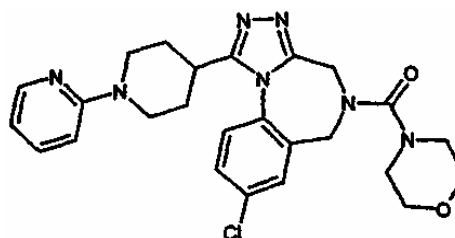


Хлорводневу кислоту в діоксані (1мл, 4М) додавали до розчину захищеного аміну з препаративного прикладу 76 (180мг, 0,31ммол) у діоксані (5мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш випаровували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан:метанол:0,88 аміак (95:5:0,5) як елюент. Продукт розчиняли в дихлорметані і розчин обробляли етерним хлороводнем (1М). Розчин випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку.

^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 2,00-2,60 (м, 4Н), 3,36-3,62 (м, 7Н), 3,70-4,00 (м, 7Н), 4,12-4,40 (м, 4Н), 7,01 (дд, 1Н), 7,43 (д, 1Н), 7,78 (дд, 1Н), 7,81 (м, 1Н), 7,90 (с, 1Н), 7,98 (д, 1Н), 8,05 (м, 1Н).

ХІАТ МС m/z 480 $[\text{MH}]^+$

Приклад 59: [8-Хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']піридиніл-4-іл)-4Н,6Н-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен-5-іл]морфолін-4-іл-метанон



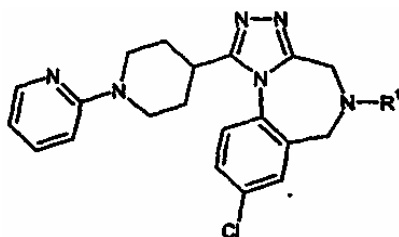
Суміш аміну з прикладу 4 (150мг, 0,42ммол), морфолінкарбонілхлориду (0,15мл, 1,26ммол) і триетиламіну (0,18мл, 1,26ммол) у дихлорметані (10мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан:метанол:0,88 аміак (95:5:0,5), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (130мг).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1,56-1,85 (м, 4Н), 2,85-3,38 (м, 7Н), 3,60-3,98 (м, 6Н), 4,22-4,54 (м, 3Н), 4,78-4,97 (м, 1Н), 6,61 (дд, 1Н), 6,68 (д, 1Н), 7,38 (д, 1Н), 7,50 (м, 1Н), 7,58 (м, 2Н), 8,18 (м, 1Н).

ХІАТ МС m/z 516 $[\text{MNa}]^+$

Приклади 60-63:

Наступні сполуки загальної структури:

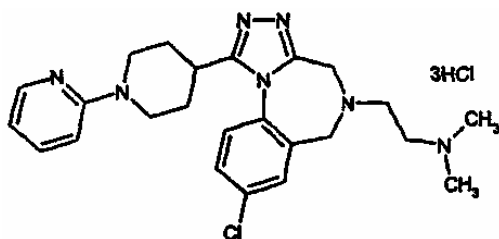


були одержані з аміну з прикладу 4 і відповідних кислотних хлоридів після процедури, описаної в прикладі 59.

| Приклад № | R ¹ | Вихід (%) / Форма | Дані |
|-----------|----------------|--------------------------------------|--|
| 60 | | 83 Тверда речовина | ¹ H ЯМР (400МГц, CDCl ₃): δ 1,56-2,38 (м, 4H), 2,80-3,18 (м, 3H), 3,58-3,98 (м, 5H), 4,18-4,46 (м, 2H), 4,79-5,40 (м, 2H), 6,60 (дд, 1H), 6,64 (д, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,50-7,61 (м, 2H), 8,17 (м, 1H). ХІАТ m/z 461 [MNa] ⁺ |
| 61* | | 92 Тверда речовина білого кольору | ¹ H ЯМР (400МГц, CDCl ₃): δ 1,60-1,95 (м, 2H), 2,05-2,19 (м, 2H), 2,83-3,03 (м, 8H), 3,17 (м, 1H), 3,70-4,05 (м, 2H), 4,19-4,55 (м, 3H), 4,70-5,94 (м, 1H), 6,62 (м, 1H), 6,69 (д, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,58 (м, 2H), 8,18 (д, 1H). ХІАТ m/z 452 [MH] ⁺ |
| 62 | | 93 під білого кольору | ¹ H ЯМР (400МГц, CDCl ₃): δ 1,58-2,39 (м, 7H), 2,84-3,02 (м, 2H), 3,16 (м, 1H), 3,40 (м, 4H), 3,65-4,00 (м, 2H), 4,20-4,62 (м, 4H), 4,80-5,02 (м, 1H), 6,60 (дд, 1H), 6,66 (д, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,42-7,60 (м, 3H), 8,18 (м, 1H). ХІАТ m/z 478 [MH] ⁺ |
| 63 | | 69 Тверда речовина білого кольору | ¹ H ЯМР (400МГц, CDCl ₃): δ 1,59-1,95 (м, 3H), 2,18-2,60 (м, 7H), 2,82-3,02 (м, 2H), 3,15 (м, 1H), 3,39 (м, 4H), 3,72-4,02 (м, 2H), 4,20-4,52 (м, 3H), 4,78-4,96 (м, 1H), 6,60 (дд, 1H), 6,68 (д, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,45 (дд, 1H), 7,58 (д, 2H), 8,18 (д, 1H). ХІАТ m/z 507 [MH] ⁺ |

*в-виділена без використання колонкової хроматографії

Приклад 64: {2-[8-Хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-4Н,6Н-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен-5-іл]етил}диметиламіну тригідрохлорид



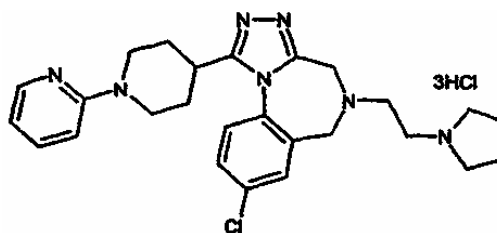
Бор (1М розчин у тетрагідрофурані, 4,3мл, 4,3ммол) додавали до суспензії аміду з прикладу 61 (398мг, 0,43ммол) у тетрагідрофурані (10мл) і суміш нагрівали при кипінні протягом 2 годин. Додавали хлорводневу кислоту (6М), поки не припинялось виділення газу і реакційну суміш потім нагрівали при кипінні протягом подальших 3 годин. Охолоджену суміш підлговували, використовуючи 2 N розчин гідроксиду натрію і потім екстрагували дихлорметаном (3x20мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином (20мл), сушили над сульфатом магнію і випаровували при зниженому тиску. Безбарвну смолу очищали за допомогою колонкової хроматографії на

силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан:метанол:0,88 аміак (93:7:1) як елюент, одержуючи безбарвну смолу. Цю смолу обробляли етерним хлороводнем, одержуючи вказану в заголовку сполуку (194мг).

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): δ 2,00-2,19 (м, 4H), 3,00 (м, 6H), 3,18 (м, 2H), 3,42-4,46 (м, 11H), 7,00 (дд, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,97 (м, 1H), 8,03 (м, 1H).

ХІАТ m/z 452 [MH]⁺

Приклад 65: 8-Хлор-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-5,6-дигідро-4Н-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулену тригідрохлорид

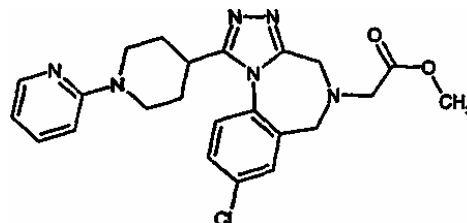


Вказану в заголовку сполуку одержували з 15% виходом з аміду з прикладу 62, після процедури подібної до описаної в прикладі 64.

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): δ 2,03-2,23 (м, 8H), 3,00-3,83 (м, 13H), 4,00-4,80 (м, 4H), 7,00 (м, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,80-8,08 (м, 5H).

ХІАТ m/z 478 [MH]⁺

Приклад 66: метиловий естер [8-Хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-4Н,6Н-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен-5-іл]оцтової кислоти

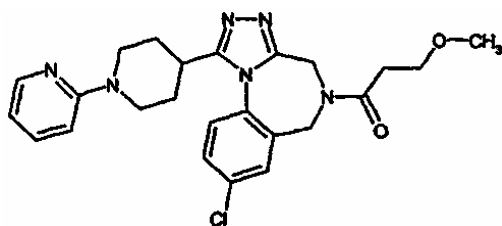


Суміш аміну з прикладу 4 (500мг, 1,31ммол), метилбромацетату (260мг, 1,70ммол) і карбонату калію (220мг, 1,59ммол) у N,N-диметилформаміді (15мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 72 годин. Суміш випаровували при зниженому тиску і залишок очищали безпосередньо за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан:метанол (93:7) як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,42-2,40 (м, 4H), 3,00-3,22 (м, 3H), 3,39-3,98 (м, 9H), 4,38 (м, 2H), 6,63 (м, 1H), 6,74 (м, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,57 (м, 3H), 8,18 (д, 1H).

ХІАТ m/z 453 [MH]⁺

Приклад 67: 1-[8-Хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-4Н,6Н-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен-5-іл]-3-метоксипропан-1-он

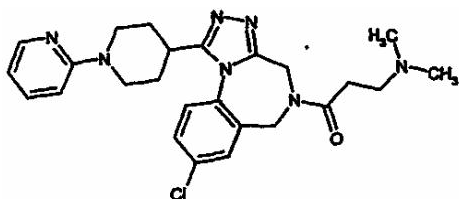


Гідрохлорид 1-(3-Диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (116мг, 0,6ммол), потім гідрат 1-гідроксибензотриазолу (81мг, 0,6ммол) і триетиламін (84мл, 0,6ммол) додавали до розчину 3-метоксипропіонової кислоти (63мг, 0,6ммол) у дихлорметані (10мл) і розчин перемішували протягом 10 хвилин. Додавали амін з прикладу 4 (150мг, 0,4ммол) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, сушили над сульфатом магнію і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан:метанол:0,88 аміак (95:5:0,5), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору, 166мг.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1,57-2,38 (м, 4Н), 2,63-3,03 (м, 4Н), 3,14 (м, 1Н), 3,26 (с, 3Н), 3,78-3,98 (м, 3Н), 4,23-4,43 (м, 3Н), 4,75-4,92 (м, 1Н), 5,44-5,62 (м, 1Н), 6,61 (дд, 1Н), 6,68 (д, 1Н), 7,40 (дд, 1Н), 7,46 (м, 1Н), 7,58 (м, 2Н), 8,18 (д, 1Н).

ХІАТ МС m/z 489 $[\text{MNa}]^+$

Приклад 68: 1-[8-Хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-4Н,6Н-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен-5-іл]-3-диметиламінопропан-1-он



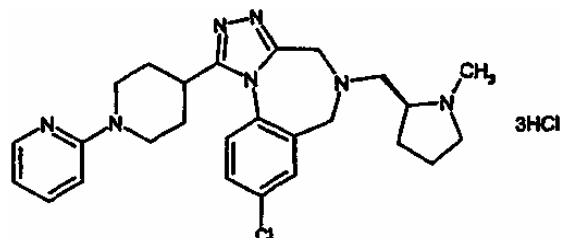
Гексафторфосфат О-(1Н-Бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (200мг, 0,52ммол) додавали до розчину гідрохлориду 3-диметиламінопропіонової кислоти (80мг, 0,52ммол) у дихлорметані (5мл) і розчин перемішували протягом 15 хвилин. Додавали амін з прикладу 4 (100мг, 0,26ммол) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш розподіляли між дихлорметаном і водним розчином бікарбонату натрію і шари відділяли. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію і випаровували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан:метанол:0,88 аміак (90:10:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (110мг).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1,60-2,00 (м, 2Н), 2,20 (м, 3Н), 2,38, 2,42 (2 x с, 6Н), 2,62 (м, 1Н), 2,75-3,00 (м, 4Н), 3,14 (м, 1Н), 3,97-4,80 (м, 4Н),

5,05-5,66 (м, 2Н), 6,60 (дд, 1Н), 6,66 (д, 1Н), 7,40 (м, 1Н), 7,46 (м, 1Н), 7,59 (м, 2Н), 8,18 (д, 1Н).

ХІАТ МС m/z 480 $[\text{MH}]^+$

Приклад 69: 8-Хлор-5-(1-метилпіролідин-(2S)-2-ілметил)-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-5,6-дигідро-4Н-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулену тригідрохлорид



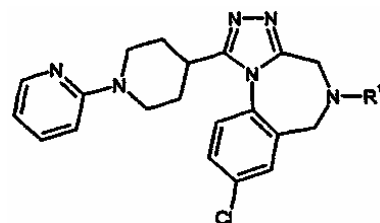
Формальдегід (0,1мл, 33ваг.% розчин у воді) і триацетоксидборогідрид натрію (64мг, 0,30ммол) додавали до суспензії аміну з прикладу 50 (70мг, 0,15ммол) у дихлорметані (5мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш розподіляли між дихлорметаном і 2N розчином гідроксиду натрію і фази відділяли. Органічний розчин випаровували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан:метанол:0,88 аміак (93:7:1) як елюент. Продукт обробляли етерним хлороводнем і розчин випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (35мг).

^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 1,78-2,98 (м, 9Н), 2,96-3,38 (м, 8Н), 3,40-4,38 (м, 8Н), 7,01 (дд, 1Н), 7,43 (д, 1Н), 7,80 (м, 1Н), 7,89 (м, 2Н), 7,98 (д, 1Н), 8,06 (дд, 1Н).

ХІАТ МС m/z 502 $[\text{MH}]^+$

Приклади 70-72:

Наступні сполуки загальної структури:



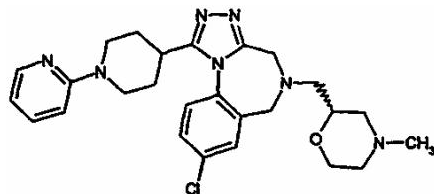
5

були одержані з відповідних амінів і формальдегіду після процедури подібної до процедури описаної в прикладі 69,

| Приклад № | Вихід (%) / Форма | Дані |
|-----------------|------------------------|--|
| 70 ^a | 67 піна білого кольору | ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1,26 (м, 2Н), 1,57 (м, 2Н), 1,70-2,47 (м, 10Н), 2,80 (м, 2Н), 3,96 (м, 2Н), 3,12 (м, 1Н), 3,27-3,80 (м, 6Н), 4,36 (м, 2Н), 6,58 (дд, 1Н), 6,62 (д, 1Н), 7,31 (д, 1Н), 7,44 (м, 3Н), 8,18 (м, 1Н). ХІАТ МС m/z 492 $[\text{MH}]^+$ |
| 71 ^a | 70 піна білого кольору | ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1,26 (м, 2Н), 1,58 (м, 2Н), 1,70-2,45 (м, 10Н), 2,79-3,00 (м, 4Н), 3,12 (м, 1Н), 3,24-3,81 (м, 6Н), 4,36 (м, 2Н), 6,59 (дд, 1Н), 6,62 (д, 1Н), 7,31 (д, 1Н), 7,41-7,56 (м, 3Н), 8,18 (м, 1Н). ХІАТ МС m/z 492 $[\text{MH}]^+$ |
| 72 | 57 піна білого кольору | ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 1,83-2,62 (м, 8Н), 2,81-3,02 (м, 6Н), 3,22-3,97 (м, 7Н), 4,02-4,98 (м, 6Н), 7,00 (дд, 1Н), 7,45 (д, 1Н), 7,90 (с, 2Н), 7,98 (д, 1Н), 8,02 (м, 2Н). ХІАТ МС m/z 492 $[\text{MH}]^+$ |

a - виділена у вигляді вільної основи

Приклад 73 і 74: (+) і (-) 8-Хлор-5-(4-метилморфолін-2-ілметил)-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2]біпіридиніл-4-іл)-5,6-дигідро-4Н-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен:



Формальдегід (0,1мл, 37ваг.% розчин у воді) і триацетоксиборогідрид натрію (55мг, 0,26ммол) додавали до суспензії аміну з прикладу 54 (60мг, 0,12ммол) у дихлорметані (5мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш розподіляли між дихлорметаном і 2N розчином гідроксиду натрію і фази відділяли. Органічний розчин випаровували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан:метанол:0,88 аміак (93:7:1) як елюент. Продукт потім очищали за допомогою ВЕРХ, використовуючи Chiralcel OD 250×20мм колонку і метанол як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку прикладу 73;

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,60-2,30 (м, 9Н), 2,55-2,81 (м, 4Н), 2,96 (м, 2Н), 3,13 (м, 1Н), 3,38-3,98 (м, 7Н), 4,37 (м, 2Н), 6,60 (дд, 1Н), 6,66 (д, 1Н), 7,32 (д, 1Н), 7,42-7,59 (м 3Н), 8,18 (м, 1Н).

ХІАТ МС m/z 516 [MNa]⁺

[α]_D=-1,20 (с=0,33, метанол)

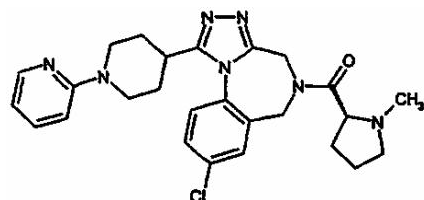
і вказану в заголовку сполуку прикладу 74.

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,60-2,20 (м, 6Н), 2,30 (с, 3Н), 2,50-2,79 (м, 4Н), 2,96 (м, 2Н), 3,13 (м, 1Н), 3,20-3,79 (м, 6Н), 3,92 (м, 1Н), 4,37 (м, 2Н), 6,60 (дд, 1Н), 6,65 (д, 1Н), 7,32 (д, 1Н), 7,42-7,59 (м, 3Н), 8,18 (м, 1Н).

ХІАТ МС m/z 516 [MNa]⁺

[α]_D=+3,43 (с=0,23, метанол)

Приклад 75: [8-Хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2]біпіридиніл-4-іл)-4Н,6Н-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен-5-іл]-(2S)-1-метилпіролідин-2-іл)метанол



Формальдегід (37ваг.% розчин у воді, 0,1мл), триетиламін (0,5мл), оцтову кислоту (0,5мл) і триацетоксиборогідрид натрію (135мг, 0,63ммол) додавали до суспензії аміну з прикладу 43 (175мг, 0,32ммол) у дихлорметані (10мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш розподіляли між дихлорметаном (50мл) і 2N розчином гідроксиду натрію (50мл) і фази відділяли. Органічний розчин випаровували при зниженому тиску і залишок очищали за допо-

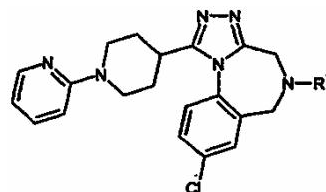
могою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан:метанол:0,88 аміак (95:5:0,5) як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (103мг).

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,60-2,04 (м, 6Н), 2,20-2,52 (м, 5Н), 2,84-3,23 (м, 6Н), 3,60-4,46 (м, 4Н), 5,50-5,85 (м, 2Н), 6,60 (дд, 1Н), 6,66 (д, 1Н), 7,38-7,48 (м, 2Н), 7,58-7,63 (м, 2Н), 8,18 (м, 1Н).

ХІАТ МС m/z 492 [MH]⁺

Приклади 76-81:

Наступні сполуки загальної структури:

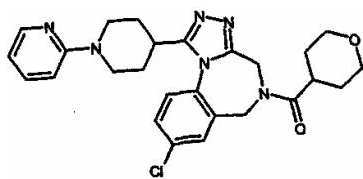


були одержані з відповідних амінів і формальдегіду після процедури подібної до описаної в прикладі 75.

| Приклад № | R' | Вихід (%) Форма піни білого кольору | Дані |
|-----------------|----|---|---|
| 76 | | 57 | ¹ Н ЯМР (400МГц, CDCl ₃): δ 1,56-2,40 (м, 11Н), 2,83-3,28 (м, 6Н), 3,61-3,91 (м, 2Н), 4,23-4,42 (м, 2Н), 5,46-5,86 (м, 2Н), 6,60 (дд, 1Н), 6,66 (д, 1Н), 7,37-7,50 (м, 2Н), 7,57-7,63 (м, 2Н), 8,18 (д, 1Н). ХІАТ МС m/z 492 [MH] ⁺ В результаті мікроналізу знайдено С, 61,34; Н, 6,23; N, 18,93. C ₂₈ H ₂₆ ClN ₆ O = 0,25 CH ₂ Cl ₂ розраховано С, 61,43; Н, 5,99; N, 19,10%. |
| 77 ^a | | 29 | ¹ Н ЯМР (400МГц, CDCl ₃): δ 1,58-1,97 (м, 2Н), 2,03-2,38 (м, 4Н), 2,38-2,60 (м, 4Н), 2,70-3,19 (м, 4Н), 3,20-3,45 (м, 1Н), 3,63-4,98 (м, 6Н), 5,00-5,62 (м, 2Н), 6,60 (дд, 1Н), 6,66 (д, 1Н), 7,38-7,56 (м, 2Н), 7,59 (м, 2Н), 8,18 (м, 1Н). ХІАТ МС m/z 492 [MH] ⁺ |
| 78 ^b | | | ¹ Н ЯМР (400МГц, CDCl ₃): δ 1,64-2,02 (м, 6Н), 2,25 (м, 2Н), 2,58 (м, 1Н), 2,85 (м, 4Н), 3,18-3,60 (м, 3Н), 3,80 (м, 1Н), 3,98-4,70 (м, 4Н), 4,82-5,78 (м, 2Н), 7,01 (м, 1Н), 7,43 (д, 1Н), 7,80-7,95 (м, 3Н), 7,98 (д, 1Н), 8,04 (м, 1Н), 8,20 (шс, 1Н). ХІАТ МС m/z 506 [MH] ⁺ |
| 79 | | 59 | ¹ Н ЯМР (400МГц, CDCl ₃): δ 1,42-2,38 (м, 11Н), 2,61 (м, 1Н), 2,77-3,18 (м, 5Н), 3,14-4,82 (м, 6Н), 5,18-5,60 (м, 2Н), 6,60 (дд, 1Н), 6,60 (д, 1Н), 7,38-7,52 (м, 2Н), 7,58 (м, 2Н), 8,18 (д, 1Н). ХІАТ МС m/z 506 [MH] ⁺ |
| 80 | | 54 | ¹ Н ЯМР (400МГц, CDCl ₃): δ 1,58-2,42 (м, 7Н), 2,61-2,76 (м, 1Н), 2,81-3,19 (м, 5Н), 3,44-4,52 (м, 8Н), 4,99-5,60 (м, 2Н), 6,60 (дд, 1Н), 6,60 (д, 1Н), 7,39 (дд, 1Н), 7,45 (дд, 1Н), 7,58 (м, 2Н), 8,18 (м, 1Н). ХІАТ МС m/z 508 [MH] ⁺ |
| 81 ^a | | 62 | ¹ Н ЯМР (400МГц, CDCl ₃): δ 1,62-2,42 (м, 8Н), 2,79-3,20 (м, 4Н), 3,35 (м, 1Н), 3,59-3,97 (м, 6Н), 4,20-4,42 (м, 2Н), 5,00-5,70 (м, 2Н), 6,59 (дд, 1Н), 6,63 (д, 1Н), 7,36-7,45 (м, 2Н), 7,58 (м, 2Н), 8,16 (м, 1Н). ХІАТ МС m/z 508 [MH] ⁺ |

a – реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин
b – продукт обробляли етерним хлороводнем, одержуючи тригідрохлоридну сіль

Приклад 82: 8-Хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2]біпіридиніл-4-іл)-4Н,6Н-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен-5-іл]-(тетрагідропіран-4-іл)метанол



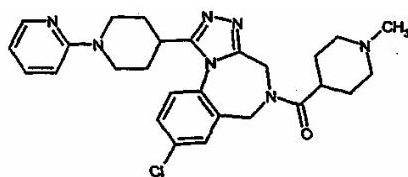
Гексафторфосфат O-(1H-Бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (243мг, 0,64ммол) додавали до розчину тетрагідро-4-піранкарбонової кислоти [J. Med. Chem. 37 (26), 4549, 1994] (82мг, 0,64ммол) у дихлорметані (10мл) і розчин перемішували протягом 30 хвилин. Додавали амін з прикладу 4 (120мг, 0,32ммол) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. TLC аналіз показав залишок вихідного матеріалу, тому додавали додаткові гексафторфосфат

O-(1H-бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (122мг, 0,32ммол) і тетрагідро-4-піранкарбонову кислоту (41мг, 0,32ммол) і реакційну суміш перемішували протягом подальших 24 годин. Суміш розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію і шари відділяли. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію і випаровували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан:метанол:0,88 аміак (95:5:0,5) як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (105мг).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,58-2,42 (м, 10H), 2,81 (м, 1H), 2,98-3,22 (м, 4H), 3,50 (м, 2H), 3,97-4,17 (м, 2H), 4,22-4,50 (м, 2H), 5,08-5,46 (м, 1H), 6,60-6,78 (м, 2H), 7,40 (д, 1H), 7,50-7,65 (м, 3H), 8,20 (д, 1H).

ХІАТ MS m/z 493 [MH]⁺

Приклад 83: [8-Хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-4H,6H-2,3,5,10b-тетраазабензо[e]азулен-5-іл]-(1-метилпіперидин-4-іл)метанон

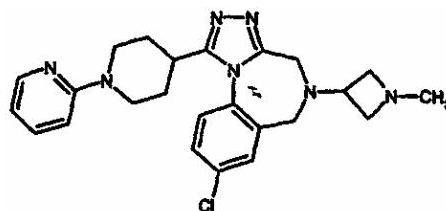


Гексафторфосфат O-(1H-Бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (395мг, 1,04ммол) додавали до розчину гідрохлориду 1-метилпіперидин-4-карбонової кислоти (210мг, 1,04ммол) у дихлорметані (10мл) і розчин перемішували протягом 30 хвилин. Додавали амін з прикладу 4 (200мг, 0,52ммол) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18

годин. Суміш промивали водним розчином карбонату натрію і органічний розчин сушили над сульфатом магнію. Розчин випаровували при зниженому тиску і неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи етилацетат:метанол:0,88 аміак (90:10:1) як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (195мг).

ХІАТ MS m/z 506 [MH]⁺

Приклад 84: 8-Хлор-5-(1-метилазетидин-3-іл)-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-5,6-дигідро-4H-2,3,5,10b-тетраазабензо[e]азулен



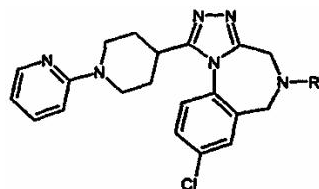
Формальдегід (37% розчин у воді, 0,1мл), триетиламін (0,5мл), оцтову кислоту (0,5мл) і триацетоксиборогідрид натрію (75мг, 0,36ммол) додавали до суспензії аміну з прикладу 55 (77мг, 0,18ммол) у дихлорметані (10мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш розподіляли між дихлорметаном і 2N розчином гідроксиду натрію і фази відділяли. Потім водний шар екстрагували дихлорметаном і об'єднані органічні розчини випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан:метанол:0,88 аміак (95:5:0,5) як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (72мг).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,79-2,21 (м, 4H), 2,40 (с, 3H), 2,83-3,78 (м, 12H), 4,34 (м, 2H), 6,60 (дд, 1H), 6,66 (д, 1H), 7,34 (д, 1H), 7,42-7,58 (м, 3H), 8,18 (д, 1H).

ХІАТ MS m/z 450 [MH]⁺

Приклади 85-88:

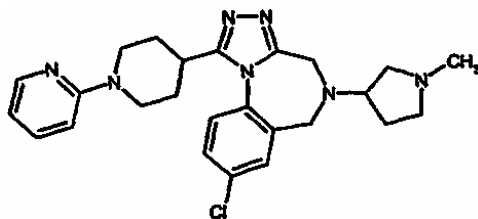
Наступні сполуки загальної структури:



були одержані з відповідних амінів і альдегідів або кетонів після процедури подібної до описаної в прикладі 84.

| Приклад № | R ¹ | Вихід (%)/ Форма | Дані |
|-----------|----------------|-----------------------------|---|
| 85 | | 62 під білого кольору | ¹ H ЯМР (400МГц, CDCl ₃): δ 0,95 (д, 6H), 1,78-2,40 (м, 5H), 2,86-3,60 (м, 12H), 4,36 (м, 2H), 6,60 (д, 1H), 6,65 (д, 1H), 7,34 (д, 1H), 7,44 (м, 2H), 7,53 (д, 1H), 8,18 (д, 1H). ХІАТ МС m/z 478 [МН] ⁺ |
| 86 | | 29 | ¹ H ЯМР (400МГц, CDCl ₃): δ 1,60-2,08 (м, 8H), 2,25 (с, 3H), 2,51 (м, 1H), 2,80-3,01 (м, 4H), 3,17 (м, 1H), 3,40-3,96 (м, 6H), 4,36 (м, 2H), 6,60 (м, 1H), 6,66 (д, 1H), 7,30 (д, 1H), 7,41-7,58 (м, 3H), 8,18 (д, 1H). ХІАТ МС m/z 478 [МН] ⁺ |
| 87 | | 32 | ¹ H ЯМР (400МГц, CDCl ₃): δ 1,10 (т, 3H), 1,54-2,10 (м, 8H), 2,40 (к, 2H), 2,54 (м, 1H), 2,76-3,03 (м, 6H), 3,17 (м, 1H), 3,42-4,96 (м, 4H), 4,36 (м, 2H), 6,60 (м, 1H), 6,66 (д, 1H), 7,30 (д, 1H), 7,41-7,58 (м, 3H), 8,18 (д, 1H). ХІАТ МС m/z 492 [МН] ⁺ |
| 88 | | 30 | ¹ H ЯМР (400МГц, CDCl ₃): δ 1,10 (д, 6H), 1,72-2,38 (м, 8H), 2,58 (м, 1H), 2,78-3,03 (м, 7H), 3,14 (м, 1H), 3,38-4,00 (м, 4H), 4,36 (м, 2H), 6,60 (м, 1H), 6,66 (д, 1H), 7,30 (д, 1H), 7,41-7,58 (м, 3H), 8,18 (д, 1H). ХІАТ МС m/z 528 [МН] ⁺ |

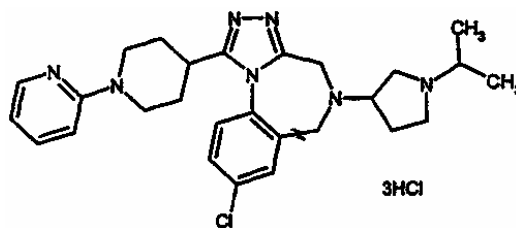
Приклад 89: 8-Хлор-5-(1-метилпіролідін-3-іл)-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2]біпіридиніл-4-іл)-5,6-дигідро-4Н-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен



Формальдегід (18мкл, 37ваг.% розчину у воді, 0,22ммол) і триацетоксиборогідрид натрію (47мг, 0,22ммол) додавали до розчину аміну з прикладу 56 (100мг, 0,22ммол) у дихлорметані (5мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію (10мл), суміш енергійно перемішували протягом 10 хвилин і шари відділяли. Органічний шар випаровували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан:метанол:0,88 аміак (95:5:0,5) як елюент. Продукт азеотропували етером, одержуючи вказану в заголовку сполуку (60мг).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,74-2,30 (м, 8H), 2,34 (с, 3H), 2,45 (с, 1H), 2,57 (д, 1H), 2,66 (д, 1H), 2,80 (т, 1H), 2,93 (с, 2H), 3,12 (т, 1H), 3,23 (т, 1H), 3,48 (с, 2H), 4,33 (с, 2H), 6,60 (т, 1H), 6,64 (д, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,45 (т, 1H), 7,52 (м, 2H), 8,15 (д, 1H).
ХІАТ МС m/z 564 [МН]⁺

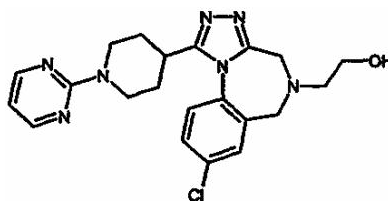
Приклад 90: 8-Хлор-5-(1-ізопропілпіролідін-3-іл)-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2]біпіридиніл-4-іл)-5,6-дигідро-4Н-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулену тригідроклорид



Додавали ацетон (0,1мл) і триацетоксиборогідрид натрію (47мг, 0,22ммол) до розчину аміну з прикладу 56 (100мг, 0,22ммол) у дихлорметані (5мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію (10мл), суміш енергійно перемішували протягом 10 хвилин і шари відділяли. Органічний шар випаровували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан:метанол:0,88 аміак (95:5:0,5) як елюент. Продукт обробляли етерним хлороводнем, одержуючи вказану в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): δ 1,43 (д, 6H), 1,85-2,70 (м, 4H), 3,35-4,85 (м, 17H), 7,02 (т, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,80-7,92 (м, 2H), 7,97 (д, 2H), 8,06 (т, 1H).
ХІАТ m/z 492 [МН]⁺

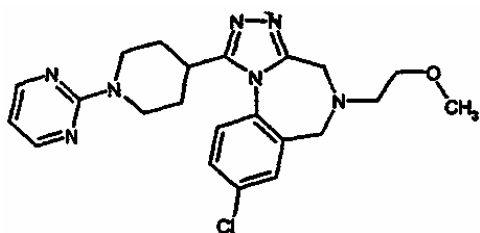
Приклад 91: 2-[8-Хлор-1-(1-піримідин-2-іл)піперидин-4-іл]-4Н,6Н-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен-5-іл]етанол



N,N-Діізопропілетиламін (80мкл, 0,62ммол), потім 2-хлороетанол (52мкл, 0,78ммол) додавали до розчину аміну з прикладу 12 (200мг, 0,52ммол) у N,N-диметилформаміді (6мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи етилацетат:метанол:0,88 аміак (90:10:1) як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини кремового кольору (120мг).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,62-2,22 (м, 3H), 2,62 (м, 1H), 2,84 (м, 2H), 3,00 (м, 2H), 3,18 (м, 1H), 3,38-3,90 (м, 6H), 4,80 (м, 2H), 6,46 (м, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,58 (м, 2H), 8,30 (с, 2H).
ХІАТ МС m/z 426 [МН]⁺

Приклад 92: 8-Хлор-5-(2-метоксиетил)-1-(1-піримідин-2-іл)піперидиніл-4-іл)-5,6-дигідро-4Н-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен

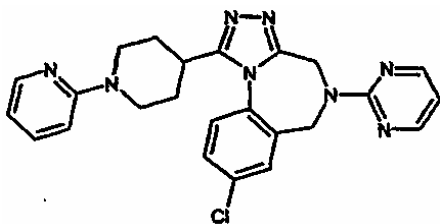


N,N-Діізопропілетиламін (80мкл, 0,62ммол), потім 2-бромметоксигетан (0,2мл, 0,62ммол) додавали до розчину аміну з прикладу 12 (200мг, 0,52ммол) у N,N-диметилформаміді (6мл) і реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 18 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи етилацетат:метанол:0,88 аміак (95:5:0,5), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді смоли (76мг).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,84-2,16 (м, 4H), 2,78-3,20 (м, 5H), 3,20-4,50 (м, 9H), 4,80 (м, 2H), 6,48 (дд, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,58 (м, 2H), 8,30 (д, 2H).

ХІАТ MS m/z 462 [MNa]⁺

Приклад 93: 8-Хлор-5-піримідин-2-іл-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-5,6-дигідро-4H-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен

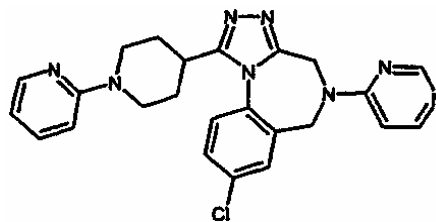


Суміш аміну з прикладу 4 (200мг, 0,53ммол), 2-хлорпіримідину (66мг, 0,58ммол) і карбонат калію (72мг, 0,53ммол) у N,N-диметилформаміді (5мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. TLC аналіз показав залишок вихідного матеріалу, тому додавали додатковий 2-хлорпіримідин (66мг, 0,58ммол) і реакційну суміш перемішували при 80°C протягом подальших 72 годин. Охолоджену суміш випаровували при зниженому тиску, залишок розподіляли між етилацетатом і насиченим сольовим розчином і шари відділяли. Органічний шар промивали водою, розчином хлориду амонію, сушили над сульфатом магнію і потім випаровували при зниженому тиску. Залишок масла жовтого кольору очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан:метанол (95:5) як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді масла жовтого кольору (117мг).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,61-2,40 (м, 4H), 2,82-3,19 (м, 3H), 3,63-4,48 (м, 4H), 5,60-5,84 (м, 2H), 6,60 (м, 2H), 6,66 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 8,16 (м, 1H), 8,38 (д, 2H).

ХІАТ m/z 459 [MH]⁺

Приклад 94: 8-Хлор-5-піримідин-4-іл-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-5,6-дигідро-4H-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен

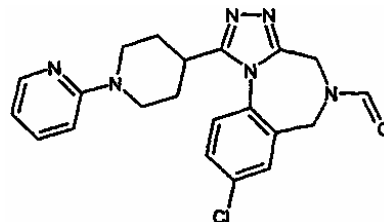


Суміш аміну з прикладу 4 (500мг, 1,3ммол), карбонату калію (480мг, 3,5ммол) і 4-хлорпіримідину (300мг, 2,6ммол) перемішували при 95°C протягом 18 годин. Охолоджену реакційну суміш розводили етилацетатом і розчин промивали насиченим сольовим розчином (5х), потім сушили над сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан:метанол (від 100:0 до 95:5) як елюент і продукт розтирали з діетиловим етером, одержуючи вказану в заголовку сполуку (80мг).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,80-2,24 (м, 4H), 2,97 (м, 2H), 3,18 (м, 1H), 3,90-4,43 (м, 4H), 5,20-5,80 (м, 2H), 6,56 (д, 1H), 6,60 (м, 1H), 6,66 (д, 1H), 7,42 (м, 2H), 7,57 (д, 1H), 7,62 (с, 1H), 8,18 (м, 1H), 8,32 (д, 1H), 8,70 (с, 1H).

ХІАТ m/z 459 [MH]⁺

Приклад 95: 8-Хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-4H,6H-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен-5-карбальдегід

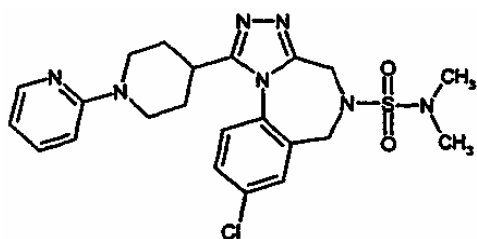


Розчин аміну з прикладу 4 (300мг, 0,79ммол) у мурашиній кислоті (15мл) перемішували при 80°C протягом 3 годин. Охолоджену суміш концентрували при зниженому тиску і залишок розподіляли між розчином бікарбонату натрію і етилацетатом. Шари відділяли і органічну фазу випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,60-2,42 (м, 4H), 2,98-3,24 (м, 3H), 3,78-4,58 (м, 5H), 5,43 (м, 1H), 6,62 (м, 1H), 6,75 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,60 (д, 1H), 8,18 (м, 1H), 8,21 (д, 1H).

ХІАТ m/z 409 [MH]⁺

Приклад 96: 8-Хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-4H,6H-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен-5-сульфонової кислоти диметиламід

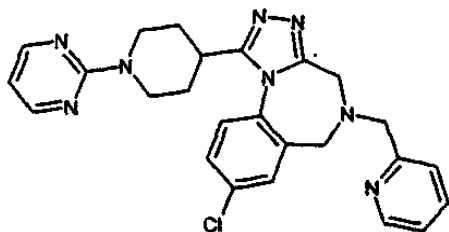


Диметилсульфамойлхлорид (0,12мл, 1,08ммол) додавали до розчину аміну з прикладу 4 (140мг, 0,36ммол) і піридину (90мкл, 1,08ммол) у дихлорметані (8мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. TLC аналіз показав залишок вихідного матеріалу, тому додавали додатковий диметилсульфамойлхлорид (0,08мл, 0,72ммол) і суміш перемішували протягом подальших 24 годин. Суміш промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, сушили над сульфатом магнію і випаровували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан:метанол:0,88 аміак (95:5:0,5) як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді смоли блідо-жовтого кольору (120мг).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1,58-1,94 (м, 2H), 2,10-2,40 (м, 2H), 2,78-3,02 (м, 8H), 3,15 (м, 1H), 3,62-4,00 (м, 2H), 4,21-4,97 (м, 4H), 6,60 (дд, 1H), 6,67 (д, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,47 (дд, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,62 (с, 1H), 8,19 (д, 1H).

ХІАТ МС m/z 488 $[\text{MH}]^+$

Приклад 97: 8-Хлор-5-піридин-2-ілметил-1-(1-піримідин-2-іл-піперидин-4-іл)-5,6-дигідро-4Н-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен



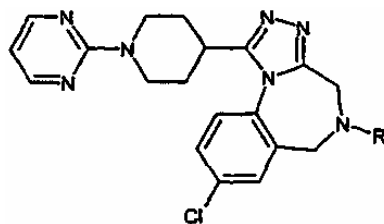
Триацетоксиборогідрид натрію (277мг, 1,31ммол) додавали до суміші аміну з прикладу 12 (250мг, 0,65ммол), 2-піридинкарбоксальдегіду (105мг, 0,98ммол) і оцтової кислоти (3 краплі) у дихлорметані (5мл), охолоджували до 5°C і реакційну суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Додавали 0,88 аміаку до реакційної суміші, фази відділяли і органічний шар сушили над сульфатом магнію і випаровували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан:метанол (95:5) як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку (167мг).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1,78-2,26 (м, 4H), 3,00, 3,18 (2 x м, 4H), 3,35-3,60, 3,80-3,98 (2 x м, 5H), 4,80 (м, 2H), 6,48 (дд, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,37 (д, 1H), 7,53 (м, 3H), 7,75 (м, 1H), 8,30 (с, 2H), 8,60 (д, 1H).

ХІАТ МС m/z 473 $[\text{MH}]^+$

Приклади 98-99:

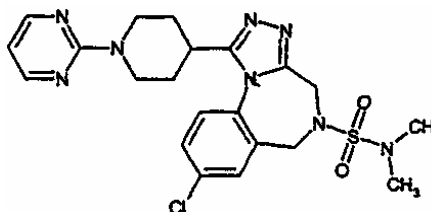
Наступні сполуки загальної структури:



були одержані з відповідних амінів після процедури подібної до описаної в прикладі 97.

| Приклад № | R ¹ | Дані |
|-----------|----------------|---|
| 98 | | ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1,79-2,12 (м, 4H), 3,00 (м, 2H), 3,18 (м, 1H), 3,26-3,64 (м, 3H), 4,06 (м, 3H), 4,65-5,00 (м, 3H), 6,45 (с, 1H), 7,35 (м, 3H), 7,50 (с, 1H), 7,58 (д, 1H), 8,28 (д, 2H). ХІАТ МС m/z 479 $[\text{MH}]^+$ |
| 99 | | ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1,75-2,25 (м, 4H), 2,99 (м, 2H), 3,18 (м, 1H), 3,20-4,06 (м, 6H), 4,79 (м, 2H), 6,33 (с, 1H), 6,45 (м, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,52 (м, 3H), 8,26 (м, 2H). ХІАТ МС m/z 462 $[\text{MH}]^+$ |

Приклад 100: 8-Хлор-1-(1-піримідин-2-іл-піперидин-4-іл)-4Н,6Н-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен-5-сульфонової кислоти диметиламід

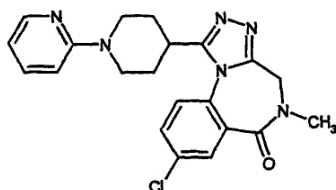


N,N-Діізопропілетиламін (77мкл, 0,44ммол), потім диметилсульфамойлхлорид (50мкл, 0,44ммол) додавали до льодяного розчину аміну з прикладу 12 (150мг, 0,4ммол) у дихлорметані (10мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. TLC аналіз показав залишок вихідного матеріалу, тому додавали додатковий диметилсульфамойлхлорид (91мкл, 0,8ммол) і N,N-діізопропілетиламін (140мкл, 0,8ммол) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом подальших 18 годин. Суміш випаровували при зниженому тиску, залишок розподіляли між дихлорметаном і водним розчином бікарбонату натрію, шари відділяли і органічну фазу випаровували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан:метанол:0,88 аміак (95:5:0,5) як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини кремового кольору (135мг).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1,58-1,89 (м, 2H), 2,16-2,35 (м, 2H), 2,83-3,19 (м, 9H), 3,63-3,99 (м, 2H), 4,59-4,97 (м, 4H), 6,50 (дд, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,63 (с, 1H), 8,30 (д, 2H).

ХІАТ МС m/z 489 $[\text{MH}]^+$

Приклад 101: 8-Хлор-5-метил-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-4,5-дигідро-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен-6-он

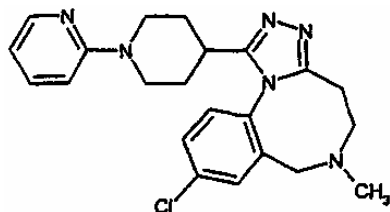


Оцтову кислоту (2 краплі) додавали до розчину аміну з препаративного прикладу 62 (250мг, 0,59ммол) у толуолі (6мл) і реакційну суміш перемішували при кипінні протягом 3 годин. Охолоджену суміш очищали безпосередньо за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш етилацетат:дихлорметан:метанол (від 100:0:0 до 0:95:5) як елюент. Продукт азеотропували дихлорметаном (2x10мл) і етером (4x10мл), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (151мг).

^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): δ 1,45 (м, 2H), 1,92 (м, 2H), 2,74 (м, 1H), 2,85-3,35 (м, 5H), 4,10 (м, 1H), 4,32-4,60 (м, 3H), 6,51 (м, 1H), 6,74 (д, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,61-7,84 (м, 3H), 8,00 (с, 1H).

ХІАТ m/z 409 $[\text{MH}]^+$

Приклад 102: 13-Хлор-9-метил-3-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-2,4,5,9-тетраазатрицикло[9.4.0.0*2,6*]пентадека-1(11),3,5,12,17-пентаєн



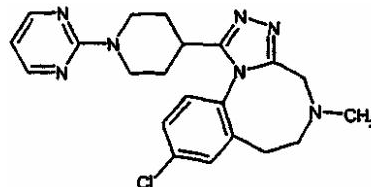
Суміш сполуки з препаративного прикладу 80 (140мг, 0,55ммол) і гідазиду з препаративного прикладу 1 (121мг, 0,55ммол) в етанолі (2мл) нагрівали при кипінні протягом 23 годин, потім залишали охолоджуватися. Суміш концентрували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнтне елюювання сумішшю дихлорметан:метанол:0,88 аміак (від 100:0:0 до 90:10:1). Продукт розчиняли в дихлорметані (6мл) і розчин обробляли полімерно зв'язаним ізоціанатом (0,6г, 1,5ммол/г) і суміш перемішували протягом 1 години. Суміш фільтрували і фільтрат випаровували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (57мг).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1,42 (м, 1H), 1,63 (м, 1H), 2,18 (м, 1H), 2,30 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,78 (м, 2H), 2,83-3,05 (м, 3H), 3,18 (м, 2H), 3,61 (д, 1H), 4,18 (м, 1H), 4,39 (м, 1H), 6,58 (м, 1H), 6,62 (д, 1H), 7,19 (д, 1H), 7,42 (м, 2H), 7,52 (с, 1H), 8,14 (м, 1H).

ХІАТ m/z 409 $[\text{MH}]^+$

Приклад 103: 13-Хлор-8-метил-3-(1-піримідин-2-іл-піперидин-4-іл)-2,4,5,8-

тетраазатрицикло[9.4.0.0*2,6*]пентадека-1(11),3,5,12,14-пентаєн

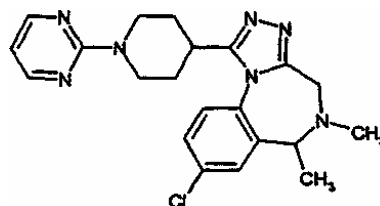


Трифтороцтову кислоту (1,5мл) додавали до розчину сполуки з препаративного прикладу 63 (1,60г, 3,72ммол) у толуолі (100мл) і суміш перемішували при 60°C протягом 24 годин. Охолоджену суміш концентрували при зниженому тиску і залишок розподіляли між дихлорметаном і розчином бікарбонату натрію. Шари відділяли, органічну фазу сушили над сульфатом магнію і випаровували при зниженому тиску. Залишкове масло очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан:метанол (95:5) як елюент. Продукт суспендували в дихлорметані (100мл) і обробляли активним вугіллям. Суміш фільтрували, фільтрат випаровували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан:метанол (96:4) як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді масла (469мг).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1,42 (м, 1H), 1,62 (м, 1H), 2,18 (м, 1H), 2,25 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,60 (м, 1H), 2,80 (м, 2H), 2,93-3,01 (м, 2H), 3,28 (м, 2H), 4,20 (д, 1H), 4,60 (м, 1H), 4,86 (м, 1H), 6,45 (дд, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,40 (д, 2H), 8,27 (д, 2H).

ХІАТ m/z 410 $[\text{MH}]^+$

Приклад 104: 8-Хлор-5,6-диметил-1-(1-піримідин-2-іл-піперидин-4-іл)-5,6-дигідро-4Н-2,3,5,10b-тетраазабензо[е]азулен

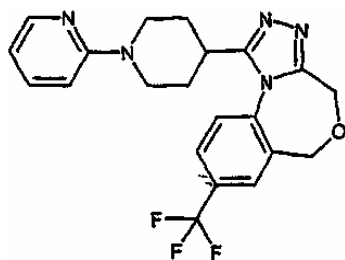


Трифтороцтову кислоту (0,5мл) додавали до розчину сполуки з препаративного прикладу 64 (0,9г, 2,10ммол) у толуолі (10мл) і реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 18 годин. Охолоджену суміш промивали розчином бікарбонату натрію і насиченим сольовим розчином потім випаровували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан:метанол (95:5) як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (530мг).

^1H ЯМР (400МГц, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, при 373К): δ 1,23 (д, 3H), 1,82 (м, 2H), 2,03 (м, 2H), 2,40 (с, 3H), 3,01-3,19 (м, 3H), 3,29 (м, 1H), 3,49 (м, 1H), 3,63 (м, 1H), 4,64 (м, 1H), 4,78 (м, 1H), 6,42 (м, 1H), 7,24 (д, 1H), 7,50 (м, 2H), 8,26 (д, 2H).

ХІАТ m/z 432 $[\text{MNa}]^+$

Приклад 105: 1-(3,4,5,6-Тетрагідро-2Н-[1,2]біпіридиніл-4-іл)-8-трифторметил-4Н,6Н-5-окса-2,3,10b-триазабензо[е]азулен



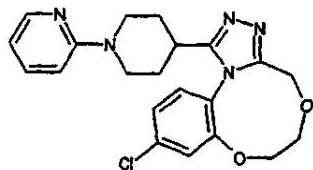
Гідрид натрію (81мг, 60% дисперсія у мінеральному маслі, 2,03ммол) додавали до охолодженого льодом розчину 2-аміно-5-трифторметилфенілметанолу [WO99/05147, стор.60] (350мг, 1,8ммол) у тетрагідрофурані (20мл) і розчин перемішували при 0°C протягом 30 хвилин. Розчин хлориду з препаративного прикладу 5 (560мг, 2,0ммол) у тетрагідрофурані (10мл) додавали краплями і як тільки додавання завершували, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш гасили водою (2мл) і суміш розподіляли між дихлорметаном і розчином бікарбонату натрію. Шари відділяли, органічну фазу сушили над сульфатом магнію і випаровували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан:метанол:0,88 аміак (95:5:0,5) як елюент, одержуючи тверду речовину білого кольору (560мг).

Суміш цієї твердої речовини в ксилолі (20мл) і п-толуолсульфонові кислоти (40мг) перемішували при 140°C протягом 18 годин. Охолоджений розчин випаровували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш етилацетат:метанол:0,88 аміак (від 97:3:0,3 до 90:10:1) як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору (210мг).

¹H ЯМР (400МГц, MeOD): δ 1,98 (м, 4Н), 2,98 (м, 2Н), 3,41 (м, 1Н), 4,37 (м, 2Н), 4,57 (с, 2Н), 4,61 (с, 2Н), 6,64 (м, 1Н), 6,63 (д, 1Н), 7,58 (м, 1Н), 7,98 (д, 1Н), 8,03 (м, 3Н).

ХІАТ MS m/z 416 [МН]⁺

Приклад 106: 10-Хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2]біпіридиніл-4-іл)-6,7-дигідро-4Н-5,8-діокса-2,3,12b-триазабензо[а]циклопента[с]циклононен



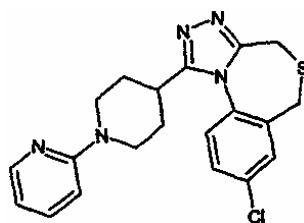
Суміш сполуки з препаративного прикладу 61 (250мг, 0,58ммол) і п-толуолсульфонові кислоти (каталізатор) у ксилолі (75мл) перемішували при 140°C протягом 24 годин. Охолоджену суміш концентрували при зниженому тиску і залишок очи-

щали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан:метанол:0,88 аміак (95:5:0,5) як елюент і знову очищали використовуючи суміш етилацетат:метанол:0,88 аміак (від 95:5:0,5 до 90:10:1) як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді піни кремового кольору (42мг).

¹H ЯМР (400МГц, MeOD): δ 1,30 (м, 2Н), 2,04 (м, 2Н), 2,74-2,98 (м, 3Н), 3,70 (м, 1Н), 3,81 (м, 1Н), 4,19 (м, 3Н), 4,37 (м, 1Н), 4,50 (м, 1Н), 4,78 (м, 1Н), 6,62 (м, 1Н), 6,82 (д, 1Н), 7,36 (м, 1Н), 7,48 (м, 2Н), 7,58 (м, 1Н), 8,02 (м, 1Н).

ХІАТ MS m/z 412 [МН]⁺

Приклад 107: 8-Хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2]біпіридиніл-4-іл)-4Н,6Н-5-тіа-2,3,10b-триазабензо[е]азулен

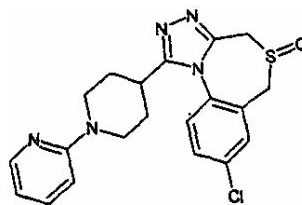


До розчину тіоаміду препаративного прикладу 87 (581мг, 2,53ммол) у бутан-1-олі (20мл) додавали гідразид препаративного прикладу 1 (557мг, 2,53ммол) і суміш нагрівали до 100°C протягом 20 годин. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан:Метанол (95:5) як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді піни кремового кольору (825мг).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,60 (м, 1Н), 1,65 (м, 1Н), 2,20 (м, 1Н), 2,40 (м, 1Н), 2,80 (м, 1Н), 3,00 (м, 2Н), 3,40 (д, 1Н), 3,60 (м, 2Н), 4,00 (д, 1Н), 4,20 (д, 1Н), 4,40 (д, 1Н), 6,60 (дд, 1Н), 6,65 (д, 1Н), 7,25 (д, 1Н), 7,45 (м, 3Н), 8,20 (д, 1Н).

ХІАТ MS m/z 398 [МН]⁺

Приклад 108: 8-Хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2]біпіридиніл-4-іл)-4Н,6Н-5-тіа-2,3,10b-триазабензо[е]азулену 5-оксид

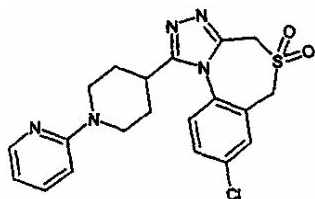


До розчину сульфіді прикладу 107 (150мг, 0,38ммол) у 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-олі (5мл) додавали 30% водний розчин пероксиду водню (0,09мл). Одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години перед розділенням водним сульфідом натрію. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували і випаровували. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорме-

тан:Метанол:0,880 аміак (95:5:0,5) як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді піни кремового кольору (64мг).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1,55 (м, 1H), 1,75 (м, 1H), 2,20 (м, 1H), 2,30 (м, 1H), 2,82 (м, 1H), 3,03 (м, 2H), 3,18 (д, 1H) 3,28 (д, 1H), 3,90 (д, 1H), 4,22 (м, 1H), 4,42 (м, 1H), 5,02 (д, 1H), 6,60 (дд, 1H), 6,65 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,45 (т, 1H), 7,60 (м, 2H), 8,18 (д, 1H).

Приклад 109: 8-Хлор-1-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-4H,6H-5-тіа-2,3,10b-триазабензо[е]азулену 5,5-діоксид



До розчину сульфиду прикладу 107 (150мг, 0,38ммол) у 1,1,1-трифтороцтовій кислоті (5мл) додавали 30% водний розчин пероксиду водню (0,09мл). Одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години перед її розведенням водним розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х50мл). Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували і випаровували, одержуючи вказану в заголовку сполуку у

вигляді твердої речовини кремового кольору (108мг).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1,80 (м, 1H), 2,20 (м, 1H), 2,30 (м, 1H), 2,82 (м, 1H), 3,03 (м, 2H), 3,95 (д, 1H), 4,10 (м, 2H), 4,25 (м, 1H), 4,40 (м, 1H), 4,80 (дд, 1H), 6,65 (м, 2H), 7,405 (м, 2H), 7,70 (м, 2H), 8,20 (д, 1H).

ХІАТ МС m/z 452 $[\text{MH}]^+$

Приклад 110:

Приклади специфічних сполук, протестованих у аналізі 1,0 (Фільтрувальний аналіз зв'язування V_{1A}) як описано вище, проілюстровані в нижченаведеній таблиці

| Приклад № | Кі (нМ) |
|-----------|-------------|
| 5 | 4,66 |
| 6 | 2,37 |
| 8 | 2,47 |
| 11 | 0,68 |
| 13 | 13,86 |
| 15 | 4,71 |
| 24 | 1,00 |
| 27 | 1,25 |
| 38 | 4,63 |
| 59 | 1,32 |
| 73 і 74 | 6,84 і 6,02 |
| 93 | 2,33 |
| 96 | 0,24 |
| 100 | 0,77 |
| 102 | 4,16 |
| 103 | 2,02 |