



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 85215

(13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 417/10 (2006.01)

C07D 403/10 (2006.01)

C07D 401/10 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 249/08 (2006.01)

C07D 233/54 (2006.01)

A61P 19/00

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

(54) АРИЛПІПЕРИДИНИ АБО ПІПЕРАЗИНИ, ЗАМІЩЕНІ 5-ЧЛЕННИМИ ГЕТЕРОЦИКЛАМИ, ЩО ІНГІБУЮТЬ МТР

1

2

(21) а200608684

(22) 07.03.2005

(24) 12.01.2009

(86) РСТ/ЕР2005/051010, 07.03.2005

(31) 04075771.8

(32) 10.03.2004

(33) ЕР

(46) 12.01.2009, Бюл.№ 1, 2009 р.

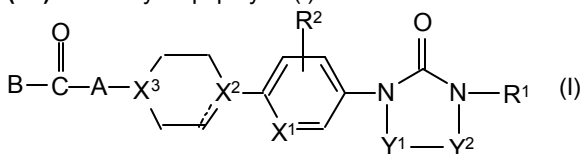
(72) МЕЕРПОЕЛЬ ЛІВЕН, ВЕ/ВЕ, БЕКС ЛЕО
ЯКОБУС ДЖОЗЕФ, ВЕ/ВЕ, ЯРОСКОВА ЛІБУС,
СЗ/ВЕ, РОЕВЕНС ПІТЕР ВАЛТЕР МАРІА, ВЕ/ВЕ,
ВАН ДЕР ВЕКЕН ЛУІС ДЖОЗЕФ ЕЛІЗАБЕТ,
ВЕ/ВЕ, ВІЕЛЛЕВОЙ МАРСЕЛЬ, NL/ВЕ, ЛІНДЕРС
ЙОАННЕС ТЕОДОРУС МАРІА, NL/ВЕ

(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В.

(56) WO 0220501 A

WO 0196327 A

(57) 1. Сполука формули (I)

її N-оксиди, фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі та стереохімічно ізомерні форми, де пунктирна лінія являє собою необов'язковий зв'язок, та вона відсутня, коли X^2 являє собою атом азоту;радикал $-Y^1-Y^2-$ являє собою радикал формули $-N=CH-$, (a-1) $-CH=N-$, (a-2) $-CH_2-CH_2-$, (a-3) $-CH=CH-$, (a-4)де в двовалентних радикалах формули (a-1) або (a-2) атом водню може бути необов'язково заміщений на C_{1-6} алкіл або феніл; або в двовалентних радикалах формули (a-3) або (a-4) один або дваатоми водню можуть бути необов'язково заміщені на C_{1-6} алкіл або феніл; X^1 являє собою атом вуглецю або азоту;щонайменше один з X^2 або X^3 являє собою атом азоту, та інший X^2 або X^3 являє собою СН або атом вуглецю, коли пунктирна лінія являє собою зв'язок, або обидва X^2 та X^3 являють собою атом азоту; R^1 являє собою C_{1-6} алкіл;арил¹; C_{1-6} алкіл, заміщений гідрокси, C_{3-6} циклоалкілом, арилом¹ або нафталінілом; C_{3-6} циклоалкіл; C_{3-6} циклоалкеніл; C_{3-6} алкеніл; C_{3-6} алкеніл, заміщений арилом¹; C_{3-6} алкініл; C_{3-6} алкініл, заміщений арилом¹; C_{1-4} алкілокси C_{1-4} алкандііл, необов'язково заміщений арилом¹;або коли $-Y^1-Y^2-$ являє собою радикал формули (a-1), то тоді R^1 може бути взятий разом з Y^2 з утворенням радикала формули $-CH\equiv N-CH\equiv N-$, в якому кожен атом водню може бути необов'язково заміщений на замісник, незалежно вибраний з C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, полігалоген C_{1-4} алкілу, атома галогену, ціано, трифторметилу або арилу¹;де арил являє собою феніл або феніл, заміщений 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, полігалоген C_{1-4} алкілу, атома галогену, ціано або трифторметилу; R^2 являє собою атом водню, C_{1-4} алкіл або атом галогену;А являє собою C_{1-6} алкандііл; C_{1-6} алкандііл, заміщений однією або двома групами, вибраними з арилу², гетероарилу¹ та C_{3-6} циклоалкілу;

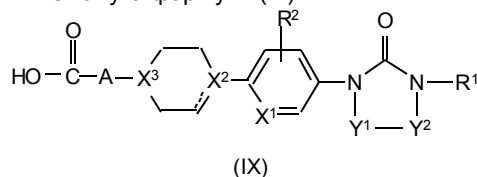
(13) C2

(11) 85215

(19) UA

на вільну основу з використанням лугу; та, якщо бажано, одержують її стереохімічно ізомерні форми.

11. Сполука формули (IX)



її N-оксиди, фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі та стереохімічно ізомерні форми, де R^1 , R^2 , X^1 , X^2 , X^3 , Y^1 , Y^2 та A мають значення, визначені в п. 1.

Даний винахід відноситься до нових арилпіперидинових або піперазинових сполук, заміщених визначеними 5-членними гетероциклами, що мають інгібуючу активність у відношенні секреції апо В/МТР та супутню активність зниження рівня ліпідів. Крім того, винахід відноситься до способів одержання таких сполук, фармацевтичних композицій, що містять зазначені сполуки, а також до застосування зазначених сполук як лікарського засобу для лікування атеросклерозу, панкреатиту, ожиріння, гіпертригліцеридемії, гіперхолестеринемії, гіперліпідемії, діабету або діабету типу II.

Ожиріння є причиною безлічі серйозних проблем для здоров'я, подібних до розвитку діабету та захворювання серця у дорослих. Крім того, зниження маси тіла є нав'язливою ідеєю серед дедалі більшої частини людського населення.

В даний час широко визнається причинно-наслідковий зв'язок між гіперхолестеринемією, особливо пов'язаною з підвищеними концентраціями в плазмі крові ліпопротеїнів низької густини (далі позначаються LDL) та ліпопротеїнів дуже низької густини (далі позначаються VLDL), та передчасним розвитком атеросклерозу та/або серцево-судинного захворювання. Однак у даний час існує обмежена кількість лікарських препаратів для лікування гіперліпідемії.

Засоби, що в основному застосовуються для лікування гіперліпідемії, включають полімери для зв'язування жовчних кислот, такі як холестираміні та холестипол, похідні фібринової кислоти, такі як безафібрат, клофібрат, фенофібрат, ципрофібрат та гемфіброзил, нікотину кислоту та інгібітори синтезу холестерину, такі як інгібітори HMG-Co-ензим-А-редуктази. Проте, залишається потреба в нових засобах для зниження рівня ліпідів з підвищеною ефективністю та/або діючих за допомогою інших механізмів у порівнянні із зазначеними вище засобами.

Ліпопротеїни плазми крові являють собою водорозчинні комплекси високої молекулярної маси, утворені з ліпідів (холестерину, тригліцеридів, фосфоліпідів) та аполіпопротеїнів. За їх густиною (яку вимірюють ультрацентрифугуванням) визначають п'ять основних груп ліпопротеїнів, що розрізняються за пропорційною кількістю ліпідів та типом аполіпопротеїну, що всі походять з печінки та/або кишечника. Вони включають LDL, VLDL, ліпопротеїни проміжної густини (далі позначаються IDL), ліпопротеїни високої густини (далі позначаються HDL)

та хіломікрони. Встановлено десять основних аполіпопротеїнів у плазмі крові людини. VLDL, що секретуються печінкою та містять аполіпопротеїн В (далі позначається Аро-В), перетворюються на LDL, що переносять 60-70% від загальної кількості холестерину в сироватці крові. Крім того, Аро-В є основним протеїновим компонентом LDL. Підвищений рівень LDL-холестерину в сироватці крові в результаті надлишкового синтезу або зниженого метаболізму пов'язаний з виникненням атеросклерозу. Навпроти, ліпопротеїни високої густини (далі позначаються HDL), що містять аполіпопротеїн А1, мають захисну дію та зворотним чином корелюють з ризиком розвитку коронарного захворювання серця. Таким чином, співвідношення HDL/LDL представляє зручний спосіб оцінки атерогенного потенціалу ліпідного профілю плазми крові у індивідуума.

Дві ізоформи аполіпопротеїну (апо) В, апо В-48 та апо В-100, є важливими білками в метаболізмі ліпопротеїнів у людини. Апо В-48, який має розмір, що складає 48% від апо В-100 при аналізі в додецилсульфат натрій-поліакриламідних гелях, синтезується в кишечнику людини. Апо В-48 необхідний для складання хіломікронів та, отже, відіграє важливу роль у всмоктуванні харчових жирів у кишечнику. Апо В-100, що утворюється у людей в печінці, необхідний для синтезу та секреції VLDL. LDL, що містять приблизно 2/3 холестерину плазми крові людини, являють собою продукти метаболізму VLDL. Фактично апо В-100 представляє тільки один білковий компонент LDL. Визнається, що підвищені концентрації апо В-100 та LDL-холестерину в плазмі крові є факторами ризику для розвитку атеросклеротичної коронарної хвороби серця.

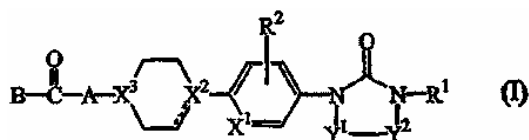
Велика кількість спадкових та придбаних захворювань може призвести до гіперліпідемії. Їх можна підрозділити на первинні та вторинні гіперліпідемічні стани. Найбільш частими причинами вторинних гіперліпідемій є цукровий діабет, зловживання алкоголем, лікарськими препаратами, гіпотиреоз, хронічна ниркова недостатність, нефротичний синдром, холестаза та булімія. Первинні гіперліпідемії також підрозділяються на звичайну гіперхолестеринемію, сімейну комбіновану гіперліпідемію, сімейну гіперхолестеринемію, залишкову гіперліпідемію, синдром хіломікронемії та сімейну гіпертригліцеридемію.

Відомо, що мікросомальний білок переносу тригліцеридів (далі позначається МТР) каталізує транспорт тригліцеридів та холестерилового ефіру переважно до фосфоліпідів, таких як фосфатидилхолін. [D. Sharp et al., Nature (1993) 365: 65] було показано, що порушення, що викликає абеталіпопротеїнемію, пов'язане з геном МТР. Це вказує на те, що МТР необхідний для синтезу апо В-вмісних ліпопротеїнів, таких як VLDL, попередників LDL. Отже, це означає, що інгібітор МТР буде інгібувати синтез VLDL та LDL, тим самим знижуючи рівні VLDL, LDL, холестерину та тригліцеридів у людей.

Інгібітори МТР розкриті в [WO 00/32582, WO 01/96327 та WO 02/20501].

Даний винахід заснований на несподіваному відкритті того, що група нових арилпіперидинів або піперазинів, заміщених визначеними 5-членними гетероциклами, має здатність інгібувати секрецію апо В/МТР. Дані сполуки формули (I) можуть діяти системно та/або як селективні інгібітори МТР, тобто вони здатні вибірково блокувати МТР на рівні стінки кишечника у ссавців.

Даний винахід відноситься до сімейства нових сполук формули (I)



їх N-оксидів, фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей та стереохімічно Ізомерних форм,

в якій
пунктирна лінія являє собою необов'язковий зв'язок, та вона відсутня, коли X являє собою атом азоту;

радикал $-Y^1-Y^2-$ являє собою радикал формули

$-N=CH-$ (a-1),

$-CH=N-$ (a-2),

$-CH_2-CH_2-$ (a-3),

$-CH=CH-$ (a-4),

де в двовалентних радикалах формули (a-1) або (a-2) атом водню може бути необов'язково замінений на C_{1-6} алкіл або феніл; або в двовалентних радикалах формули (a-3) або (a-4) один або два атоми водню можуть бути необов'язково замінені на C_{1-6} алкіл або феніл;

X^1 являє собою атом вуглецю або азоту;

щонайменше, один з X^2 або X^3 являє собою атом азоту, та інший X^2 або X^3 являє собою CH або атом вуглецю, коли пунктирна лінія являє собою зв'язок, або обидва X та X являють собою атом азоту;

R^1 являє собою C_{1-6} алкіл;

арил¹;

C_{1-6} алкіл, заміщений гідрокси, C_{3-6} циклоалкілом, арилом¹ або нафталінілом;

C_{3-6} циклоалкіл;

C_{3-6} циклоалкеніл;

C_{3-6} алкеніл;

C_{3-6} алкеніл, заміщений арилом¹;

C_{3-6} алкініл;

C_{3-6} алкініл, заміщений арилом¹;

C_{1-4} алкілоксі C_{1-4} алкандііл, необов'язково заміщений арилом¹;

або коли $-Y^1-Y^2-$ являє собою радикал формули (a-1), то тоді R^1 може бути взятий разом з Y^2 з утворенням радикалу формули $-CH=CH-CH=CH-$, в якому кожен атом водню може бути необов'язково замінений на замісник, незалежно вибраний з C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, полігалоген C_{1-4} алкілу, атома галогену, ціано, трифторметилу або арилу¹;

де арил¹ являє собою феніл; або феніл, заміщений 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, полігалоген C_{1-4} алкілу, атома галогену, ціано, трифторметилу;

R^2 являє собою атом водню, C_{1-4} алкіл або атом галогену;

А являє собою C_{1-6} алкандііл;

C_{1-6} алкандііл, заміщений однієї або двома групами, вибраними з арилу, гетероарилу¹ та C_{3-8} циклоалкілу;

або якщо X^3 являє собою CH, то зазначений радикал A також може являти собою NH, необов'язково заміщений арилом², гетероарилу¹ або C_{3-8} циклоалкілом;

де арил² являє собою феніл; або феніл, заміщений 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, атома галогену, ціано або трифторметилу;

гетероарил¹ являє собою фураніл, тієніл, піридиніл, піразиніл, піримідиніл або піридазиніл; та зазначений гетероарил необов'язково заміщений одним або двома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, атома галогену, ціано або трифторметилу;

B являє собою NR^3R^4 ; або

OR^9 ;

де кожен R^3 та R^4 незалежно вибраний з

атома водню,

C_{1-8} алкілу,

C_{1-8} алкілу, заміщеного одним, двома або трьома замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний з гідрокси, атома галогену, ціано, C_{1-4} алкілокси, C_{1-4} алкілоксикарбонілу, C_{3-8} циклоалкілу, полігалоген C_{1-4} алкілу, NR^3R^4 , $CONR^7R^8$, арилу³, поліциклічного арилу або гетероарилу²;

C_{3-8} циклоалкілу;

C_{3-8} циклоалкенілу;

C_{3-8} алкенілу;

C_{3-8} алкінілу;

арилу³;

поліциклічного арилу;

гетероарилу²; або

R^3 або R^4 , об'єднані разом з атомом азоту, зв'язаним з R^3 або R^4 , можуть утворювати цикли азетидинілу, піролідинілу, піперидинілу, морфолінілу, азепанілу або азоканілу, де кожний з даних циклів може бути необов'язково заміщений C_{1-4} алкілоксикарбонілом, C_{1-4} алкілоксикарбоніл C_{1-4} алкілом, карбоніламіно, C_{1-4} алкілкарбоніламіно, $CONR^7R^8$ або C_{1-4} алкіл $CONR^7R^8$;

де

R^5 являє собою атом водню, C_{1-4} алкіл, арил³, поліциклічний арил або гетероарил²;

R^6 являє собою атом водню або C_{1-4} алкіл;

R^7 являє собою атом водню, C_{1-4} алкіл або феніл;

R^8 являє собою атом водню, C_{1-4} алкіл або феніл; або

R^9 являє собою C_{1-6} алкіл або C_{1-6} алкіл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний з гідрокси, атома галогену, ціано, C_{1-4} алкілокси, C_{1-4} алкілоксикарбонілу, C_{3-8} циклоалкілу, C_{3-8} циклоалкенілу, трифторметилу, NR^5R^6 , $CONR^7R^8$, арилу³, поліциклічного арилу або гетероарилу²;

де

арил³ являє собою феніл; феніл, заміщений від одного до п'яти замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, атома галогену, гідрокси, трифторметилу, ціано, C_{1-4} алкілоксикарбонілу, C_{1-4} алкілоксикарбоніл C_{1-4} алкілу, метилсульфоніламіно, метилсульфонілу, NR^5R^6 , C_{1-4} алкіл R^5R^6 , $CONR^7R^8$ або C_{1-4} алкіл $CONR^7R^8$;

поліциклічний арил являє собою нафталініл, інданіл, флуореніл або 1,2,3,4-тетрагідронафталініл, та зазначений поліциклічний арил необов'язково заміщений одним або двома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкілокси, фенілу, атома галогену, ціано, C_{1-4} алкілкарбонілу, C_{1-4} алкілоксикарбонілу, C_{1-4} алкілоксикарбоніл C_{1-4} алкілу, NR^5R^6 , C_{1-4} алкіл NR^5R^6 , $CONR^7R^8$, C_{1-4} алкіл $CONR^7R^8$ або C_{1-4} алкілоксикарбоніламіно, та

гетероарил² являє собою піридиніл; піразиніл; піримідиніл; піридазиніл; триазиніл; триазоліл; імідазоліл; піразоліл; тiazоліл; ізотiazоліл; оксазоліл; піроліл; фураніл; тіеніл; хінолініл; ізохінолініл; 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл; бензотiazоліл; бензо[1,3]діоксоліл; 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл; індоліл; 2,3-дигідро-1H-індоліл; 1H-бензоімідазоліл; та зазначений гетероарил² необов'язково заміщений одним або двома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкілокси, фенілу, атома галогену, ціано, C_{1-4} алкілкарбонілу, C_{1-4} алкілоксикарбонілу, C_{1-4} алкілоксикарбоніл C_{1-4} алкілу, NR^5R^6 , C_{1-4} алкіл NR^5R^6 , $CONR^7R^8$ або C_{1-4} алкіл $CONR^7R^8$. Як використовується в наступних визначеннях:

- атом галогену є загальним для фтору, хлору, бром та йоду;

- C_{1-4} алкіл відноситься до насичених вуглеводневих радикалів з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, наприклад, таким як метил, етил, пропіл, бутіл, 1-метилетил, 2-метилпропіл тощо;

- C_{1-6} алкіл включає C_{1-4} алкіл та його більш вищі гомологи, що містять 5 або 6 атомів вуглецю, наприклад, такі як 2-метилбутіл, пентил, гексил тощо;

- C_{1-8} алкіл включає C_{1-6} алкіл та його більш вищі гомологи, що містять від 7 до 8 атомів вуглецю, наприклад, такі як гептил, етилгексил, октил тощо;

- полігалоген C_{1-4} алкіл визначається як полігалогензаміщений C_{1-4} алкіл, зокрема, C_{1-4} алкіл (що має значення, визначені вище), заміщений 2-6 атомами галогену, такий як дифторметил, трифторметил, трифторетил тощо;

- C_{3-8} циклоалкіл є загальним для циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу та циклогексилу;

- C_{3-8} циклоалкіл є загальним для циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, циклогептилу та циклооктилу;

- C_{3-6} циклоалкеніл є загальним для циклопропенілу, циклобутенілу, циклопентенілу та циклогексенілу;

- C_{3-8} циклоалкеніл є загальним для циклопропенілу, циклобутенілу, циклопентенілу, циклогексенілу, циклогептенілу та циклооктенілу;

- C_{1-4} алкандііл визначає двовалентні вуглеводневі радикали з лінійним та розгалуженим ланцюгом, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю, наприклад, такі як метандііл, 1,2-етандііл, 1,3-пропандііл та 1,4-бутандііл;

- C_{1-6} алкандііл визначає двовалентні вуглеводневі радикали з лінійним та розгалуженим ланцюгом, що містять від 1 до 6 атомів вуглецю, наприклад, такі як метандііл, 1,2-етандііл, 1,3-пропандііл, 1,4-бутандііл, 1,5-пентандііл, 1,6-гександііл та їх розгалужені ізомери;

- C_{3-6} алкеніл визначає вуглеводневі радикали з лінійним та розгалуженим ланцюгом, що містять один подвійний зв'язок та містять від 3 до 6 атомів вуглецю, наприклад, такі як 2-пропеніл, 3-бутеніл, 2-бутеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 3-метил-2-бутеніл, 3-гексеніл, 2-гексеніл тощо;

- C_{3-8} алкеніл включає C_{3-6} алкеніл та його більш вищі гомологи, що містять 7 або 8 атомів вуглецю, наприклад, такі як 2-пентеніл, 2-октеніл тощо;

- C_{3-6} алкініл означає вуглеводневі радикали з лінійним та розгалуженим ланцюгом, що містять один потрійний зв'язок та містять від 3 до 6 атомів вуглецю, наприклад, такі як 2-пропініл, 3-бутиніл, 2-бутиніл, 2-пентиніл, 3-пентиніл, 3-метил-2-бутиніл, 3-гексиніл, 2-гексиніл тощо;

- C_{3-8} алкініл включає C_{3-6} алкініл та його більш вищі гомологи, що містять 7 або 8 атомів вуглецю, наприклад, таких як 2-пентиніл, 2-октиніл тощо.

Термін "стереохімічно ізомерні форми", як використовується вище, означає всі можливі ізомерні форми, що можуть мати сполуки формули (I). Якщо не згадано або не зазначено інше, то хімічне позначення сполук означає суміш всіх можливих стереохімічно ізомерних форм, де зазначені суміші містять всі діастереомери та енантіомери основної молекулярної структури. Більш конкретно, стереогенні центри можуть мати R- або S-конфігурацію; замісники в двовалентних циклічних (частково) насичених радикалах можуть мати цис- або транс-конфігурацію. Сполуки, що містять подвійні зв'язки, можуть мати E- або Z-стереохімію в зазначеному подвійному зв'язку. Передбачається, що стереохімічно ізомерні форми сполук формули (I) очевидно включені в межі даного винаходу.

Абсолютну стереохімічну конфігурацію сполук формули (I) та проміжних сполук, що використовують при їх одержанні, можуть легко визначити фахівці в даній галузі техніки з використанням добре відомих методів, наприклад, таких як дифракція рентгенівських променів.

Крім того, деякі сполуки формули (I) та деякі проміжні сполуки, що використовують при їх одержанні, можуть виявляти поліморфізм. Очевидно, зрозуміло, що даний винахід включає будь-які поліморфні форми, що мають властивості, придатні для лікування станів, зазначених вище.

Фармацевтично прийнятні кислотні адитиви солі, згадані вище, включають терапевтично активні нетоксичні адитивні солі з кислотами, що здатні утворити сполуки формули (I). Дані фармацевтично прийнятні кислотні адитивні солі відповідно одержують обробкою основної форми такою підходящою кислотою. Підходящі кислоти включають, наприклад, неорганічні кислоти, такі як галогеноводневі кислоти, наприклад, соляна кислота або бромистоводнева кислота, сірчана, азотна, фосфорна та подібні кислоти; або органічні кислоти, наприклад, такі як оцтова, пропанова, гідроксіоцтова, молочна, піровиноградна, щавлева (тобто етандіонова кислота), малінова, бурштинова (тобто бутандіонова кислота), малеїнова, фумарова, яблучна, винна, лимонна, метансульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова, п-толуолсульфонова, цикламова, саліцилова, п-аміносаліцилова, памова та подібні кислоти.

З іншого боку, зазначені солі можна перетворити обробкою підходящою основою у форму вільної основи.

Деякі сполуки формули (I) можуть також знаходитися в їх таутомерних формах. Передбачається, що такі форми, хоча і явно зазначені у вище представлених формулах, включені в межі даного винаходу. Наприклад, коли ароматичне гетероциклічне кільце заміщене гідроксигрупою, то кетоформа може представляти найбільш розповсюджені таутомери.

В одному варіанті здійснення даних винахід відноситься до таких сполук формули (I), в яких арил³, поліциклічний арил та гетероарил² визначені наступним чином:

арил³ являє собою феніл; феніл, заміщений від одного до п'яти замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкілокси, атома галогену, гідрокси, трифторметилу, ціано, C₁₋₄алкілоксикарбонілу, C₁₋₄алкілоксикарбонілу, C₁₋₄алкілу, метилсульфоніламіно, NR⁵R⁶, C₁₋₄алкілNR⁵R⁶, CONR⁷R⁸ або C₁₋₄алкілCONR⁷R⁸; та

поліциклічний арил являє собою нафталініл, інданіл, флуореніл або 1,2,3,4-тетрагідронафталініл, та зазначений поліциклічний арил необов'язково заміщений одним або двома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкілокси, фенілу, атома галогену, ціано, C₁₋₄алкілкарбонілу, C₁₋₄алкілоксикарбонілу, C₁₋₄алкілоксикарбонілу, C₁₋₄алкілу, NR⁵R⁶, C₁₋₄алкілNR⁵R⁶, CONR⁷R⁸ або C₁₋₄алкілCONR⁷R⁸; та

гетероарил² являє собою піридиніл; піразиніл; піримідиніл; піридазиніл; триазиніл; триазоліл; імідазоліл; піразоліл; тіазоліл; ізотіазоліл; оксазоліл; піроліл; фураніл; тініл; хінолініл; ізохінолініл; бензо[1,3]діоксоліл; 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл; індоліл; 2,3-дигідро-1H-індоліл; 1H-бензоімідазоліл; та зазначений гетероарил² необов'язково заміщений одним або двома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкілокси, фенілу, атома галогену, ціано, C₁₋₄алкілкарбонілу, C₁₋₄алкілоксикарбонілу, C₁₋₄алкілоксикарбонілу, C₁₋₄алкілу, NR⁵R⁶, C₁₋₄алкілNR⁵R⁶, CONR⁷R⁸ або C₁₋₄алкілCONR⁷R⁸.

В іншому варіанті здійснення даних винахід відноситься до таких сполук формули (I), в яких пунктирна лінія являє собою необов'язковий зв'язок,

та вона відсутня, коли X являє собою атом азоту;

радикал -Y¹-Y²- являє собою радикал формули
-N=CH- (a-1),
-CH=N- (a-2),
-CH₂-CH₂- (a-3),
-CH=CH- (a-4),

де в двовалентних радикалах формули (a-1) або (a-2) атом водню може бути необов'язково заміщений C₁₋₆алкілом або фенілом;

X¹ являє собою атом вуглецю або азоту;

X² являє собою CH, та X³ являє собою атом азоту; або X² являє собою атом азоту, та X³ являє собою CH; або обидва X² та X³ являють собою атом азоту;

R¹ являє собою C₁₋₆алкіл;

арил¹;

C₁₋₆алкіл, заміщений гідрокси, C₃₋₆циклоалкілом, арилом¹ або нафталінілом;

C₃₋₆алкеніл;

C₃₋₆алкеніл, заміщений арилом¹;

C₁₋₄алкілоксиC₁₋₄алканділ, необов'язково заміщений арилом¹;

або коли -Y¹-Y²- являє собою радикал формули (a-1), то R¹ може бути взятий разом з Y з утворенням радикалу формули -CH=CH-CH=CH-, в якому кожен атом водню може бути необов'язково замінений на замісник, незалежно вибраний з C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкілокси, трифторметилу або арилу¹;

де арил¹ являє собою феніл; або феніл, заміщений одним або двома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкілокси, атома галогену або трифторметилу;

R² являє собою атом водню, C₁₋₄алкіл або атом галогену;

A являє собою C₁₋₆алкандііл;

C₁₋₆алкандііл, заміщений однією або двома групами, вибраними з арилу² та гетероарилу¹;

де арил² являє собою феніл; або феніл, заміщений одним або двома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з C₁₋₄алкілу та атома галогену;

гетероарил¹ являє собою тініл або піридиніл;

B являє собою NR³R⁴; або OR⁹;

де кожен R³ та R⁴ незалежно вибраний з атома водню,

C₁₋₈алкілу,

C₁₋₈алкілу, заміщеного одним або двома замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний з гідрокси, ціано, C₁₋₄алкілокси, C₁₋₄алкілоксикарбонілу, полігалогенC₁₋₄алкілу, NR⁵R⁶, арилу³, поліциклічного арилу або гетероарилу²;

C₃₋₈циклоалкілу;

C₃₋₈алкенілу;

арилу³;

поліциклічного арилу;

гетероарилу²; або

R³ або R⁴, об'єднані разом з атомом азоту, зв'язаним з R³ або R⁴, можуть утворювати піперидиновий цикл, необов'язково заміщений C₁₋₄алкілоксикарбонілом;

де

R⁵ являє собою атом водню, C₁₋₄алкіл або арил³;

R⁶ являє собою атом водню або C₁₋₄алкіл;

R⁹ являє собою C₁₋₆алкіл;

де

арил³ являє собою феніл; феніл, заміщений від одного до трьох замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкілокси, атома галогену, гідрокси, трифторметилу, C₁₋₄алкілоксикарбонілу, метилсульфонілу або NR⁵R⁶;

поліциклічний арил являє собою нафталініл, інданіл або флуореніл, та зазначений поліциклічний арил необов'язково заміщений одним замісником, незалежно вибраним з C₁₋₄алкілоксикарбоніламіну, та

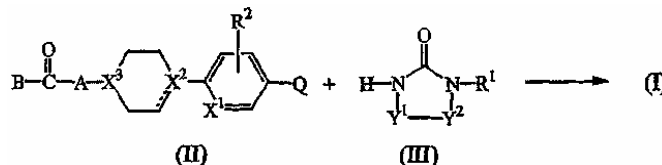
гетероарил² являє собою піридиніл; тіазоліл; фураніл; хінолініл; 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл; бензотіазоліл; бензо[1,3]діоксоліл; 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл; індоліл; 2,3-дигідро-1H-індоліл; 1H-бензоімідазоліл; та зазначений гетероарил² необов'язково заміщений одним або двома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з C₁₋₆алкілу, фенілу, C₁₋₄алкілкарбонілу, C₁₋₄алкілоксикарбонілу або C₁₋₄алкілоксикарбонілC₁₋₄алкілу.

Цікавими сполуками формули (I) є такі сполуки формули (I), для яких застосовується одне або більш з наступних обмежень:

- пунктирна лінія відсутня;
- пунктирна лінія являє собою зв'язок, та X² є атомом вуглецю;
- R¹ являє собою C₁₋₆алкіл або арил¹, або C₁₋₆алкіл, заміщений арилом¹;
- A являє собою C₁₋₆алкандііл або C₁₋₆алкандііл, заміщений арилом, зокрема, A являє собою -CH₂- або -CH(C₆H₅)-;
- A являє собою C₁₋₆алкандііл, заміщений гетероариллом¹;
- B являє собою OR⁹, де R⁹ являє собою C₁₋₆алкіл;
- B являє собою NR³R⁴, де кожен R³ та R⁴ незалежно вибраний з атома водню, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкілу, заміщеного одним, двома або трьома замісниками, вибраними з C₁₋₄алкілоксикарбонілу, арилу³, поліциклічного арилу або гетероарилу².

Першою конкретною групою сполук є такі сполуки формули (I), в яких X² являє собою атом азоту, та X³ являє собою СН.

Другою конкретною групою сполук є такі сполуки формули (I), в яких X² являє собою СН, та X³ являє собою атом азоту.



Сполуки формули (I-a), визначені як сполуки формули (I), в яких X² являє собою атом азоту, можна в основному одержати взаємодією проміжної сполуки формули (V), в якій Z вибраний з атома галогену, B(OH)₂, алкілборонатів та їх циклічних аналогів, із проміжною сполукою формули (IV), щонайменше, в одному реакційно-інертному розчиннику та необов'язково в присутності, щонайменше, одного реагенту сполучення, на основі перехідного металу та/або, щонайменше, одного підходящого ліганду, де зазначений спосіб додат-

Третьою конкретною групою сполук є такі сполуки формули (I), в яких обидва X² та X³ являють собою атом азоту.

Четвертою конкретною групою сполук є такі сполуки формули (I), в яких пунктирна лінія являє собою зв'язок, X² являє собою атом вуглецю, та X³ являє собою атом азоту.

П'ятою конкретною групою сполук є такі сполуки формули (I), в яких X¹ являє собою атом вуглецю.

Шостою конкретною групою сполук є такі сполуки формули (I), в яких X¹ являє собою атом азоту.

Сьоомою конкретною групою сполук є такі сполуки формули (I), в яких радикал A являє собою C₁₋₆алкандііл, заміщений арилом².

Восьмою конкретною групою сполук є такі сполуки формули (I), в яких радикал B являє собою C₁₋₆алкілокси.

Дев'ятою конкретною групою сполук є такі сполуки формули (I), в яких радикал B являє собою NR³R⁴, де R³ являє собою атом водню.

Десятою конкретною групою сполук є такі сполуки формули (I), в яких радикал A являє собою -C(CH₃)₂- або -C(CH₃)(C₆H₅)- або -C(C₆H₅)₂-, зокрема, радикал A являє собою -C(CH₃)(C₆H₅)-.

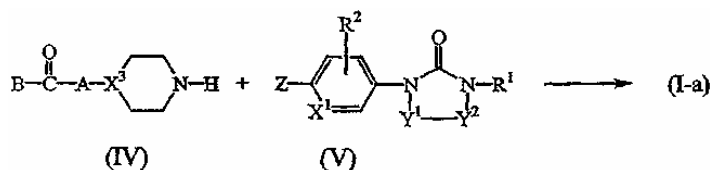
Переважаючими сполуками формули (I) є сполуки (187), (192), (196), (204), (223), (224), (227), (228), (271), (272), (278)-(295), (298)-(302), (314), (343)-(346), (361) та (362), представлені в таблиці 1.

В основному сполуки формули (I) можна одержати взаємодією проміжної сполуки формули (III) із проміжною сполукою формули (II), в якій Q вибраний з атома бром, йоду, трифторметилсульфонату, B(OH)₂, алкілборонатів та їх циклічних аналогів, щонайменше, в одному реакційно-інертному розчиннику та необов'язково в присутності, щонайменше, одного реагенту сполучення на основі перехідного металу та/або, щонайменше, одного підходящого каталізатора, такого як паладій, зв'язаний із трифенілфосфіном, трифенілларсином тощо. Більш докладну інформацію щодо даних умов реакції Бухвальда, можна знайти нижче.

ково необов'язково включає перетворення сполуки формули (I) на її кисло-адитивну сіль, та/або одержання її стереохімічно ізомерних форм. Даний тип реакції відомий у даній галузі, як реакція Бухвальда, посилення на відповідні реагенти сполучення на основі металу та/або підходящі ліганди, наприклад, сполуки паладію, такі як паладій тетра(трифенілфосфін), трис(дифенілдіацетон)дипаладій, 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил та подібні, можна знайти в [Tetrahedron Letters (1996) 37(40)]

7181-7184 та J. Am. Chem. Soc. (1996) 118: 7216]. Якщо Z являє собою B(OH)₂, алкілборонат або його циклічний аналог, то варто використовувати

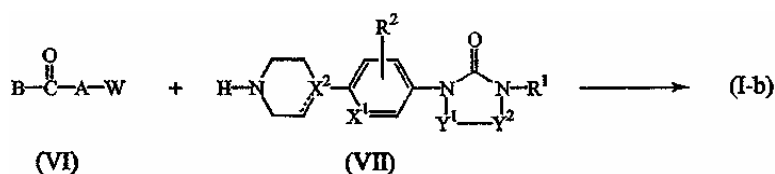
ацетат міді або алканоат міді як реагент сполучення відповідно до описаного в [Tetrahedron Letters (1998) 39: 2933-6].



В альтернативному способі одержання сполук формули (I-a) використовують проміжні сполуки формули (IV), в якій X являє собою атом азоту та в якій група B-(C=O)-A- заміщена атомом водню або підходящою захисною групою, такою як, наприклад, бензил або трет-бутоксикарбоніл. Зазначену захисну групу видаляють після проведення реакції Бухвальда з наступним проведенням реакції N-алкілювання з проміжною сполукою (VI).

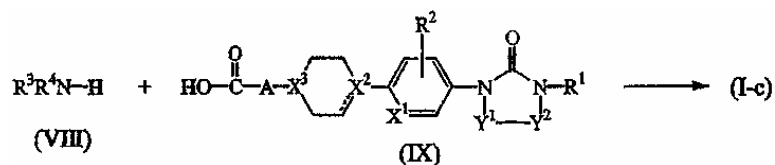
Сполуки формули (I-b), визначені як сполуки формули (I), в якій X³ являє собою атом азоту, можна в основному одержати N-алкілюванням проміжної сполуки формули (VII) із проміжною сполукою формули (VI), в якій W являє собою відповідну групу, що відходить, наприклад, таку як атом галогену, наприклад, атом фтору, хлору,

брому, йоду, або в деяких випадках W може також являти собою сульфонілокси, наприклад, метансульфонілокси, трифторметансульфонілокси, бензолсульфонілокси та подібні реакційноздатні групи, що відходять. Реакцію можна проводити в реакційно-інертному розчиннику, наприклад, такому як ацетонітрил, 2-пентанол, ізобутанол, диметилацетамід або ДМФА, та необов'язково в присутності підходящої основи, наприклад, такої як карбонат натрію, карбонат калію, N-метилпіролідон або триетиламін. Перемішування може підвищити швидкість реакції. Реакцію можна відповідно проводити при температурі в межах від кімнатної температури до температури кипіння реакційної суміші зі зворотним холодильником.



Сполуки формули (I-c), визначені як сполуки формули (I), в якій радикал В являє собою NR³R⁴, можна в основному одержати взаємодією проміжної сполуки формули (VIII) із проміжною сполукою формули (IX), щонайменше, в одному реакційно-інертному розчиннику та необов'язково в присут-

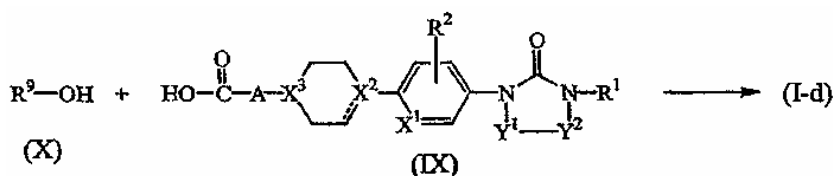
ності, щонайменше, одного підходящого реагенту сполучення, та/або підходящої основи, де зазначений спосіб додатково необов'язково включає перетворення сполуки формули (I) на її адитивну сіль, та/або одержання її стереохімічно ізомерних форм.



Може бути зручним активувати карбонову кислоту формули (IX) додаванням ефективної кількості промотору реакції. Приклади таких промоторів реакції, без обмеження, включають карбонілдімідазоли, діміди, такі як N,N'-дициклогексилкарбодіїмід або 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїмід та їх функціональні похідні. У випадку застосування хірального чистого реагенту формули (VIII) можна провести швидко та без енантіомеризації взаємодію проміжної сполуки формули (VIII) із зазначеною проміжною сполукою формули (IX) при додатковій присутності ефективної кількості сполуки, такої як гідроксибензотриазол, бензотриазолілокситрис(диметиламіно)фосфоній гексафторфосфат, тетрапіролідинофосфоній гексафторфосфат, бро-

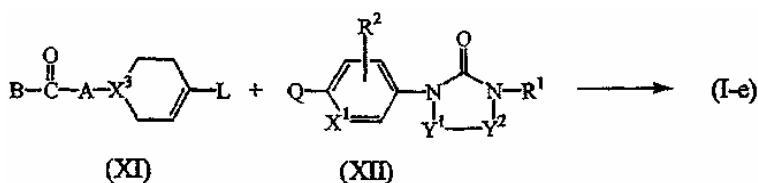
мтрипіролідинофосфоній гексафторфосфат, або їх функціонального похідного, як розкрито [D. Hudson, J. Org. Chem. (1988), 53:617].

Сполуки формули (I-d), визначені як сполуки формули (I), в якій радикал В являє собою OR⁹, можна в основному одержати взаємодією проміжної сполуки формули (X) із проміжною сполукою формули (IX), щонайменше, в одному реакційно-інертному розчиннику та необов'язково в присутності, щонайменше, одного підходящого реагенту сполучення та/або підходящої основи, де зазначений спосіб додатково необов'язково включає перетворення сполуки формули (I) на її адитивну сіль, та/або одержання її стереохімічно ізомерних форм.



Може бути зручним активувати карбонову кислоту формули (IX) додаванням ефективної кількості промотору реакції. Приклади таких промоторів реакції, без обмеження, включають карбонілдіімідазол, дііміди, такі як N,N'-дициклогексилкарбодіімід або 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід, та їх функціональні похідні.

Сполуки формули (I-e), визначені як сполуки формули (I), в якій пунктирна лінія означає зв'язок, та X являє собою атом вуглецю, можна в основному одержати взаємодією проміжної сполуки формули (XI) із проміжною сполукою формули (XII), в



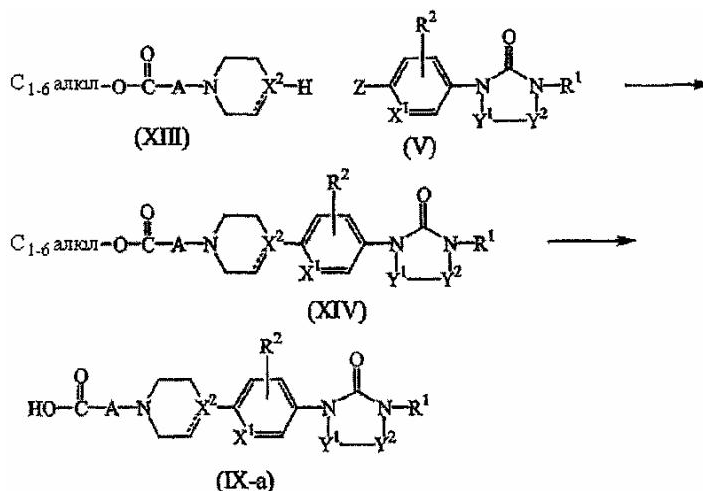
В альтернативному способі одержання сполук формули (I-d) використовуються проміжні сполуки формули (XI), в якій X³ являє собою атом азоту та в якій група B-(C=O)-A- заміщена підходящою захисною групою, наприклад, такою як бензил або трет-бутоксикарбоніл. Зазначену захисну групу видаляють після проведення реакції сполучення з наступним проведенням реакції N-алкілювання з проміжною сполукою (VI).

Вихідні речовини та деякі проміжні сполуки є відомими сполуками та промислово доступними,

якій один з L та Q вибраний з атома бром, йоду та трифторметилсульфонату, та інший з L та Q вибраний з три(C₁₋₄алкіл)олова, B(OH)₂, алкілборонатів та їх циклічних аналогів, щонайменше, в одному реакційно-інертному розчиннику та необов'язково в присутності, щонайменше, одного реагенту сполучення на основі перехідного металу та/або, щонайменше, одного підходящого катализатора, такого як паладій, зв'язаний із трифенілфосфіном, трифеніларсином тощо. Даний тип реакції відомий у даній галузі як реакція Стіла або реакція Сузукі.

або їх можна одержати звичайними способами, відомими в даній галузі.

Сполуки формули (IX-a), визначені як проміжні сполуки формули (IX), в якій X³ являє собою атом азоту, можна одержати, як представлено нижче. Проміжну сполуку формули (XIII) піддають взаємодії з проміжною сполукою формули (V) в умовах реакції Бухвальда та отриману проміжну сполуку формули (XIV) потім перетворюють на проміжну сполуку формули (IX-a) з використанням відомого в даній галузі гідролізу, каталізованого кислотою або основою.

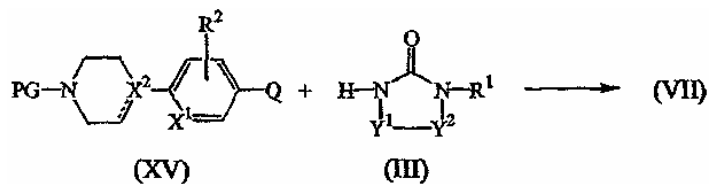


Проміжні сполуки формули (VII) можна одержати взаємодією проміжної сполуки формули (III) із проміжною сполукою формули (XV), в якій PG являє собою захисну групу, таку як бензил або

трет-бутоксикарбоніл, та Q вибраний з атомів бром, йоду та трифторметилсульфонату, щонайменше, в одному реакційно-інертному розчиннику та необов'язково в присутності, щонайменше, од-

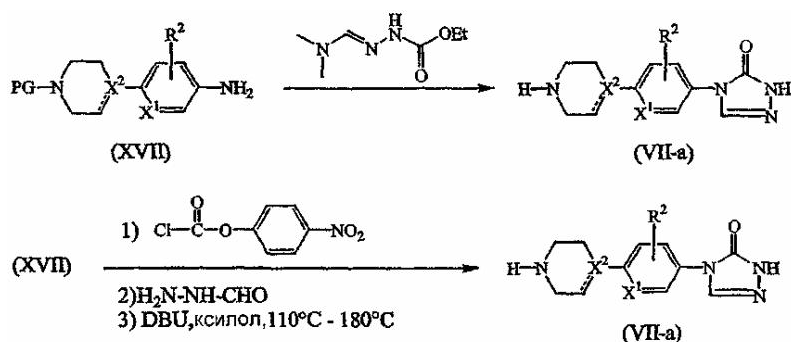
ного реагенту сполучення на основі перехідного металу та/або, щонайменше, одного підходящого каталізатора, такого як паладій, зв'язаний із три-

фенілфосфіном, трифеніларсином, тощо; з наступним видаленням захисної групи.



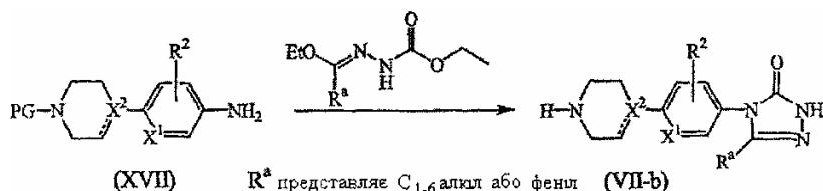
Проміжні сполуки формули (VII-a), визначені як проміжні сполуки формули (VII), в якій $-Y^1-Y^2-$ являє собою $-CH=N-$, та R^1 являє собою атом водню, можна одержати, як схематично представлено

нижче. PG являє собою захисну групу, наприклад, таку як бензил або трет-бутоксикарбоніл, що видаляють на кінцевій стадії.



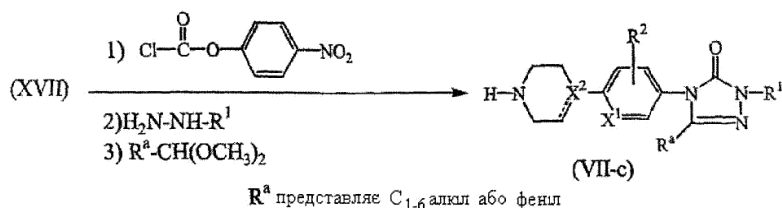
Проміжні сполуки формули (VII-b), визначені як проміжні сполуки формули (VII), в якій $-Y^1-Y^2-$ являє собою $-CH=N-$, де атом водню заміщений C_{1-6} алкілом або фенілом, та R^1 являє собою атом

водню, можна одержати, як схематично представлено нижче. PG являє собою захисну групу, наприклад, таку як бензил або трет-бутоксикарбоніл, що видаляють на кінцевій стадії.



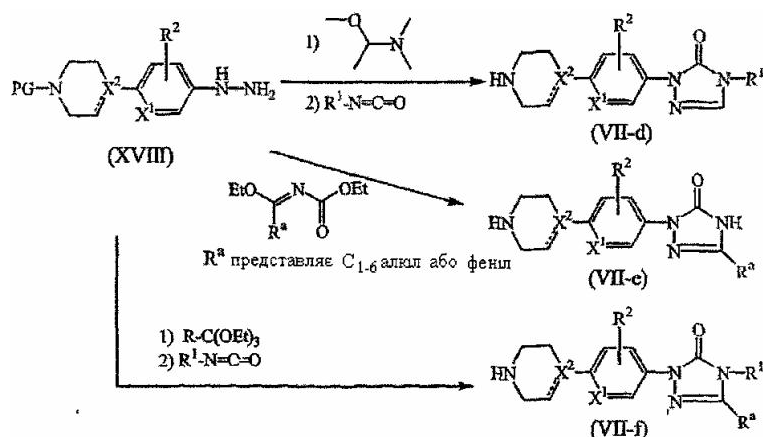
Проміжні сполуки формули (Iз-VII-3), визначені як проміжні сполуки формули (VII), в якій $-Y^1-Y^2-$ являє собою $-CH=N-$, де атом водню замінений на C_{1-6} алкіл або феніл, можна одержати, як схематично

представлено нижче. PG являє собою захисну групу, наприклад, таку як бензил або трет-бутоксикарбоніл, що видаляють на кінцевій стадії.



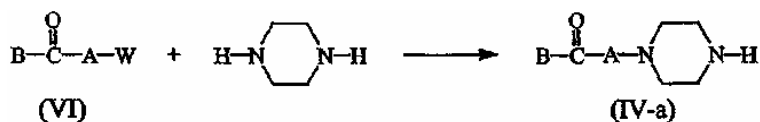
Інші проміжні сполуки формули (VII) можна одержати як схематично представлене нижче. PG являє собою захисну групу, наприклад, таку як

бензил або трет-бутоксикарбоніл, що видаляють на кінцевій стадії.



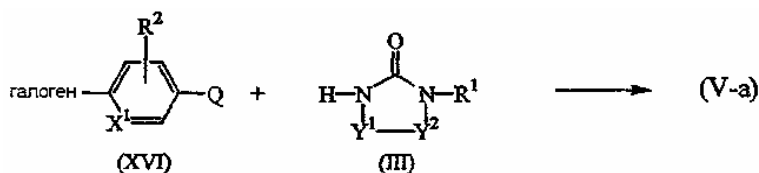
Проміжні сполуки формули (IV-a), визначені як сполуки формули (IV), в якій X^3 являє собою атом азоту, можна одержати N-алкілюванням піперазину шляхом взаємодії проміжної сполуки формули (VI) з піперазином. Реакцію можна проводити в реакційно-інертному розчиннику, наприклад, такому як ацетонітрил, та необов'язково в присутності підхо-

дщої основи, наприклад, такої як карбонат натрію, карбонат калію або триетиламін. Перемішування може підвищити швидкість реакції. Реакцію можна відповідно проводити при температурі в межах приблизно від кімнатної температури до температури кипіння реакційної суміші зі зворотним холодильником.



Проміжні сполуки формули (V), визначені як проміжні сполуки формули (V), в якій Z являє собою атом галогену, можна одержати взаємодією проміжної сполуки формули (III) із проміжною сполукою формули (XVI), в якій Q вибраний з атома бром, йоду та трифторметилсульфонату, щонай-

менше, в одному реакційно-інертному розчиннику та необов'язково в присутності, щонайменше, одного реагенту сполучення на основі перехідного металу та/або, щонайменше, одного підходящого каталізатора, такого як паладій, зв'язаний із трифенілфосфіном, трифенілларсином.



Сполуки формули (I), отримані способами, описаними вище, можна синтезувати у вигляді рацемічних сумішей енантіомерів, які можна відокремити один від одного за допомогою відомих у даній галузі методів розділення. Дані сполуки формули (I), отримані в рацемічній формі, можна перетворити на відповідні діастереомерні солі при взаємодії з підходящою хіральною кислотою. Потім зазначені діастереомерні солі розділяють, наприклад, селективною або фракційною кристалізацією та енантіомери виділяють лугом. Альтернативний спосіб розділення енантіомерів сполук формули (I) включає рідинну хроматографію з використанням хіральної стаціонарної фази. Зазначені стереохімічно чисті ізомери можна також одержати з відповідних стереохімічно чистих ізомерів відповідних вихідних сполук, за умови, що реакція протікає стереоспецифічно. Переважно, якщо бажаним є конкретний стереоізомер, то зазначену сполуку варто синтезувати за допомогою стереоспецифічних способів одержання. В даних

способах переважно будуть використовуватися енантіомерно чисті вихідні речовини.

Сполуки формули (I), їх N-оксиди, фармацевтично прийнятні солі та стереоізомери мають позитивний вплив на секрецію апо B та інгібуючу активність у відношенні MTP, та супутню активність зниження рівню ліпідів. Отже, дані сполуки формули (I) є придатними як лікарський засіб особливо в способі лікування пацієнтів, що страждають на гіперліпідемію, ожиріння, атеросклероз або діабет типу II. Отже, дані сполуки можна використовувати для виробництва лікарського засобу для лікування порушень, викликаних надлишком ліпопротеїнів дуже низької густини (VLDL) або ліпопротеїнів низької густини (LDL), та особливо порушень, викликаних холестерином, зв'язаним із зазначеними VLDL та LDL. Зокрема, дані сполуки можна використовувати для виробництва лікарського засобу для лікування гіперліпідемії, ожиріння, атеросклерозу або діабету типу II.

Виявилося, що основний механізм дії сполук формули (I) включає інгібування активності МТР (мікросомального білка переносу тригліцеридів) в гепатоцитах та епітеліальних клітинах кишечника, приводячи відповідно до зниження рівня VLDL та продукції хіломікронів. Це новий та інноваційний підхід до лікування гіперліпідемії, та вважають, що він приводить до зниження рівня LDL-холестерину та тригліцеридів за допомогою зменшення продукування VLDL та продукування хіломікронів у кишечнику.

Велика кількість спадкових та придбаних захворювань може привести до розвитку гіперліпідемії. Їх можна підрозділити на первинні та вторинні гіперліпідемічні стани. Найбільш частими причинами вторинних гіперліпідемій є цукровий діабет, зловживання алкоголем, лікарськими препаратами, гіпотиреозидизм, хронічна ниркова недостатність, нефротичний синдром, холестаза та булімія. Первинними гіперліпідеміями, як правило, є звичайна гіперхолестеринемія, сімейна комбінована гіперліпідемія, сімейна гіперхолестеринемія, залишкова гіперліпідемія, синдром хіломікронемії, сімейна гіпертригліцеридемія. Дані сполуки можна також використовувати для профілактики або лікування пацієнтів, що страждають на ожиріння або атеросклероз, особливо атеросклероз коронарних судин та більш загальних захворювань, що пов'язані з атеросклерозом, таких як ішемічне захворювання серця, захворювання периферичних судин, захворювання судин мозку. Дані сполуки можуть привести до регресії атеросклерозу та придушити клінічні наслідки атеросклерозу, особливо у відношенні захворюваності та смертності.

Наслідком можливості такого застосування сполук формули (I) є те, що даний винахід надає також спосіб лікування теплокровних тварин, включаючи людей (в цілому названих в даній заявці пацієнтами), що страждають на розлади, викликані надлишком ліпопротеїнів дуже низької густини (VLDL) або ліпопротеїнів низької густини (LDL), та особливо розладів, викликаних холестерином, пов'язаним із зазначеними VLDL та LDL. Отже, забезпечено спосіб лікування пацієнтів, що страждають, наприклад, на такі стани, як гіперліпідемія, ожиріння, атеросклероз або діабет типу II.

Апо В-48, синтезований в кишечнику, необхідний для складання хіломікронів, та, отже, відіграє важливу роль у всмоктуванні харчових жирів в кишечнику. Даний винахід забезпечує сполуки, що діють як селективні інгібітори МТР на рівні стінки кишечника.

Додатково даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції, що містять, щонайменше, один фармацевтично прийнятний носій та терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I).

Для одержання фармацевтичних композицій за даним винаходом ефективну кількість конкретної сполуки, у формі основно- або кислотно-адитивної солі, як активний інгредієнт, поєднують в однорідну суміш, щонайменше, з одним фармацевтично прийнятним носієм, де носій може приймати різні форми в залежності від форми препарату, бажаного для введення. Дані фармацевтичні композиції бажано являють собою одиничну дозовану форму, що підходить переважно для перорального

введення, ректального введення, кризьшкірного введення або парентеральної ін'єкції.

Наприклад, при одержанні композиції в дозованій формі для перорального введення можуть використовуватися будь-які звичайні рідкі фармацевтичні носії, наприклад, такі як вода, гліколі, олії, спирти тощо, у випадку рідких препаратів для перорального введення, таких як суспензії, сиропи, еліксири та розчини; або тверді фармацевтичні носії, такі як крохмалі, цукри, каолін, лубриканти, зв'язуючі речовини, агенти дезинтеграції тощо у випадку порошків, пігулок, капсул та таблеток. Через легкість введення таблеток та капсул являють собою найбільш переважну одиничну дозовану форму для перорального введення, в якій у цьому випадку використовуються тверді фармацевтичні носії. Фармацевтичний носій в композиціях для парентеральної ін'єкції буде включати, головним чином, стерильну воду, хоча можуть бути включені й інші інгредієнти для поліпшення розчинності активного інгредієнта. Розчини для ін'єкцій можуть бути отримані, наприклад, з використанням фармацевтичного носія, що включає фізіологічний розчин, розчин глюкози або їх суміш. Суспензії для ін'єкцій також можуть бути отримані з використанням підходящих рідких носіїв, суспендуючих агентів тощо. В композиціях, що підходять для кризьшкірного введення, фармацевтичний носій може необов'язково включати добавки, що підвищують проникнення кризь шкіру, та/або прийнятний зволожуючий агент, необов'язково в суміші з підходящими добавками, які використовуються в невеликих кількостях, що не здійснюють значного несприятливого впливу на шкіру. Зазначені добавки можуть бути вибрані для полегшення введення активного інгредієнта кризь шкіру та/або щоб сприяти одержанню бажаних композицій. Такі композиції для місцевого введення можуть бути введені різними способами, наприклад, у вигляді трансдермального пластиру, крапковим нанесенням або у вигляді мазі. Адитивні солі сполук формули (I), внаслідок їх підвищеної розчинності в порівнянні з відповідною основною формою, мабуть, є більш підходящими для одержання водних композицій.

Особливо переважно одержувати фармацевтичні композиції за даним винаходом в одиничній дозованій формі для легкості введення та однорідності дозування. Термін "одинична дозована форма", що використовується у даному описі, відноситься до фізично дискретних одиниць, що підходять для застосування як одиничні дози, причому кожна одиниця містить визначену кількість активного інгредієнта, розраховану для одержання бажаного терапевтичного ефекту, у сполученні з необхідним фармацевтичним носієм. Прикладами таких одиничних дозованих форм є таблетки (включаючи таблетки з надсічками або таблетки з покриттям), капсули, пігулки, порошки в пакетах, облатки, розчини або суспензії для ін'єкцій, дози в чайних ложках, столових ложках та т.п., та їх різноманітні різновиди.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом для перорального введення можуть приймати форму твердих дозованих форм, наприклад, таблеток (для ковтання та розжовування), капсул або желатинових капсул, отриманих стандартними

способами з фармацевтично прийнятними ексципієнтами та носіями, такими як зв'язуючі агенти (наприклад, попередньо желатинізований кукурудзяний крохмаль, полівінілпіролідон, гідроксипропілметилцелюлоза та т.п.), наповнювачі (наприклад, лактоза, мікрокристалічна целюлоза, фосфат кальцію та т.п.), лубриканти (наприклад, стеарат магнію, тальк, діоксид кремнію та т.п.), агенти дезинтеграції (наприклад, картопляний крохмаль, натрійкрохмальгліколят та т.п.), зволожуючі агенти (наприклад, натрійлаурилсульфат) та т.п. Такі таблетки також можуть бути покриті оболонкою за допомогою способів, що добре відомі з рівня техніки.

Рідкі препарати для перорального введення можуть приймати форму, наприклад, розчинів, сиропів або суспензій, або вони можуть бути отримані у формі сухого продукту для змішування перед застосуванням з водою та/або іншим підходящим носієм. Такі рідкі препарати можуть бути отримані стандартними способами, необов'язково з іншими фармацевтично прийнятними добавками, такими як суспендуючі агенти (наприклад, сорбітовий сироп, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза або гідрогенізовані харчові жири), емульгатори (наприклад, лецитин або гуміарабік), неводні носії (наприклад, мигдальне масло, маслянисті складні ефіри або етиловий спирт), підсолюджуючі речовини, ароматизатори, речовини, що маскують неприємний смак, та консерванти (наприклад, метил- або пропіл-п-гідроксибензоати або сорбінова кислота).

Фармацевтично прийнятні підсолюджуючі речовини, що використовують у фармацевтичних композиціях за даним винаходом, переважно включають, принаймні, одну інтенсивну підсолюджуючу речовину, таку як аспартам, ацесульфам калію, цикламат натрію, алітам, дигідрохальконовий підсолюджувач, монелін, стевіозид сукралоза (4,1',6'-трихлор-4,1',6'-тридезоксигалактосахароза) або, переважно, сахарин, натрієва або кальцієва сіль сахарину та, необов'язково, принаймні, одну об'ємну підсолюджуючу речовину, таку як сорбіт, маніт, фруктоза, сахароза, мальтоза, ізомальт, глюкоза, сироп гідрогенізованої глюкози, ксиліт, карамель або мед. Інтенсивні підсолюджуючі речовини звичайно застосовують з низькими концентраціями. Наприклад, у випадку натрієвої солі сахарину зазначена концентрація може знаходитися в інтервалі приблизно від 0,04% до 0,1% (мас./об.) кінцевої композиції. Об'ємна підсолюджуюча речовина може ефективно використовуватися з великими концентраціями, що знаходяться в інтервалі приблизно від 10% до приблизно 35%, переважно приблизно від 10% до 15% (мас./об.).

Фармацевтично прийнятні ароматизатори, що можуть приховувати гіркий смак інгредієнтів в композиціях низького дозування, переважно являють собою фруктові ароматизатори, такі як ароматизатори зі смаком вишні, малини, чорної смородини або полуниці. Сполучення двох ароматизаторів може приводити до дуже гарних результатів. У композиціях високого дозування можуть бути необхідними більш сильні фармацевтично прийнятні ароматизатори, такі як Caramel Chocolate, Mint Cool, Fantasy тощо. Кожний ароматизатор може

бути присутній в кінцевій композиції в концентрації в інтервалі приблизно від 0,05 % до 1 % (мас./об.). Переважно застосовуються сполучення зазначених сильних ароматизаторів. Переважно використовують ароматизатор, що не піддається якій-небудь зміні або не втрачає смак та/або колір при введенні в композицію.

Сполуки формули (I) можуть бути введені в композицію для парентерального введення за допомогою ін'єкції, звичайно внутрішньовенної, внутрішньом'язової або підшкірної ін'єкції, наприклад, за допомогою болюсної ін'єкції або безперервної внутрішньовенної інфузії. Композиції для ін'єкції можуть бути представлені в одиничній дозованій формі, наприклад, в ампулах або в контейнерах з багаторазовими дозами, що включають доданий консервант. Вони можуть приймати такі форми, як суспензії, розчини або емульсії в масляних або водних носіях, та можуть містити добавки, що сприяють одержанню композиції, такі як ізотонізуючі, суспендуючі, стабілізуючі та/або диспергуючі агенти. Альтернативно, активний інгредієнт може бути присутній у формі порошку для змішування перед застосуванням з підходящим розріджувачем, наприклад, стерильною непірогенною водою.

Сполуки формули (I) також можуть бути введені в композиції для ректального застосування, такі як супозиторії або затримуючі клізми, наприклад, що містять стандартну основу супозиторіїв, таку як масло какао та/або інші гліцериди.

Сполуки формули (I) можуть застосовуватися в сполученні з іншими фармацевтичними лікарськими засобами, зокрема, фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть додатково включати, принаймні, один додатковий ліпідознижуючий лікарський засіб, забезпечуючи, таким чином, так названу комбіновану терапію для зниження ліпідів. Зазначений додатковий ліпідознижуючий лікарський засіб може бути, наприклад, відомим лікарським засобом, що звичайно використовується для впливу на гіперліпідемію, таким як, наприклад, смола, що підсилює екскрецію жовчних кислот, похідне фібри нової кислоти або нікотинова кислота, як зазначено вище в розділі опису попереднього рівня техніки. Підходящі додаткові ліпідознижуючі лікарські засоби включають також інші інгібітори біосинтезу холестерину та інгібітори абсорбції холестерину, зокрема, інгібітори HMG-CoA редуктази та інгібітори HMG-CoA синтази, інгібітори експресії гена HMG-CoA редуктази, інгібітори CETP, інгібітори ACAT, інгібітори скваленсинтетази, антагоністи CB-1, інгібітори всмоктування холестерину, такі як езетиміб тощо.

Будь-який інгібітор HMG-CoA-редуктази можна використовувати як другу сполуку в аспекті комбінованої терапії за даним винаходом. Термін "інгібітор HMG-CoA-редуктази", як використовується в даній заявці, якщо не зазначено інше, відноситься до сполуки, що інгібує біотрансформацію гідроксиметилглутарил-коензиму А в мевалонову кислоту, каталізовану ферментом HMG-CoA-редуктази. Такими "інгібіторами HMG-CoA-редуктази" є, наприклад, ловастатин, симвастатин, флувастатин, правастатин, ривастатин та аторвастатин.

Будь-який інгібітор HMG-CoA-синтази можна використовувати як другу сполуку в аспекті комбінованої терапії за даним винаходом. Термін "інгібітор HMG-CoA-синтази", як використовується в даній заявці, якщо не зазначено інше, відноситься до сполуки, що інгібує біосинтез гідроксиметилглутарил-коензиму А з ацетил-коензиму А та ацетоацетил-коензиму А, каталізований ферментом HMG-CoA-синтази.

Будь-який інгібітор експресії гена HMG-CoA-редуктази можна використовувати як другу сполуку в аспекті комбінованої терапії за даним винаходом. Дані засоби можуть бути інгібіторами транскрипції HMG-CoA-редуктази, що блокують транскрипцію ДНК, або інгібіторами трансляції, що попереджають трансляцію мРНК, що кодує HMG-CoA-редуктазу, в білок. Такі інгібітори можуть впливати на транскрипцію або трансляцію безпосередньо, або можуть біотрансформуватися в сполуки, що мають вищевказані властивості, під дією одного або більше ферментів у каскаді біосинтезу холестерину, або можуть привести до нагромадження метаболіту, що має вищевказану активність.

Будь-який інгібітор CETP можна використовувати як другу сполуку в аспекті комбінованої терапії за даним винаходом. Термін "інгібітор CETP", як використовується в даній заявці, якщо не зазначено інше, відноситься до сполуки, що інгібує білок переносу холестеринового ефіру (CETP), що опосередковує транспорт різних холестеринових ефірів та тригліцеридів з HDL у LDL та VLDL.

Будь-який інгібітор ACAT можна використовувати як другу сполуку в аспекті комбінованої терапії за даним винаходом. Термін "інгібітор ACAT", як використовується в даній заявці, якщо не зазначено інше, відноситься до сполуки, що інгібує внутрішньоклітинну етерифікацію холестерину їжі, що відбувається під дією ферменту ацил-CoA:холестеринацилтрансферази.

Будь-який інгібітор скваленсинтетази можна використовувати як другу сполуку в аспекті комбінованої терапії за даним винаходом. Термін "інгібітор скваленсинтетази", як використовується в даній заявці, якщо не зазначено інше, відноситься до сполуки, що інгібує конденсації двох молекул фарнезилпірофосфату з утворенням сквалену, що каталізується ферментом скваленсинтетази.

Фахівець в галузі лікування гіперліпідемії легко визначить терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) на основі результатів тестів, представлених нижче. Звичайно мається на увазі, що терапевтично ефективна доза буде знаходитися в межах приблизно від 0,001 мг/кг до приблизно 50 мг/кг маси тіла, більш переважно приблизно від 0,01 мг/кг до приблизно 5 мг/кг маси тіла пацієнта, що піддається лікуванню. Може бути прийнятним введення терапевтично ефективної дози у формі двох або більш субдоз, що вводяться через підходящі інтервали часу протягом доби. Зазначені субدوزи можуть бути представлені у вигляді одиничної дозованої форми, кожна з яких містить, наприклад, приблизно від 0,1 мг до приблизно 350 мг, більш переважно приблизно від 1 до приблизно 200 мг активного інгредієнта на одиничну дозовану форму.

Точне дозування та частота введення залежить від конкретної сполуки формули (I), що використовують, конкретного стану, що піддається лікуванню, важкості стану, що піддається лікуванню, віку, маси та загального фізичного стану конкретного пацієнта, а також іншого лікування (включаючи вищезгадані додаткові засоби для зниження рівня ліпідів), якому може піддаватися пацієнт, як це добре відомо фахівцям у даній галузі. Крім того, зазначена ефективна добова кількість може бути знижена або підвищена в залежності від відповідної реакції пацієнта, що піддається лікуванню, та/або в залежності від оцінки лікаря, що призначає сполуки за даним винаходом. Тому інтервали ефективної добової кількості, зазначені вище, є лише рекомендаціями.

Експериментальний розділ

У методиках, описаних нижче, використовували наступні скорочення: "DMSO" означає диметилсульфоксид; "THF" означає тетрагідрофуран; "DCM" означає дихлорметан; "DIPE" означає діізопропіловий ефір; "DMF" означає N,N-диметилформамід; "TFFH" означає тетраметилфторформамідинію гексафторфосфат; "NMP" означає N-метил-2-піролідон; "DIPEA" означає діізопропілетиламін; "TFA" означає трифтороцтова кислота; "TIS" означає триізопропілсилан та "BINAP" означає 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил. "PyBOP®" означає комплекс (T-4-гексафторфосфат⁽¹⁻⁾)(1-гідрокси-1H-бензотриазолато-О)три-1-піролідинілфосфор⁽¹⁺⁾.

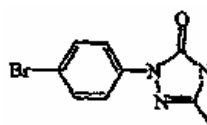
Extrelut™ являє собою продукт Merck Kga (Damstadt, Німеччина) та є короткою колонкою, що містить діатомову землю.

Метилізоціанат-полістирольний полімер (Novabiochem 01-64-0169); 4-бензилоксибензальдегід-полістирольний полімер (Novabiochem 01-64-0182); 2-(3,5-диметокси-4-формілфенокси)етоксиметил-полістирольний полімер (Novabiochem 01-64-0261); (±)-1-гліцерол-полістирольний полімер (Novabiochem 01-64-0408) та N-гідроксибензотриазол-6-карбоксамідометилполістирольний полімер (Novabiochem 01-64-0425) можуть бути одержані від Calbiochem-Novabiochem AG, Weidenmattweg 4, CH-4448 Laufelfingen, Швейцарія).

Приклади

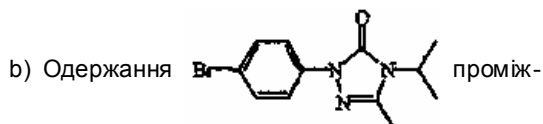
A. Синтез проміжних сполук

Приклад A.1

а) Одержання  проміжної

сполуки (1)

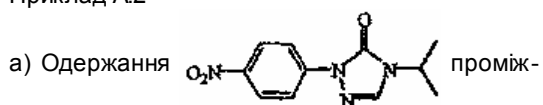
4-Бромфенілгідазин гідрохлорид (1:1) (0,11 моль) перетворювали на вільну основу з використанням суміші CH₂Cl₂/H₂O/Na₂CO₃. Додавали етил N-етоксикарбонілацетат (0,13 моль) та 4-диметиламінопіридин (2г) в триетиламіні (22 мл) та ксилілі (200 мл). Суміш перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі та потім перемішували при кімнатній температурі протягом вихідних днів, фільтрували та висушували з одержанням 16г проміжної сполуки (1).



ної сполуки (2)

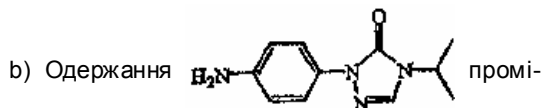
Суміш проміжної сполуки (1) (0,063моль) та гідроксид калію (0,69моль) в ДМФА (300мл) перемішували протягом 20хв. Додавали 2-бромпропан (0,126моль). Суміш перемішували при 60°C протягом ночі. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли в DCM та промивали водою. Органічний шар висушували, фільтрували та розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂). Збирали очищені фракції, та розчинник випарювали з одержанням 7г проміжної сполуки (2).

Приклад A.2



ної сполуки (3)

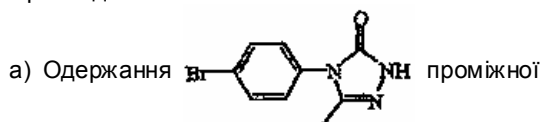
Суміш N,N-диметил-N'-(4-нітрофеніл)метангідронаміду (0,17моль), 2-ізоціанатопропану (23г) та N,N-диметил-4-піридинаміну (2г) в дихлорметані (200мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Додавали 2-ізоціанатопропан (20г) та реакційну суміш перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчинник випарювали. Залишок перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин в ксилолі (300мл). Суміш охолоджували, та отриманий осад відфільтровували та перекристалізовували з толуолу. Осад відфільтровували та висушували з одержанням 29г проміжної сполуки (3).



ної сполуки (4)

Суміш проміжної сполуки (3) (0,11моль) в метанолі (500мл) гідрували з використанням паладію на вугіллі (10%, 4г), як каталізатору, в присутності розчину тіофену (2мл). Після поглинання водню (3екв) каталізатор відфільтровували та фільтрат випарювали. Залишок кристалізували із суміші M/K/DIPE з одержанням 18г проміжної сполуки (4) (т. пл. 132,5°C).

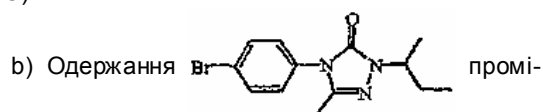
Приклад A.3



сполуки (5)

Суміш 4-бромбензоламіну (0,2моль) та етилового ефіру (1-етоксіетиліден)гідразинкарбонової кислоти (0,4моль) перемішували на масляній бані при 130-140°C в атмосфері азоту протягом 4 годин, потім реакційну суміш охолоджували та розтирали з діетиловим ефіром (150мл). Отримані тверді частки відфільтровували та висушували з одержанням 21,5г неочищеного продукту. Частину (3,5г) неочищеного продукту кристалізували з 2-

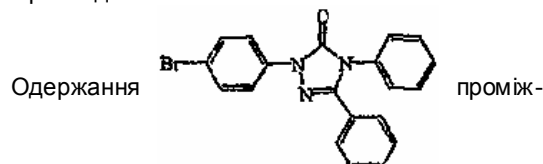
пропанолу, потім збирали отриманий продукт та висушували протягом 18 годин при 50°C з одержанням 2,60г проміжної сполуки (5) (т. пл. 88-90°C).



ної сполуки (6)

Суміш проміжної сполуки (5) (0,01моль), 2-бромбутану (0,02моль) та гідроксиду калію (0,02моль) в ДМФА (50мл) піддавали взаємодії протягом 2 годин при 120°C. Реакційну суміш охолоджували, та виливали в крижану воду (500мл). Отриманий осад відфільтровували та висушували з одержанням 2,20г неочищеного продукту, що очищали за допомогою флеш колоночної хроматографії на силікагелі (елюент 1: CH₂Cl₂; елюент 2: CH₂Cl₂/(10% NH₄OH/CH₃OH) 99/1). Збирали фракції очищеного продукту, та розчинник випарювали з одержанням 1,56г проміжної сполуки (6) (т. пл. 168-170°C).

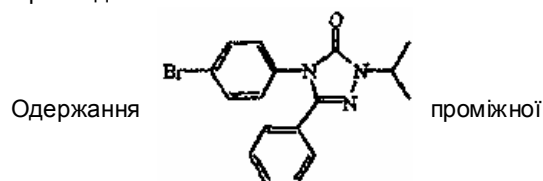
Приклад A.4



ної сполуки (7)

Триетиламін (0,040моль) додавали до суспензії 2,4-дигідро-4,5-дифеніл-3Н-1,2,4-триазол-3-ону (0,013моль), 4-бромфенілборонової кислоти (0,026моль) та ацетату міді (II) (0,0209моль) в DCM (150мл в атмосфері N₂). Додавали молекулярні сита (3г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом вихідних днів, потім фільтрували через дикаліт, промивали 10% розчином NH₄OH (150мл), двічі промивали водою (100мл) та промивали насиченим розчином NaCl. Отриманий осад відфільтровували через дикаліт, та фільтрат випарювали. Залишок розтирали з метанолом. Осад відфільтровували та висушували з одержанням 1,8г проміжної сполуки (7).

Приклад A.5

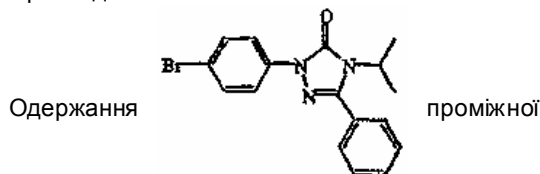


сполуки (8)

2-бромпропан (0,03моль) додавали при кімнатній температурі до перемішаного розчину 4-(п-бромфеніл)-5-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-олу (0,01моль) та гідроксиду калію (0,011моль) в ДМФА (40мл). Суміш перемішували при 60°C протягом 16 годин та потім перемішували при 70°C протягом 6 годин. Суміш виливали в холодну воду (200мл). Отриманий осад відфільтровували, промивали водою та DIPE, та висушували у вакуумі. Фільтрат екстрагували двічі DIPE (2 рази по 75мл). Об'єднаний органічний шар висушували, фільтрували та розчинник випарювали. Залишок розтира-

ли з метанолом. Осад відфільтровували та висушували з одержанням проміжної сполуки (8).

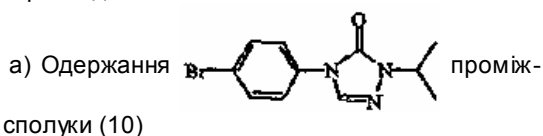
Приклад А.6



сполуки (9)

Розчин етилового ефіру N-(4-бромфеніл)бензолкарбогідронової кислоти (0,00063моль) в ТГФ (3мл) охолоджували до -40°C. Додавали по краплям гексаметилдисилазан літію (1М розчин в ТГФ) (0,0007моль). Суміш перемішували при -40°C протягом 30хв. Додавали суміш ізопропілізоціанату (0,001моль) в ТГФ (2мл). Суміш перемішували протягом 3 годин, при цьому знижуючи температуру до кімнатної температури, потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години та виливали у воду та HCl (1N розчин). Органічний шар відокремлювали, розбавляли DCM, промивали водою та насиченим розчином NaCl, висушували, фільтрували та потім випарювали розчинник. Дану фракцію розтирали з DIPE. Осад відфільтровували та висушували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: суміш CH₂Cl₂/гексан 10/1). Збирали очищені фракції, та розчинник випарювали з одержанням 0,065г проміжної сполуки (9).

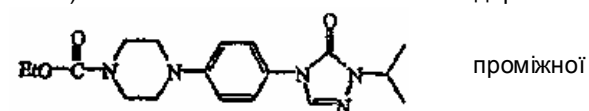
Приклад А.7



сполуки (10)

Суміш 4-(4-бромфеніл)-2,4-дигідро-3Н-1,2,4-триазол-3-ону (0,062моль) та гідроксиду калію (0,07моль) в ДМФА (200мл) перемішували протягом 15хв. Додавали 2-бромпропан (0,2моль) та реакційну суміш перемішували протягом ночі при 60°C. Реакційну суміш охолоджували, виливали у воду, потім перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш фільтрували. Осад розчиняли в DCM. Органічний розчин промивали, висушували, фільтрували та розчинник випарювали. Осад розтирали з DIPE, відфільтровували та висушували з одержанням 11,2г проміжної сполуки (10).

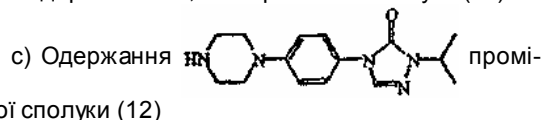
б)



сполуки (11)

Суміш проміжної сполуки (10) (0,001моль), комплексу Pd₂(дибензиліденацетон)₃ (0,0000025моль), BINAP (0,000005моль) та півалату натрію (0,00116моль) в толуолі (4мл) перемішували в атмосфері Ar протягом 5хв. Додавали суміш етилового ефіру 1-піперазинкарбонової кислоти (0,00116моль) в толуолі (1мл). Суміш перемішували при 100°C протягом 16 годин, випарювали та очищали за допомогою ВЕРХ (елюент: (0,5% NH₄OAc в H₂O/CH₃CN 90/10)/CH₃CN 85/15,

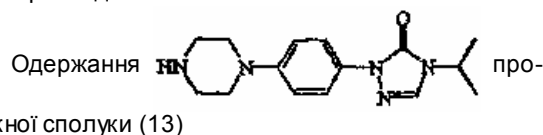
10/90 та 0/100; колонка: Нупрегпреп С18 8мкм). Збирали очищені фракції та випарювали розчинник з одержанням 0,076г проміжної сполуки (11).



сполуки (12)

Суміш проміжної сполуки (11) (0,05моль) та бісульфіту натрію (3г) в розчині бромистоводневої кислоти у воді (48% розчин) (125мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Суміш охолоджували та випарювали. Залишок розчиняли в DCM та нейтралізували NH₄OH. Органічний шар висушували, фільтрували та випарювали. Залишок кристалізували з етилацетату. Осад відфільтровували та висушували у вакуумі при 75°C з одержанням 12,9г проміжної сполуки (12) (т. пл. 125,3°C).

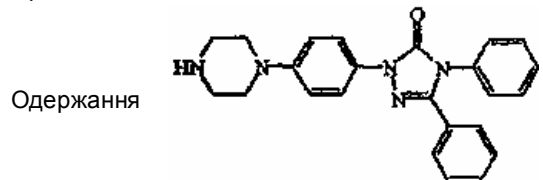
Приклад А.8



сполуки (13)

Суміш проміжної сполуки (4) (0,17моль) та 2-хлор-N-(2-хлоретил)етанаміну гідрохлориду (0,35моль) в 2-бутанолі (400мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником. Додавали карбонат калію (7x15г) щогодини та суміш перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш охолоджували та фільтрували. Осад розчиняли у воді та екстрагували DCM. Органічний шар випарювали та залишок перемішували в DIPE. Осад відфільтровували та висушували у вакуумі при 65°C з одержанням 29г проміжної сполуки (13) (т. пл. 130,2°C).

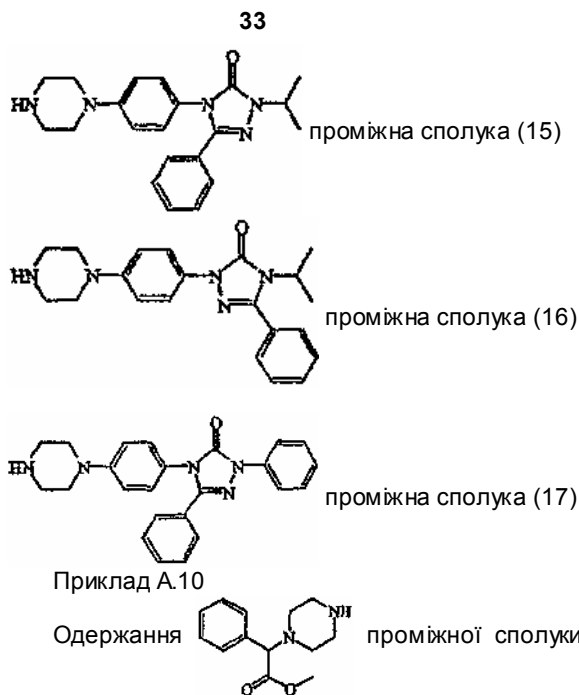
Приклад А.9



проміжної сполуки (14)

Суспензію проміжної сполуки (7) (0,010моль), комплексу Pd₂(дибензиліденацетон)₃ (0,0002моль), BINAP (0,0004моль) та бутилату натрію (0,025моль) в безводному толуолі (100мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 15хв. Додавали піперазин (0,050моль). Суміш перемішували при 110°C протягом 16 годин, фільтрували через дикаліт та фільтрат тричі промивали водою, промивали концентрованим сольовим розчином, висушували, фільтрували та розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: суміш CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₃ 90/10/1). Збирали очищені фракції та розчинник випарювали. Залишок розтирали з метанолом, відфільтровували та висушували з одержанням 1,1г проміжної сполуки (14).

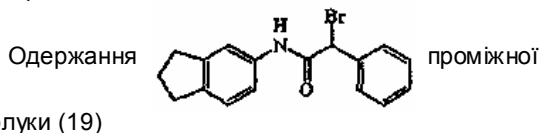
Проміжні сполуки (15), (16) та (17) одержували аналогічним способом.



(18)

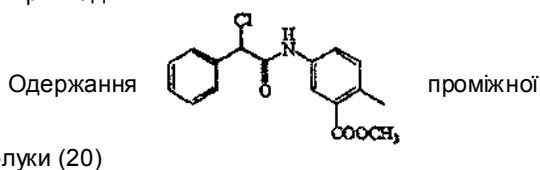
Піперазин (0,2моль) в ДМФА (15мл) перемішували до повного розчинення. Додавали по краплям метил 2-бромфенілацетат (0,043моль). Суміш перемішували протягом ночі. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли в DCM та промивали водою. Органічний шар висушували, фільтрували, та розчинник випарювали з одержанням 10г проміжної сполуки (18).

Приклад А.11



Тіонілхлорид (81мл) додавали до перемішаного розчину 2-бром-2-фенілоцтової кислоти (0,54моль) в сухому хлороформі (450мл). Реакційну суміш перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2,5 годин. Суміш випарювали та залишок розчиняли в тетрагідрофурані (200мл) та отриманий розчин повільно додавали в перемішаний розчин 1H-2,3-дигідроінден-5-аміну (0,42моль) та триетиламіну (80мл) в тетрагідрофурані (300мл), охолоджували крижаною водою протягом 15хв. Реакційну суміш перемішували протягом ночі та екстрагували з води (100мл) DCM (3 рази по 250мл). Екстракти об'єднували, промивали розведеним розчином HCl та насиченим сольовим розчином, потім суміш висушували та фільтрували. Залишок кристалізували 2 рази з етилацетату (250мл) та потім збирали продукт з одержанням 65,0г проміжної сполуки (19) (т. пл. 112-114°C).

Приклад А.12

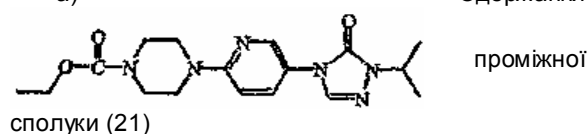


Хлорфенілацетилхлорид (0,0015моль) додавали до розчину метилового ефіру 5-аміно-2-метилбензойної кислоти гідрохлориду (0,0010моль) та триетиламіну (0,0030моль) в DCM (25мл) та реакційну суміш перемішували протягом 70 годин при 20°C, потім додавали воду (5мл) та суміш перемішували протягом 3 годин при 20°C. Органічний шар відокремлювали та розчинник випарювали. Неочищений залишок очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії. Збирали фракції продукту, та розчинник випарювали. Залишок розчиняли в DCM (20мл) та промивали водним розчином карбонату натрію, потім органічний шар відокремлювали та розчинник випарювали з одержанням 0,160г проміжної сполуки (20).

Приклад А.13

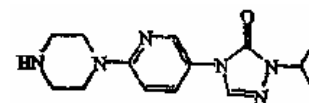
а)

Одержання



Суміш етилового ефіру 4-[5-(1,5-дигідро-5-оксо-4H-1,2,4-триазол-4-іл)-2-піридиніл]-1-піперазинкарбонової кислоти (0,005моль), 2-йодопропану (0,0066моль) та гідроксиду калію (0,0062моль) в ДМФА (50мл) перемішували при 50°C протягом ночі. Суміш охолоджували, виливали у воду, та водний шар екстрагували DCM. Органічний шар промивали, висушували, фільтрували та випарювали (залишок 1). Реакцію знову починали з етилового ефіру 4-[5-(1,5-дигідро-5-оксо-4H-1,2,4-триазол-4-іл)-2-піридиніл]-1-піперазинкарбонової кислоти (0,0144моль) та слідує тій же методиці з одержанням залишку (2). Залишок (1) та (2) поєднували та очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: суміш CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₃ 99,5/0,5). Збирали очищені фракції та випарювали. Залишок кристалізували з ізопропанолу з одержанням 0,5г проміжної сполуки (21) (т. пл. 157,4°C).

b) Одержання

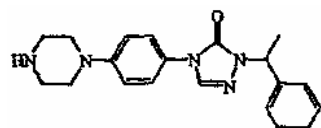


проміжної сполуки (22)

Суміш проміжної сполуки (21) (0,056моль) в розчині бромистоводневої кислоти у воді (48%) (250мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Суміш випарювали, додавали лід та DCM до залишку та водний шар підлужували концентрованим розчином NH₄OH. Органічний шар відокремлювали, висушували, фільтрували та розчинник випарювали. Залишок кристалізували з DIPE. Осад відфільтровували та висушували з одержанням 9г проміжної сполуки (22).

Аналогічним способом одержували проміжну сполуку (23), виходячи з етилового ефіру 4-[4-(1,5-дигідро-5-оксо-4H-1,2,4-триазол-4-іл)феніл]-1-піперазинкарбонової кислоти.

35

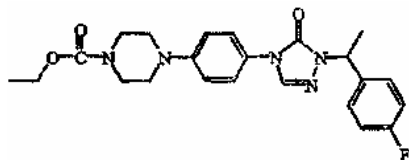


проміжна сполука

(23)

Приклад A.14

а)



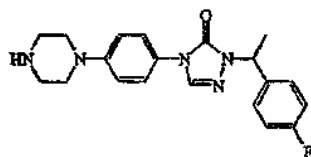
Одержання

проміжної

сполуки (24)

Дисперсію гідриду натрію в мінеральному маслі (60%) (0,011моль) перемішували в сухому ДМФА (50мл). Додавали етиловий ефір 4-[4-(1,5-дигідро-5-оксо-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)феніл]-1-піперазинкарбонової кислоти (0,01моль) та потім вносили ще додаткову кількість ДМФА для полегшення перемішування. Додавали 1-хлор-1-(4-фторфеніл)етан (0,015моль) та реакційну суміш нагрівали протягом ночі при 70°C. Органічний розчинник випарювали та концентрат перемішували у воді, екстрагували DCM, потім висушували. Неочищену речовину очищали за допомогою флеш хроматографії (елюент: етилацетат/гексан 1/2). Збирали фракції продукту та розчинник випарювали з одержанням 2,6г проміжної сполуки (24) (т. пл. 140-141°C).

б) Одержання

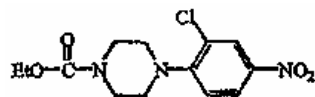


проміжної сполуки (25)

Суміш проміжної сполуки (24) (0,0056моль) та гідроксиду калію (0,011моль) в 2-метоксіетанолі (20мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі, потім розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою флеш колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: метанол). Збирали фракції продукту та розчинник випарювали з одержанням 1,3г проміжної сполуки (25) (т. пл. 199-201°C).

Приклад A.15

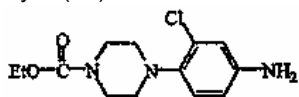
а) Одержання



проміжної сполуки (26)

Суміш етилового ефіру 1-піперазинкарбонової кислоти (0,16моль), 3-хлор-4-фторнітробензолу (0,14моль) та карбонату натрію (0,2моль) в ДМФА (200мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш фільтрували та фільтрат випарювали. Залишок кристалізували з DIPE. Осад відфільтровували та висушували з одержанням 41,8г проміжної сполуки (26).

б) Одержання



проміжної сполуки (27)

Суміш проміжної сполуки (26) (0,13моль) та триетиламіну (15г) в метанолі (500мл) підрували

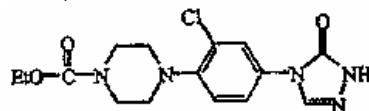
85215

36

протягом ночі при 50°C з використанням паладію на активованому вугіллі (10%, 3г), як каталізатору, в присутності розчину тіофену в метанолі (4%, 3мл). Після поглинання водню (Зекв) каталізатор відфільтровували та фільтрат випарювали. Залишок розтирали з DIPE. Осад відфільтровували та висушували з одержанням 27,3г проміжної сполуки (27).

с)

Одержання

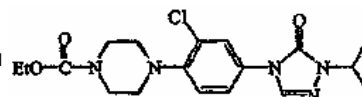


проміжної сполу-

ки (28)

Реакцію проводили в атмосфері N₂. Суміш проміжної сполуки (27) (0,096моль) та етил[(диметиламіно)метиле]нгідразинкарбоксилат у (0,29моль) в сульфолані (50мл) перемішували протягом 1 години при 180°C, потім охолоджували, виливали у воду, перемішували протягом 1 години та декантували. Залишок розчиняли в DCM. Органічний розчин промивали, висушували, фільтрували та розчинник випарювали. Залишок розтирали з DIPE та етилацетатом, відфільтровували та висушували з одержанням 17г проміжної сполуки (28).

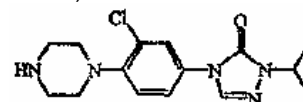
д) Одержання



проміжної сполуки (29)

Суміш проміжної сполуки (28) (0,025моль) та 2-бромпропану (0,050моль) в ДМФА (50мл) перемішували при кімнатній температурі та додавали гідроксид калію (80% розчин) (0,050моль). Реакційну суміш перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 6 годин, потім охолоджували. Суміш розбавляли водою, воду декантували та додавали нову порцію води. Суміш екстрагували DCM (4 рази по 100мл) та екстракти висушували та концентрували. Залишкове масло очищали за допомогою флеш колоночної хроматографії (елюент: суміш EtOAc/гексан 1/2). Збирали фракції продукту та розчинник випарювали. Залишок кристалізували з діетилового ефіру та збирали отриманий осад з одержанням 8,63г проміжної сполуки (29) (т. пл. 108-110°C).

е) Одержання

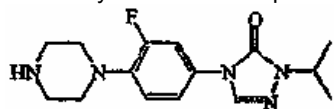


проміжної сполуки (30)

Суміш проміжної сполуки (29) (0,01моль) та бісульфіту натрію (0,009моль) в бромистоводневій кислоті (48% розчин) (40мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Потім реакційну суміш охолоджували та розчинник випарювали. Залишок розчиняли в DCM та нейтралізували NH₄OH. Органічний шар відокремлювали, висушували, фільтрували та розчинник випарювали. Залишок кристалізували з етилацетату, потім отриманий осад відфільтровували та висушували з одержанням 4,3г проміжної сполуки (30) (т. пл. 152-153°C).

37

Аналогічним способом одержували проміжну сполуку (31), виходячи з 1,2-дифтор-4-нітробензолу та етил N-піперазинкарбоксилату.



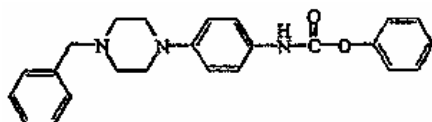
проміжна спо-

лука (31)

Приклад A.16

а)

Одержання



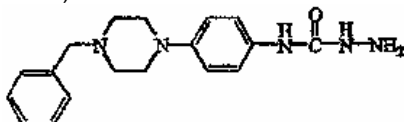
проміжної

сполуки (32)

Фенілхлорформіат (0,33моль) додавали по краплям до суміші 4-[1-(фенілметил)-і-піперазиніл]бензол аміну (0,3моль) в DMA (300мл) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш виливали у воду, потім отриманий осад відфільтровували та висушували з одержанням 118г проміжної сполуки (32) (т. пл. 160°C).

b)

Одержання

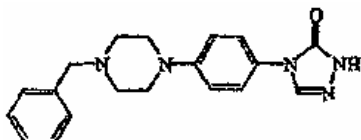


проміжної

сполуки (33)

Суміш проміжної сполуки (32) (0,15моль) та гідазину гідрату (1:1) (0,62моль) в 1,4-діоксані (300мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали воду, осад відфільтровували та висушували з одержанням 35г проміжної сполуки (33).

c) Одержання

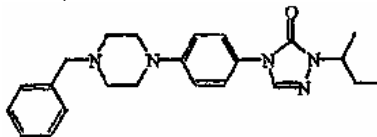


проміжної сполуки (34)

Суміш проміжної сполуки (33) (0,107моль) та метанімідаміду моноацетату (0,55моль) в 1-бутанолі (300мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Суміш охолоджували та продукт кристалізували. Осад відфільтровували, промивали етилацетатом на фільтрі та висушували з одержанням 23,5г проміжної сполуки (34).

d)

Одержання



проміжної спо-

луки (35)

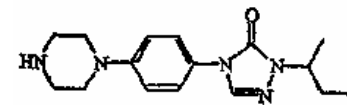
Суміш проміжної сполуки (34) (0,178моль), 2-бромбутану (0,36моль) та гідроксиду натрію (0,36моль) в ДМФА (250мл) перемішували при 80°C в атмосфері азоту протягом ночі. Додавали гідроксид натрію (3г) та 2-бромбутан (10г). Суміш перемішували при 100°C протягом 2 годин, потім охолоджували та виливали у воду. Осад відфільт-

85215

38

ровували та висушували. Залишок кристалізували з 2-пропанолу з одержанням 40г проміжної сполуки (35).

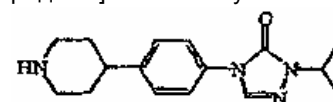
е) Одержання



проміжної сполуки (36)

Суміш проміжної сполуки (35) (0,03моль) в метанолі (250мл) гідрували при атмосферному тиску з використанням паладію на активованому вугіллі (10%) (3г), як каталізатору. Після поглинання водню (1екв) каталізатор відфільтровували та фільтрат випарювали. Залишок розчиняли в метанолі та перетворювали на гідрохлорид (1:1) з використанням суміші HCl/2-пропанол. Розчинник випарювали. Твердий залишок перемішували в 2-пропанолі, відфільтровували та висушували з одержанням 11,5г проміжної сполуки (36).

Аналогічним способом одержували проміжну сполуку (37), виходячи з 4-[1-(фенілметил)4-шперидиніл]бензоламіну.

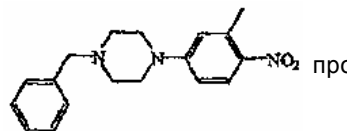


проміжна спо-

лука (37)

Приклад A.17

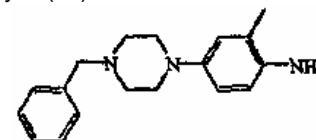
а) Одержання



міжної сполуки (38)

Суміш 1-(фенілметил)піперазину (0,32моль), 4-фтор-2-м етил нітробензолу (0,32моль) та карбонату натрію (1,27моль) в ДМФА (35мл) нагрівали до 60°C і потім перемішували протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду. Отриманий осад відфільтровували та висушували з одержанням 78,64г проміжної сполуки (38).

b) Одержання

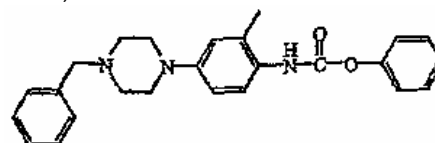


проміжної сполуки (39)

Суміш проміжної сполуки (38) (0,08моль) в етанолі (250мл) гідрували воднем (50бар=5,0МПа) при 40°C протягом 90хв із використанням паладію на вугіллі (5%, 0,8г), як каталізатору, в присутності розчину тіофену в етанолі (0,6мл). Після поглинання водню (3екв) реакційну суміш фільтрували через дикаліт, та фільтрат випарювали. Залишок розтирали з DCM та потім отриманий осад відфільтровували з одержанням 20г проміжної сполуки (39).

c)

Одержання



проміжної

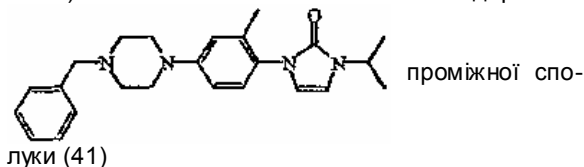
сполуки (40)

Феніл хлорформіат (0,048моль) додавали по краплям при температурі нижче 5°C до суспензії

проміжної сполуки (39) (0,048моль) та карбонату натрію (0,068моль) в DCM (40мл) та реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при температурі в межах від 3 до 5°C. Додавали воду (60мл) та шари розділяли. Продукт екстрагували DCM (2 рази по 140мл). Органічні шари поєднували, промивали водою (125мл), висушували та випарювали. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (елюент: суміш етилацетат/гексан 1/2). Збирали дві фракції продукту та розчинник випарювали з одержанням 4,42г проміжної сполуки (40) (т. пл. 106-108°C).

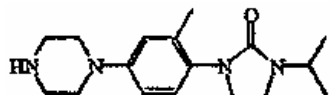
d)

Одержання



Суміш проміжної сполуки (40) (0,042моль), N-(2,2-диметоксіетніл)-2-пропанаміну (0,063моль), триетиламіну (0,042моль) та N,N-диметил-4-піридинаміну (0,042моль) в 1,4-діоксані (200мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш витримували протягом ночі. Додавали воду (200мл) та суміш перемішували протягом 1 години з наступною екстракцією DCM (3 рази по 100мл). Органічні шари поєднували, промивали водою (200мл), висушували та випарювали. Додавали мурашину кислоту (25мл) та отриману суміш перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин, потім випарювали та екстрагували з водного розчину NaHCO_3 (300мл) DCM (3 рази по 80мл). Екстракти поєднували, висушували та випарювали. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: етилацетат). Збирали дві фракції продукту та розчинник випарювали з одержанням 7,97г проміжної сполуки (41) (т. пл. 135-137°C).

e) Одержання

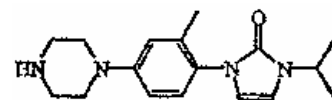


проміжної сполуки (42)

Суміш проміжної сполуки (41) (0,0072моль) в оцтовій кислоті (40мл) підрували протягом 6 годин під тиском 10бар (1,0МПа) з використанням паладію на вугіллі (10%, 0,4г), як каталізатору. Після поглинання водню реакційну суміш фільтрували через целіт. Шар целіту промивали етанолом та фільтрат випарювали. Залишок екстрагували з NaOH (2N розчин, 70мл) DCM (2 рази по 75мл). Потім екстракти поєднували, висушували та випарювали. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (елюент: суміш $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1). Збирали дві фракції продукту та розчинник випарювали. Обидві фракції повністю дебензилювали (але тільки частково відновлювали) та поєднували з одержанням залишку (I). Залишок (I) піддавали другий раз такій же реакції з одержанням 0,81г проміжної сполуки (42).

Приклад A.18

Одержання



про-

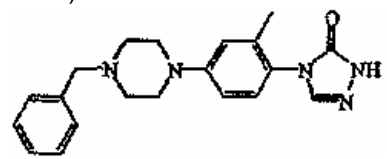
міжної сполуки (43)

Суміш 1-хлоретилхлорформіату (0,017моль) в сухому дихлорметані (10мл) додавали по краплям до перемішаного розчину проміжної сполуки (41) (0,013моль) в сухому DCM (50мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували протягом 24 годин та випарювали. До залишку додавали метанол (75мл) та суміш перемішували, та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 години. Суміш випарювали, додавали діетиловий ефір (80мл) та відфільтровували тверді дрібні частки з одержанням 4,53г проміжної сполуки (43) (т. пл. 232-234°C).

Приклад A.19

a)

Одержання



луки (44)

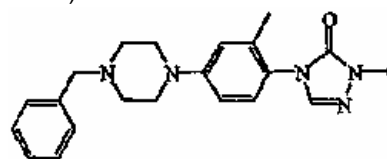
Метил

2-

[(диметиламіно)метилен]гідразинкарбоксилат додавали до перемішаного розчину проміжної сполуки (39) (0,025моль) в 1,3-диметил-2-імідазолідиноні (15мл) при 160°C. Реакційну суміш витримували при 160°C протягом 1 години (деяка кількість CH_3OH випарюється). Додавали іншу частину метил 2-[(диметиламіно)метилен]гідразинкарбоксилату (скільки необхідно) та суміш витримували при 160°C. Отриману суміш охолоджували до кімнатної температури та екстрагували з води (100мл) діетиловим ефіром (3 рази по 150мл). Шар діетилового ефіру випарювали насухо та залишок фільтрували, потім промивали діетиловим ефіром (2 рази по 50мл) з одержанням 3,56г проміжної сполуки (44) (т. пл. 124,5-126,5°C).

b)

Одержання

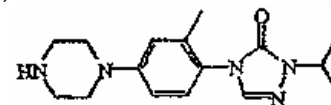


сполуки (45)

проміжної

Суміш проміжної сполуки (44) (0,010моль), 2-бромпропану (0,020моль) та гідроксиду калію (0,012моль) в ДМФА (25мл) перемішували протягом 42 годин при кімнатній температурі та потім додавали воду (200мл). Отримані тверді частки відфільтровували та промивали водою (3 рази по 60мл) з одержанням 3,39г проміжної сполуки (45) (т. пл. 145,5-146,5°C).

c) Одержання



проміжної сполуки (46)

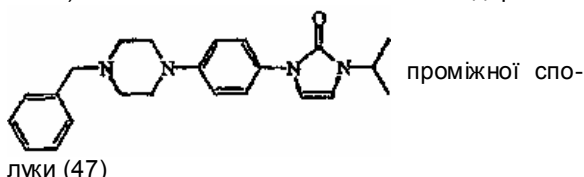
Суміш 1-хлоретилхлорформіату (0,011моль) в дихлорметані (10мл) додавали по краплям до перемішаного розчину проміжної сполуки (45)

(0,0082моль) в DCM (30мл, сухий) при 0°C, потім реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин та випарювали. Додавали метанол (50мл) та отриману суміш перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 години. Суміш випарювали та розтирали з ефіром. Залишок розчиняли в метанолі (50мл) та розчин екстрагували з насиченого розчину NaHCO_3 DCM (3 рази по 100мл). Екстракти поєднували, висушували та випарювали. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (елюент: суміш $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9/1). Збирали фракції продукту та розчинник випарювали з одержанням 1,6г проміжної сполуки (46) (т. пл. 140-142°C).

Приклад A.20

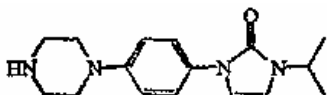
a)

Одержання



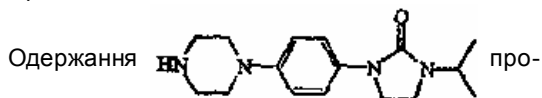
Суміш проміжної сполуки (74) (0,073моль), N-(2,2-диметоксietил)-2-пропанаміну (0,116моль), N,N-диметил-4-піридинаміну (0,073моль) та триетиламіну (0,073моль) в 1,4-діоксані (360мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Додавали воду (360мл). Суміш перемішували протягом 15хв та екстрагували DCM (3 рази по 200мл). Органічні екстракти поєднували, висушували та випарювали. Залишок перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником в мурашиній кислоті (290мл) протягом 2 годин, потім суміш охолоджували та розчинник випарювали з одержанням 67г продукту. Отриманий залишок розчиняли в DCM, промивали насиченим розчином NaHCO_3 , висушували та випарювали. Даний залишок промивали NaHCO_3 та очищали за допомогою флеш колоночної хроматографії з одержанням проміжної сполуки (47).

b) Одержання



Суміш 1-хлоретилхлорформіату (0,00346моль) в сухому DCM (3мл) додавали по краплям до перемішаного розчину проміжної сполуки (47) (0,00266моль) в сухому DCM (10мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 0°C. Розчинник випарювали та залишок розчиняли в метанолі (20мл). Розчин перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 години, потім суміш охолоджували до кімнатної температури та розчинник випарили. Залишок розтирали з діетиловим ефіром (20мл) та збирали отриманий продукт з одержанням 0,55г проміжної сполуки (48) (т. пл. 196-198°C).

Приклад A.21

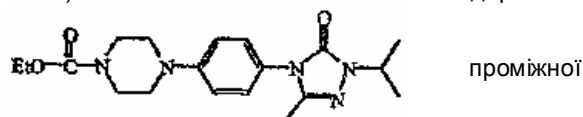


Суміш проміжної сполуки (47) (0,053моль) в оцтовій кислоті (200мл) гідрували протягом 6 годин при 30°C в атмосфері водню (2бар=0,2МПа) з використанням паладію на вугіллі (10%, 2г), як каталізатору, потім реакційну суміш нагрівали в атмосфері водню при 30°C ще протягом 7 годин та перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Після поглинання водню (2екв), суміш фільтрували через целіт та випарювали. Залишок екстрагували з NaOH (2N розчин, 200мл) DCM (2 рази по 250мл), потім екстракти поєднували, висушували та випарювали з одержанням 14,4г проміжної сполуки (49) (т. пл. 159-161°C).

Приклад A.22

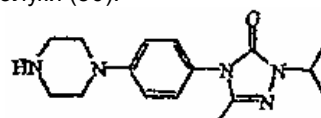
a)

Одержання



Суміш етилового ефіру 4-[4-(1,5-дигідро-3-метил-5-оксо-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)феніл]-1-піперазинкарбонової кислоти (0,0078моль), 2-бромпропану (0,023моль) та карбонату натрію (0,023моль) в ДМФА (250мл) перемішували при 80°C протягом ночі. Додавали гідроксид калію (1,4г). Суміш перемішували протягом 5хв. Знову додавали 2-бромпропан (0,023моль). Суміш перемішували при 80°C протягом ночі. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли в DCM, промивали водою, висушували, фільтрували та розчинник випарювали. До залишку додавали гідроксид калію (1,4г), 2-бромпропан (3г) та ДМФА (250мл). Суміш перемішували при 80°C протягом 5 годин. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли в DCM, промивали, висушували, фільтрували та розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: суміш $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1). Збирали очищені фракції та розчинник випарювали з одержанням 2,1г проміжної сполуки (50).

b) Одержання



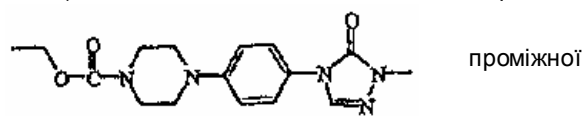
проміжної сполуки (51)

Суміш проміжної сполуки (50) (0,0053моль) та гідроксиду калію (3г) в 2-пропанолі (50мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі, перемішували при кімнатній температурі протягом вихідних днів та потім кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли в DCM, промивали, висушували, фільтрували та розчинник випарювали з одержанням 1,6г проміжної сполуки (51).

Приклад A.23

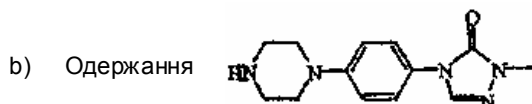
a)

Одержання



Суміш етилового ефіру 4-[4-(1,5-дигідро-5-оксо-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)феніл]-1-

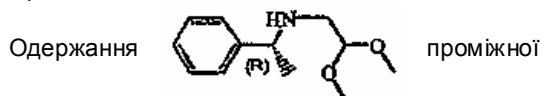
піперазинкарбонової кислоти (0,016моль), диметилсульфату (0,02моль) та гідроксиду калію (0,02моль) в ДМФА (100мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш фільтрували, фільтрат виливали у воду (400мл), кристалізували та перемішували протягом 10хв. Осад відфільтровували, розчиняли в DCM та очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: суміш $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1). Збирали очищені фракції та випарювали. Залишок кристалізували з етилацетату з одержанням 2,5г проміжної сполуки (52) (т. пл. 169,7°C).



проміжної сполуки (53)

Суміш проміжної сполуки (52) (0,076моль) в суміші бромистоводневої кислоти у воді (48% розчин) (250мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Розчинник випарювали. Додавали лід та DCM. Суміш підлучували концентрованим розчином NH_4OH та розділяли на шари. Органічний шар висушували, фільтрували та розчинник випарювали. Залишок кристалізували з DIPE. Осад відфільтровували та висушували з одержанням 18г проміжної сполуки (53).

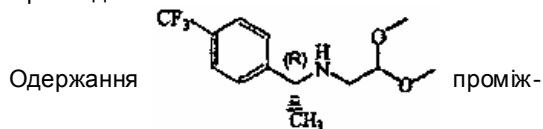
Приклад A.24



сполуки (54)

(+)-(R)-(-)-метилбензолметанамін (0,1моль) перемішували в ТГФ (200мл) при кімнатній температурі, потім додавали диметоксіацетальдегід (0,2моль), 45% розчин в 2-метокси-2-метилпропані, з наступним додаванням ізопропілату титану (IV) (0,11моль). Суміш піддавали взаємодії протягом 2 годин при кімнатній температурі та додавали метанол (80мл), потім додавали порціями тетрагідроборат натрію (0,2моль) та реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Додавали воду (80мл) та потім отриманий осад відфільтровували через дикаліт та промивали 3 рази ТГФ. Фільтрат випарювали до видалення ТГФ та метанолу, та залишок екстрагували DCM. Відокремлювали органічний шар, висушували, фільтрували та розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: суміш $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0, 98/2). Збирали фракції продукту та розчинник випарювали з одержанням 17г проміжної сполуки (54).

Приклад A.25



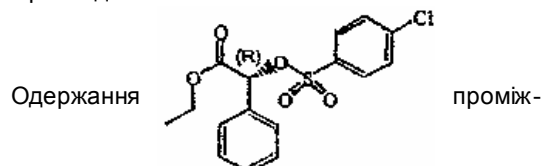
ної сполуки (55)

Мр-триацетоксиборогідридну смолу (полістирол-зв'язана- $\text{CH}_2\text{-N}^+\text{Et}_3\text{-B}^-\text{H}(\text{Oac})_3$ смола виробництва Argonaut (New Road, Hengoed, Mid Glamorgan CF82 8AU, Великобританія), продукт під кодом

800414) (0,500г) додавали до розчину (R)- α -метил-4-(трифторметил)бензолметанаміну (0,0082моль) та диметоксіацетальдегід (0,0010моль) в ТГФ (5мл) та реакційну суміш струшували протягом 30хв при 100°, потім суміш охолоджували до кімнатної температури та струшували протягом 24 годин при кімнатній температурі. Додавали додаткову кількість диметоксіацетальдегід (0,0010моль) та додаткову кількість триацетоксиборогідридної смоли Argonaut 800414 (0,250г) та отриману суміш струшували протягом 24 годин при кімнатній температурі. Додавали силікагель з функціональною

2-(4-толуолсульфонілгідразино)етильною групою (виробництва Sigma-Aldrich Corporation з кодом Aldrich 55,259-3) (0,200г, 1ммоль/г) та потім додавали 4-бензилоксибензальдегідполістирольну смолу Novabiochem 01-64-0182 (0,300г). Реакційну суміш струшували протягом 24 годин та додавали Novabiochem 01-64-0182 (0,300г). Суміш струшували протягом 24 годин, фільтрували, промивали DCM (5мл) та фільтрат випарювали з одержанням 0,181г проміжної сполуки (55).

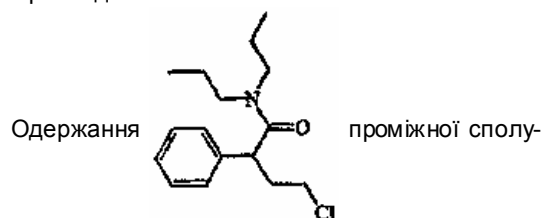
Приклад A.26



ної сполуки (56)

Суміш (R)-етил(гідрокси)(феніл)ацетату (0,139моль), 1,2-лутидину (21г) та N,N-диметил-4-піридинаміну (1г) перемішували в DCM (200мл) та суміш охолоджували на крижаній бані, потім додавали по краплям суміш 4-хлорбензолсульфонілхлориду (0,153моль) в DCM (50мл) та реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали триетиламін (якільки необхідно) (екзотермічна реакція) та суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш промивали розведеною HCl , висушували та розчинник випарювали. Залишок додатково кристалізували з гексану з невеликою кількістю DIPE та збирали отриманий осад з одержанням 20,1г проміжної сполуки (56) (т. пл. 46,3-48,8°C).

Приклад A.27

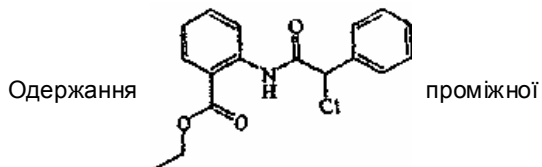


ки (57)

Тіонілхлорид (1моль) додавали до суміші дигідро-3-феніл-2(3H)-фуранону (0,4моль) та хлориду цинку (5г) та потім реакційну суміш перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Полімеризований продукт розчиняли в CHCl_3 та розчинник випарювали. Залишок випарювали та збирали продукт з одержанням 7г 4-хлор-2-фенілбутирилхлориду. Отриманий 4-хлор-2-фенілбутирилхлорид додавали по краплям при

температурі нижче 10°C до розчину дипропіламіну (1моль) в DCM (500мл) та реакційну суміш перемішували протягом ночі. Суміш промивали водою, висушували та розчинник випарювали з одержанням 75г проміжної сполуки (57).

Приклад A.28



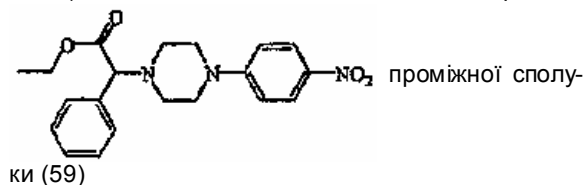
сполуки (58)

Триетиламін (0,040моль) та хлорфенілацетилхлорид (0,0333моль) додавали по краплям при перемішуванні до суміші етилового ефіру 2-амінобензойної кислоти (0,0333моль) в ТГФ (50мл) та реакційну суміш перемішували протягом 15хв, потім органічний розчинник видаляли та залишок поміщали в суміш $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (25/50). Органічний шар відокремлювали, та водний шар екстрагували DCM (25мл). Органічні шари поєднували, висушували, фільтрували та розчинник видаляли з одержанням 10,5г проміжної сполуки (58) (т. пл. 55-59,5°C).

Приклад A.29

a)

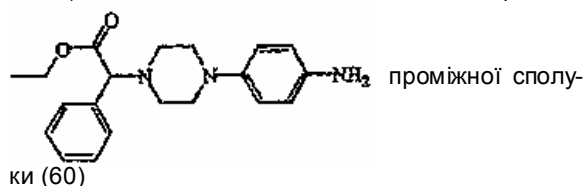
Одержання



Суміш 1-(4-нітрофеніл)піперазину (0,024моль), етилового ефіру α -бромбензоїтової кислоти (0,024моль) та карбонату натрію (0,036моль) в сухому ДМФА (25мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі та потім органічний розчинник (ДМФА) випарювали. Залишок перемішували у воді та екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали та висушували, потім розчинник випарювали та залишок перемішували в гексані. В кінці, збирали бажаний продукт з одержанням проміжної сполуки (59) (т. пл. 101-104°C).

b)

Одержання

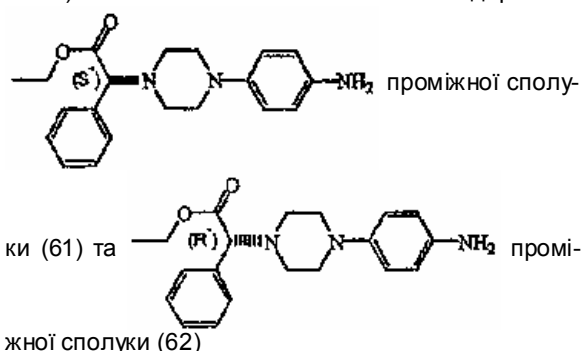


Суміш проміжної сполуки (59) (0,01моль) в циклогексені (5мл) та етанолі (25мл) гідрували протягом 36 годин з використанням паладію на вугіллі (10%, 0,12г), як каталізатору. Після поглинання водню (3екв) каталізатор відфільтровували та фільтрат випарювали. Залишок очищали за допомогою флеш колоночної хроматографії (елюент: суміш етилацетат/гексан 1/4, 1/1). Збирали фракції продукту та розчинник випарювали з одержанням проміжної сполуки (60).

Приклад A.30

a)

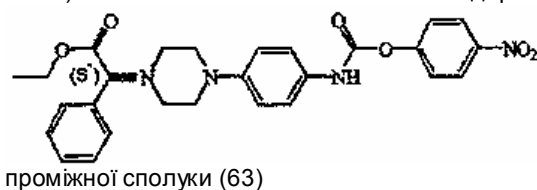
Одержання



Проміжну сполуку (60) (0,088моль) відокремлювали та очищали за допомогою хіральної високоефективної рідинної хроматографії (колонка Prochrom D.A.C.; 500г Chiralcel OJ 20мкм; елюент: етанол (ізократичний режим)). Збирали дві фракції продукту та після випарювання розчинника перетворювали його на адитивну сіль гідрохлорид (1:2) з використанням суміші $\text{HCl}/2$ -пропанолу з одержанням 13,7г проміжної сполуки (61) (т. пл. 214,5-214,6°C; $[\alpha]_D^{20} = -54,58^\circ$ (c=10,26мг/5мл в ДМФА)), виділеного у вигляді солі гідрохлориду, та 11,7г проміжної сполуки (62) (т. пл. 222-222,1°C; $[\alpha]_D^{20} = +54,90^\circ$ (c=10,11мг/5мл в ДМФА)), виділеного у вигляді солі гідрохлориду.

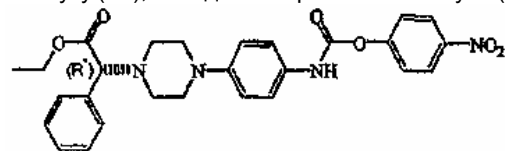
b)

Одержання



4-нітрофенілхлорформіат перемішували в DCM (100мл) та суміш охолоджували на бані з льодом та сіллю. Потім додавали проміжну сполуку (61) з наступним додаванням насиченого розчину бікарбонату натрію (100мл). Реакційну суміш перемішували та охолоджували протягом 1 години, потім перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Органічний шар відокремлювали, висушували та розчинник випарювали. Залишок розтирали із сумішшю діетиловий ефір/DIPE (50/50), фільтрували та збирали бажаний продукт з одержанням 1,76г проміжної сполуки (63).

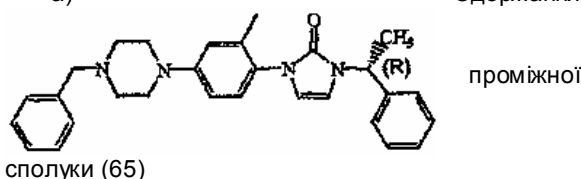
Аналогічним способом одержували проміжну сполуку (64), виходячи з проміжної сполуки (62).



Приклад A.31

a)

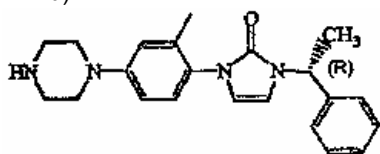
Одержання



Суміш проміжної сполуки (40) (0,029моль), (R)-N-(2,2-диметоксietил)бензолметанаміну (0,029моль) та N,N-диметил-4-піридинаміну (0,029моль) в діоксані перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 24 годин, потім реакційну суміш охолоджували, виливали у воду та екстрагували DCM. Екстракт промивали водою та розчинник випарювали. Маслянистий залишок обробляли сумішшю трифтороцтової кислоти та метанолу (1:1) та нагрівали при 60°C протягом 4 годин, потім отриману суміш охолоджували та фільтрували. Залишок поміщали в DCM, промивали водою та карбонатом натрію, та висушували з одержанням проміжної сполуки (65).

b)

Одержання



проміжної спо-

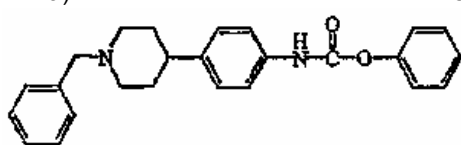
луки (66)

Розчин проміжної сполуки (65) (0,015моль) в сухому DCM перемішували при 0°C та додавали по краплям суміш 1-хлоретилхлорформіату (0,0195моль) в DCM, потім реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 години та розчинник випарювали. Залишок розчиняли в метанолі (140мл) та отриманий розчин нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 1 години. Суміш охолоджували до кімнатної температури та випарювали насухо, потім залишок розтирали з ефіром та збирали отриманий продукт з одержанням проміжної сполуки (66).

Приклад A.32

a)

Одержання



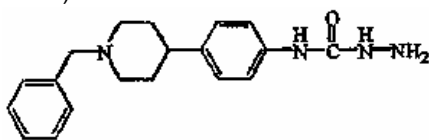
проміж-

ної сполуки (67)

Фенілхлорформіат (0,33моль) додавали по краплям до охолодженої на льоді суміші 4-[1-(фенілметил)-4-піридиніл]бензоламіну (0,33моль) в DMA (500мл) та суміш перемішували протягом 1 години. Суміш виливали у воду, осад відфільтровували та висушували з одержанням 128г проміжної сполуки (67).

b)

Одержання



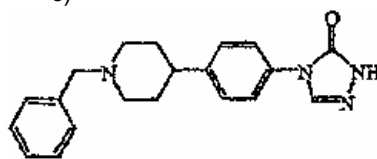
проміжної

сполуки (68)

Суміш проміжної сполуки (67) (0,33моль) та гідазину моногідрату (1,6моль) в 1,4-діоксані (1л) перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин та потім при 60°C протягом ночі. Суміш виливали у воду. Осад відфільтровували та кристалізували з 1-бутанолу з одержанням 61г проміжної сполуки (68).

c)

Одержання



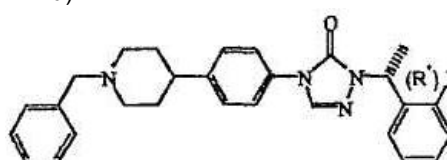
проміжної спо-

луки (69)

Суміш проміжної сполуки (68) (0,12моль) та метанімідаміду моноацетату (0,5моль) в 1-бутанолі (250мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 48 годин. Суміш охолоджували, додавали DIPE та кристалізували. Осад відфільтровували та висушували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: суміш CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2). Збирали очищені фракції та випарювали. Залишок розтирали з DIPE з одержанням 18,7г проміжної сполуки (69).

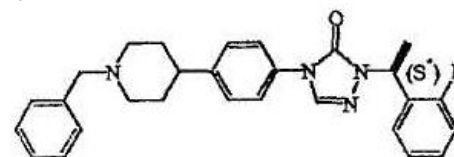
d)

Одержання



проміжної

сполуки (70) та



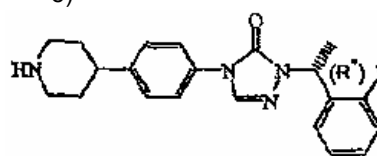
про-

міжної сполуки (71)

Проміжну сполуку (69) (0,04моль) перемішували в ДМФА (200мл) при кімнатній температурі та потім додавали гідрід натрію (60%) (0,04моль) та суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Суміш нагрівали при 70°C та через 30хв додавали 1-(1-хлоретил)-2-фторбензол (0,062моль). Реакційну суміш перемішували протягом 20 годин при 70°C та потім додавали воду (500мл) та DIPE (50мл). Отриману суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі та продукт відфільтровували, потім очищали за допомогою рідинної хроматографії на силікагелі (елюент: суміш CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1). Збирали фракції продукту та розчинник випарювали з одержанням 13г продукту, що розділяли на його енантіомери рідинною хроматографією на хіральній AD-колонці (елюент: суміш CH₃OH/CH₃CN 65/35). Збирали дві фракції продукту та розчинник випарювали. Кожен залишок розтирали з DIPE та бажані продукти відфільтровували з одержанням 5,1г проміжної сполуки (70) та 5,1г проміжної сполуки (71).

e)

Одержання



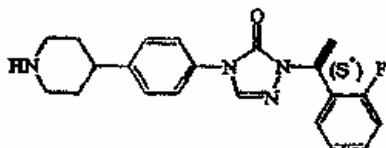
проміжної спо-

луки (72)

Суміш проміжної сполуки (70) (0,011моль) в метанолі (100мл) гідували при кімнатній температурі протягом 24 годин з використанням паладію

на вугіллі (1г), як каталізатор. Додавали додаткову кількість водню та паладію на вугіллі (10%) (каталітична кількість) та суміш додатково гідрували протягом 24 годин. Після поглинання водню (1екв) каталізатор відфільтровували та фільтрат випарювали. Залишок розтирали з DIPE та бажаний продукт відфільтровували з одержанням 3,3г проміжної сполуки (72).

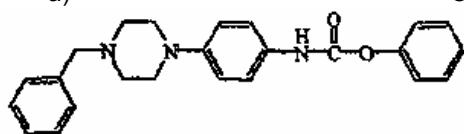
Аналогічним способом одержували проміжну сполуку (73), виходячи з проміжної сполуки (71).



сполука (73)

Приклад А.33

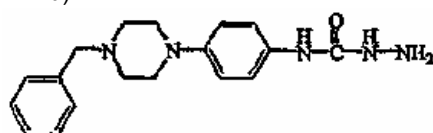
а)



сполуки (74)

Фенілхлорформіат (0,33моль) додавали по краплям до суміші 4-[4-(фенілметил)-1-піперазиніл]бензоламіну (0,3моль) в DMA (300мл) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш виливали у воду, потім отриманий осад відфільтровували та висушували з одержанням 118г проміжної сполуки (74) (т. пл. 160,0°C).

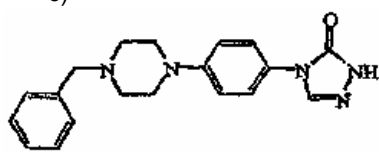
б)



сполуки (75)

Суміш проміжної сполуки (74) (0,15моль) та гідрозину моногідрату (0,62моль) в 1,4-діоксані (300мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали воду, осад відфільтровували та висушували з одержанням 35г проміжної сполуки (75).

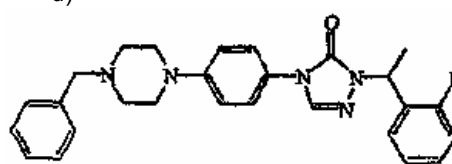
с)



луки (76)

Суміш проміжної сполуки (75) (0,107моль) та метанімідаміду моноацетату (0,55моль) в 1-бутанолі (300мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Суміш охолоджували та продукт кристалізували. Осад відфільтровували, промивали етилацетатом на фільтрі та висушували з одержанням 23,5г проміжної сполуки (76).

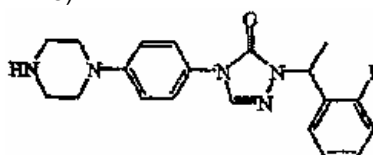
д)



ної сполуки (77)

Проміжну сполуку (76) (0,30моль) та 1-(1-хлоретил)-2-фторбензол (0,38моль) додавали до розчину гідроксиду калію (0,38моль) в ДМФА (500мл) та потім реакційну суміш перемішували протягом 6 годин при 60°C та охолоджували. Суміш виливали у воду та екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, висушували та фільтрували на фільтрі Büchi. Фільтрат випарювали, та залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі. Збирали фракції продукту та розчинник випарювали з одержанням 3г проміжної сполуки (77).

е)

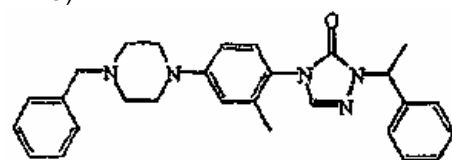


сполуки (78)

Розчин проміжної сполуки (77) (0,06моль) в DCM перемішували при 0°C та потім додавали по краплях суміш 1-хлоретилхлорформіату (0,077моль) в DCM. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 0°C та додавали додаткову кількість 1-хлоретилхлорформіату (2мл). Суміш перемішували протягом ночі та знову додавали додаткову кількість 1-хлоретилхлорформіату (2мл). Отриману суміш перемішували протягом 48 годин при кімнатній температурі та концентрували, потім отриманий залишок розчиняли в метанолі (540мл). Розчин перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 години, потім охолоджували до кімнатної температури та випарювали. Залишок розтирали з діетиловим ефіром та збирали бажаний продукт з одержанням 21г проміжної сполуки (78) (т. пл. 190-192°C).

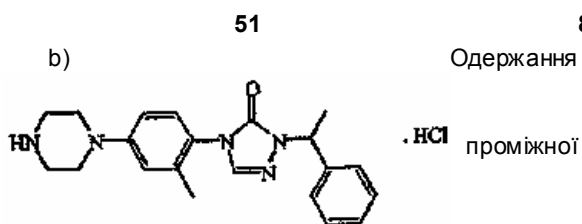
Приклад А.34

а)



сполуки (79)

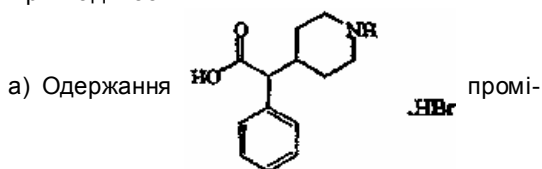
Проміжну сполуку (44) (0,039моль) та 1-хлор-1-фенілетан (0,049моль) додавали до розчину гідроксиду калію (2,7г) в ДМФА (100мл) та потім реакційну суміш перемішували протягом ночі при 60°C. Суміш виливали у воду та фільтрували. Продукт екстрагували DCM, висушували та фільтрували на фільтрі Büchi. Залишок на фільтрі очищали за допомогою колоночної хроматографії (елюент: суміш гексан/етилацетат 90/10->60/40). Збирали фракції продукту та розчинник випарювали з одержанням 7,5г проміжної сполуки (79) (т. пл. 80-82°C).



сполуки (80)

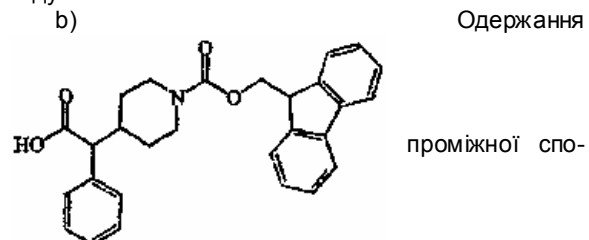
Суміш 1-хлоретилхлорформіату (0,022моль) в DCM додавали по краплям до суміші проміжної сполуки (79) (0,017моль) в DCM при 0°C та потім реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 0°C. Розчинник випарювали та отриманий продукт розчиняли в метанолі (150мл). Розчин перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 години, потім охолоджували до кімнатної температури та випарювали. Сухий залишок перемішували в ефірі, фільтрували та висушували з одержанням проміжної сполуки (80).

Приклад А.35



жної сполуки (81)

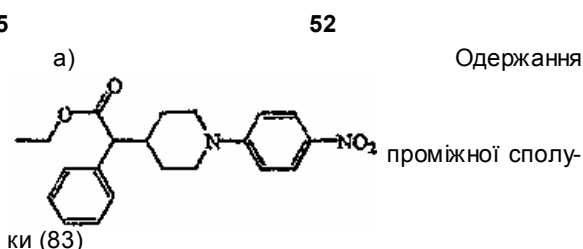
Суміш (феніл-4-піперидинацетонітрилу моногідрохлориду (0,038моль) в бромистоводневій кислоті (100мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Розчинник випарювали. До залишку двічі додавали 2-пропанол, та розчинник випарювали. Залишок розтирали з 2-пропанолом та DIPE. Осад відфільтровували та висушували з одержанням 8,6г проміжної сполуки (81), виділеної у вигляді гідроброміду.



луки (82)

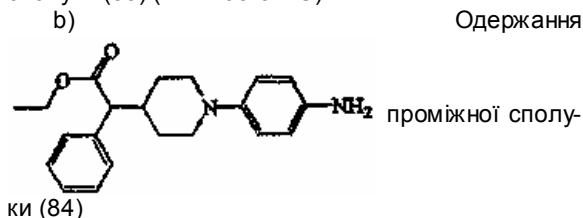
Діоксан (150мл) додавали до розчину проміжної сполуки (81) (0,028моль) та карбонату натрію (0,06моль) у воді (100мл). Суміш охолоджували на льоді. Додавали 9-флуоренілметилхлорформіат (0,03моль). Суміш охолоджували до кімнатної температури та потім перемішували протягом 2 годин. Додавали воду (500мл). Суміш екстрагували 3 рази DIPE (200мл). Водний шар підкисляли 1N розчином HCl та екстрагували DCM. Об'єднаний органічний шар висушували, фільтрували та розчинник випарювали. Залишок розтирали з DIPE. Осад відфільтровували та висушували на повітрі з одержанням 5,2г проміжної сполуки (82).

Приклад А.36



КИ (83)

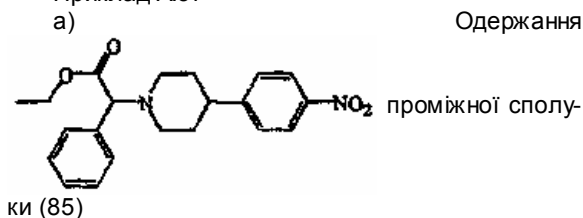
Суміш 1-(4-нітрофеніл)-а-феніл-4-піперидиноцтової кислоти (0,01469моль) та концентрованої сірчаної кислоти (каталітична кількість) в етанолі (сухий, 50мл) нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 45 годин та реакційній суміші давали охолонути. Отриманий осад збирали та розчиняли в хлороформі, до якого додавали водний розчин NaHCO_3 . Органічний шар відокремлювали, висушували, фільтрували та розчинник випарювали. Залишкове масло розтирали з гексаном з одержанням 1,92г проміжної сполуки (83) (т. пл. 93-97°C).



КИ (84)

Суміш проміжної сполуки (83) (0,1моль) в метанолі (400мл) гідрували при 50°C протягом 18 годин з використанням паладію на вугіллі (10 %, 0,6г), як каталізатору. Після поглинання водню (Зекв) каталізатор відфільтровували через целіт та шар целіту промивали метанолом (50мл). Фільтрат випарювали та потім випарювали разом з толуолом (15мл). Залишок затвердівав при кімнатній температурі через дві доби з одержанням проміжної сполуки (84) (т. пл. 20,5-21,5°C).

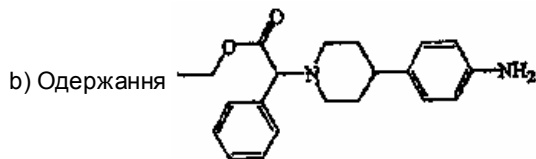
Приклад А.37



КИ (85)

Суміш 4-(4-нітрофеніл)піперидину (0,1455моль), етилового ефіру α -бромбензоїлової кислоти (0,1455моль) та Na_2CO_3 (15,4г) в ДМФА (220мл) перемішували протягом ночі, потім реакційну суміш виливали в холодну воду (500мл) та тричі екстрагували ефіром. Органічні шари поєднували, промивали насиченим сольовим розчином, висушували та розчинник випарювали. Залишкове масло розтирали з етанолом та суспензію витримували протягом ночі при 5°C. Отриману тверду речовину відфільтровували та висушували з одержанням проміжної сполуки (72-а). Фільтрат випарювали, та залишкове масло очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: суміш етилацетат/гексан 50:50). Збирали фракції продукту та розчинник випарювали. Маслянистий залишок затвердівав при кімнатній температурі, та його розтирали з невеликою кількістю етанолу, відфільт-

тровували та висушували з одержанням додаткових 9г проміжної сполуки (85) (т. пл. 102-104°C).

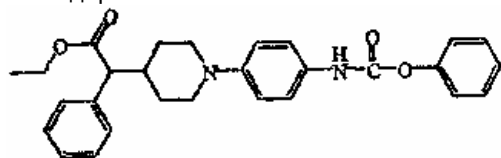


проміжної сполуки (86)

Суміш проміжної сполуки (85) (0,0841моль) в ТГФ (сухий, 300мл) гідрували в автоклаві під тиском 4 бар з використанням паладію на вугіллі (10%, 3г) як каталізатору. Після поглинання водню (Зекв) реакційну суміш фільтрували, та тверду речовину промивали ТГФ (300мл). Розчинник фільтратів випарювали, та неочищений залишок перемішували в ефірі (300мл), потім фільтрували та промивали ефіром (100мл). Збирали бажаний продукт та висушували з одержанням 22г проміжної сполуки (86) (т. пл. 132-135°C).

Приклад A.38

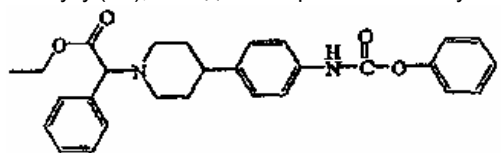
Одержання



проміжної сполуки (87)

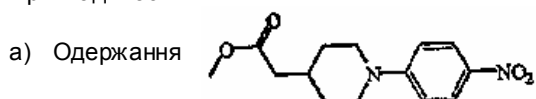
Суспензію проміжної сполуки (84) (0,0030моль) та карбонату калію (0,580г) в DCM (15мл) перемішували та охолоджували, потім додавали по краплям фенолхлорформіат (0,0030моль) та реакційну суміш перемішували протягом ночі. Органічний шар відокремлювали та промивали водою (3x10мл), потім висушували та концентрували з одержанням 1,22г проміжної сполуки (87).

Аналогічним способом одержували проміжну сполуку (88), виходячи з проміжної сполуки (86).



проміжна сполука (88)

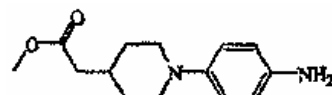
Приклад A.39



проміжної сполуки (89)

Суміш метилового ефіру 4-піперидиноцтової кислоти гідрохлориду (0,019моль), 1-фтору-4-нітробензолу (0,022моль) та карбонату натрію (0,044моль) в ДМФА (100мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин, потім додавали воду та DIPE, та реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Продукт відфільтровували, промивали водою та DIPE, та в кінці висушували з одержанням 2,1г проміжної сполуки (89).

b) Одержання

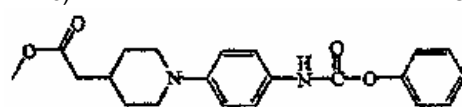


проміжної сполуки (90)

Суміш проміжної сполуки (89) (0,0075моль) в ТГФ (50мл) гідрували при кімнатній температурі з використанням паладію на вугіллі (0,5г), як каталізатору, в присутності розчину тіофену (0,5мл). Після поглинання водню (Зекв) каталізатор відфільтровували та до фільтрату додавали суміш 2-пропанол/HCl (3мл). Додавали етанол та DCM, та отриманий розчин випарювали. Залишок розтирали із сумішшю етанол/DIPE (50/50), потім бажаний продукт відфільтровували та висушували з одержанням 1,8г проміжної сполуки (90), виділеної у вигляді гідрохлориду.

c)

Одержання

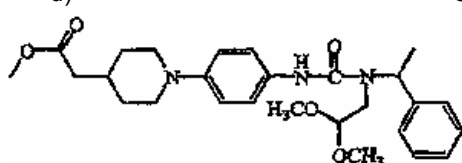


проміжної сполуки (91)

Фенілхлорформіат (0,006моль) перемішували в DCM (100мл) при кімнатній температурі та додавали проміжну сполуку (90) (0,0056моль) з наступним додаванням бікарбонату натрію (50мл). Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин та шари розділяли, потім органічний шар висушували та розчинник випарювали. Залишок розтирали з DIPE та бажаний продукт відфільтровували з одержанням 2,06г проміжної сполуки (91).

d)

Одержання

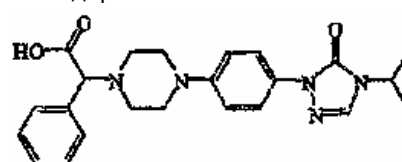


проміжної сполуки (92)

Суміш проміжної сполуки (91) (0,00027моль), (±)-N-(2,2-диметоксіетил)-α-метилбензолметанаміну (0,0005моль) та N,N-диметил-4-піридинаміну (0,00027моль) струшували та нагрівали протягом вихідних днів при 96°C, та розчинник випарювали в атмосфері азоту. Додавали DCM (5мл) з наступним додаванням метилізоціанат-полістирольної смоли Novabiochem 01-64-0169 (0,200г), та реакційну суміш струшували протягом 4 годин, фільтрували та розчинник випарювали з одержанням проміжної сполуки (92).

Приклад A.40

Одержання

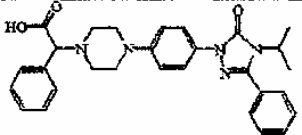
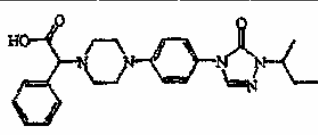
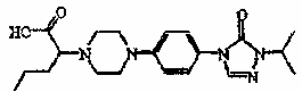
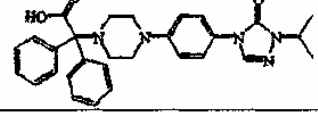
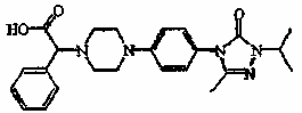
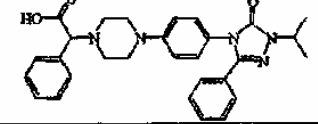
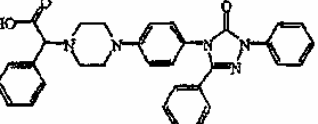
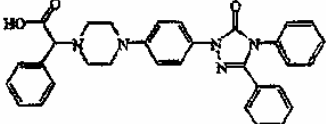
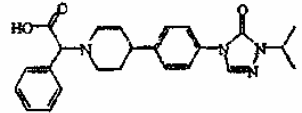
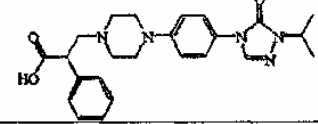
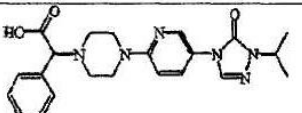
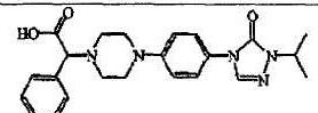
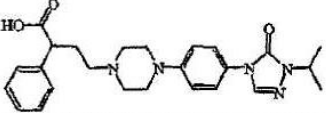
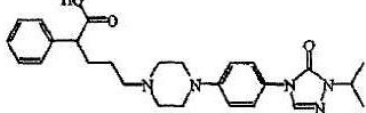
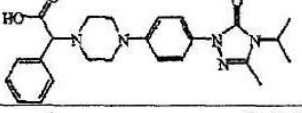
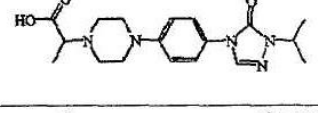
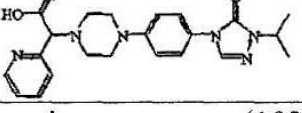
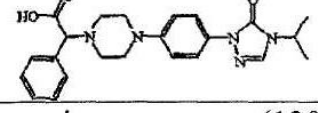
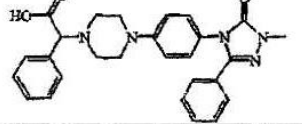
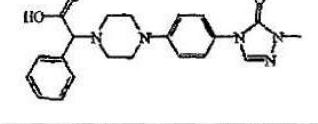


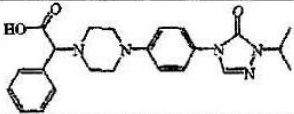
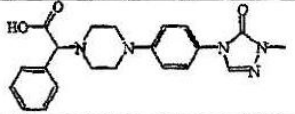
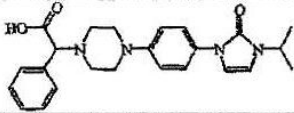
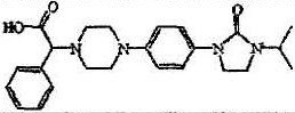
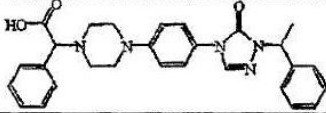
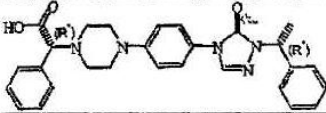
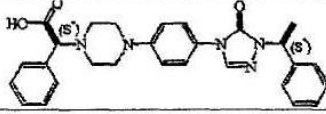
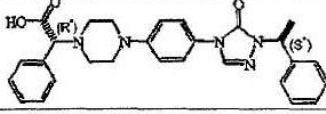
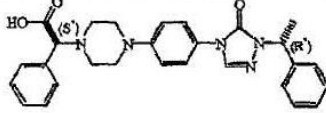
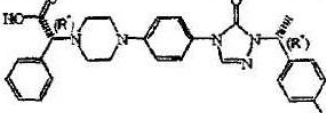
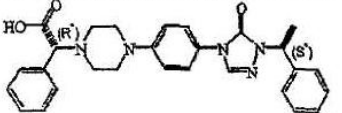
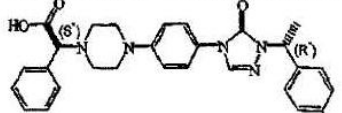
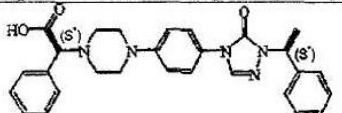
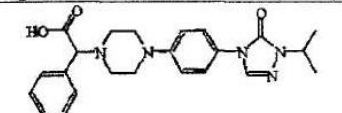
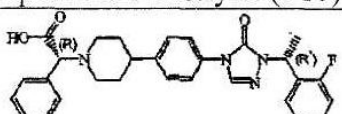
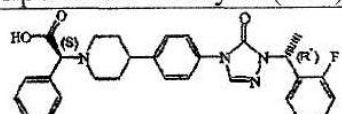
проміжної сполуки (93)

Суміш сполуки (36) (0,02моль) в соляній кислоті (36%, 50мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 годин та потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Осад відфільтровували. Залишок розтирали з DIPE. Осад відфільтровували та ви-

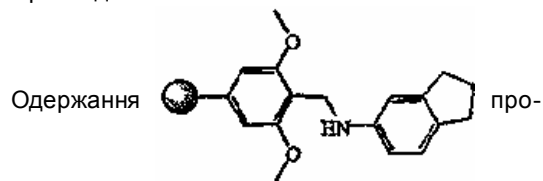
сушували з одержанням 5,5г проміжної сполуки (93), виділеної у вигляді гідрохлориду.

Аналогічним способом одержували проміжну сполуку (94) - проміжну сполуку (129) у вигляді гідрохлоридів.

	
проміжна сполука (94)	проміжна сполука (112)
	
проміжна сполука (95)	проміжна сполука (113)
	
проміжна сполука (96)	проміжна сполука (114)
	
проміжна сполука (97)	проміжна сполука (115)
	
проміжна сполука (98)	проміжна сполука (116)
	
проміжна сполука (99)	проміжна сполука (117)
	
проміжна сполука (100)	проміжна сполука (118)
	
проміжна сполука (101)	проміжна сполука (119)
	
проміжна сполука (102)	проміжна сполука (120)
	

57	85215	58
проміжна сполука (103)		проміжна сполука (121)
		
проміжна сполука (104)		проміжна сполука (122)
		
проміжна сполука (105)		проміжна сполука (123)
		
проміжна сполука (106)		проміжна сполука (124)
		
проміжна сполука (107)		проміжна сполука (125)
		
проміжна сполука (108)		проміжна сполука (126)
		
проміжна сполука (109)		проміжна сполука (127)
		
проміжна сполука (110)		проміжна сполука (128)
		
проміжна сполука (111)		проміжна сполука (129)

Приклад А.41



міжної сполуки (130)

Суміш 2-(3,5-диметокси-4-формілфенокси)етоксиметил-полістирольної смоли Novabiochem 01-64-0261 (0,00244г), 2,3-дигідро-1Н-інден-5-аміну (0,0116моль) та ізопропілату ти-

тану (IV) (0,0116моль) в DCM (70мл) струшували протягом 1 години при кімнатній температурі, потім додавали NaBH(OAc)₃ (0,0116моль) та реакційну суміш струшували протягом вихідних днів при кімнатній температурі. Суміш фільтрували, та продукт промивали 3х[3 рази метанолом та 3 рази DCM] з одержанням проміжної сполуки (130).

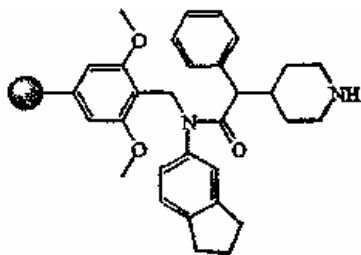
Приклад А.42

59

85215

60

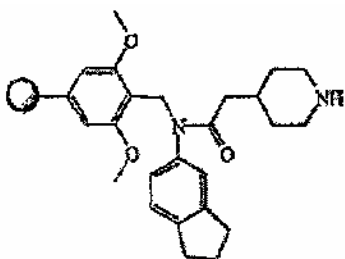
Одержання



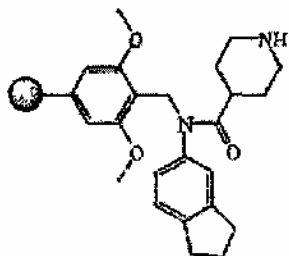
проміжної сполуки (131)

Тіонілхлорид (0,0027моль) додавали до суміші проміжної сполуки (130) (0,000175моль) в DCM (1мл) та отриману суміш доводили до температури кипіння зі зворотним холодильником, потім суміш висушували продуванням азоту при 50°C. Додавали додаткову кількість DCM (2 рази по 1мл), та суміш знову висушували продуванням, та отриманий залишок розчиняли в DCM (1мл) та додавали до суміші проміжної сполуки (82) (0,000039моль) та 2,6-лутидину (0,00035моль) в DCM (1мл). Реакційну суміш струшували протягом 20 годин при кімнатній температурі та фільтрували. Залишок промивали 3х [3 рази DCM та 3 рази метанолом] та знову 3 рази DCM, потім один раз ДМФА. Додавали 20% суміш піперидину в ДМФА (4мл) та суміш струшували протягом 2,5 годин, потім продукт відфільтровували та промивали 3х [3 рази DCM та 3 рази метанолом] з одержанням проміжної сполуки (131).

Аналогічним способом одержували проміжну сполуку (132) та проміжну сполуку (133) взаємодією проміжної сполуки (130) з ефіром 1-[(9Н-флуорен-9-ілметокси)карбоніл]-4-піперидиноцтової кислоти або 1-(9Н-флуорен-9-ілметил)-1,4-піперидиндикарбонової кислоти.



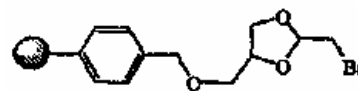
проміжна сполука (132)



проміжна сполука (133)

Приклад А.43

Одержання

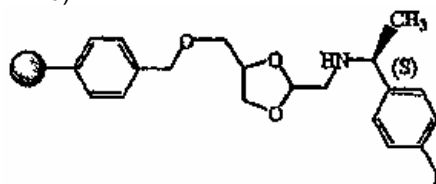


проміжної сполуки (134)

Суміш 2-бром-1,1-діетоксіетану (0,0012моль) в сухому DCM (1мл) додавали до суміші (±)-1-гліцерол-полістирольної смоли Novabiochem 01-64-0408 (0,00012моль) в сухому DCM (2мл), потім додавали суміш D,L-10-камфорсульфонової кислоти (0,00012моль) в сухому DCM (1мл) та реакційну суміш струшували протягом 20 годин при кімнатній температурі. Бажаний продукт відфільтровували, промивали 2х [3 рази DCM та 3 рази ДМФА] та, в кінці, знову 6 разів DCM з одержанням проміжної сполуки (134).

b)

Одержання

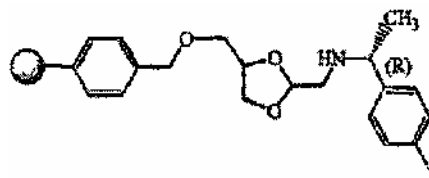


проміжної

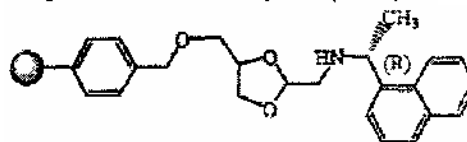
сполуки (135)

Суміш 4-фтор-(метилбензол)метанаміну (0,0012моль) в 1-метил-2-піролідиноні (1мл) додавали до суміші проміжної сполуки (134) (0,00012моль) в 1-метил-2-піролідиноні (3мл) та реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 20 годин, потім реакційну суміш охолоджували та фільтрували. Збирали бажаний продукт та промивали 2х [3 рази DCM та 3 рази ДМФА] та, в кінці, знову 6 разів DCM з одержанням проміжної сполуки (135).

Аналогічним способом одержували проміжну сполуку (136) та проміжну сполуку (137).



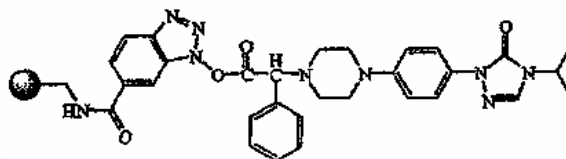
проміжна сполука (136)



проміжна сполука (137)

Приклад А.44

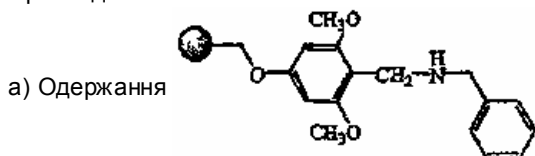
Одержання



проміжної сполуки (138)

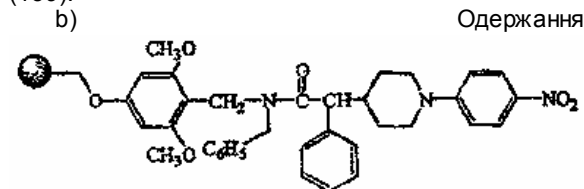
N-гідроксибензотриазол-6-карбоксиметил-полістирольну смолу Novabiochem 01-64-0425 (0,1г) промивали DCM, додавали DCM (2мл) з одержанням суміші (I). DCM (1мл), потім 1,3-діізопропілкарбодімід (0,0005моль) додавали до розчину проміжної сполуки (93) (0,0004моль), лутидину (0,0008моль) та N,N-диметил-4-піридинаміну (0,0008моль) в ДМФА (1мл) та DCM (1мл) з одержанням суміші (II). Суміші (I) та (II) поєднували та перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували, промивали (3 рази) DCM, промивали (3 рази) ДМФА, знову промивали (3 рази) DCM та потім висушували (50°C) з одержанням 0,126г проміжної сполуки (138).

Приклад А.45



проміжної сполуки (139)

Суміш 2-(3,5-диметокси-4-формілфенокси)етоксиметил-полістирольної смоли (Novabiochem 01-64-0261) (0,00112г), бензолметанаміну (0,0056моль) та ізопропілату титану (IV) (0,0056моль) в DCM (20мл) струшували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Потім додавали триацетоксидорид натрію (0,0056моль) та реакційну суміш струшували протягом 24 годин при кімнатній температурі. Додавали метанол (2мл). Суміш струшували протягом деякого часу, фільтрували та залишок на фільтрі промивали три рази DCM, потім три рази (DCM, потім метанолом) та знову три рази DCM. Реакцію проводили 4 рази паралельно з одержанням проміжної сполуки (139).

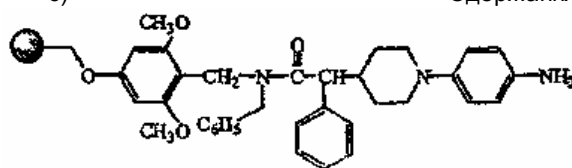


проміжної сполуки (140)

1-(4-Нітрофеніл)-а-феніл-4-піперидиноцтову кислоту (0,0056моль) додавали до проміжної сполуки (139) (0,00112моль). Додавали розчин Ru-BOP® (2,9г) в DCM (15мл) та ДМФА (5мл). Додавали N,N-діізопропілетиламін (0,0112моль) та реакційну суміш струшували протягом 24 годин при кімнатній температурі, фільтрували, та залишок на фільтрі промивали ДМФА (5x20мл), потім 5x сумішшю CH₂Cl₂/CH₃OH (50/50; 20мл), 5x сумішшю CH₂Cl₂/CH₃COOH (95/5; 20мл), 5x ДМФА (20 мл) та 3x NMP (20мл). Реакцію проводили 4 рази паралельно з одержанням проміжної сполуки (140).

с)

Одержання

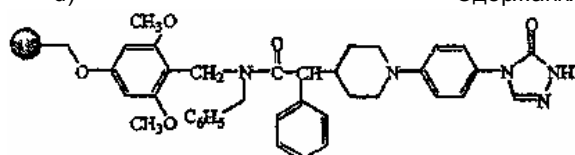


проміжної сполуки (141)

Суміш проміжної сполуки (140) (0,00112моль) та хлориду олова (II) дигідрату (0,0224моль) в 1-метил-2-піролідиноні (20мл) струшували протягом 6 діб при 55°C, потім охолоджували, фільтрували та залишок на фільтрі промивали ДМФА (3x), сумішшю ДМФА/DIPEA (90/10, 2x), ДМФА (3x) та потім 3 рази (DCM, потім метанолом), потім висушували з одержанням проміжної сполуки (141).

д)

Одержання



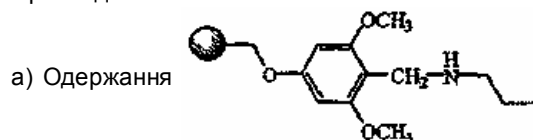
проміжної сполуки (142)

Розчин етилового ефіру [(диметиламіно)метилен]гідразинкарбонової кислоти (0,044моль) в NMP (8мл) додавали до проміжної сполуки (141) (0,00112моль) та реакційну суміш струшували протягом 24 годин при 120°C, потім суміш охолоджували та фільтрували. Залишок на фільтрі промивали 3 рази ДМФА, 3 рази DCM та метанолом, та потім висушували з одержанням залишку (I).

Розчин етилового ефіру [(диметиламіно)метилен]гідразинкарбонової кислоти (0,019моль) в NMP (8мл) додавали до проміжної сполуки (102) (0,00112моль), та реакційну суміш струшували протягом вихідних днів при 120°C, потім суміш охолоджували та фільтрували. Залишок на фільтрі промивали 3 рази ДМФА, 3 рази (DCM, потім метанолом) та потім висушувати з одержанням залишку (II).

Залишок (I) та залишок (II) поєднували та потім додавали етиловий ефір [(диметиламіно)метилен]гідразинкарбонової кислоти (0,038моль) в NMP (15мл). Реакційну суміш нагрівали протягом ночі при 125°C та охолоджували. Суміш промивали 3 рази ДМФА, 3 рази DCM та метанолом, потім 3x [знову промивали ДМФА, струшували протягом 30хв та потім промивали DCM та метанолом], нарешті, бажаний продукт висушували з одержанням 2,68г проміжної сполуки (142).

Приклад А.46



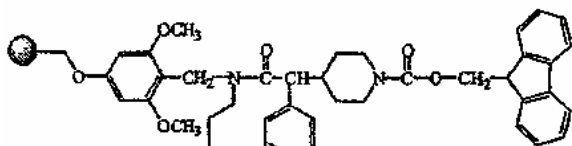
проміжної сполуки (143)

Суміш 2-(3,5-диметокси-4-формілфенокси)етоксиметил-полістирольної смоли (Novabiochem 01-64-0261) (0,0056моль), 1-пропанаміну (0,028моль) та ізопропілату титану (IV) (0,028моль) в дихлорметані (100мл) струшували протягом 2 годин при кімнатній температурі.

Потім додавали триацетоксидорид натрію (0,028моль) та реакційну суміш струшували протягом 20 годин при кімнатній температурі. Додавали метанол (30мл). Суміш фільтрували, та залишок на фільтрі промивали сумішшю $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (50/50; 3х), ДМФА (3х), потім 3х [DCM, потім метанолом] з одержанням 5,280г проміжної сполуки (143).

b)

Одержання

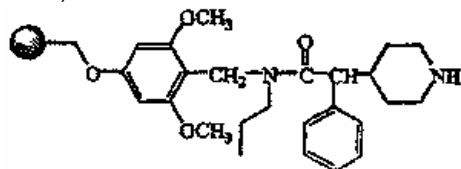


проміжної сполуки (144)

Проміжну сполуку (82) (0,0005моль) та RuBOP® (2,6г) розчиняли в DCM (20мл). Дану суміш додавали до проміжної сполуки (143) (0,00106моль). Додавали N,N-діізопропілетиламін (0,010моль) та реакційну суміш струшували протягом 4 годин при кімнатній температурі, потім витримували протягом вихідних, фільтрували та залишок на фільтрі промивали CH_2Cl_2 (3х), потім 3х [DCM, потім метанолом], потім висушували з одержанням 1,365г проміжної сполуки (144).

c)

Одержання



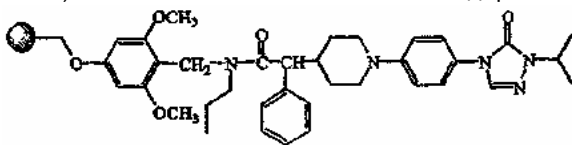
ної сполуки (145)

проміж-

Проміжну сполуку (144) (0,00085моль) в суміші піперидину та ДМФА (20/80) (15мл) струшували протягом 3 годин при кімнатній температурі, потім фільтрували та залишок на фільтрі промивали ДМФА. Реакцію проводили знову (протягом ночі при кімнатній температурі), потім фільтрували та залишок на фільтрі промивали ДМФА (3х), потім 3 рази [CH_2Cl_2 , потім CH_3OH], потім висушували з одержанням 1,164г проміжної сполуки (145).

d)

Одержання



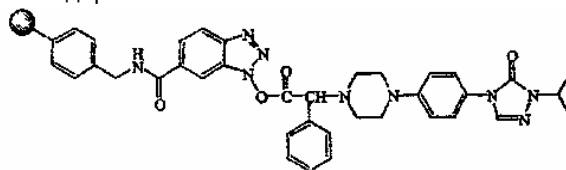
проміжної сполуки (146)

Суміш проміжної сполуки (145) (0,000054моль) та проміжної сполуки (10) (0,001моль) в толуолі (3мл) барботували аргоном протягом 5хв з одержанням суміші (I). Через толуол (3мл) пропускали аргон протягом 5хв та додавали суміш комплексу $\text{Pd}_2(\text{дибензиліденацетон})_3$ (0,0000136моль), BINAP (0,000054моль) та натрієвої солі 2-метил-2-пропанолу (0,0012моль). Суміш обробляли аргоном ще протягом 5хв з одержанням суміші (II).

Суміш (I) поєднували із сумішшю (II) та все струшували протягом 6 годин при 80°C. Реакційну суміш охолоджували, фільтрували, промивали ДМФА (3х), водою (3х), ДМФА (3х), DCM (3х), сумішшю DCM/оцтова кислота (96/4) (3х) та потім 3х [DCM, потім метанолом], потім висушували з одержанням 0,111г проміжної сполуки (146).

Приклад A.47

Одержання



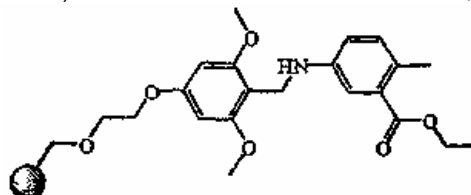
проміжної сполуки (147)

Розчин проміжної сполуки (117) (0,020моль), 2,6-диметилпіридину (0,086моль) та N,N-диметил-4-піридинаміну (0,5г) в суміші DCM (120мл) та ДМФА (40мл) додавали до N-гідроксibenзотриазол-6-карбоксамідометил-полістирольної смоли (Novabiochem 01-64-0425) (0,0065моль), потім додавали N,N-метантетраїлбіс-2-пропанамін (0,0325моль) та реакційну суміш струшували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Суміш фільтрували, промивали DCM та ДМФА, потім промивали 2 рази DCM, двічі (3 рази ДМФА, 3 рази DCM). Продукт висушували протягом ночі у вакуумній шафі при 50°C з одержанням 5,450г продукту реакції. Частину (5,250г) зазначеного продукту реакції знову піддавали взаємодії з проміжною сполукою (117), 2,6-диметилпіридином, N,N-диметил-4-піридинаміном, дихлорметаном та ДМФА, та N,N'-метантетраїлбіс-2-пропанаміном та отриману суміш струшували протягом 3 годин та фільтрували. Залишок промивали DCM, потім [3 рази ДМФА та 3 рази DCM] x 2. Продукт висушували протягом ночі при 50°C з одержанням 6,946г проміжної сполуки (147).

Приклад A.48

a)

Одержання



проміжної сполуки (148)

промі-

Етиловий ефір 5-аміно-2-метилбензойної кислоти гідрохлориду (0,0035моль) розчиняли в 1-метил-2-піролідиноні (10мл). Розчин додавали до суміші 2-(3,5-диметокси-4-формілфенокси)етоксиметил-полістирольної смоли (Novabiochem 01-64-0261) (0,00072моль) в DCM (15мл). Додавали ізопропілат титану (IV) (0,0035моль) та суміш струшували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Додавали триацетоксидорид натрію (0,0035моль) та реакційну суміш струшували протягом 72 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш зливали, промивали DCM (3х), сумішшю $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DIPEA}$ 90/10 (3х), метанолом (3х), DCM (3х), метанолом (3х), потім DCM (3х) з одержанням проміжної сполуки (148) (використовували на наступній стадії реакції без додаткового очищення).

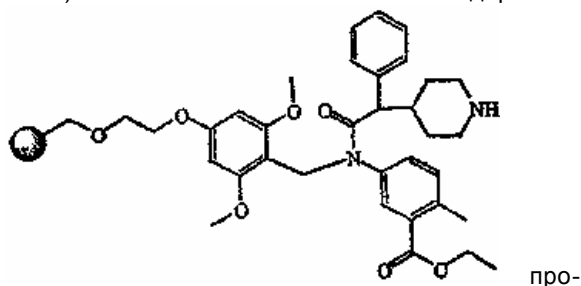
65

85215

66

b)

Одержання

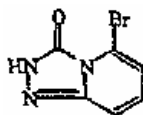


проміжної сполуки (149)

Проміжну сполуку (82) (0,000426моль) розчиняли в DCM (5мл). Додавали тіонілхлорид (0,0069моль). Суміш нагрівали, потім перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 години. Розчинник випарювали, та додавали нову порцію DCM (5мл). Розчинник випарювали. Залишок розчиняли в DCM (2мл). Даний розчин додавали до розчину проміжної сполуки (148) (0,000144моль) в DCM (2мл). Додавали N-етил-N-(1-метилетил)-2-пропанамін (0,00085моль) та суміш знову перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Суміш зливали, двічі промивали [DCM (3х), метанолом (3х)], потім DCM (3х). Додавали розчин піперидину в ДМФА (20% розчин, 4мл) та суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш висушували, двічі промивали [DCM (3х), метанолом (3х)], потім DCM (3х), потім висушували в слабкому потоці азоту з одержанням проміжної сполуки (149).

Приклад A.49

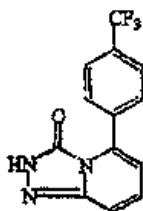
а) Одержання проміжної сполуки



(150)

Суміш 2-бром-6-гідразінопіридину (0,069моль) та 1,1'-карбонілбіс-1Н-імідазолу (0,207моль) в DCM (150мл) перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі, потім охолоджували на крижаній бані. Осад відфільтровували, промивали 2-пропанолом та висушували з одержанням 10г проміжної сполуки (150). Фільтрат випарювали, та залишок перемішували в 2-пропанолі, фільтрували та висушували з одержанням ще 3г проміжної сполуки (150).

b) Одержання проміжної сполуки

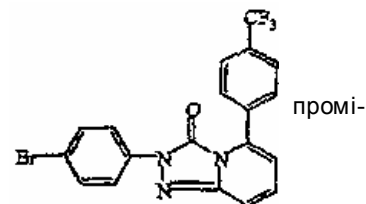


(151)

Суміш проміжної сполуки (150) (0,01моль), 4-(трифторметил)фенілборонової кислоти (0,01моль) та паладію тетра(трифенілфосфіну) (0,00022моль) в розчині Na_2CO_3 (1М розчин у воді, 25мл) та ТГФ (35мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником ($\pm 65^\circ\text{C}$) протягом ночі. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли в DCM. Органічний розчин промивали водою, висушували, фільтрували та розчинник випарювали.

Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: суміш $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1). Збирали фракції продукту та розчинник випарювали з одержанням 1г проміжної сполуки (151).

c) Одержання



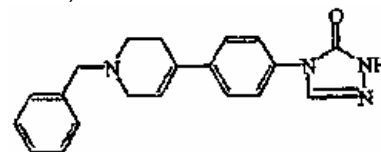
проміжної сполуки (152)

Суміш проміжної сполуки (151) (0,0015моль), 4-бромфенілборної кислоти (0,0030моль), ацетату міді (0,00225моль) та 1М розчину трет-бутилату калію в ТГФ (0,00225моль) в 1,2-диметоксетані (15мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали NH_4OH (2мл) та суміш перемішували протягом 15хв. Додавали воду та дану суміш екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, промивали водою, висушували, фільтрували та розчинник випарювали. Залишок розтирали з DIPE, відфільтровували, потім кристалізували з 2-пропанолу, відфільтровували та очищали на силікагелі на скляному фільтрі (елюент: DCM). Збирали бажані фракції та розчинник випарювали. Залишок розтирали з 2-пропанолом, фільтрували та висушували з одержанням 0,125г проміжної сполуки (152).

Приклад A.50

а)

Одержання

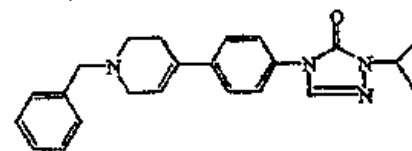


проміжної сполуки (153)

Суміш 4-[1,2,3,6-тетрагідро4-(фенілметил)-4-піридиніл]бензоламіну [отриманого як проміжну сполуку (47) в WO 2002/081460] (0,085моль) та етил[(диметиламіно)метиле]гідрозинкарбоксилату (0,25моль) в тетрагідротіофені S,S-діоксиді (50мл) перемішували при 150°C в атмосфері азоту протягом 90хв. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали 2-пропанол (50мл) та реакційну суміш перемішували протягом 1 години, фільтрували та висушували з одержанням 17,4г проміжної сполуки (153).

b)

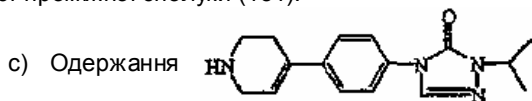
Одержання



проміжної сполуки (154)

Суміш проміжної сполуки (153) (0,052моль) та гідроксиду калію (0,06моль) в ДМФА (200мл) перемішували протягом 20хв. Додавали ізопропілбормід (0,15моль) та реакційну суміш перемішували при 60°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували та випарювали. Залишок розчиняли в DCM та промивали водою. Органічний шар відокремлювали, висушували, фільтрували та випарювали.

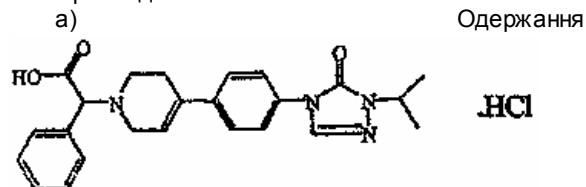
рювали. Залишок розтирали з 2-пропанолом. Осад відфільтровували та висушували з одержанням 11,6г проміжної сполуки (154).



проміжної сполуки (155)

Проміжну сполуку (154) (0,13моль) суспендували в дихлоретані (200 мл) та охолоджували на крижаній бані. Додавали по краплям 1-хлоретилхлорформіат (10г). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 10 годин та знову перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш випарювали, та залишок поміщали в метанол (200мл), перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 години. Розчинник видаляли випарюванням та залишок розтирали з 2-ізопропанолом. Осад відфільтровували та висушували з одержанням 7,2 г проміжної сполуки (155).

Приклад А.51



проміжної сполуки (156)

Суміш сполуки (422) (0,0148моль) в розчині концентрованої HCl (100мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 6 годин та потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Осад відфільтровували, промивали водою та висушували з одержанням 4,8г проміжної сполуки (156), виділеної у вигляді гідрохлориду.

Для одержання кінцевих сполук також можуть бути використані відомі в даній галузі проміжні сполуки, такі як 2-бромпентаноат, етиловий ефір α -бром-2-тіофеноцтової кислоти, метил 2-бром-2-фенілацетат, етил 2-бром-2-фенілацетат, метиловий ефір α -бром- α -фенілбензоцтової кислоти.

В. Одержання кінцевих сполук

Приклад В.1

Суміш проміжної сполуки (18) (0,02моль), проміжної сполуки (2) (0,01моль), $Pd_2(dba)_3$ (0,05г), [1,1'-бінафталін]-2,2'-діілбіс[дифенілфосфіну] (0,1г) та K_2CO_3/Cs_2CO_3 (2г) в толуолі (50мл) перемішували при 110°C в атмосфері аргону протягом 2 діб та потім фільтрували. Додавали Cs_2CO_3 (4г), $Pd_2(dba)_3$ (0,05г), [1,1'-бінафталін]-2,2'-діілбіс [дифеніл фосфін] (0,1г). Суміш перемішували при 110°C протягом ночі, потім виливали у воду та екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, висушували, фільтрували та розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: суміш CH_2Cl_2/CH_3OH 99/1). Збирали чисті фракції та розчинник випарювали. Залишок розтирали з DIPE. Осад відфільтровували та висушували з одержанням 1,05г сполуки (159).

Приклад В.2

Суміш проміжної сполуки (57) (0,01моль) та проміжної сполуки (12) (0,009моль) в триетиламіні (3мл) та ДМФА (100мл) перемішували при 60°C протягом 6 годин. Суміш охолоджували, виливали у воду, екстрагували DCM та промивали водою. Органічний шар висушували, фільтрували та випарювали. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: суміш CH_2Cl_2/CH_3OH 99/1). Збирали очищені фракції та розчинник випарювали. Залишок розчиняли в ацетонітрилі та перетворювали на сіль етандикислоти (1:1). Осад відфільтровували. Залишок кристалізували з 2-пропанолу. Залишок перекристалізовували з 2-пропанолу та декількох крапель води з одержанням 0,7г сполуки (2), виділеної у вигляді солі етандикислоти (1:1), (т. пл. 165°C).

Приклад В.3

Суміш проміжної сполуки (93) (0,0002моль) та PyBOP® (0,0004моль) в триетиламіні (0,1мл) та DCM (5мл) перемішували протягом 30хв, потім додавали етанамін гідрохлорид (0,0004моль) та реакційну суміш перемішували протягом ночі при 40°C. Додавали воду (2мл), суміш перемішували протягом 30хв та фільтрували через Extrelut™. Залишок фільтратів очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії, потім збирали фракції продукту та розчинник випарювали з одержанням 0,056г сполуки (113).

Приклад В.4

Проміжну сполуку (12) (0,0052моль) та карбонат натрію (0,02моль) суспендували в ДМФА (120мл) в атмосфері азоту. Суміш нагрівали до 60°C. Додавали суміш N-(дигідро-3,3-дифеніл-2(3H)-фураніліден)-N-метилметанамінію броміду (0,0058моль) в ДМФА (20мл). Суміш перемішували при 90°C протягом 3 годин та виливали на лід. Осад відфільтровували та розчиняли в 2-пропанолі. Суміш кип'ятили з активованим вугіллям та фільтрували через целіт. Додавали воду. Осад відфільтровували та висушували. Залишок кристалізували із суміші 2-пропанол/вода. Осад відфільтровували та висушували з одержанням 2г сполуки (147).

Приклад В.5

Суміш етил α -фенілакрилату (0,01моль) та проміжної сполуки (12) (0,011моль) в ДМФА (100мл) перемішували протягом вихідних. Розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: суміш CH_2Cl_2/CH_3OH 99/1). Збирали очищені фракції та розчинник випарювали. Залишок розтирали з DIPE, відфільтровували та висушували з одержанням 3г сполуки (138).

Приклад В.6

Суміш метилового ефіру α -(2-оксоетил)бензоцтової кислоти (0,06моль), проміжної сполуки (12) (0,017моль) та ацетату калію (20г) в ТГФ (50мл) та метанолі (50мл) перемішували протягом двох діб в атмосфері водню. Суміш фільтрували та фільтрат випарювали. Залишок розчиняли в DCM та промивали розчином карбонату натрію. Органічний шар відокремлювали, висушували, фільтрували та розчинник випарювали. Залишок розтирали з 2-пропанолом, відфільтровували та висушували з одержанням 3,5г сполуки (169).

Приклад В.7

Проміжну сполуку (117) (0,00049моль) перемішували в толуолі (3мл). Додавали по краплям тіонілхлорид (0,3г) та суміш перемішували протягом 3 годин при 60°C. Розчинник випарювали. Додавали пропанол (3мл) та реакційну суміш перемішували протягом 3 годин. Додавали триетиламін (0,2мл) та реакційну суміш перемішували протягом ночі. Розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: суміш $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1). Збирали бажані фракції та розчинник випарювали з одержанням 0,031г сполуки (38).

Приклад В.8

Суміш проміжної сполуки (87) (0,0001моль), N-(2,2-диметоксietил)- α -метилбензолметанаміну (0,0002моль) та N,N-диметил-4-піридинаміну (0,0001моль) в діоксані (3мл) струшували протягом 48 годин при 95°C та отриману суміш висушували в потоці азоту. Додавали трифтороцтову кислоту (1мл) та етанол (1мл) та реакційну суміш нагрівали протягом 4 годин при 60°C, потім суміш висушували при 50°C в потоці азоту та залишок очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії. Збирали фракції продукту та розчинник випарювали. Залишок розчиняли в DCM (5мл) та промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 . Суміш фільтрували через ExtrelutTM та після випарювання відділеного органічного шару бажаний продукт висушували з одержанням 0,018г сполуки (222).

Приклад В.9

Суміш проміжної сполуки (88) (0,000087моль), проміжної сполуки (55) (0,0002моль) та N,N-диметил-4-піридинаміну (0,0001моль) в толуолі (4мл) струшували протягом 48 годин при 100°C та потім додавали метилізоціанат-полістирольну смолу Novabiochem 01-64-0169 (0,0003моль, 1,5ммоль/г) та силікагель з 3-(діетилентриаміно)пропільною функціональною групою (виробництва Sigma-Aldrich Corporation, код Aldrich 53,792-6) (0,0002моль; 1ммоль/г). Реакційну суміш струшували протягом 2 годин при 100°C та протягом 8 діб при кімнатній температурі. Суміш фільтрували, промивали толуолом (2мл) та додавали сульфонову кислоту-2Ar-функціоналізований силікагель (виробництва Across з кодом Across 36022) (0,0005моль; 1ммоль/г). Отриману суміш струшували протягом 1 години при 60°C, потім охолоджували, фільтрували та промивали 3 рази DCM (3мл). Бажаний продукт виділяли з реакційної суміші, елюючи 3 рази сумішшю $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ (90/10, 2мл). Розчинник випарювали при 50°C в атмосфері азоту та залишок очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з одержанням 0,007г сполуки (278).

Приклад В.10

Суміш проміжної сполуки (92) (0,00027моль) в трифтороцтовій кислоті (2мл) та метанолі (2мл) струшували при 60°C протягом 20 годин та розчинник випарювали, потім залишок розчиняли в DCM (5мл) та промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 . Суміш фільтрували через ExtrelutTM та органічний шар випарювали. Водний залишок очищали за допомогою колоночної хро-

матографії на силікагелі (елюент: суміш $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1) та збирали фракції продукту. Розчинник випарювали, та залишок кристалізували з DIPE, потім збирали бажаний продукт з одержанням 0,0185г сполуки (264).

Приклад В.11

Суміш проміжної сполуки (63) (0,000079моль) та проміжної сполуки (55) (0,0002моль) в толуолі (4мл) струшували протягом 20 годин при 60°C та суміш охолоджували, потім додавали метилізоціанат-полістирольну смолу Novabiochem 01-64-0169 (0,0003моль, 1,5ммоль/г) з наступним додаванням 3-(діетилентриаміно)пропіл-функціоналізованого силікагелю (виробництва Sigma-Aldrich Corporation, код Aldrich 53,792-6) (0,0002моль; 1ммоль/г), та реакційну суміш струшували протягом 8 діб. Суміш фільтрували, промивали толуолом (2мл) та додавали сульфонову кислоту-2Ar-функціональний силікагель (виробництва Across з кодом Across 36022) (0,300г; 1ммоль/г). Отриману суміш нагрівали та струшували протягом 1 години при 60°C, потім охолоджували, фільтрували та промивали 3 рази DCM (3мл). Бажаний продукт виділяли з реакційної суміші, елюючи 3 рази сумішшю $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ (90/10, 2мл). Розчинник випарювали при 50°C в атмосфері азоту та залишок очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії. Збирали фракції продукту та розчинник випарювали з одержанням 0,023г сполуки (270).

Приклад В.12

Сполуку (265) (0,040моль) розділяли на її енантіомери за допомогою хірального розділення на колонці Chiralpak AD 20мкм (Daicel) (елюент: суміш етанол/ацетонітрил 80/20). Збирали чотири фракції продукту та розчинник випарювали. Потім кожну фракцію розтирали з DIPE, фільтрували та висушували з одержанням 3,75г сполуки (280), 3,77г сполуки (281), 3,94г сполуки (360) та 3,53г сполуки (304).

Приклад В.13

Гідрид натрію 60% (0,0026моль) додавали до ДМФА (15мл) та потім додавали сполуку (190) (0,0024моль). До коричневого розчину додавали етилбромацетат (0,0024моль) та реакційну суміш нагрівали при 80°C (водяна баня) протягом 4 годин. Розчин охолоджували та обережно виливали у воду (250мл), отриману тверду речовину відфільтровували та промивали водою з одержанням 0,44г сполуки (210) (т. пл. 90-92°C).

Приклад В.14

Суміш проміжної сполуки (131) (0,000039моль) в толуолі (5мл) струшували протягом 30хв та потім суміш фільтрували. Додавали суміш проміжної сполуки (6) (0,000525моль) в толуолі (2мл) та потім суспензію [1,1'-бінафталін]-2,2'-ділбіс[дифенілфосфіну] (0,000035моль) в толуолі (1мл) з наступним додаванням суспензії 2-метил-2-пропанолу натрієвої солі (0,00063моль) в толуолі (1мл) та реакційну суміш струшували протягом 30хв при 50°C в атмосфері азоту. Додавали суміш $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,0000087моль) в толуолі (1мл) та отриману суміш струшували протягом 6 годин при 85°C. Продукт відфільтровували гарячим та промивали 2 рази ДМФА, один раз водою, 3 рази ДМФА, 3 рази водою, 3 рази метанолом, 3 рази

DCM, 3 рази метанолом та 3 рази DCM. Додавали суміш трифтороцтова кислота/дихлорметан/триізопропілсилан 49/49/2 (3мл) та реакційну суміш струшували протягом 1 години при кімнатній температурі, потім фільтрували та промивали 3 рази DCM. Нарешті, фільтрат випарювали та залишок очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії. Збирали фракції продукту та розчинник випарювали з одержанням 0,008г сполуки (207).

Приклад В.15

Розчин проміжної сполуки (88) (0,00036моль) в суміші діоксан/толуол (0,65/3,35мл) (3мл) додавали до проміжної сполуки (135) (0,00012моль) та додавали суміш N,N-диметил-4-тридинаміну (0,00012моль) в суміші діоксан/толуол (0,65/3,35мл) (1мл), потім реакційну суміш нагрівали при 60°C протягом 20 годин та охолоджували. Суміш фільтрували та промивали 2х [3 рази DCM та 3 рази ДМФА] та, нарешті, 6 разів DCM. Додавали суміш TFA/DCM (20/80) (4мл) та отриману суміш струшували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Суміш фільтрували та промивали сумішшю TFA/DCM (20/80) (2мл). Фільтрат випарювали при 50°C та залишок очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії. Збирали фракції продукту та розчинник випарювали. Залишок розчиняли в DCM та промивали водним розчином NaHCO_3 . Органічний шар відокремлювали та випарювали з одержанням 0,006г сполуки (223).

Приклад В.16

5-інданіламін (0,00135моль) та гідрид натрію (каталітична кількість) додавали до розчину сполуки (302) (0,00111моль) в ксилолі (50мл) та потім реакційну суміш перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 48 годин. Розчинник випарювали та залишок розчиняли в діетиловому ефірі, потім отриману неочищену речовину очищали за допомогою колоночної хроматографії (елюент: етилацетат). Збирали фракції продукту та розчинник випарювали. Залишок розтирали з 2-пропанолом та продукт відфільтровували та, в кінці, висушували з одержанням 0,2г сполуки (209) (т. пл.: 198-200°C).

Приклад В.17

Розчин бром (0,03451моль) в DCM (30мл) додавали по краплям при -10°C до розчину етил 3-піридинацетату (0,03027моль) в DCM (70мл), потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 90хв та розчинник випарювали з одержанням маслянистого залишку. Зазначений залишок розчиняли в DCM (50мл) та додавали по краплям при 10°C до холодного розчину проміжної сполуки (12) (0,03027моль) та триетиламіну (0,06054моль) в DCM (100мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі та потім розчинник випарювали. Маслянистий залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: суміш CH_2Cl_2 /етилацетат 50/50). Збирали фракції продукту та розчинник випарювали. Залишок кристалізували з ефіру, потім збирали отриманий продукт та висушували з одержанням 5г сполуки (302) (т. пл.: 142-143°C).

Приклад В.18

Суміш проміжної сполуки (117) (0,00025моль) та N,N-карбонілдіімідазолу (0,00075моль) в DCM (5мл) перемішували при кімнатній температурі. Додавали 2-аміно-5-метилтіазол (0,00025моль) при перемішуванні при кімнатній температурі та реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через ExtrelutTM, випарювали та залишок очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням 0,027г сполуки (125).

Приклад В.19

Проміжну сполуку (142) (0,000044моль) перемішували в NMP (5мл). Додавали 1М розчин $\text{Na}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$ в ТГФ (0,4мл). Суміш струшували протягом 30хв при кімнатній температурі. Додавали розчин етилброміду (0,00042моль) в 1мл ТГФ. Суміш струшували протягом 20 годин при кімнатній температурі, потім фільтрували, промивали ДМФА (3 рази), потім 3 рази метанолом з наступним промиванням ДМФА, промивали один раз NMP. Знову проводили реакцію. Суміш струшували протягом 24 годин, потім фільтрували, промивали ДМФА (3 рази), потім тричі метанолом з наступним промиванням DCM. Додавали суміш TFA/DCM/TIS (5/93/2). Суміш струшували протягом 1 години при кімнатній температурі, відфільтровували, промивали сумішшю TFA/DCM/TIS (5/93/2) (2мл) та DCM (1мл). Фільтрат висушували в потоці азоту при 50°C. Бажану сполуку виділяли/очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії на колонці RP BDS Spherical (100г Hyperprep C18 (100Å, 8мкм; елюент: [(0,5% NH_4OAc в H_2O)/ CH_3CN 90/10)]/ $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$ (0хв) 75/25/0, (10хв) 0/50/50, (16хв) 0/0/100, (18,10-20хв) 75/25/0). Збирали очищені фракції та розчинник випарювали. До водного концентрату додавали Na_2CO_3 та дану суміш екстрагували DCM. Екстракти висушували продуванням азоту при 50°C, потім висушували (у вакуумі, 60°C) з одержанням 0,005г сполуки (179).

Приклад В.20

Проміжну сполуку (142) (0,000054моль) перемішували в NMP (5мл). Додавали 1М розчин $\text{Na}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$ в ТГФ (0,4мл). Суміш струшували протягом 30хв при кімнатній температурі. Додавали розчин 1-хлоретилметилкетону (0,00042моль) в 1мл ТГФ. Суміш струшували протягом 20 годин при кімнатній температурі, потім фільтрували, промивали ДМФА (3 рази), потім 3 рази метанолом з наступним промиванням ДМФА, промивали один раз NMP. Знову проводили реакцію. Суміш струшували протягом 24 годин, потім фільтрували, промивали ДМФА (3х), потім тричі метанолом з наступним промиванням DCM, потім висушували. Додавали ТГФ (5мл). Додавали 1М розчин LiBH_4 в ТГФ (0,5мл) та реакційну суміш струшували протягом 4 годин при кімнатній температурі. Додавали метанол (1мл). Суміш струшували протягом 1 години, фільтрували, промивали метанолом (3х) та потім 3 рази DCM з наступним промиванням метанолом. Додавали суміш TFA/DCM/TIS (5/93/2) (4мл). Суміш струшували протягом 1 години при кімнатній температурі, фільтрували, промивали сумішшю TFA/DCM/TIS (5/93/2) (2мл) та DCM (1мл). Фільтрат висушували в потоці азоту при 50°C. Бажану сполуку виділяли/очищали за допо-

могою високоефективної рідинної хроматографії (100г Hyperprep RP-C18 BDS (100Å, 8мкм; елюент: [(0,5% NH₄OAc в H₂O)/CH₃CN 90/10])/CH₃OH/CH₃CN (0хв) 75/25/0, (10хв) 0/50/50, (16хв) 0/0/100, (18,10-20хв) 75/25/0). Збирали очищені фракції та органічний розчинник випарювали. Водний концентрат обробляли водним розчином K₂CO₃ та екстрагували DCM. Екстракти висушували продуванням азоту при 50°C з одержанням 0,003г сполуки (93).

Приклад В.21

Суміш проміжної сполуки (146) (0,000054моль) в суміші TFA/DCM/TIS (5/93/2) (4мл) струшували протягом 30хв при кімнатній температурі, потім фільтрували, промивали сумішшю TFA/DCM/TIS (5/93/2) (2мл) та DCM (2мл), потім висушували продуванням азоту при 50°C з одержанням 0,037г сполуки (99).

Приклад В.22

Суміш проміжної сполуки (138) (0,03моль) та 5-інданіламіну (0,045моль) в DCM (2мл) перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі. Додавали метилізоціанат-полістирольну смолу (Novabiochem 01-64-0169) (0,1г) та МР-карбонатну смолу (полістирол-зв'язана-CH₂-N(Et)₃⁺)/(CO₃)₂⁻ смола виробництва Argonaut (New Road, Hengoed, CF82 8AU Mid Glamorgan, Великобританія) з кодом продукту 800268) (0,150г) та реакційну суміш перемішували протягом ночі, фільтрували та висушували з одержанням 0,012г сполуки (191).

Приклад В.23

Розчин 5-аміно-1-метил-2-фенілбензимидазолу (0,0001моль) в ДМФА (1мл) та DCM (1мл) додавали до суміші проміжної сполуки (147) (0,0001моль) в DCM (1мл). Додавали морфолінометил PS HL-смола (Novabiochem 01-64-0171) (0,1г) та реакційну суміш струшували при кімнатній температурі. Додавали метилізоціанат-полістирольну смолу (Novabiochem 01-64-0169) (0,100г) та МР-карбонатну смолу (смола виробництва Argonaut з кодом продукту 800268) (0,1г). Отриману суміш струшували протягом 24 годин при кімнатній температурі та фільтрували. Залишок промивали DCM (5мл) та фільтрат випарювали. Залишок розчиняли в DCM (3мл) та TFA (1,5мл), потім розчин витримували протягом ночі та розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (елюент: суміш NH₄OAc/H₂O)/CH₃OH/CH₃CN). Збирали фракції продукту та розчинник випарювали з одержанням 0,015г сполуки (199).

Приклад В.24

Карбонат 3-(триметиламоній)пропіл-функціоналізованого силікагелю (виробництва Sigma-Aldrich Corporation з кодом продукту Aldrich 55288-7) (0,000378моль) додавали до розчину проміжної сполуки (43) (0,000189моль) в ДМФА (2,5мл). Додавали N,N-(діізопропіл)амінометилполістирол (PS-DIEA) (0,000378моль) в реакційний резервуар, що являє собою реакційний резервуар MiniBlock™ с 24 положеннями (виробництва Mettler-Toledo), потім додавали розчин проміжної сполуки (20) (0,000126моль) в ДМФА (2,5мл) та реакційну суміш струшували (600об/хв) при 40°C протягом 18 годин. Суміш струшували (650об/хв) при 60°C протя-

гом 72 годин та потім струшували (600об/хв) при 80°C протягом 72 годин. Після охолодження до кімнатної температури додавали метилізоціанат-полістирольну смолу (Novabiochem 01-64-0169) (0,100г) та отриману суміш струшували (600об/хв) при 20°C протягом 18 годин. Суміш фільтрували та залишок промивали ДМФА (2мл) та фільтрували в ті ж пробірки. Розчинник випарювали, та залишок очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії на RP-18. Збирали фракції продукту та розчинник випарювали. Залишок розчиняли в DCM (9мл) та промивали 10% розчином Na₂CO₃. Суміш фільтрували через Extrelut™, та Extrelut™-фільтри промивали 2 рази DCM (3мл). В кінці, розчинник випарювали з одержанням 0,030г сполуки (282).

Приклад В.25

Розчин проміжної сполуки (43) (0,000100моль) в ДМФА (4мл) вносили в реакційний резервуар MiniBlock™ (виробництва Mettler-Toledo), додавали МР-карбонатну смолу (смола Argonaut з кодом продукту 800268) (0,08г дорівнює 0,000300моль) та PS-DIEA (N,N-(діізопропіл)амінометилполістирольну смолу виробництва Argonaut з кодом продукту 800279) (0,000300моль). Додавали метил α-бром-2-хлорфенілацетат (0,000100моль) та реакційну суміш струшували при 600об/хв протягом 70 годин при 70°C. Суміш фільтрували та отриманий залишок промивали ДМФА (2мл), потім суміш знову фільтрували та розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії з одержанням 0,019г сполуки (307).

Приклад В.26

4-(4-Бромфеніл)-2-(1-фенілетил)-2,4-дигідро[1,2,4]триазол-3-он (0,00108моль) розчиняли в толуолі (2мл). Даний розчин додавали до розчину проміжної сполуки (149) (0,000072моль) в толуолі (1мл). Додавали суспензію BTNAP (0,00007моль) в толуолі (2мл) з наступним додаванням суспензії трет-бутилату натрію (0,001296моль) в толуолі (2мл). Реакційну суміш нагрівали до 50°C та перемішували в атмосфері азоту протягом 30хв. Додавали розчин Pd₂(dba)₃ (0,0000144моль) в толуолі (1мл) та реакційну суміш нагрівали та перемішували протягом 6 годин при 90°C. Реакційну суміш зливали, поки вона була теплою, потім промивали ДМФА (3х), водою (3х), ДМФА (3х), метанолом (3х), DCM (3х), метанолом (3х) та DCM (3х). Потім додавали суміш TFA/TIS/CH₂Cl₂ (2мл) та реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Додавали ще суміш TFA/TIS/CH₂Cl₂ (2мл) та суміш перемішували протягом 15хв. Суміш фільтрували, потім залишок на фільтрі промивали DCM (2мл). Фільтрат випарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в DCM (1мл). Додавали тіонілхлорид (0,100мл) та суміш нагрівали протягом 1 години при 40°C, потім концентрували при 50°C в атмосфері азоту. Додавали етанол (1мл). Суміш нагрівали протягом 1 години при 40°C, потім розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії, використовуючи буфер NH₄HCO₃, з одержанням 0,011г сполуки (369).

Приклад В.27

а) Розчин NaOH (2N розчин, 13,5мл) додавали порціями до розчину сполуки (386) (0,02моль) в метанолі (45мл). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 20°C та протягом 1 години при 40°C. Реакційну суміш охолоджували до 10°C та суміш нейтралізували смолою Amberlyst до pH 6-7. Смолу відфільтровували, промивали метанолом та фільтрат випарювали з одержанням 5,5г (1-{4-[5-оксо-1-(1-фенілетил)-1,5-дигідро-[1,2,4]триазол-4-іл]феніл}піперидин-4-іл)оцтової кислоти.

б) (1-{4-[5-оксо-1-(1-фенілетил)-1,5-дигідро-[1,2,4]триазол-4-іл]феніл}піперидин-4-іл)оцтову кислоту (0,000075моль) розчиняли в дихлорметані (2мл) та вносили в реакційний резервуар MiniBlock (виробництва Mettler-Toledo), потім додавали PS-DCC (1,38ммоль/г; 2екв) та MiniBlock™ струшували при 650об/хв протягом 1 години при кімнатній температурі. Додавали PS-DIPEA (3,50ммоль/г; 1,5екв) та потім додавали розчин (R)-2-(етоксикарботл)піперидину (0,0001125моль; 1,5екв) в ДМФА (0,5мл). Реакційну суміш струшували при 650об/хв протягом 20 годин при кімнатній температурі та фільтрували. Розчинник випарювали та залишок очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням 0,002г сполуки (387).

Приклад В.28

Суміш проміжної сполуки (155) (0,02моль) та Na₂CO₃ (0,02моль) в ДМФА (100мл) перемішували

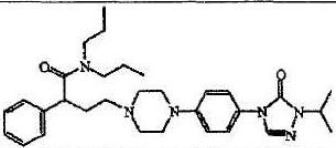
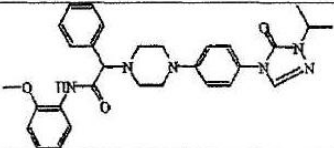
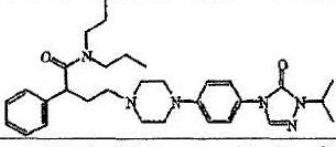
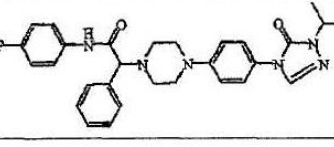
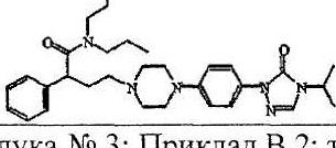
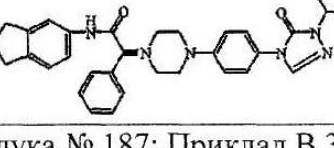
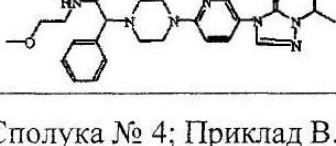
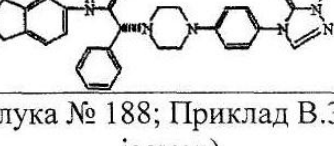
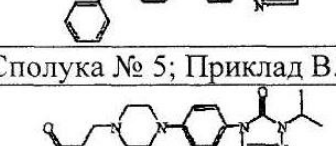
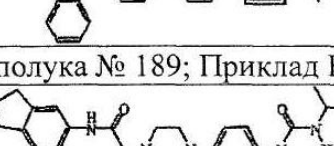
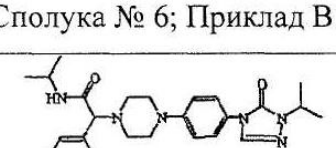
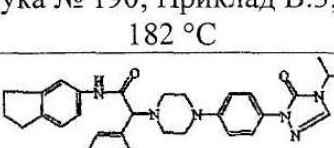
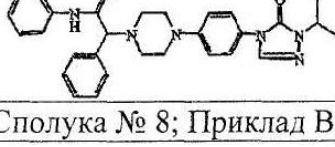
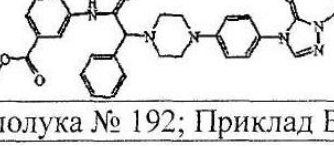


при кімнатній температурі. Додавали по краплям метил 2-бромфенілацетат (0,02моль) та суміш перемішували протягом 2 діб. Розчинник випарювали та залишок поміщали в DCM, промивали, фільтрували та випарювали. Залишок розтирали з DIPE, осад відфільтровували та висушували з одержанням 6,4г сполуки (422).

Приклад В.29

Суміш проміжної сполуки (156) (0,0002моль), PyBOP (0,3г) та триетиламіну (0,5мл) в DCM (5мл) перемішували протягом 20хв. Додавали етиламін (0,0004моль) та реакційну суміш перемішували протягом ночі при 40°C. Реакційну суміш випарювали та залишок очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням 0,065г сполуки (414).

У таблицях F-1a та F-1b перераховані сполуки, які були одержані відповідно до одного з наведених вище прикладів. Деякі сполуки одержували у вигляді одного енантіомеру без даних про їх абсолютну конфігурацію. У цих випадках стереохімічно ізомерну форму, що була виділена першою за допомогою рідинної хроматографії, позначали як "А-ізомер", другу як "В-ізомер", третю як "С-ізомер" та четверту як "D-ізомер", без подальшої вказівки на фактичну стереохімічну конфігурацію. Стереохімічну конфігурацію деяких сполук позначали як R* або S*, вказуючи на відносну стереохімію, оскільки абсолютна стереохімія невідома.

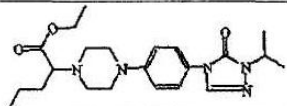
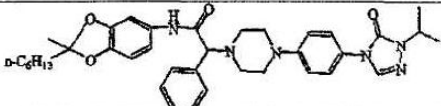
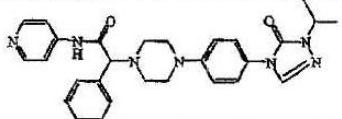
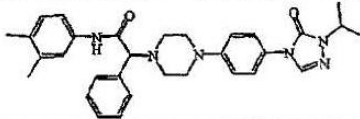
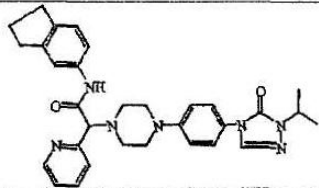
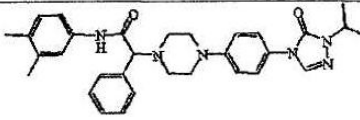
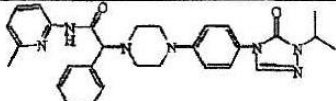
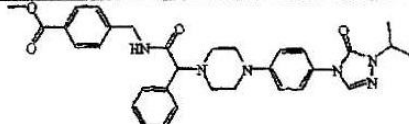
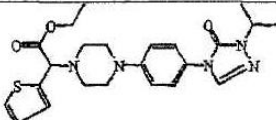
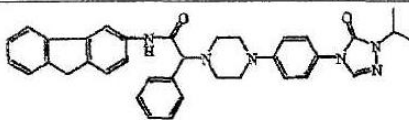
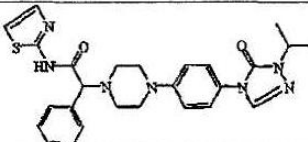
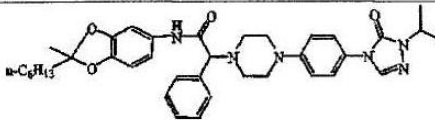
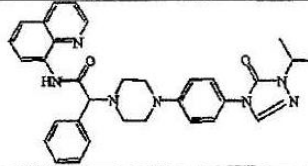
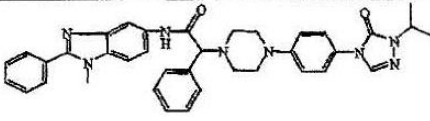
Таблиця F-1a

	
Сполука № 1; Приклад В.2; т. пл. 165,0 °С	Сполука № 185; Приклад В.18
	
Сполука № 2; Приклад В.2; .C ₂ H ₂ O ₄ ; т. пл. 165 °С	Сполука № 186; Приклад В.18
	
Сполука № 3; Приклад В.2; т. пл. 146,2 °С	Сполука № 187; Приклад В.3; (А-ізомер)
	
Сполука № 4; Приклад В.3	Сполука № 188; Приклад В.3; (В-ізомер)
	
Сполука № 5; Приклад В.3	Сполука № 189; Приклад В.2
	
Сполука № 6; Приклад В.3	Сполука № 190; Приклад В.3, т. пл. 182 °С
	
Сполука № 7; Приклад В.3	Сполука № 191; Приклад В.22
	
Сполука № 8; Приклад В.3	Сполука № 192; Приклад В.23

79

85215

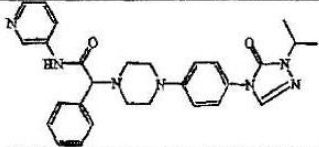
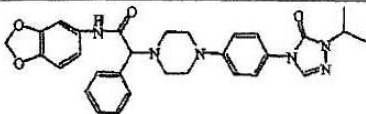
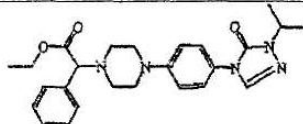
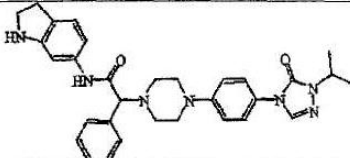
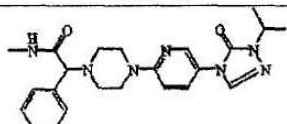
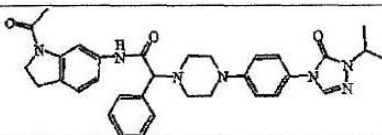
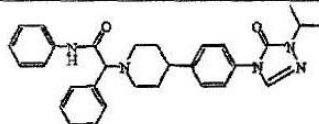
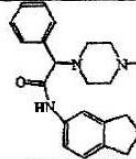
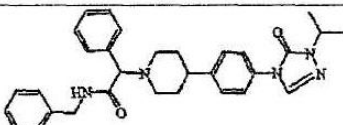
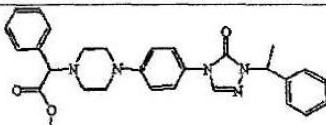
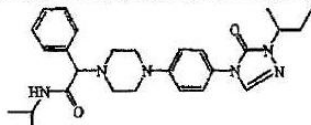
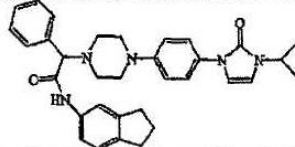
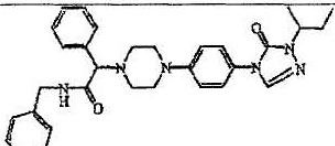
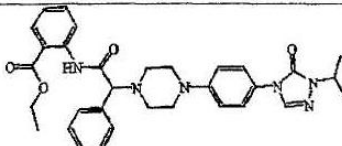
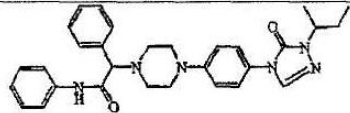
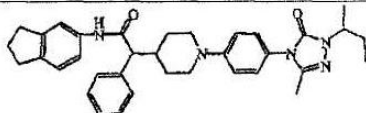
80

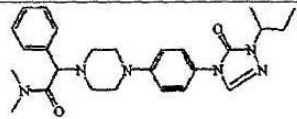
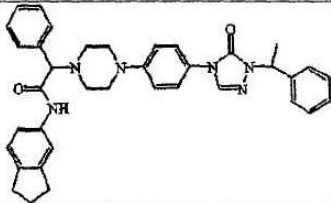
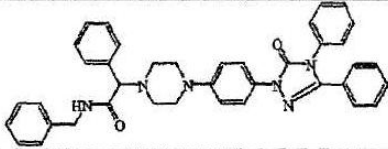
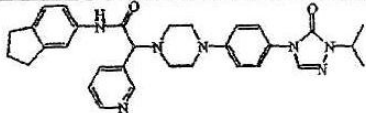
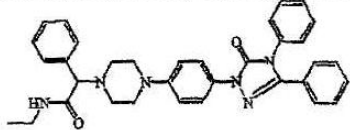
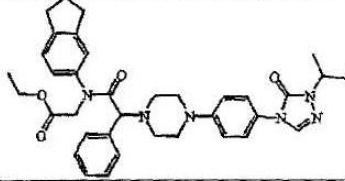
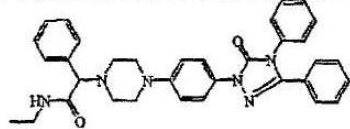
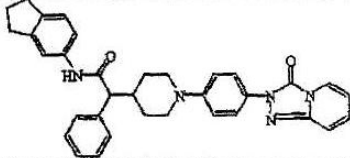
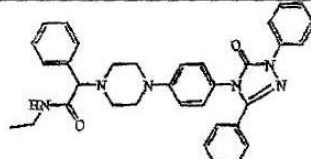
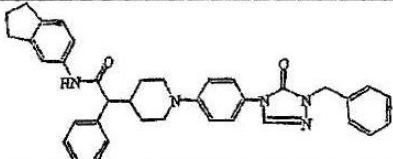
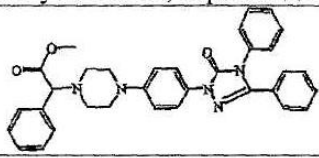
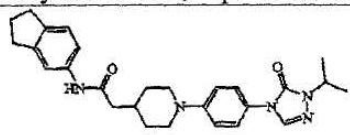
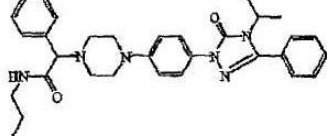
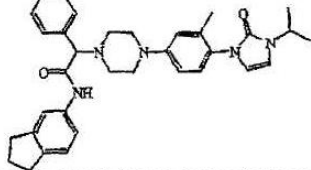
	
Сполука № 9; Приклад В.2; т. пл. 104 °С	Сполука № 193; Приклад В.23
	
Сполука № 10; Приклад В.3; т. пл.150 °С	Сполука № 194; Приклад В.23
	
Сполука № 11; Приклад В.16, т. пл. 193 °С	Сполука № 195; Приклад В.23
	
Сполука № 12; Приклад В.3; т. пл. 198 °С	Сполука № 196; Приклад В.23
	
Сполука № 13; Приклад В.2; т. пл. 148 °С	Сполука № 197; Приклад В.23
	
Сполука № 14; Приклад В.3; т. пл. 106 °С	Сполука № 198; Приклад В.23
	
Сполука № 15; Приклад В.3; т. пл. 204 °С	Сполука № 199; Приклад В.23

81

85215

82

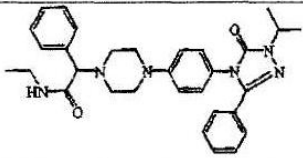
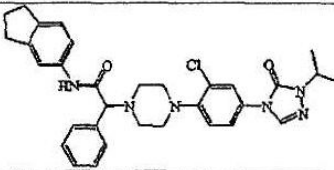
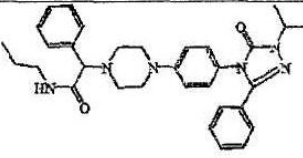
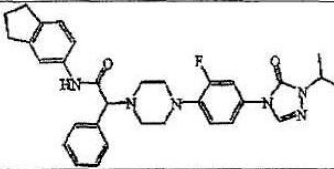
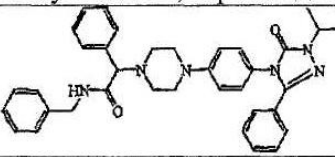
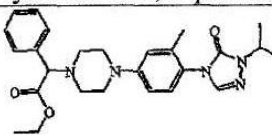
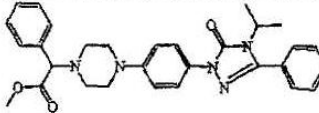
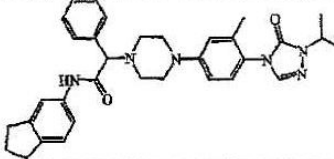
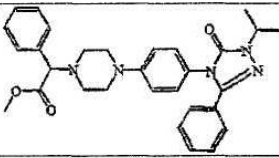
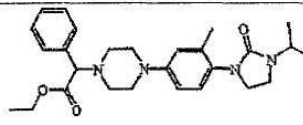
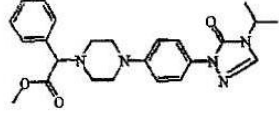
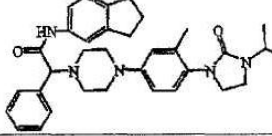
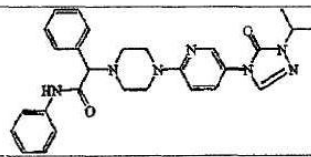
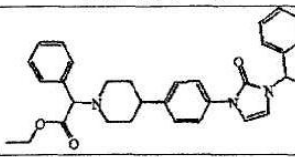
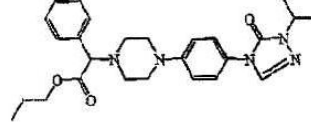
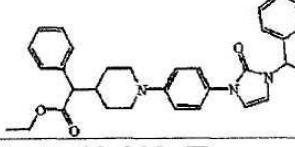
	
Сполука № 16; Приклад В.3; т. пл. 154 °С	Сполука № 200; Приклад В.23
	
Сполука № 17; Приклад В.2; т. пл. 98-101 °С	Сполука № 201; Приклад В.23
	
Сполука № 18; Приклад В.3	Сполука № 202; Приклад В.23
	
Сполука № 19; Приклад В.3	Сполука № 203; Приклад В.2; т. пл. 215-217 °С
	
Сполука № 20; Приклад В.3	Сполука № 204; Приклад В.2
	
Сполука № 21; Приклад В.3	Сполука № 205; Приклад В.2; т. пл. 199-201 °С
	
Сполука № 22; Приклад В.3	Сполука № 206; Приклад В.2; т. пл. 211,5-213,5 °С
	
Сполука № 23; Приклад В.3	Сполука № 207; Приклад В.14

	
Сполука № 24; Приклад В.3	Сполука № 208; Приклад В.2; т. пл. 188-190 °С
	
Сполука № 25; Приклад В.3	Сполука № 209; Приклад В.16
	
Сполука № 26; Приклад В.3	Сполука № 210; Приклад В.13
	
Сполука № 27; Приклад В.3	Сполука № 211; Приклад В.14
	
Сполука № 28; Приклад В.3	Сполука № 212; Приклад В.14
	
Сполука № 29; Приклад В.2	Сполука № 213; Приклад В.14
	
Сполука № 30; Приклад В.3	Сполука № 214; Приклад В.2, т. пл. 111-112 °С

85

85215

86

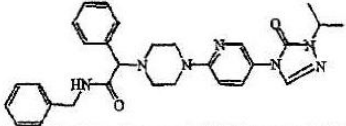
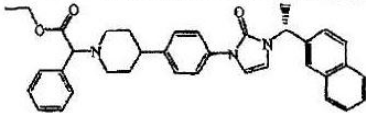
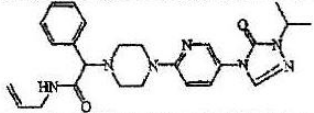
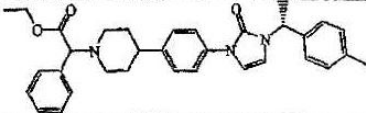
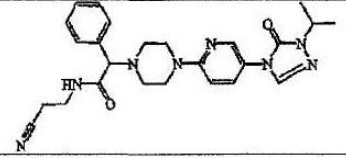
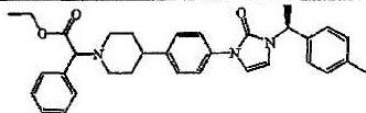
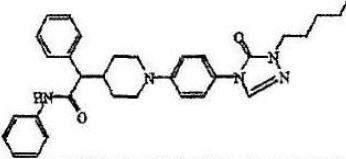
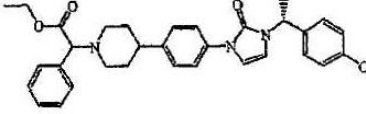
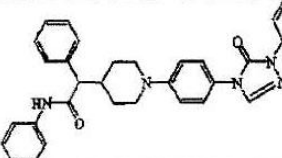
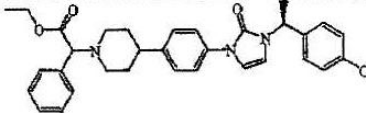
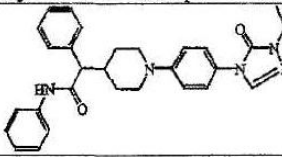
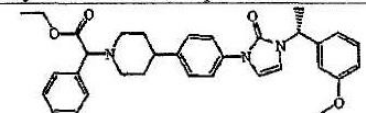
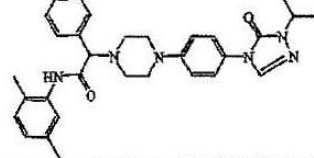
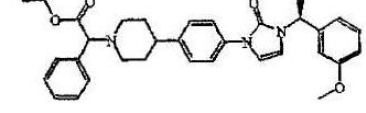
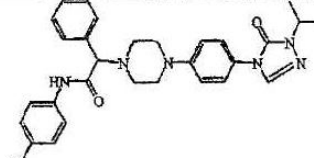
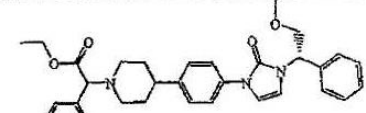
	
Сполука № 31; Приклад В.3	Сполука № 215; Приклад В.2; т. пл. 199-200 °С
	
Сполука № 32; Приклад В.3	Сполука № 216; Приклад В.2
	
Сполука № 33; Приклад В.3	Сполука № 217; Приклад В.2
	
Сполука № 34; Приклад В.2	Сполука № 218; Приклад В.2; т. пл. 233-235 °С
	
Сполука № 35; Приклад В.2	Сполука № 219; Приклад В.2
	
Сполука № 36; Приклад В.2	Сполука № 220; Приклад В.2; т. пл. 177-179 °С
	
Сполука № 37; Приклад В.3	Сполука № 221; Приклад В.8
	
Сполука № 38; Приклад В.7	Сполука № 222; Приклад В.8

87

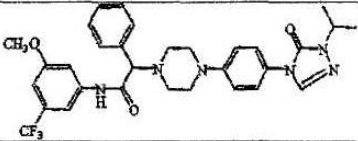
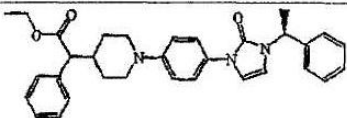
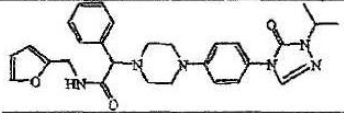
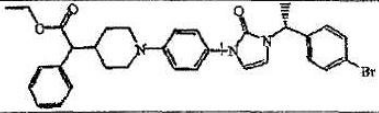
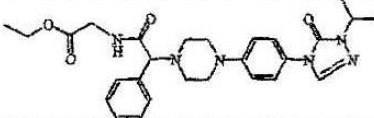
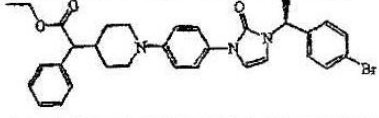
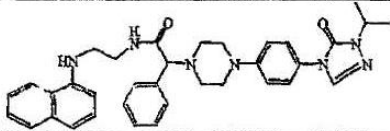
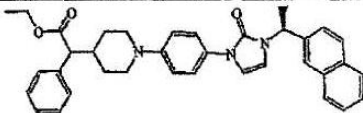
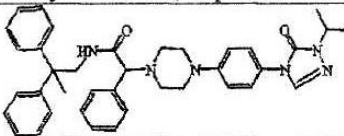
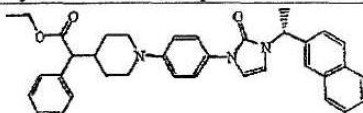
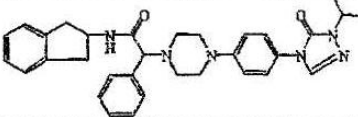
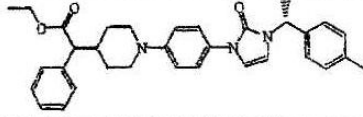
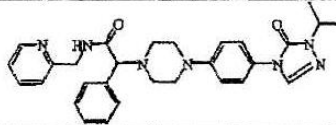
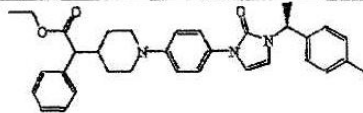
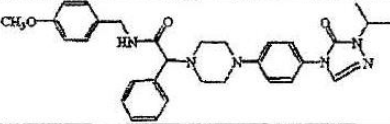
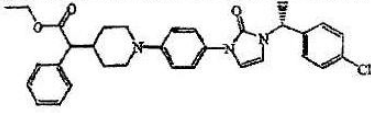
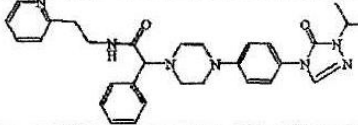
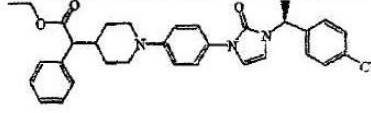
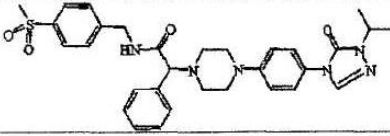
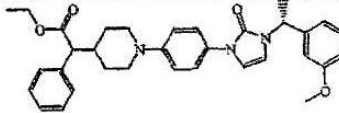
85215

88

Сполука № 39; Приклад В.3	Сполука № 223; Приклад В.15; (S)
Сполука № 40; Приклад В.3	Сполука № 224; Приклад В.15; (R)
Сполука № 41; Приклад В.3	Сполука № 225; Приклад В.15; (R)
Сполука № 42; Приклад В.3	Сполука № 226; Приклад В.15; (S)
Сполука № 43; Приклад В.3	Сполука № 227; Приклад В.15; (R)
Сполука № 44; Приклад В.3	Сполука № 228; Приклад В.15; (S)
Сполука № 45; Приклад В.3	Сполука № 229; Приклад В.15; (R)
Сполука № 46; Приклад В.3	Сполука № 230; Приклад В.15; (S)
Сполука № 47; Приклад В.3	Сполука № 231; Приклад В.15; (S)

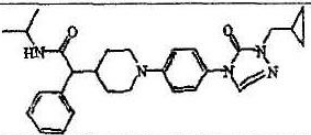
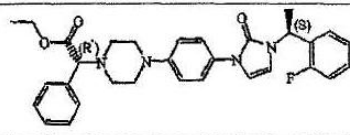
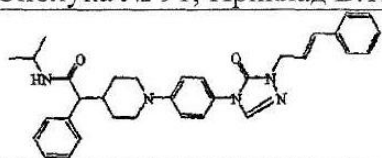
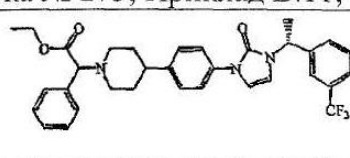
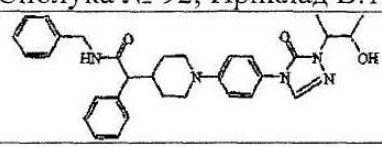
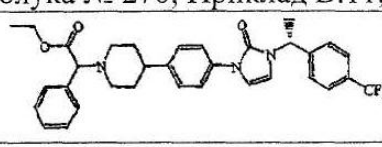
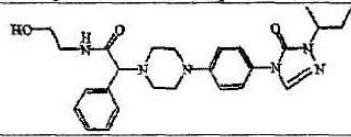
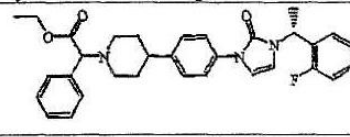
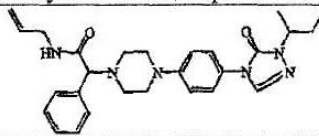
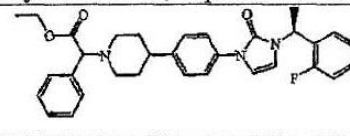
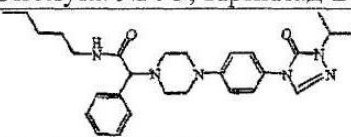
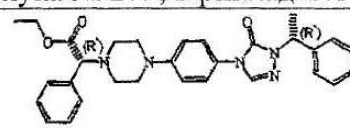
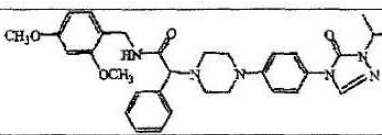
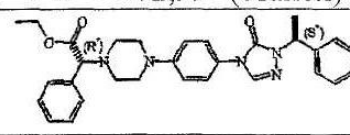
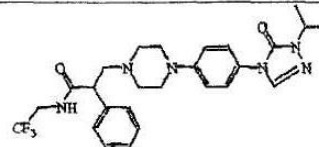
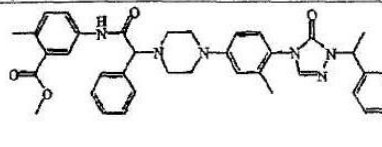
	
Сполука № 48; Приклад В.3	Сполука № 232; Приклад В.15; (R)
	
Сполука № 49; Приклад В.3	Сполука № 233; Приклад В.15; (R)
	
Сполука № 50; Приклад В.3	Сполука № 234; Приклад В.15; (S)
	
Сполука № 51; Приклад В.19	Сполука № 235; Приклад В.15; (R)
	
Сполука № 52; Приклад В.19	Сполука № 236; Приклад В.15; (S)
	
Сполука № 53; Приклад В.19	Сполука № 237; Приклад В.15; (R)
	
Сполука № 54; Приклад В.18	Сполука № 238; Приклад В.15; (S)
	
Сполука № 55; Приклад В.18	Сполука № 239; Приклад В.15; (S)

Сполука № 56; Приклад В.18	Сполука № 240; Приклад В.15; (R)
Сполука № 57; Приклад В.18	Сполука № 241; Приклад В.15; (S)
Сполука № 58; Приклад В.18 _t	Сполука № 242; Приклад В.15
Сполука № 59; Приклад В.18	Сполука № 243; Приклад В.15; (S)
Сполука № 60; Приклад В.18	Сполука № 244; Приклад В.15; (R)
Сполука № 61; Приклад В.18	Сполука № 245; Приклад В.15; (R)
Сполука № 62; Приклад В.18	Сполука № 246; Приклад В.15; (S)
Сполука № 63; Приклад В.18	Сполука № 247; Приклад В.15; (R)

	
Сполука № 64; Приклад В.18	Сполука № 248; Приклад В.15; (S)
	
Сполука № 65; Приклад В.18	Сполука № 249; Приклад В.15; (R)
	
Сполука № 66; Приклад В.18	Сполука № 250; Приклад В.15; (S)
	
Сполука № 67; Приклад В.15	Сполука № 251; Приклад В.15; (S)
	
Сполука № 68; Приклад В.18	Сполука № 252; Приклад В.15; (R)
	
Сполука № 69; Приклад В.18	Сполука № 253; Приклад В.15; (R)
	
Сполука № 70; Приклад В.18	Сполука № 254; Приклад В.15; (S)
	
Сполука № 71; Приклад В.18	Сполука № 255; Приклад В.15; (R)
	
Сполука № 72; Приклад В.18	Сполука № 256; Приклад В.15; (S)
	
Сполука № 73; Приклад В.18	Сполука № 257; Приклад В.15; (R)

Сполука № 74; Приклад В.18	Сполука № 258; Приклад В.15; (S)
Сполука № 75; Приклад В.18	Сполука № 259; Приклад В.15; (R)
Сполука № 76; Приклад В.18	Сполука № 260; Приклад В.15
Сполука № 77; Приклад В.18	Сполука № 261; Приклад В.15; (S)
Сполука № 78; Приклад В.18	Сполука № 262; Приклад В.15; (R)
Сполука № 79; Приклад В.18	Сполука № 263; Приклад В.15
Сполука № 80; Приклад В.18	Сполука № 264; Приклад В.10
Сполука № 81; Приклад В.18	Сполука № 265; Приклад В.2; т. пл. 102-104 °C

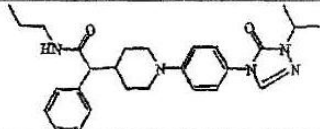
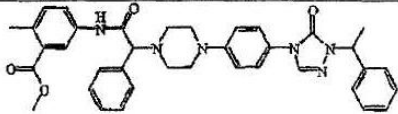
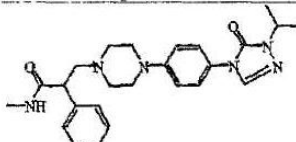
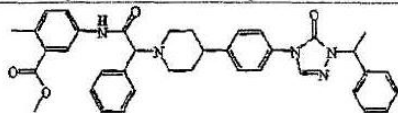
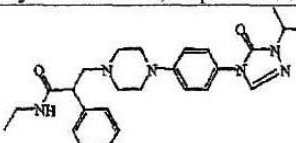
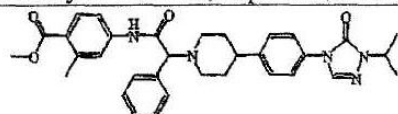
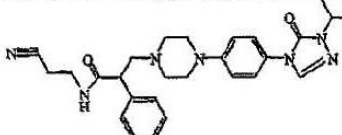
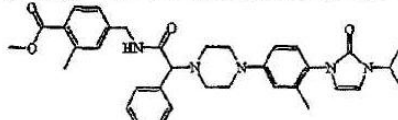
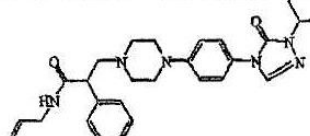
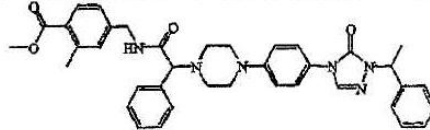
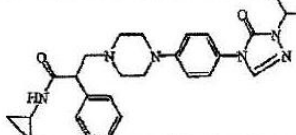
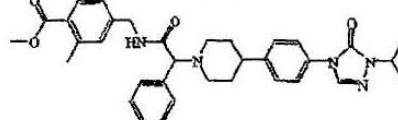
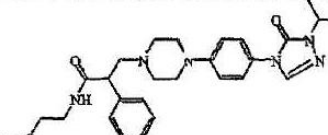
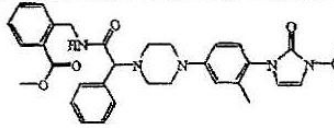
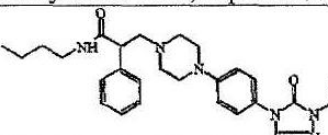
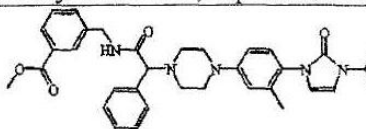
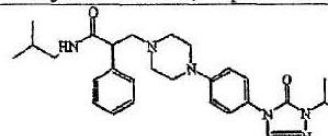
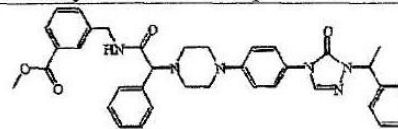
Сполука № 82; Приклад В.18	Сполука № 266; Приклад В.2; т. пл. 52-55 °С
Сполука № 83; Приклад В.18	Сполука № 267; Приклад В.11; (S*,R)
Сполука № 84; Приклад В.18	Сполука № 268; Приклад В.11; (S*, R)
Сполука № 85; Приклад В.18	Сполука № 269; Приклад В.11; (S*,R)
Сполука № 86; Приклад В.3	Сполука № 270; Приклад В.11; (S*,R)
Сполука № 87; Приклад В.19	Сполука № 271; Приклад В.11; (S*,R)
Сполука № 88; Приклад В.19	Сполука № 272; Приклад В.11; (S*,S)
Сполука № 89; Приклад В.	Сполука № 273; Приклад В.11; (R*,R)
Сполука № 90; Приклад В.19	Сполука № 274; Приклад В.11; (R*, S)

	
Сполука № 91; Приклад В.19	Сполука № 275; Приклад В.11; (R*, S)
	
Сполука № 92; Приклад В.19	Сполука № 276; Приклад В.11; (R)
	
Сполука № 93; Приклад В.20	Сполука № 277; Приклад В.11; (R)
	
Сполука № 94; Приклад В.3	Сполука № 278; Приклад В.9; (R)
	
Сполука № 95; Приклад В.3	Сполука № 279; Приклад В.11; (S)
	
Сполука № 96; Приклад В.3	Сполука № 280; Приклад В.12; (R*, R*); (A-ізомер); т. пл. 117,2-120,0 °C; $[\alpha]_D^{20} = +72,99^\circ$ (етанол)
	
Сполука № 97; Приклад В.18	Сполука № 281; Приклад В.12; т. пл. 125,4-127,8 °C; $[\alpha]_D^{20} = +145,95^\circ$ (етанол); (R*, S*); (B-ізомер)
	
Сполука № 98; Приклад В.18	Сполука № 282; Приклад В.24

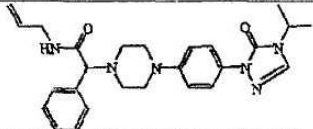
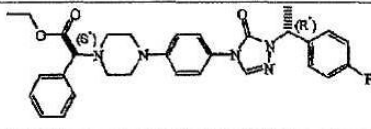
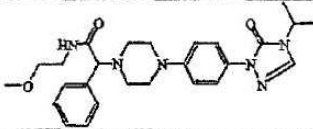
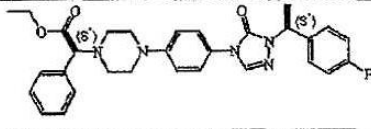
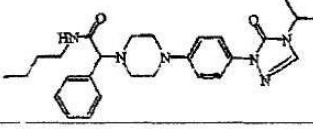
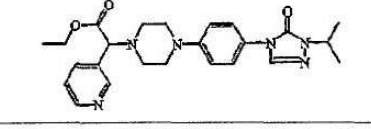
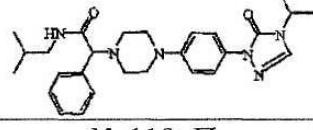
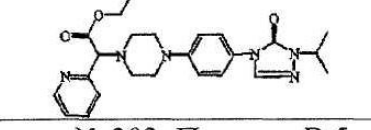
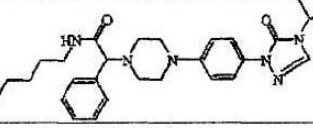
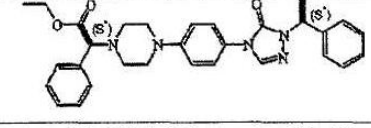
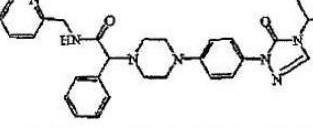
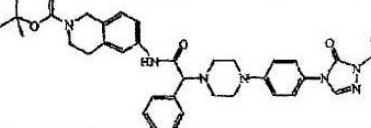
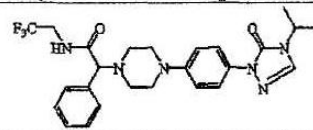
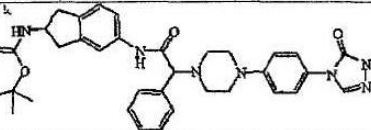
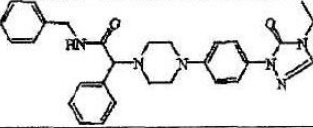
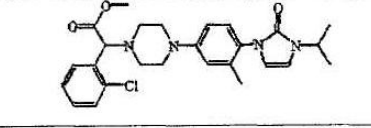
101

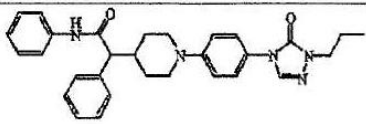
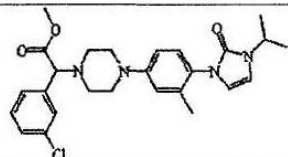
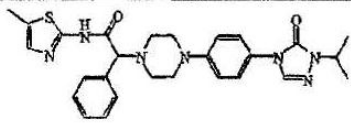
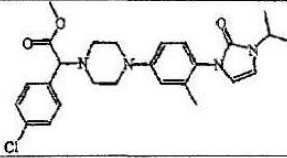
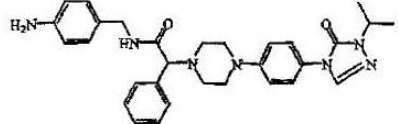
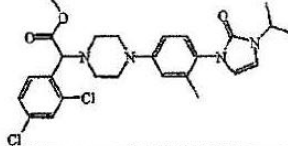
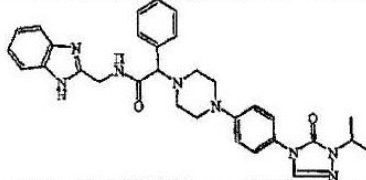
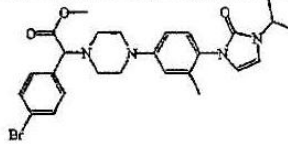
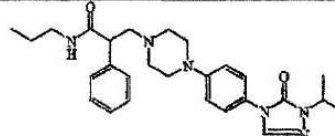
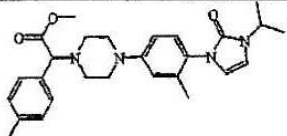
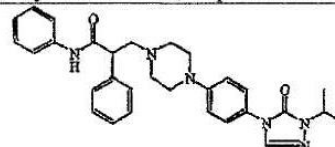
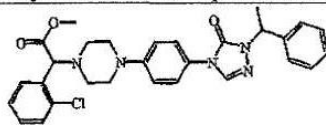
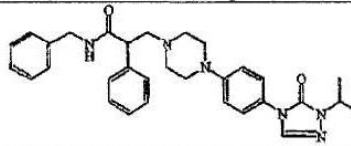
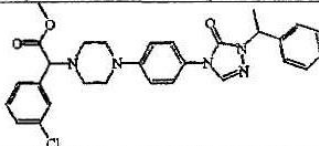
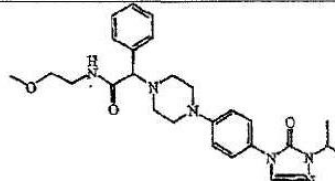
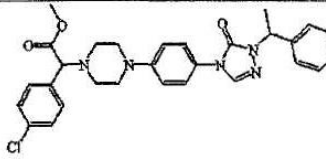
85215

102

	
Сполука № 99; Приклад В.21; .C ₂ HF ₃ O ₂	Сполука № 283; Приклад В.24
	
Сполука № 100; Приклад В.18	Сполука № 284; Приклад В.24
	
Сполука № 101; Приклад В.18	Сполука № 285; Приклад В.24
	
Сполука № 102; Приклад В.3	Сполука № 286; Приклад В.24
	
Сполука № 103; Приклад В.3	Сполука № 287; Приклад В.24
	
Сполука № 104; Приклад В.3	Сполука № 288; Приклад В.24
	
Сполука № 105; Приклад В.3	Сполука № 289; Приклад В.24
	
Сполука № 106; Приклад В.3	Сполука № 290; Приклад В.24
	
Сполука № 107; Приклад В.3	Сполука № 291; Приклад В.24

Сполука № 108; Приклад В.3	Сполука № 292; Приклад В.24
Сполука № 109; Приклад В.3	Сполука № 293; Приклад В.24
Сполука № 110; Приклад В.3	Сполука № 294; Приклад В.24
Сполука № 111; Приклад В.3	Сполука № 295; Приклад В.24
Сполука № 112; Приклад В.3	Сполука № 296; Приклад В.15; (R)
Сполука № 113; Приклад В.3	Сполука № 297; Приклад В.2; mp. 30-40 °C; (R)
Сполука № 114; Приклад В.3	Сполука № 298; Приклад В.12; т. пл. 116,2-132,4 °C; $[\alpha]_D^{20} = +58,58^\circ$ (DMF); (R*, R*)
Сполука № 115; Приклад В.3	Сполука № 299; Приклад В.12; т. пл. 130,5-145,0 °C; $[\alpha]_D^{20} = +109,71^\circ$ (DMF); (R*, S*)

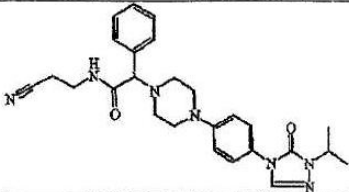
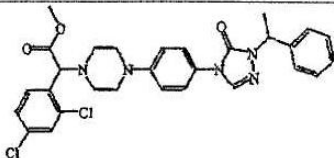
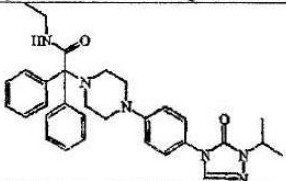
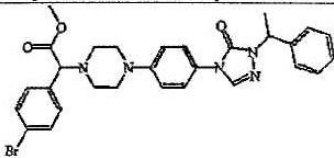
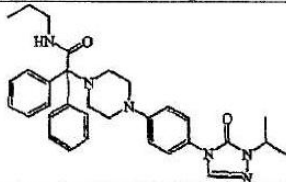
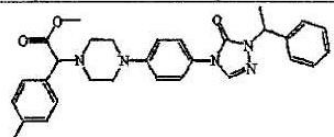
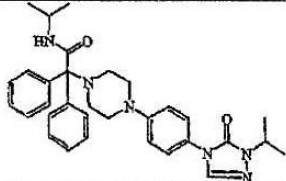
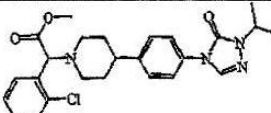
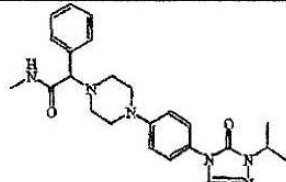
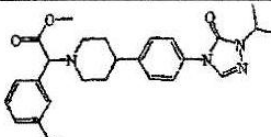
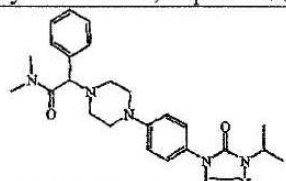
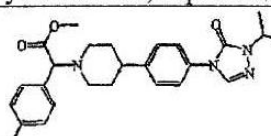
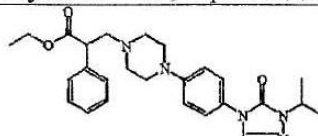
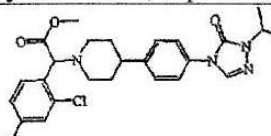
	
Сполука № 116; Приклад В.3	Сполука № 300; Приклад В.12; т. пл. 119,4-127,8 °C; $[\alpha]_D^{20} = -106,59^\circ$ (DMF); (S*, R*)
	
Сполука № 117; Приклад В.3	Сполука № 301; Приклад В.12; т. пл. 115,4-129,9 °C; $[\alpha]_D^{20} = -57,61^\circ$ (DMF); (S*, S*)
	
Сполука № 118; Приклад В.3	Сполука № 302; Приклад В.17
	
Сполука № 119; Приклад В.3	Сполука № 303; Приклад В.5; т. пл. 138 °C
	
Сполука № 120; Приклад В.3	Сполука № 304; Приклад В.12; т. пл. 122,5-123,8 °C; $[\alpha]_D^{20} = -71,57^\circ$ (етанол); (S*, S*)
	
Сполука № 121; Приклад В.3	Сполука № 305; Приклад В.23
	
Сполука № 122; Приклад В.3	Сполука № 306; Приклад В.23
	
Сполука № 123; Приклад В.3	Сполука № 307; Приклад В.25

	
Сполука № 124; Приклад В.19	Сполука № 308; Приклад В.25
	
Сполука № 125; Приклад В.18	Сполука № 309; Приклад В.25
	
Сполука № 126; Приклад В.18	Сполука № 310; Приклад В.25
	
Сполука № 127; Приклад В.18	Сполука № 311; Приклад В.25
	
Сполука № 128; Приклад В.1 8	Сполука № 312; Приклад В.25
	
Сполука № 129; Приклад В.18	Сполука № 313; Приклад В.25
	
Сполука № 130; Приклад В.18	Сполука № 314; Приклад В.25
	
Сполука № 131; Приклад В.18	Сполука № 315; Приклад В.25

109

85215

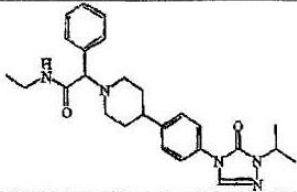
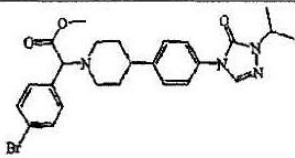
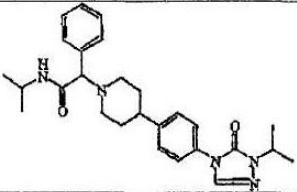
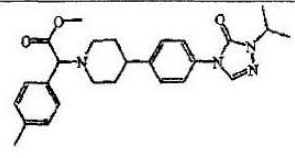
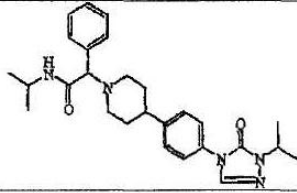
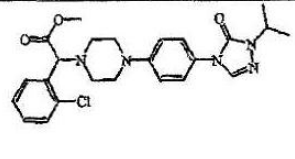
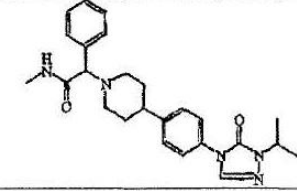
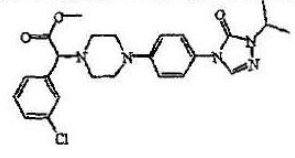
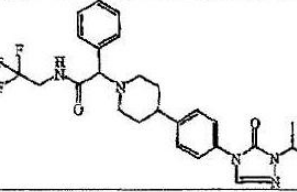
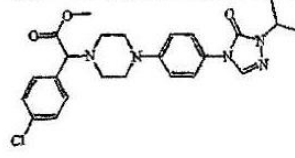
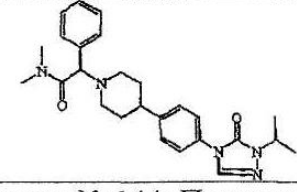
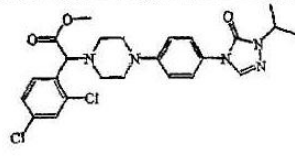
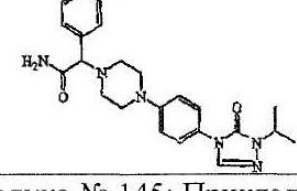
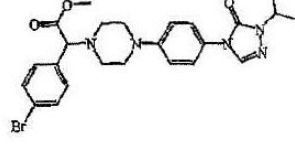
110

	
Сполука № 132; Приклад В.18	Сполука № 316; Приклад В.25
	
Сполука № 133; Приклад В.18	Сполука № 317; Приклад В.25
	
Сполука № 134; Приклад В.3	Сполука № 318; Приклад В.25
	
Сполука № 135; Приклад В.18	Сполука № 319; Приклад В.25
	
Сполука № 136; Приклад В.18	Сполука № 320; Приклад В.25
	
Сполука № 137; Приклад В.18	Сполука № 321; Приклад В.25
	
Сполука № 138; Приклад В.5	Сполука № 322; Приклад В.25

111

85215

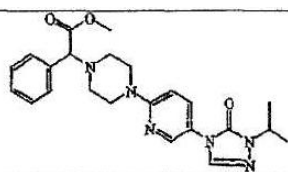
112

	
Сполука № 139; Приклад В.3	Сполука № 323; Приклад В.25
	
Сполука № 140; Приклад В.18	Сполука № 324; Приклад В.25
	
Сполука № 141; Приклад В.18	Сполука № 325; Приклад В.25
	
Сполука № 142; Приклад В.18	Сполука № 326; Приклад В.25
	
Сполука № 143; Приклад В.18	Сполука № 327; Приклад В.25
	
Сполука № 144; Приклад В.18	Сполука № 328; Приклад В.25
	
Сполука № 145; Приклад В.18	Сполука № 329; Приклад В.25

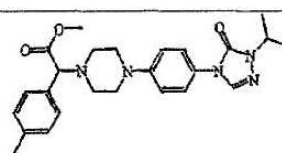
113

85215

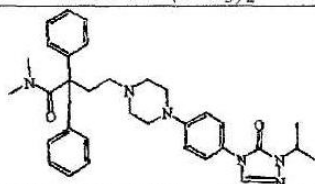
114



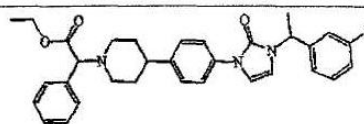
Сполука № 146; Приклад В.2;
·HCON(CH₃)₂



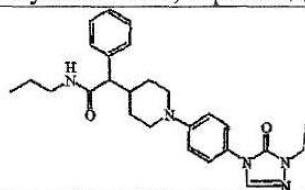
Сполука № 330; Приклад В.25



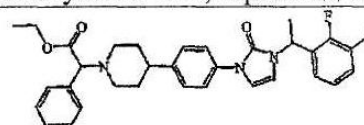
Сполука № 147; Приклад В.4



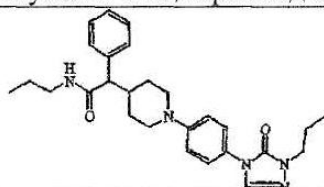
Сполука № 331; Приклад В.9



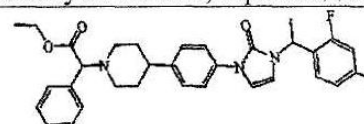
Сполука № 148; Приклад В.19



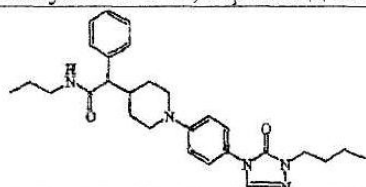
Сполука № 332; Приклад В.9



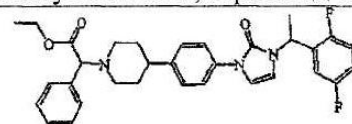
Сполука № 149; Приклад В.19



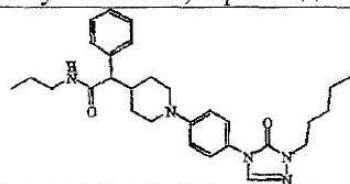
Сполука № 333; Приклад В.9



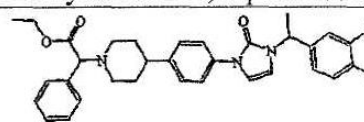
Сполука № 150; Приклад В.19



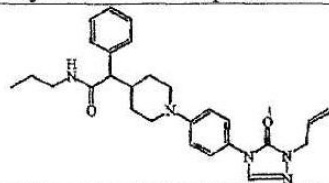
Сполука № 334; Приклад В.9



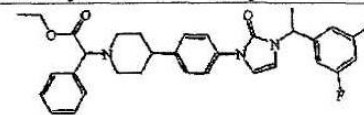
Сполука № 151; Приклад В.19



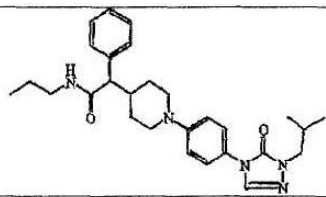
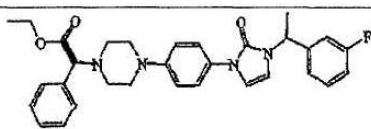
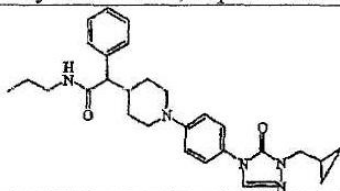
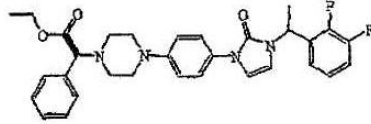
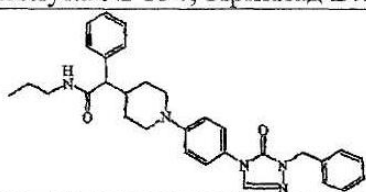
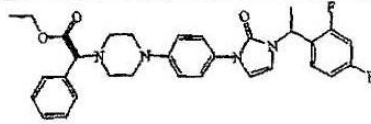
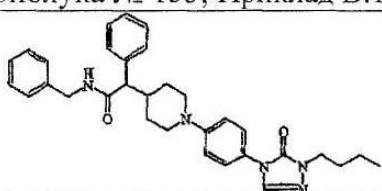
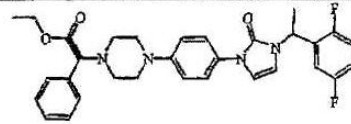
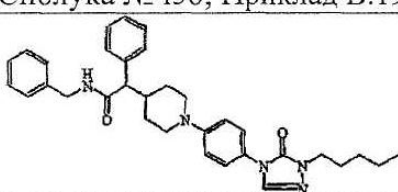
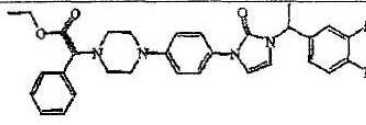
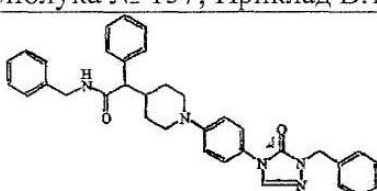
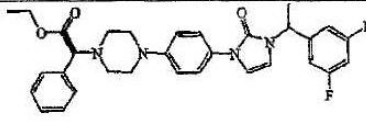
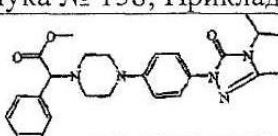
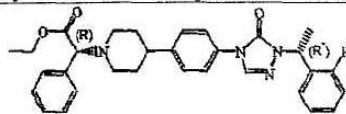
Сполука № 335; Приклад В.9

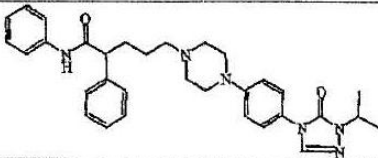
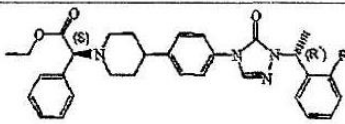
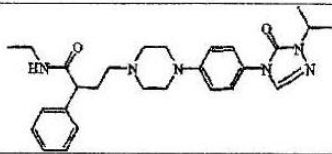
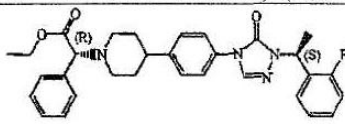
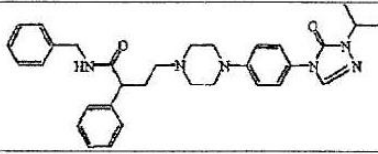
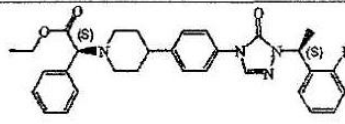
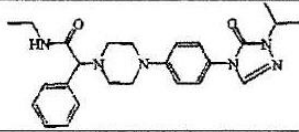
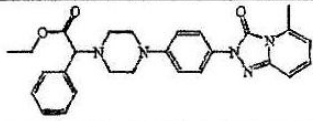
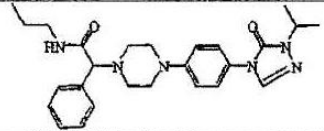
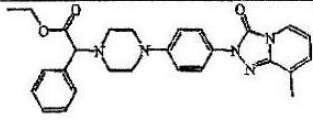
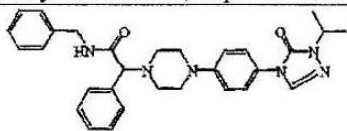
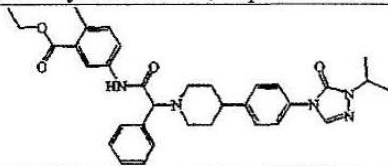
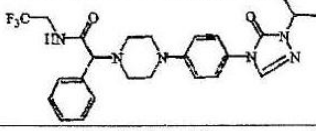
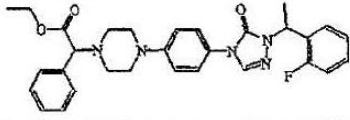


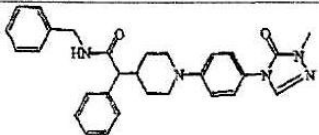
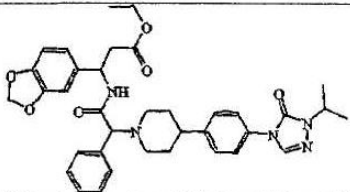
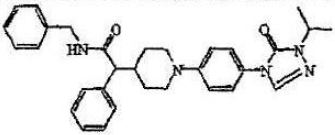
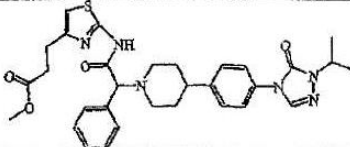
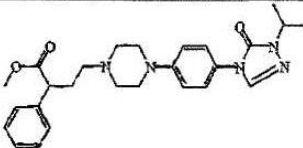
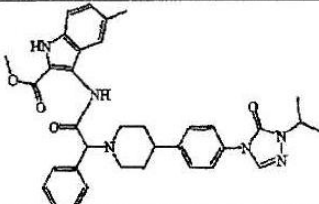
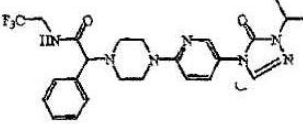
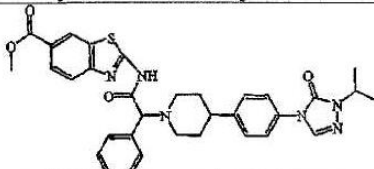
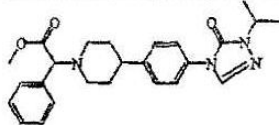
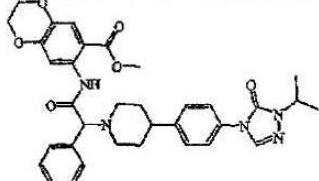
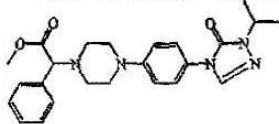
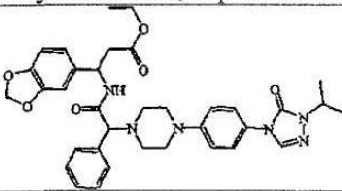
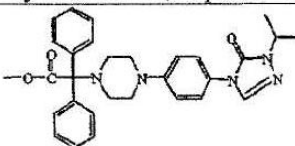
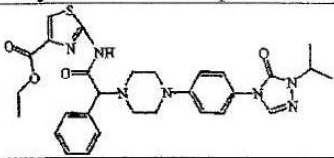
Сполука № 152; Приклад В.19

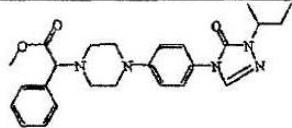
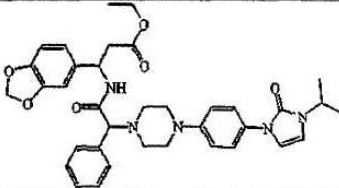
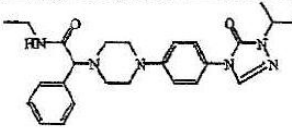
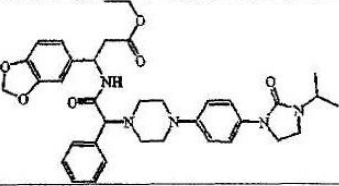
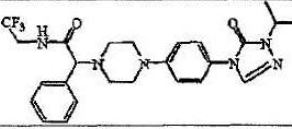
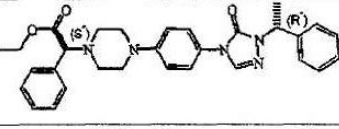
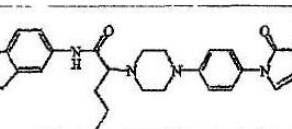
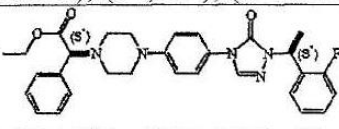
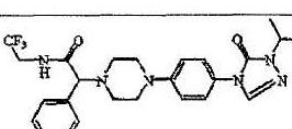
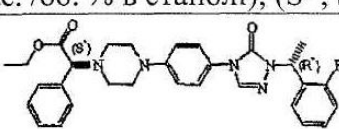
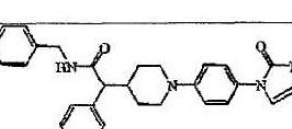
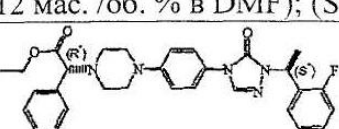


Сполука № 336; Приклад В.9

115	85215	116
		
Сполука № 153; Приклад В.19	Сполука № 337; Приклад В.9; (S*)	
		
Сполука № 154; Приклад В.19	Сполука № 338; Приклад В.9; (S*)	
		
Сполука № 155; Приклад В.19	Сполука № 339; Приклад В.9; (S*)	
		
Сполука № 156; Приклад В.19	Сполука № 340; Приклад В.9; (S*)	
		
Сполука № 157; Приклад В.19	Сполука № 341; Приклад В.9; (S*)	
		
Сполука № 158; Приклад В.19	Сполука № 342; Приклад В.9; (S*)	
		
Сполука № 159; Приклад В.1	Сполука № 343; Приклад В.2; т. пл 119,1-120,9 °C; $[\alpha]_D^{20} = +44,47^\circ$ (c=0.389 мас. /об. % в етанолі); (R,R*)	

	
Сполука № 160; Приклад В.18	Сполука № 344; Приклад В.2; т. пл. 89,3-93,5 °C; $[\alpha]_D^{20} = +86,02^\circ$ (c = 0,4534 мас. /об. % в етанолі) (S, R ^x)
	
Сполука № 161; Приклад В.18	Сполука № 345; Приклад В.2; т. пл. 83,7-88,5 °C; $[\alpha]_D^{20} = -85,06^\circ$ (етанол); (R, S)
	
Сполука № 162; Приклад В.18	Сполука № 364; Приклад В.2; т. пл. 117,2-122,5 °C; $[\alpha]_D^{20} = -44,93^\circ$ (етанол); (S, S)
	
Сполука № 163; Приклад В.18	Сполука № 347; Приклад В.1
	
Сполука № 164; Приклад В.18	Сполука № 348; Приклад В.1
	
Сполука № 165; Приклад В.18	Сполука № 349; Приклад В.2
	
Сполука № 166; Приклад В.18	Сполука № 350; Приклад В.2

	
Сполука № 167; Приклад В.21	Сполука № 351; Приклад В.3
	
Сполука № 168; Приклад В.21	Сполука № 352; Приклад В.3
	
Сполука № 169; Приклад В.6	Сполука № 353; Приклад В.3
	
Сполука № 170; Приклад В.3	Сполука № 354; Приклад В.3
	
Сполука № 171; Приклад В.2	Сполука № 355; Приклад В.3
	
Сполука № 172; Приклад В.2	Сполука № 356; Приклад В.3
	
Сполука № 173; Приклад В.2	Сполука № 357; Приклад В.3

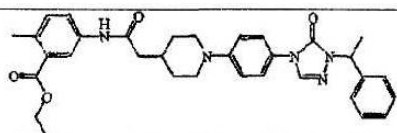
	
Сполука № 174; Приклад В.2; .HCl (1:1)	Сполука № 358; Приклад В.3
	
Сполука № 175; Приклад В.3	Сполука № 359; Приклад В.3
	
Сполука № 176; Приклад В.3	Сполука № 366; Приклад В.12; т. пл. 130,9-131,4 °C; $[\alpha]_D^{20} = -147,46^\circ$ (etbanol); (S*, R*), (C-ізомер)
	
Сполука № 177; Приклад В.3; т. пл. 153 °C	Сполука № 361; Приклад В.2; т. пл. 110 °C; $[\alpha]_D^{20} = +34,46^\circ$ (с = 0,4266 мас. /об. % в етанолі); (S*, S*)
	
Сполука № 178; Приклад В.3	Сполука № 362; Приклад В.2; JHCl (1:1); т. пл. 150 °C; $[\alpha]_D^{20} = +95,57^\circ$ (с = 0,4112 мас. /об. % в DMF); (S*.R*)
	
Сполука № 179; Приклад В.20	Сполука № 363; Приклад В.2: .HCl (1:1); т. пл. 145 °C; $[\alpha]_D^{20} = -97,27^\circ$ (с = 0,403 мас. /об. % в DMF); (R*, S*)

123	85215	124	
		Сполука № 180; Приклад В.20	Сполука № 364; Приклад В.2; т. пл. 108 °С; $[\alpha]_D^{20} = -25^\circ$ (с=0,392 мас. /об. % в етанолі); (R*, R*)
		Сполука № 181; Приклад В.20	Сполука № 365; Приклад В.2; $[\alpha]_D^{20} = +134,64^\circ$ (с=0,4122 мас. /об. % в етанолі); (S*, S*)
		Сполука № 182; Приклад В.19	Сполука № 366; Приклад В.2; $[\alpha]_D^{20} = +58,36^\circ$ (с=0,4352 мас. /об. % в етанолі); (S*, R*)
		Сполука № 183; Приклад В.19	Сполука № 367; Приклад В.2; $[\alpha]_D^{20} = -22,96^\circ$ (с=0,4094 мас. /об. % в етанолі); (R*, S*)
		Сполука № 184; Приклад В.18	Сполука № 368; Приклад В.2; $[\alpha]_D^{20} = -134,01^\circ$ (с=0,4328 мас. /об. % в етанолі); (R*, R*)
		Сполука № 369; Приклад В.26	Сполука № 399; Приклад В.25
		Сполука № 370; Приклад В.26	Сполука № 400; Приклад В.25

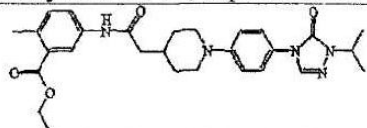
125

85215

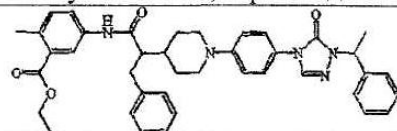
126



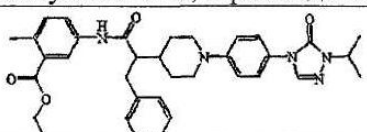
Сполука № 371; Приклад В.26



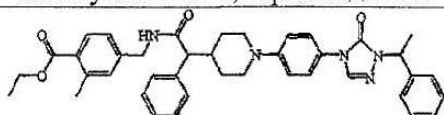
Сполука № 372; Приклад В.26



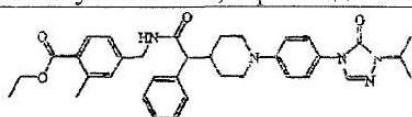
Сполука № 373; Приклад В.26



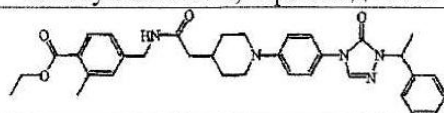
Сполука № 374; Приклад В.26



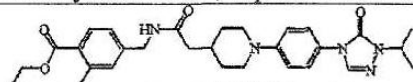
Сполука № 375; Приклад В.26



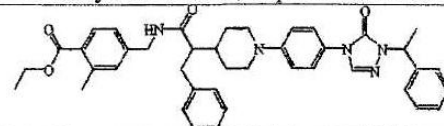
Сполука № 376; Приклад В.26



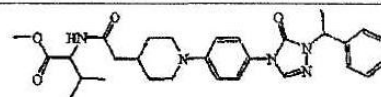
Сполука № 377; Приклад В.26



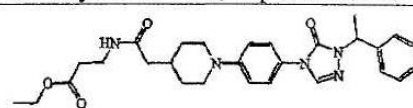
Сполука № 378; Приклад В.26



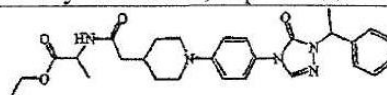
Сполука № 379; Приклад В.26



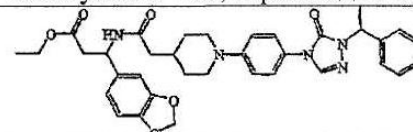
Сполука № 401; Приклад В.27



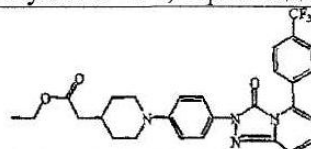
Сполука № 402; Приклад В.27



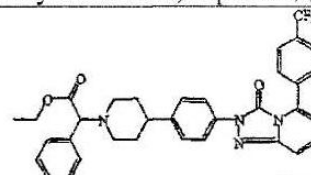
Сполука № 403; Приклад В.27



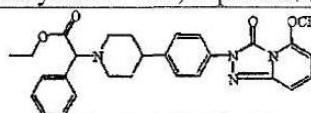
Сполука № 404; Приклад В.27



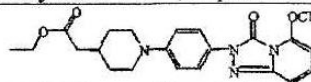
Сполука № 405; Приклад В.1



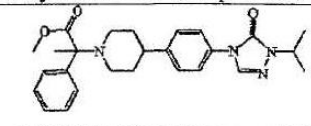
Сполука № 406; Приклад В.1



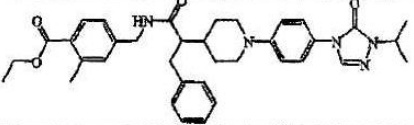
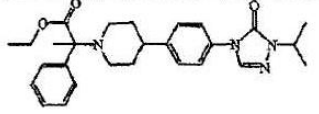
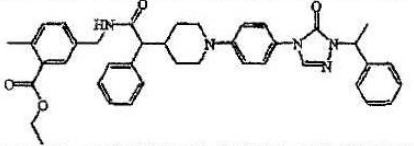
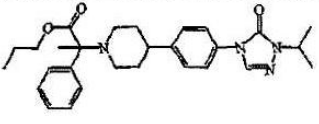
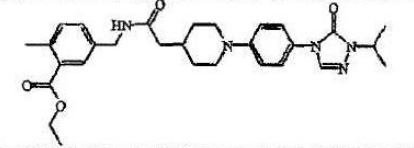
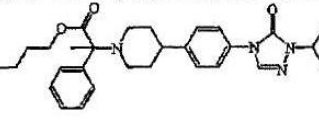
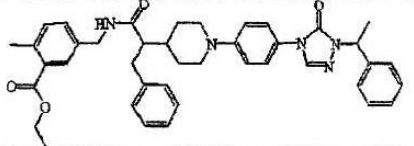
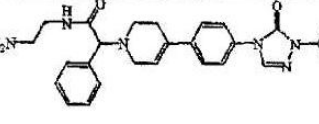
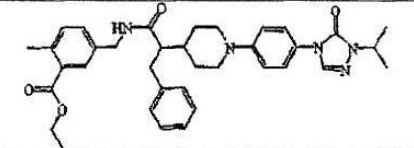
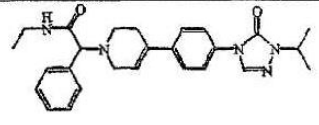
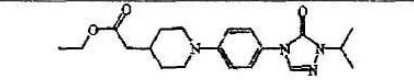
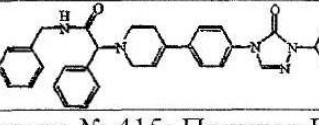
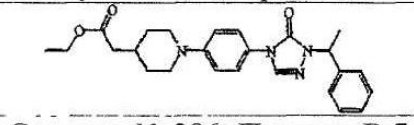
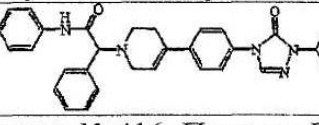
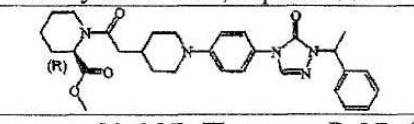
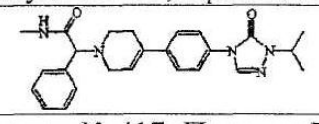
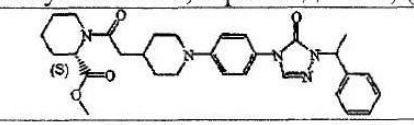
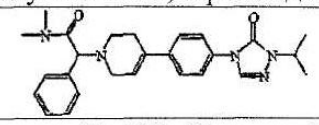
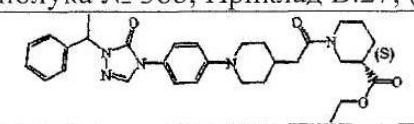
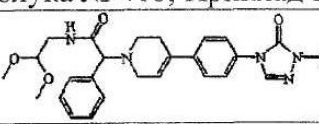
Сполука № 407; Приклад В.1



Сполука № 408; Приклад В.1



Сполука № 409; Приклад В.1

	
Сполука № 380; Приклад В.26	Сполука № 410; Приклад В.1
	
Сполука № 381; Приклад В.26	Сполука № 411; Приклад В.1
	
Сполука № 382; Приклад В.26	Сполука № 412; Приклад В.1
	
Сполука № 383; Приклад В.26	Сполука № 413; Приклад В.29
	
Сполука № 384; Приклад В.26	Сполука № 414; Приклад В.29
	
Сполука № 385; Приклад В.7	Сполука № 415; Приклад В.29
	
Сполука № 386; Приклад В.7	Сполука № 416; Приклад В.29
	
Сполука № 387; Приклад В.27; (R)	Сполука № 417; Приклад В.29
	
Сполука № 388; Приклад В.27; (S)	Сполука № 418; Приклад В.29
	
Сполука № 389; Приклад В.27; (S)	Сполука № 419; Приклад В.29

Сполука № 390; Приклад В.27; (S)	Сполука № 420; Приклад В.29
Сполука № 391; Приклад В.27; (R)	Сполука № 421; Приклад В.29
Сполука № 392; Приклад В.27; (S)	Сполука № 422; Приклад В.28
Сполука № 393; Приклад В.27; (R)	Сполука № 423; Приклад В.29
Сполука № 394; Приклад В.27; (R)	Сполука № 424; Приклад В.29
Сполука № 395; Приклад В.27; (S)	Сполука № 425; Приклад В.29
Сполука № 396; Приклад В.27; (R)	Сполука № 426; Приклад В.29
Сполука № 397; Приклад В.27; (S)	Сполука № 427; Приклад В.29
Сполука № 398; Приклад В.27; (S)	Сполука № 428; Приклад В.18

Ідентифікація сполук

Методика 1

Сполуки ідентифікували РХ/МС із використанням градієнтної елююючої системи за допомогою обернено-фазової ВЕРХ. Сполуки ідентифікували за їх конкретним часом утримання та їх протонуваним молекулярним іонним піком MH^+ . Система для градієнтної ВЕРХ представляла систему Waters Alliance HT 2790 з термостатом колонки, встановленим на 40°C. Потік з колонки надходив після розділення в детектор з набором фотодіодів (PDA) Waters 996 та мас-спектрометр Waters-Micromass ZQ із джерелом електророзпилювальної іонізації, що працює в режимі позитивної та негативної іонізації. Обернено-фазову ВЕРХ про-

водили на колонці Xterra MS C18 (3,5мкм, 4,6x100мм) зі швидкістю потоку 1,6мл/хв. Три рухливі фази (рухлива фаза А: 95% 25мМ ацетату амонію+5% ацетонітрилу; рухлива фаза В: ацетонітрил; рухлива фаза С: метанол) використовували в градієнті від 100% А до 50% В та 50% С протягом 6,5хв, до 100% В протягом 1хв, 100% В протягом 1хв та повторне зрівноважування проводили 100% А протягом 1,5хв. Об'єм введення дорівнював 10мкл.

Мас-спектри знімали при скануванні в межах від 100 до 1000 за 1с з перервою, рівною 0,1с. Напруга на капілярній голці дорівнювала 3кВ, та температуру підтримували при 140°C. Азот використовували як газ для розпилювання. Напруга на

131

85215

132

конусі складала 10В для режиму позитивної іонізації та 20В для режиму негативної іонізації. Дані

збирали з використанням системи Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Таблиця F-2a

Час утримання (RT в хвиликах) та молекулярна маса у вигляді MH^+

Сполука №	R _t	Молекулярна маса (MH ⁺)	Сполука №	R _t	Молекулярна маса (MH ⁺)	Сполука №	R _t	Молекулярна маса (MH ⁺)
2	5,91	533	129	5,51	511	256	6,41	544
3	5,9	533	130	5,31	525	257	6,28	540
4	4,56	480	131	4,83	479	258	6,27	540
5	5,5	497	132	4,57	474	259	6,16	540
6	4,91	463	133	5,79	525	260	6,15	540
7	5,05	463	134	5,9	539	262	6,68	516
8	5,41	497	135	5,92	539	263	6,36	524
9	5,58	416	136	4,61	435	264	5,51	420
10	4,88	498	137	4,8	449	267	15,97	511
11	5,57	538	138	5,65	464	268	5,96	529
12	5,56	512	139	5,22	448	269	6,15	579
13	5,4	456	140	5,42	462	270	6,17	579
14	5,13	504	141	5,42	462	271	5,98	529
15	6,05	548	142	5,02	434	272	5,96	529
16	4,84	498	143	5,46	502	273	5,96	529
17	5,49	450	144	4,94	448	275	5,95	529
18	4,27	436	145	4,461	421	276	6,37	578
19	5,76	496	146	4,97	437	277	6,39	578
20	5,67	510	147	5,57	553	278	6,22	528
21	5,32	477	157	5,93	538	279	6,23	528
22	5,56	525	159	5,42	450	280	5,91	512
23	5,62	511	160	5,42	539	281	5,91	512
24	5	463	161	4,64	477	282	5,8	582
25	6,19	621	162	5,25	539	283	5,96	631
26	5,92	559	164	5,08	463	285	5,73	568
27	6,08	573	165	5,06	511	286	5,65	596
28	6,17	559	166	5,09	503	287	5,82	645
29	6,21	546	167	5,02	482	288	5,76	582
30	5,99	539	169	5,35	464	289	5,7	582
31	5,66	525	170	4,85	504	290	5,22	582
32	5,83	539	171	5,6	435	291	5,71	631
33	5,98	587	172	5,21	436	292	5,62	568
34	6,12	512	173	5,98	512	293	5,49	582
36	5,23	436	175	5,07	463	294	5,7	631
37	4,71	498	176	5,3	477	295	5,59	5,68
38	5,83	464	177	5,92	503	296	6,61	516
43	5,07	478	178	5,38	517	298	5,93	530
44	5,39	492	179	15,26	496	299	5,93	530
46	4,62	450	180	5,33	508	300	5,93	530
48	5,13	512	185	5,74	527	301	5,94	530
50	4,38	475	186	4,73	515	302	4,69	451
51	6,11	524	188	5,93	537	303	4,68	451
53	5,41	482	189	5,32	449	304	5,91	512
54	5,87	525	190	5,92	537	305	6,01	652
55	5,8	531	191	5,96	537	306	5,81	652
56	5,28	513	192	5,46	555	307	5,82	483
57	5,73	511	193	5,69	569	308	5,81	483
58	5,9	565	195	5,81	525	309	5,83	483
59	5,84	525	196	5,27	569	310	6,23	517
60	5,93	525	197	6,1	585	311	5,91	527
61	5,47	527	198	6,64	639	312	5,73	463
62	5,68	533	199	5,46	627	313	5,99	532
63	5,31	555	200	5,32	541	314	5,98	532

Продовження таблиці F-2a

1	2	3	4	5	6	7	8	9
64	5,93	595	202	5,16	580	315	6,01	532
65	5,15	501	203	6,13	538	316	6,35	566
66	5,01	507	204	5,7	498	317	6,07	576
67	5,85	590	205	6	536	318	5,92	512
68	6,22	615	206	6,22	569	319	5,94	469
69	5,61	537	209	5,56	538	320	5,93	469
70	4,93	512	210	6,34	623	321	5,96	469
71	5,39	541	212	6,14	584	322	6,36	503
72	4,94	526	213	5,47	460	323	6,02	513
73	4,83	589	214	6,08	550	324	5,86	449
74	5,06	477	215	6,22	571	325	5,6	470
75	5,52	517	216	6,05	555	326	5,6	470
76	5,45	529	217	5,58	464	327	5,63	470
78	5,19	601	218	5,99	551	328	6,07	504
79	5,44	547	219	5,81	465	329	5,72	514
80	5,45	540	220	5,95	552	330	5,53	450
81	4,88	461	221	6,24	510	331	6,23	528
82	5,26	585	222	6,25	510	332	6,24	546
83	5,81	561	223	6,23	528	333	6,26	546
84	5,79	568	224	6,23	528	334	6,22	546
85	5,72	539	225	6,51	560	335	6,27	546
86	5,35	525	226	6,52	560	336	6,28	546
93	4,7	479	227	6,23	510	337	5,98	529
99	4,08	462	228	6,24	510	338	6	547
101	4,83	463	229	6,45	588	339	5,99	547
102	4,69	488	231	6,5	560	340	5,98	547
103	4,98	475	232	6,5	560	341	6,02	547
104	4,87	475	233	6,4	524	342	6,03	547
105	4,8	493	234	6,4	524	343	6,17	529
106	5,35	491	235	6,42	544	344	6,17	529
107	5,32	491	236	16,41	544	345	6,16	529
108	4,92	523	238	6,22	540	346	6,17	529
111	561	505	239	5,78	540	347	5,98	472
112	5,45	511	242	6,34	524	348	6,04	472
115	5,14	463	243	6,24	528	351	5,74	640
116	4,98	461	244	6,24	528	352	5,74	589
118	5,41	477	245	6,52	560	353	6,07	607
119	5,39	477	246	6,5	560	354	6,15	611
120	5,66	491	247	6,17	510	355	6,3	612
121	4,9	512	248	6,25	510	356	5,48	641
122	5,15	503	249	6,47	588	357	5,59	576
123	5,41	511	251	6,5	560	358	5,54	640
124	5,67	496	252	6,5	560	359	5,68	642
125	5,39	518	253	6,41	524	360	5,91	512
126	4,81	526	254	6,41	524			
127	5,04	551	255	6,41	544			

Методика 2

Наступні сполуки ідентифікували РХ/МС із використанням градієнтної елююючої системи за допомогою обернено-фазової ВЕРХ. Сполуки ідентифікували за їх конкретним часом утримання та їх протонуваним молекулярним іонним піком MH^+ . Система для градієнтної ВЕРХ представляла систему Waters 600 з термостатом колонки, встановленим на 45°C. Потік з колонки надходив після розділення в детектор з набором фотодіодів (PDA) Waters 2996 та мас-спектрометр Waters-Micromass LCT із джерелом електророзпилювальної іонізації,

що працює в режимі позитивної іонізації. Обернено-фазову ВЕРХ проводили на колонці Xterra MS C18 (3,5мкм, 4,6x100мм) зі швидкістю потоку 1,6мл/хв. Три рухливі фази (рухлива фаза А: 95% 10мМ ацетату амонію+5% ацетонітрилу; рухлива фаза В: ацетонітрил; рухлива фаза С. метанол) використовували в градієнті від 100% А до 35% А, 35% В та 35% С протягом 3,5хв, до 50% В та 50% С протягом 3хв, до 100% В протягом 1хв, 100% В протягом 1хв та повторне зрівноважування проводили 100% А протягом 1,5хв. Об'єм введення дорівнював 10мкл.

Мас-спектри знімали при скануванні в межах від 100 до 1000 за 1с з перервою, рівною 0,1с. Напруга на капілярній голці дорівнювала 3кВ, та температуру підтримували при 140°C. Азот використовували як газ для розпилювання. Напруга на

конусі складала 10В для режиму позитивної іонізації та 20В для режиму негативної іонізації. Дані збирали з використанням системи Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Таблиця F-2b

Час утримання (RT у хвиликах) та молекулярна маса у вигляді ME⁺

Сполука №	R _t	Молекулярна маса (MH ⁺)	R _t	Сполука №	Молекулярна маса (MH ⁺)	R _t	Сполука №	Молекулярна маса (MH ⁺)
369	7,81	644	375	7,42	658	381	7,55	658
370	7,81	582	376	7,04	596	382	6,37	520
371	7,04	568	377	6,97	582	383	7,65	672
372	6,61	506	378	6,52	520	384	7,29	610
373	7,72	658	379	7,49	672			
374	7,35	596	380	7,11	610			

Методика 3

Наступні сполуки ідентифікували РХ/МС із використанням градієнтної елююючої системи за допомогою обернено-фазової ВЕРХ. Сполуки ідентифікували за їх конкретним часом утримання та їх протонуваним молекулярним іонним піком MH⁺. Система для градієнтної ВЕРХ представляла систему Waters Alliance HT 2790 з термостатом колонки, встановленим на 40°C. Потік з колонки надходив після розділення в детектор з набором фотодіодів (PDA) Waters 996 та мас-спектрометр Waters-Micromass ZQ із джерелом електророзпилювальної іонізації, що працює в режимі позитивної та негативної іонізації.

Обернено-фазову ВЕРХ проводили на колонці Xterra MS C18 (3,5мм, 4,6x100мм) зі швидкістю потоку 1,2мл/хв. Три рухливі фази (рухлива фаза

А: 95% 25мМ ацетату амонію+5% ацетонітрилу; рухлива фаза В: ацетонітрил; рухлива фаза С: метанол) використовували в градієнті від 100% А до 50% В та 50% С протягом 10хв, до 100% В протягом 1хв, 100% В протягом 3хв та повторне зрівноважування проводили 100% А протягом 1,5хв. Об'єм введення дорівнював 10мкл.

Мас-спектри знімали при скануванні в межах від 100 до 1000 за 1с з перервою, рівною 0,1с. Напруга на капілярній голці дорівнювала 3кВ, та температуру підтримували при 140°C. Азот використовували як газ для розпилювання. Напруга на конусі складала 10В для режиму позитивної іонізації та 20В для режиму негативної іонізації. Дані збирали з використанням системи Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Таблиця F-2с

Час утримання (RT у хвиликах) та молекулярна маса у вигляді MH⁺

Сполука №	R _t	Молекулярна маса (MH ⁺)	R _t	Сполука №	Молекулярна маса (MH ⁺)	R _t	Сполука №	Молекулярна маса (MH ⁺)
387	8,1	532	393	8,19	534	401	7,88	520
388	8,1	532	394	8,35	568	402	7,36	506
389	8,13	546	395	8,35	568	403	7,53	506
390	7,53	506	396	8,51	582	404	8,36	626
391	7,52	506	397	7,97	592			
392	8,19	534	398	8,48	548			

С. Фармакологічні приклади

С.1. Кількісне визначення секреції АроВ

Клітини НерG2 культивували в 24-лункових планшетах в середовищі MEM Rega 3, що містить 10% фетальної бичачої сироватки. При 70% злитті середовище змінювали та вносили тестову сполуку або носій (ДМСО, кінцева концентрація 0,4%). Через 24 години інкубації середовище переносили в пробірки Епендорфа та знебарвлювали центрифугуванням. В надосадову рідину додавали овечі антитіла проти ароВ та суміш витримували при 8°C протягом 24 годин. Потім вносили кролячі анти-овечі антитіла та імунну комплексу давали можливість осаджуватися протягом 24 годин при 8°C. Імуноосад осаджували центрифугуванням протягом

25хв при 1320g та двічі промивали буфером, що містить 40мМ Mops, 40мМ Na₂PO₄, 100мМ NaF, 0,2мМ DTT, 5мМ ЕДТА, 5мМ ЕГТА, 1% Тритону-X-100, 0,5% дезоксихолату натрію (DOC), 0,1% SDS, 0,2мкМ лейпептину та 0,2мкМ PMSF. Проводили кількісне визначення радіоактивності рідкою сцинтиляцією. Значення IC₅₀, як правило, перетворювали на значення pIC₅₀ (= -log значення IC₅₀) Для простоти використання.

Наступні сполуки мають значення pIC₅₀ в межах від 5,5 до 6,5: 2, 4, 5, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 45, 46, 47, 49, 50, 52, 53, 56, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 75, 76, 78, 79, 81, 84, 86, 87, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 102, 104, 105, 107,

108, 111, 112, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 126, 127, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 152, 159, 160, 161, 162, 165, 166, 167, 169, 170, 172, 185, 189, 195, 196, 199, 208, 213, 219, 223, 226, 228, 230, 231, 234, 236, 238, 239, 240, 241, 243, 245, 246, 248, 250, 251, 252, 254, 256, 257, 258, 259, 260, 264, 265, 266, 272, 273, 274, 275, 279, 280, 287, 290, 291, 293, 294, 298, 318, 320, 321, 323, 324, 326, 327, 329, 330, 347, 351, 352, 354, 356, 357, 358, 359, 372, 373, 374, 379, 380, 383, 384, 385, 386, 391, 392, 395, 396, 397, 398, 401, 402, 403 та 404.

Наступні сполуки мають значення plC_{50} в межах від 6,5 до 7,5: 1, 3, 6, 7, 8, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 44, 48, 51, 54, 55, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 66, 69, 74, 77, 80, 82, 83, 85, 88, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 103, 106, 109, 110, 113, 123, 124, 125, 128, 139, 140, 141, 142, 143, 150, 151, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 163, 164, 168, 171, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 186, 191, 192, 193, 194, 197, 198, 200, 201, 202, 204, 206, 209, 210, 216, 217, 221, 222, 224, 225, 227, 229, 232, 233, 235, 237, 242, 244, 247, 249, 253, 255, 261, 262, 263, 268, 269, 270, 271, 276, 277, 278, 281, 286, 288, 289, 292, 295, 296, 297, 299, 304, 305, 319, 322, 325, 328, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 350, 353, 369, 370, 371, 375, 376, 377, 378, 382, 393 та 394.

Наступні сполуки мають значення plC_{50} вище 7,5: 11, 187, 188, 190, 203, 205, 207, 211, 212, 214, 215, 218, 220, 267, 282, 283, 284, 285, 306, 349 та 381.

С.2. Тест визначення активності МТР

Активність МТР визначали з використанням тесту, аналогічного описаному [J. R. Wetterau and

D. B. Zilversmit in Chemistry and Physics of Lipids, 38, 205-222 (1985)]. Для одержання донорних та акцепторних везикул відповідні ліпіди в хлороформі поміщали в скляну пробірку та висушували в потоці N_2 . До висушених ліпідів додавали буфер, що містить 15мМ Тріс-НСІ рН 7,5, 1мМ ЕДТА, 40мМ NaCl, 0,02% NaN_3 (буфер для постановки тесту). Суміш швидко перемішували на вортексі та потім ліпідам давали можливість гідратувати протягом 20хв на льоду. Потім одержували везикули обробкою на ультразвуковій бані (Branson 2200) при кімнатній температурі максимум протягом 15хв. В усі везикулярні препарати включали бутильований гідрокситолуол в концентрації 0,1%. Суміш для тесту переносу ліпідів містила донорні везикули (40нмоль фосфатидилхоліну, 7,5моль% кардіоліпіну та 0,25моль% гліцерин три[1- ^{14}C]олеату), акцепторні везикули (240нмоль фосфатидилхоліну) та 5мг BSA в загальному об'ємі 675мкл в пробірці для мікроцентрифугування об'ємом 1,5мл. Вносили тестові сполуки, розчинені в ДМСО (кінцева концентрація 0,13%). Після попереднього інкубування протягом 5хв при 37°C починали реакцію додаванням МТР в 100мкл буфера для діалізу. Реакцію зупиняли додаванням 400мкл DEAE-52-целюлози, попередньо зрівноваженої в 15мМ Тріс-НСІ рН 7,5, 1мМ ЕДТА, 0,02% NaN_3 (1:1, об./об.). Суміш перемішували протягом 4хв та центрифугували протягом 2хв із максимальною швидкістю в пробірках Епендорфа для центрифугування (4°C) для осадження DEAE-52-зв'язаних донорних везикул. Аналізували аліквотну порцію надосадової рідини, що містить акцепторні ліпосоми та значення [^{14}C]-імпульсів використовували для підрахунку відсотка переносу тригліцеридів від донорних до акцепторних везикул.