



УКРАЇНА

(19) UA (11) 88607 (13) C2

(51) МПК

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/453 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) 4-(АМІНОМЕТИЛ)ПІПЕРИДИНБЕНЗАМІДИ ЯК 5НТ₄-АНТАГОНІСТИ

1

2

(21) а200511028

(22) 10.06.2004

(24) 10.11.2009

(86) РСТ/ЕР2004/006285, 10.06.2004

(31) РСТ/ЕР03/50236

(32) 19.06.2003

(33) ЕР

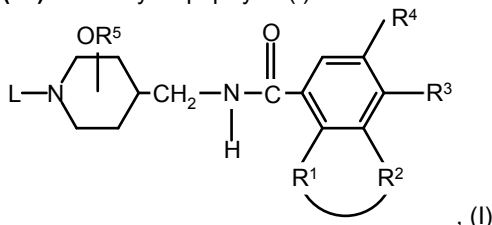
(46) 10.11.2009, Бюл.№ 21, 2009 р.

(72) БОСМАНС ЖАН-ПОЛЬ РЕНЕ МАРІ АНДРЕ,
ВЕ/ВЕ, ГЙСЕН ХЕНРІКУС ЯКОБУС МАРІЯ, NL/ВЕ,
МЕВЕЛЛЕК ЛОРЕНС АНН, FR/FR

(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., БЕ

(56) WO 00/37461 А 29.06.2000

(57) 1. Сполука формули (I)



її стереохімічно ізомерні форми, її N-оксидні форми або її фармацевтично прийнятні кислотні- або основно-адитивні солі,

де

-R¹-R²- являє собою двовалентний радикал формули-O-CH₂-O-, (a-1)-O-CH₂-CH₂-, (a-2)-O-CH₂-CH₂-O-, (a-3)-O-CH₂-CH₂-CH₂-, (a-4)-O-CH₂-CH₂-CH₂-O-, (a-5)-O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, (a-6)-O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-O-, (a-7)-O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, (a-8)де в зазначених двовалентних радикалах, при потребі, один або два атоми водню на одному або різних атомах вуглецю можуть бути замінені C₁₋₆-алкілом або гідроксигрупою,R³ являє собою водень, галоген, C₁₋₄-алкіл;R⁴ являє собою C₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-алкіл, заміщений ціаногрупою або C₁₋₆-алкілоксигрупою, C₁₋₆-алкілоксигрупу, ціаногрупу, аміногрупу або моно- або ді(C₁₋₆-алкіл)аміногрупу;R⁵ являє собою водень або C₁₋₆-алкіл, а радикал -OR⁵ розташовується в 3 або 4 положенні піперидинової складової;

L являє собою водень, або L являє собою радикал формули

-Alk-R⁶, (b-1)-Alk-X-R⁷, (b-2)-Alk-Y-C(=O)-R⁹ (b-3) або-Alk-Z-C(=O)-NR¹¹R¹², (b-4)де кожен Alk являє собою C₁₋₁₂-алкандііл; таR⁶ являє собою водень, гідроксигрупу, ціаногрупу, C₃₋₆-циклоалкіл; C₁₋₆-алкілсульфоніламіногрупу, арил або Het;R⁷ являє собою C₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-алкіл, заміщений гідроксигрупою, C₃₋₆-циклоалкіл, арил або Het;X являє собою O, S, SO₂ або NR⁸, при цьому зазначений R⁸ являє собою водень або C₁₋₆-алкіл;R⁹ являє собою водень, C₁₋₆-алкіл, C₃₋₆-циклоалкіл, гідроксигрупу або арил;Y являє собою прямий зв'язок або NR¹⁰, де R¹⁰ являє собою водень або C₁₋₆-алкіл;Z являє собою прямий зв'язок, O, S або NR¹⁰, де R¹⁰ являє собою водень або C₁₋₆-алкіл;R¹¹ та R¹² являють собою, кожен незалежно, водень, C₁₋₆-алкіл, C₃₋₆-циклоалкіл, абоR¹¹ та R¹², об'єднані з атомом азоту, до якого R¹¹ та R¹² приєднані, можуть утворювати піролідиніло-ве, піперидинілове, піперазинілове або 4-морфолінілове кільце, при цьому обидва, при потребі, можуть бути замінені C₁₋₆-алкілом;

арил являє собою незаміщений феніл або феніл, заміщений одним, двома або трьома замісниками,

кожний з яких незалежно один від одного вибраний з атома галогену, гідроксигрупи, C₁₋₆-алкілу,C₁₋₆-алкілоксигрупи, C₁₋₆-алкілкарбонілу, нітрогрупи, трифторметилу, аміногрупи, амінокарбонілу та

аміноссульфонілу, та

Het являє собою фураніл, фураніл, заміщений C₁₋₆-алкілом або галогеном, тетрагідрофураніл, тетрагідрофураніл, заміщений C₁₋₆-алкілом, діоксоланіл, діоксоланіл, заміщений C₁₋₆-алкілом, діоксаніл, діоксаніл, заміщений C₁₋₆-алкілом, тетрагідропіра-

(13) C2

(11) 88607

(19) UA

ніл, тетрагідропіраніл, заміщений С₁₋₆-алкілом, 2,3-дигідро-2-оксо-1Н-імідазоліл, 2,3-дигідро-2-оксо-1Н-імідазоліл, заміщений одним або двома замісниками, вибраними, кожен незалежно, з галогену або С₁₋₆-алкілу, піролідиніл, піролідиніл, заміщений одним або двома замісниками, вибраними, кожен незалежно, з галогену, гідроксигрупи або С₁₋₆-алкілу, піридиніл, піридиніл, заміщений одним або двома замісниками, вибраними, кожен незалежно, з галогену, гідроксигрупи або С₁₋₆-алкілу, піримідиніл, піримідиніл, заміщений одним або двома замісниками, вибраними, кожен незалежно, з галогену, гідроксигрупи або С₁₋₆-алкілу, піридазиніл, піридазиніл, заміщений одним або двома замісниками, вибраними, кожен незалежно, з гідроксигрупи, С₁₋₆-алкілоксигрупи, С₁₋₆-алкілу або галогену, піразиніл, піразиніл, заміщений одним або двома замісниками, вибраними, кожен незалежно, з гідроксигрупи, С₁₋₆-алкілоксигрупи, С₁₋₆-алкілу або галогену, 2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що -R¹-R²- являє собою двовалентний радикал формули -O-CH₂-CH₂-O-, (a-3)

-O-CH₂-CH₂-CH₂-O-, (a-5)

R³ являє собою водень, галоген, С₁₋₄-алкіл;

R⁴ являє собою С₁₋₆-алкіл, С₁₋₆-алкіл, заміщений ціаногрупою або С₁₋₆-алкілоксигрупою, С₁₋₆-алкілоксигрупу, ціаногрупу, аміногрупу або моно- або ді(С₁₋₆-алкіл)аміногрупу;

R⁵ являє собою водень або С₁₋₆-алкіл, та радикал -OR⁵ розташовується в положенні 3 або 4 піперидинової групи;

L являє собою водень, або L являє собою радикал формули

-Alk-R⁶, (b-1)

-Alk-X-R⁷, (b-2)

-Alk-Y-C(=O)-R⁹ (b-3) або

-Alk-Z-C(=O)-NR¹¹R¹², (b-4)

де кожен Alk являє собою С₁₋₁₂-алкандііл; i

R⁶ являє собою водень, гідроксигрупу, ціаногрупу, С₃₋₆-циклоалкіл, С₁₋₆-алкілсульфоніламіногрупу, арил або Het;

R⁷ являє собою С₁₋₆-алкіл, С₁₋₆-алкіл, заміщений гідроксигрупою, С₃₋₆-циклоалкіл, арил або Het;

X являє собою O, S, SO₂ або NR⁸, причому зазначений R⁸ являє собою водень або С₁₋₆-алкіл;

R⁹ являє собою С₁₋₆-алкіл або гідроксигрупу;

Y являє собою прямий зв'язок;

Z являє собою прямий зв'язок або O;

R¹¹ та R¹² являють собою, кожен незалежно, водень або С₁₋₆-алкіл, або R¹¹ та R¹², об'єднані з атомом азоту, до якого приєднані R¹¹ та R¹², можуть утворювати піролідиніл або піперазиніл, заміщений С₁₋₆-алкілом;

арил представляє незаміщений феніл або феніл, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, вибраними, кожен незалежно, з галогену, гідроксигрупи, С₁₋₆-алкілу, С₁₋₆-алкілоксигрупи та аміносурфону; та Het являє собою тетрагідрофураніл, тетрагідрофураніл, заміщений С₁₋₆-алкілом, діоксоланіл, діоксоланіл, заміщений С₁₋₆-алкілом, піридиніл, піридиніл, заміщений одним або двома замісниками, вибраними, кожен незалежно, з галогену, гідроксигрупи, С₁₋₆-алкілу, піримідиніл, піримідиніл, заміщений одним або двома замісниками, вибраними, кожен незалежно, з галогену, гідроксигрупи або С₁₋₆-алкілу, піридазиніл, піридазиніл, заміщений одним або двома замісниками, вибраними, кожен незалежно, з гідроксигрупи, С₁₋₆-алкілоксигрупи, С₁₋₆-алкілу або галогену; піразиніл, піразиніл, заміщений одним або двома замісниками, вибраними, кожен незалежно, з гідроксигрупи, С₁₋₆-алкілоксигрупи, С₁₋₆-алкілу або галогену.

3. Сполука за п. 1 або п. 2, яка **відрізняється** тим, що радикал -OR⁵ розташовується в положенні 3 піперидинової групи, що має трансконфігурацію.

4. Сполука за п. 3, яка **відрізняється** тим, що абсолютною конфігурацією зазначеної піперидинової групи є (3S,4S)-конфігурація.

5. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що -R¹-R²- являє собою радикал формули (a-5), R³ являє собою водень, R⁴ являє собою метил, та R⁵ являє собою водень.

6. Сполука за п. 5, яка **відрізняється** тим, що L являє собою радикал формули (b-2), де X являє собою O, Alk являє собою С₁₋₄-алкандііл, та R⁷ являє собою С₁₋₆-алкіл.

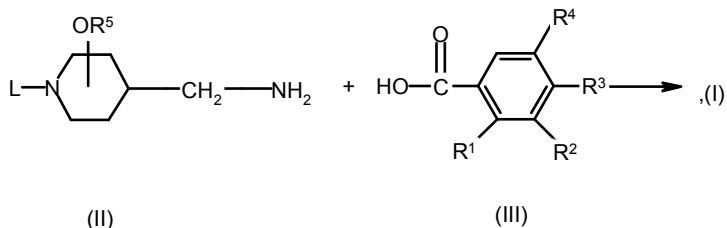
7. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що є сполукою (3S-транс)-8-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[b][1,4]діоксипін-6-карбоксильна кислота [3-гідрокси-1-(3-метоксипропіл)-піперидин-4-ілметил]-амідом або її фармацевтично прийнятною кислотно-адитивною сіллю.

8. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій та терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-7.

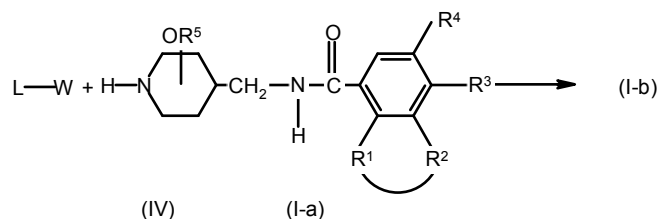
9. Спосіб одержання фармацевтичної композиції за п. 8, де терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-7 ретельно змішують з фармацевтично прийнятним носієм.

10. Сполука за будь-яким з пп. 1-7 для застосування як лікарського засобу.

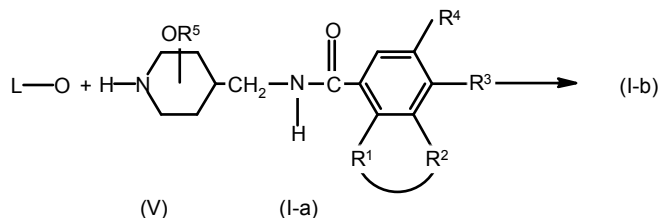
11. Спосіб одержання сполуки формули (I), при якому проміжну сполуку формули (II) піддають реакції з похідним карбонової кислоти формули (III) або її функціональним похідним, здатним вступати у реакцію;



де радикали $-R^1-R^2-$, R^3 , R^4 , R^5 та L мають значення, визначені в п. 1;
або сполуки формули (I) перетворюють одну в іншу за допомогою відомих з рівня техніки реакцій перетворення; або,
якщо бажано, сполуку формули (I) перетворюють у фармацевтично прийнятну адитивну сіль, або, навпаки, адитивну сіль кислоти сполуки формули (I) перетворюють лугом у форму вільної основи;



де радикали $-R^1-R^2-$, R^3 , R^4 , R^5 та L мають значення, визначені в п. 1, та W являє собою придатну кінцеву групу;
або сполуки формули (I) перетворюють одну в іншу за допомогою відомих з рівня техніки реакцій перетворення; або,
якщо бажано, сполуку формули (I) перетворюють у фармацевтично прийнятну адитивну сіль, або, навпаки, адитивну сіль кислоти сполуки формули (I) перетворюють лугом у форму вільної основи;



де радикали $-R^1-R^2-$, R^3 , R^4 , R^5 та L мають значення, визначені в п. 1;
або сполуки формули (I) перетворюють одну в іншу за допомогою відомих з рівня техніки реакцій перетворення; або,

та при цьому, якщо бажано, одержують її стереохімічно ізомерну форму.

12. Спосіб одержання сполуки формули (I), при якому проміжну сполуку формули (V) N-алкілюють сполукою формули (I-a), визначеною як сполука формули (I), де L являє собою водень, у розчиннику, інертному для реакції, та, при потребі, у присутності придатної основи, причому в такий спосіб одержують сполуки формули (I-b), визначені як сполуки формули (I), де L інший, ніж водень,

та при цьому, якщо бажано, одержують її стереохімічно ізомерну форму.

13. Спосіб одержання сполуки формули (I), при якому відповідний проміжний кетон або проміжний альдегід формули $L'=O$ (V), причому зазначений $L'=O$ являє собою сполуки формули $L-H$, де два гем-атоми водню в C_{1-12} -аландіільній групі замінені $=O$, піддають реакції зі сполукою формули (I-a), причому в такий спосіб одержують сполуки формули (I-b)

якщо бажано, сполуку формули (I) перетворюють у фармацевтично прийнятну адитивну сіль, або, навпаки, адитивну сіль кислоти сполуки формули (I) перетворюють лугом у форму вільної основи; та при цьому, якщо бажано, одержують її стереохімічно ізомерну форму.

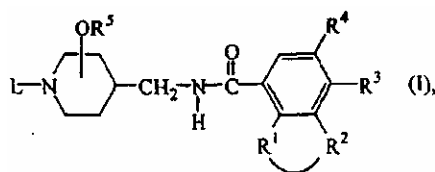
Даний винахід стосується нових сполук формули (I), що мають властивості 5HT₄-антагоністів. Винахід також стосується способів одержання таких нових сполук, фармацевтичних композицій, що містять зазначені нові сполуки, а також застосування зазначених сполук як лікарських засобів.

В Міжнародній публікації WO-00/37461 розкриваються бициклічні бензаміди похідних 3- або 4-заміщеного 4-(амінометил) піперидину, що мають властивості 5HT₄-антагоністів.

Сполуки даного винаходу відрізняються від відомих з рівня техніки сполук структурно, наявністю функціональної групи в 4-положенні бензамідинової складової, яка є іншою за водень або галогенову групу.

Несподівано, сполуки формули (I) даного винаходу мають поліпшені властивості метаболічної стійкості у порівнянні із сполуками, що розкриваються у Міжнародній публікації WO-00/37461.

Даний винахід стосується сполук формули (I)



їхніх стереохімічно ізомерних форм, їхніх N-оксидних форм або їхніх фармацевтично прийнятих адитивних солей кислоти або основи,

де

$-R^1-R^2-$ являє собою двовалентний радикал формули

- $-O-CH_2-O-$ (a-1),
- $-O-CH_2-CH_2-$ (a-2),
- $-O-CH_2-CH_2-O-$ (a-3),
- $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$ (a-4),
- $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ (a-5),
- $-O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ (a-6),
- $-O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ (a-7),
- $-O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ (a-8),

де в зазначених двовалентних радикалах при потребі один або два атоми водню на одному або різних атомах вуглецю можуть бути замінені C_{1-6} -алкілом або гідрокси групою,

R^3 являє собою водень, галоген, C_{1-4} -алкіл;

R^4 являє собою C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкіл заміщений ціано групою або C_{1-6} -алкілокси групою, C_{1-6} -алкілокси групу, ціано групу, аміно групу або моно- або ди(C_{1-6} -алкіл) аміно групу;

R^5 являє собою водень або C_{1-6} -алкіл, та радикал $-OR^5$ розташовується в положенні 3 або 4 піперидинової групи;

L являє собою водень, або L являє собою радикал формули

- $-Alk-R^o$ (b-1),
- $-Alk-X-R^7$ (b-2),
- $-Alk-Y-C(=O)-R^9$ (b-3)
- або
- $-Alk-Z-C(=O)-NR^{11}R^{12}$ (b-4),

де кожен Alk являє собою C_{1-12} -алкандііл; та

R^6 являє собою водень, гідрокси групу, ціано групу, C_{3-6} -циклоалкіл; C_{1-6} -алкілсульфоніламіно групу; арил або Het;

R^7 являє собою C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкіл заміщений гідрокси групою, C_{3-6} -циклоалкіл; арил або Het;

X являє собою O, S, SO_2 або NR^8 , при цьому зазначений R^8 являє собою водень або C_{1-6} -алкіл;

R^9 являє собою водень, C_{1-6} -алкіл, C_{3-6} -циклоалкіл, гідрокси групу або арил;

Y являє собою прямий зв'язок або NR^{10} , де R^{10} являє собою водень або C_{1-6} -алкіл;

Z являє собою прямий зв'язок, O, S або NR^{10} , де R^{10} являє собою водень або C_{1-6} -алкіл;

R^{11} та R^{12} являють собою, кожен незалежно, водень, C_{1-6} -алкіл, C_{3-6} -циклоалкіл, або R^{11} та R^{12} , об'єднані з атомом азоту, до якого R^{11} та R^{12} приєднані, можуть утворювати пірролідинілове, піперидинілове, піперазинілове або 4-морфолінілове кільце, при цьому обидва, при потребі, можуть бути заміщеними C_{1-6} -алкілом;

арил являє собою незаміщений феніл або феніл, заміщений одним, двома, або трьома замісниками, кожен з яких незалежно один від одного вибраний з атома галогену, гідрокси групи, C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілокси групи, C_{1-6} -алкілкарбонілу, нітро групи, трифторметилу, аміно групи, амінокарбонілу на аміносурфонілу, та

Het являє собою фураніл, фураніл заміщений C_{1-6} -алкілом або галогеном, тетрагідрофураніл, тетрагідрофураніл, заміщений C_{1-6} -алкілом, діоксоланіл, діоксоланіл заміщений C_{1-6} -алкілом, діоксаніл, діоксаніл заміщений C_{1-6} -алкілом, тетрагідропіраніл, тетрагідропіраніл заміщений C_{1-6} -алкілом, 2,3-дигідро-2-оксо-1H-імідазоліл, 2,3-дигідро-2-оксо-1H-імідазоліл заміщений одним або двома замісниками, обраними, кожен незалежно, з галогену або C_{1-6} -алкілу, пірролідиніл, пірролідиніл заміщений одним або двома замісниками, обраними, кожен незалежно, з галогену, гідрокси групи або C_{1-6} -алкілу, піридиніл, піридиніл заміщений одним або двома замісниками, обраними, кожен незалежно, з галогену, гідрокси групи або C_{1-6} -алкілу, піримідиніл, піримідиніл заміщений одним або двома замісниками, обраними, кожен незалежно, з галогену, гідрокси групи або C_{1-6} -алкілу; піридазиніл, піридазиніл заміщений одним або двома замісниками, обраними, кожен незалежно, з гідрокси групи, C_{1-6} -алкілокси групи, C_{1-6} -алкілу або галогену, піразиніл, піразиніл заміщений одним або двома замісниками, обраними, кожен незалежно, з гідрокси групи, C_{1-6} -алкілокси групи, C_{1-6} -алкілу або галогену.

У визначеннях даного винаходу термін галоген позначає фтор, хлор, бром та йод; термін C_{1-4} -алкіл позначає прямі та розгалужені ланцюги насичених гідрокарбонів радикалів, які мають від 1 до 4 атомів карбону, такі як, наприклад, метил, етил, пропіл, бутил, 1-метилетил, 2-метилпропіл та інші їм подібні; термін C_{1-6} -алкіл є позначенням для C_{1-4} -алкілу та його вищих гомологів, які містять 5 або 6 атомів карбону, такі як, наприклад, 2-метилбутил, пентил, гексил та інші їм подібні; термін C_{3-6} -циклоалкіл є родовим позначенням циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу та циклогексилу; термін C_{1-12} -алкандііл позначає бівалентний прямий та розгалужений ланцюг гідрокарбонів радикалів, які мають від 1 до 12 атомів карбону, такі як, наприклад, метандііл, 1,2-етандііл, 1,3-пропандііл, 1,4-бутандііл, 1,5-пентандііл, 1,6-гександііл, 1,7-гептандііл, 1,8-октандііл, 1,9-нонандііл, 1,10-декандііл, 1,11-андекандііл, 1,12-додекандііл та їхні розгалужені ізомери; термін C_{1-4} -алкандііл позначає бівалентний прямий та розгалужений ланцюг гідрокарбонів радикалів, які мають від 1 до 4 атомів карбону, такі як, наприклад, метандііл, 1,2-етандііл, 1,2-пропандііл, 1,3-пропандііл та 1,4-бутандііл.

Термін "стереохімічно ізомерні форми", який використовується вище, означає всі можливі стереоізомерні форми, в яких можуть існувати сполуки формули (I). Якщо іншого не було обумовлено, хімічні позначення сполук означають суміші всіх можливих стереоізомерних форм, при цьому вказані суміші складають всі діастереомери та енантіомери основних молекулярних структур. Більш того, стереогенні центри можуть мати R- або S-

конфігурацію; замісники на двовалентних циклічних (частково) насичених радикалах можуть мати або цис- або транс-конфігурацію. Сполуки, що містять подвійні зв'язки, можуть мати E- або Z-стереохімію на зазначеному подвійному зв'язку. Безумовно, мається на увазі, що стереохімічно ізомерні форми сполук формули (I) охоплюються обсягом даного винаходу.

Передбачається, що до складу фармацевтично прийнятних адитивних солей кислоти та основи, як зазначено вище, входять форми активних нетоксичних адитивних солей кислоти та основи, які можуть утворювати сполуки формули (I). Фармацевтично прийнятні адитивні солі кислоти можна легко отримати за допомогою обробки форми основи такими відповідними кислотами. Відповідні кислоти включають, наприклад, неорганічні кислоти, такі як, галоводневі кислоти, наприклад, хлористоводнева або бромистоводнева кислота, сірчана, азотна, фосфорна та інші їм подібні кислоти; або органічні кислоти, такі як, оцтова, пропанова, гідроксиоцтова, млочна, піровиноградна, щавелева (тобто, етандіонова), малінова, сукцинова (тобто, бутадіонова кислота), малеїнова, фумарова, яблучна, винна, лимонна, метансульфокислота, етансульфокислота, бензоліна сульфокислота, п-толуолсульфокислота, цикламінова, саліцилова, п-аміносаліцилова, памова та інші їм подібні кислоти.

І навпаки, вказані форми солі можуть бути перетвореними у вільну форму основи шляхом обробки відповідною основою.

Сполуки формули (I), яка містить кислотний протон, може бути перетворена у форми їх терапевтично активних нетоксичних металевих або аміних адитивних солей шляхом обробки відповідними органічними та неорганічними основами. Форми солей відповідних основ містять, наприклад, солі амонію, солі лужних та лужноземельних металів, наприклад, літію, натрію, калію, магнію, кальцію та їм подібним, солі з органічними основами, наприклад, бензатин, N-метил-D-глюкамін, солі гідрабаміну та солі з амінокислотами, такі як, наприклад, аргінін, лізин та інші їм подібні.

Термін "адитивна сіль", який використовується вище, також включає сольвати, які здатні утворити сполуки формули (I), а також їх солі. Такими сольватами є, наприклад, гідрати, алкоголяти та інші їм подібні.

Деякі сполуки формули (I) також можуть існувати у своїй таутомерній формі. Незважаючи на те, що такі форми не вказуються явно в наведеній вище формулі, вони входять в обсяг даного винаходу. Наприклад, коли ароматичне гетероциклічне кільце заміщене гідрокси групою, розповсюдженням таутомером може бути, головним чином, кетотформа.

Форми N-оксидів сполук формули (I), які можна отримати, використовуючи відомі у цій галузі способи, як передбачається, включають такі сполуки формули (I), де один або декілька атомів нітрогену окислені до N-оксиду. Зокрема, передбачаються такі N-оксиди, де N-окисленим є піперидин-нітроген.

Група сполук, що представляють інтерес, складається з таких сполук формули (I), до яких

застосоване одне або декілька з наступних обмежень:

a) $-R^1-R^2$ являє собою радикал формули (a-3); та/або

b) $-R^1-R^2$ являє собою радикал формули (a-5); та/або

c) R^3 являє собою водень або галоген; та/або

d) R^4 являє собою метил, метокси групу, метоксиметил, ціано групу, ціанометиламіно групу, аміно групу або C_{1-6} -алкіламіно групу; та/або

e) R^5 являє собою водень або метил, та радикал $-OR^5$ розташовується в положенні 3 або 4 піперидинового кільця; та/або

f) R^5 являє собою водень, та радикал $-OR^5$ розташовується в положенні 3 піперидинового кільця; та/або

g) R^5 являє собою водень, та радикал $-OR^5$ розташовується в положенні 4 піперидинового кільця; та/або

h) радикал $-OR^5$ розташовується в положенні 3 піперидинового кільця та перебуває в транс-положенні відносно метилу в положенні 4 піперидинової складової; та/або

i) радикал $-OR^5$ розташовується в положенні 3 піперидинового кільця та перебуває в транс-положенні відносно метилу в положенні 4 піперидинової складової, та абсолютною конфігурацією зазначеної піперидинової складової є (3S, 4S); та/або

j) L являє собою водень;

k) L являє собою радикал формули (b-1), (b-2), (b-3) або (b-4); або

l) L являє собою радикал формули (b-1), де Alk являє собою C_{1-4} -алкандііл, та R^6 являє собою водень, гідрокси групу, ціано групу, C_{3-6} -циклоалкіл, C_{1-6} -алкілсульфоніламіно групу, арил, що представляє феніл заміщений галогеном або гідрокси групою; або Het, що представляє тетрагідропіраніл, діоксоланіл, діоксоланіл заміщений C_{1-4} -алкілом, або піридиніл; або

L являє собою радикал (b-2), де Alk являє собою C_{1-4} -алкандііл, X представляє O, та R^7 являє собою C_{3-6} -циклоалкіл, C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкіл заміщений гідрокси групою, або арил, що представляє феніл заміщений аміносурфонілом; або

L являє собою радикал (b-2), де Alk являє собою C_{1-4} -алкандііл, X представляє NR^8 , де R^8 являє собою водень, та R^7 являє собою C_{1-6} -алкіл або Het, що представляє піримідиніл або піразиніл заміщений C_{1-6} -алкілом; або

L являє собою радикал (b-2), де Alk являє собою C_{1-4} -алкандііл, X представляє SO_2 , і R^7 являє собою C_{1-6} -алкіл; або

L являє собою радикал (b-3), де Alk являє собою C_{1-4} -алкандііл, Y представляє прямий зв'язок, та R^9 являє собою C_{1-6} -алкіл або гідрокси групу; або

L являє собою радикал формули (b-4), де Alk являє собою C_{1-4} -алкандііл, Z представляє прямий зв'язок, та R^{11} й R^{12} обидва являють собою водень, або R^{11} та R^{12} , об'єднані з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піролідиніл або піперазиніл заміщений C_{1-6} -алкілом; або

L являє собою радикал формули (b-4), де Alk являє собою C_{1-4} -алкандііл, Z являє собою O, та

R^{11} та R^{12} , об'єднані з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піролідиніл.

Іншими сполуками, що представляють інтерес, є такі сполуки формули (I), у яких

$-R^1-R^2-$ являє собою двовалентний радикал формули

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

$-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ (a-5),

R^3 являє собою водень, галоген, C_{1-4} -алкіл;

R^4 являє собою C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкіл заміщений ціано групою або C_{1-6} -алкілокси групою, C_{1-6} -алкілокси групу, ціано групу, аміно групу або моно- або ди(C_{1-6} -алкіл) аміно групу;

R^5 являє собою водень або C_{1-6} -алкіл, та радикал $-OR^5$ розташовується в положенні 3 або 4 піперидинової групи;

L являє собою водень, або L являє собою радикал формули

$-Alk-R^6$ (b-1),

$-Alk-X-R^7$ (b-2),

$-Alk-Y-C(=O)-R^9$ (b-3)

або

$-Alk-Z-C(=O)-NR^{11}R^{12}$ (b-4),

де кожен Alk являє собою C_{1-12} -алкандііл; i

R^6 являє собою водень; гідрокси групу, ціано групу, C_{3-6} -циклоалкіл, C_{1-6} -алкілсульфоніламіно групу, арил або Het;

R^7 являє собою C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкіл заміщений гідрокси групою, C_{3-6} -циклоалкіл, арил або Het;

X являє собою O, S, SO_2 або NR^8 , причому зазначений R^8 являє собою водень або C_{1-6} -алкіл;

R^9 являє собою C_{1-6} -алкіл або гідрокси групу; Y являє собою прямий зв'язок;

Z являє собою прямий зв'язок або O,

R^{11} та R^{12} являють собою, кожен незалежно, водень або C_{1-6} -алкіл, або R^{11} та R^{12} об'єднані з атомом азоту, до якого приєднані R^{11} та R^{12} , можуть утворювати піролідиніл або піперазиніл, заміщений C_{1-6} -алкілом;

арил представляє незаміщений феніл або феніл, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, обраними, кожен незалежно, з галогену, гідрокси групи, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} -алкілокси групи та аminosульфонілу; та

Het являє собою тетрагідрофураніл, тетрагідрофураніл заміщений C_{1-6} -алкілом, діоксоланіл, діоксоланіл заміщений C_{1-6} -алкілом, піридиніл, піридиніл заміщений одним або двома замісниками, обраними, кожен незалежно, з галогену, гідрокси групи, C_{1-6} -алкілу, піримідиніл, піримідиніл заміщений одним або двома замісниками, обраними, кожен незалежно, з галогену, гідрокси групи або C_{1-6} -алкілу, піридазиніл, піридазиніл заміщений одним або двома замісниками, обраними, кожен незалежно, з гідрокси групи, C_{1-6} -алкілокси групи, C_{1-6} -алкілу або галогену; піразиніл, піразиніл заміщений одним або двома замісниками, обраними, кожен незалежно, з гідрокси групи, C_{1-6} -алкілокси групи, C_{1-6} -алкілу або галогену.

Особливими сполуками є такі сполуки формули (I), у яких радикал $-OR^5$, що представляє, переважно, гідрокси групу або метокси групу, розташо-

ується в положенні 3 піперидинової групи, що має транс-конфігурацію, тобто, радикал $-OR^5$ перебуває в транс-положенні щодо метилу в піперидинової групі.

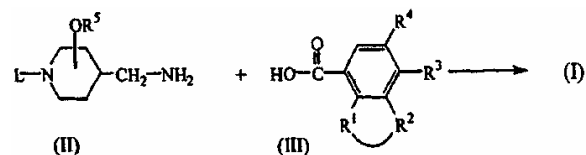
Сполуками, що заслуговують більшої уваги, є такі сполуки формули (I), у яких двовалентний радикал формули $-R^1-R^2-$ являє собою радикал формули (a-3) або (a-5), радикал $-OR^6$ представляє гідрокси групу та розташовується в положенні 3 піперидинової групи, що має (3S-транс)-конфігурацію, що відповідає абсолютної (3S,4S)-конфігурації зазначеної піперидинової групи.

Кращими сполуками, що заслуговують більшої уваги, є такі сполуки, у яких $-R^1-R^2-$ являє собою радикал формули (a-5), R^3 являє собою водень, R^4 являє собою метил та R^5 являє собою водень.

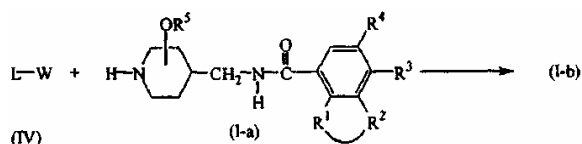
Найкращими сполуками є такі кращі сполуки, у яких L являє собою радикал формули (b-2), де X являє собою O, Alk являє собою C_{1-4} -алкандііл та R^7 являє собою C_{1-6} -алкіл, переважно, метил.

Найкращими сполуками є сполуки (87), (125), (158), (159), (162), (163), (165), (168), (177), (183), (184), (185), (186), (187), (200), (202), (211), (225), (228), (229), (246) та (247).

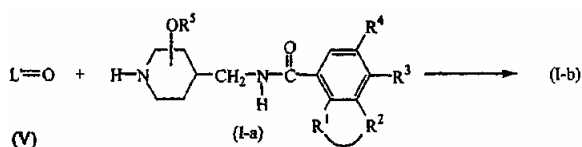
Сполуки формули (I) можна одержати за допомогою взаємодії проміжної сполуки формули (II) з похідним карбонової кислоти формули (III), або, при потребі, її функціональним похідним, здатним вступати у реакцію, таким як, наприклад, карбонілімідазольні похідні, галоїдоангідриди або змішані ангідриди. Зазначене утворення амідного зв'язку можна здійснити за допомогою змішування реагентів в придатному розчиннику, при потребі у присутності основи, такої як триетиламін.



Сполуки формули (I), визначені як сполуки формули (I), у яких L інший за водень, як правило, можна одержати N-алкілюванням проміжної сполуки формули (I-a) проміжною сполукою формули (IV), де W являє собою придатну кінцеву групу, таку як, наприклад, галоген, наприклад, фтор, хлор, бром, йод, або в деяких випадках W може являти собою сульфонілоксигрупу, наприклад, метансульфонілокси групу, бензолсульфонілокси групу, трифторметан-сульфонілокси групу та іншу їм подібну реакційноздатну кінцеву групу. Сполуки формули (I-a) визначаються як сполуки формули (I), де L являє собою водень. Взаємодію можна здійснити в розчиннику, інертному для реакції, такому як, наприклад, ацетонітрил, 2-пентанол, ізобутанол, диметилацетамід або DMF, та, при потребі, у присутності придатної основи, такої як, наприклад, карбонат натрію, карбонат калію, N-метилпіролідон або триетиламін. Перемішування може підвищити швидкість реакції. Взаємодію звичайно можна здійснити при температурі в інтервалі від кімнатної до температури кипіння реакційної суміші.

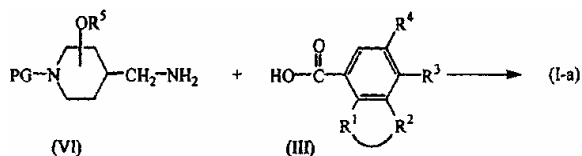


З іншого боку, сполуки формули (I-b) також можна одержати за допомогою відновлювального N-алкілювання сполуки формули (I-a) проміжною сполукою формули $\text{L}'=\text{O}$ (V), де $\text{L}'=\text{O}$ являє собою похідне формули L-H, де два парних атомів водню замінені киснем, дотримуючись процедур відновлювального N-алкілювання, відомих з рівня техніки.



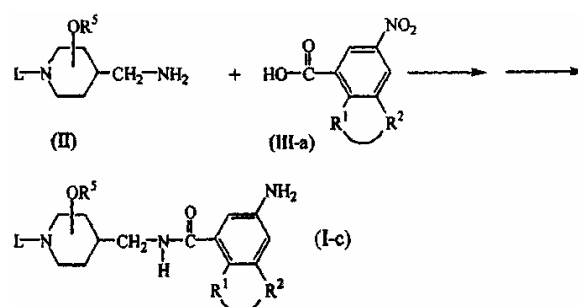
Зазначене відновлювальне N-алкілювання можна здійснити в інертному для реакції розчиннику, такому як, наприклад, дихлорметан, етанол, толуол або їхня суміш, та в присутності відновлювача, такого як, наприклад, борогідрид, наприклад, борогідрид натрію, ціаноборогідрид натрію або тріацетоксидборогідрид. Також може бути зручним використання водню в якості відновлювача в сполученні з придатним каталізатором, таким як, наприклад, палладій-на-карбоні або платина-на-карбоні. У випадку, коли в якості відновлювача використовують водень, може бути вигідно додавати до реакційної суміші дегідратуючий агент, такий як, наприклад, трет-бутоксид алюмінію. Для того, щоб запобігти небажаному гідруванню також деяких функціональних груп у реагентах та продуктах реакції, також може бути вигідно додавати до реакційної суміші придатної каталітичної отрути, наприклад, тіофен або хінолін-сірку. Для того, щоб підвищити швидкість реакції, можна підвищити температуру в інтервалі від кімнатної температури до температури кипіння реакційної суміші, та, при потребі, можна збільшити тиск газу водню.

Сполуки формули (I-a) можна одержати взаємодією проміжної сполуки формули (VI), де PG представляє придатну захисну групу відому з рівня техніки, таку як, наприклад, трет-бутоксикарбонільну або бензильну групу, або змінну під дією світла групу, з кислотою формули (III) або її відповідної реакційноздатним функціональним похідним, таким як, наприклад, карбонілімідазольні похідні, та наступним вилученням захисної групи з отриманої в такий спосіб проміжної сполуки, тобто, вилученням PG, відомими з рівня техніки способами.

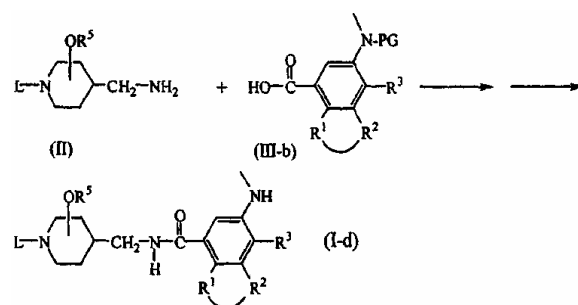


Сполуки формули (I-c), визначені як сполуки формули (I), де R^3 являє собою водень, та R^4 яв-

ляє собою аміно групу, можна, як правило, одержати N-алкілюванням проміжної сполуки формули (II) похідним карбонової кислоти формули (III-a). Зазначену реакцію N-алкілювання можна здійснити, за допомогою перемішування реагентів в придатному розчиннику, при потребі, у присутності основи, такої як карбонат калію або триетиламін. Потім за реакцією N-алкілювання виконують процедури гідрування з використанням придатного каталізатора, такого як палладій-на-карбоні.



Сполуки формули (I-d), визначені як сполуки формули (I), де R^4 являє собою метиламіно групу, можна, як правило, одержати за допомогою N-алкілювання проміжної сполуки формули (II) похідним карбонової кислоти формули (III-b), де PG являє собою захисну групу, яку можна вилучити в кислому середовищі, таку як, наприклад, трет-бутоксикарбоніл. Зазначену реакцію N-алкілювання можна здійснити за допомогою перемішування реагентів в придатному розчиннику, при потребі, у присутності основи, такої як карбонат калію або триетиламін. Потім за реакцією N-алкілювання необхідно виконати реакцію гідролізу в кислому середовищі, для того, щоб вилучити захисну групу PG.



Сполуки формули (I) також можна одержати перетворенням сполук формули (I) одну в іншу за допомогою відомих з рівня техніки реакцій перетворення.

Вихідні речовини та деякі проміжні сполуки є відомими сполуками та доступні комерційно, або їх можна одержати за допомогою звичайних способів, як правило, відомих з рівня техніки. Наприклад, проміжні сполуки формули (II) можна одержати відповідно до методологій, описаних в Міжнародних публікаціях WO-99/02156 або WO-00/37461.

Проміжні сполуки формули (VI) можна одержати відповідно до методологій, описаних в Міжнародних публікаціях WO-99/02156 або WO-

00/37461 для описаних в них проміжних сполук формули (VIII).

Сполуки формули (I), які отримані за допомогою описаних вище в даному описі способів, можна синтезувати у формі рацемічних сумішей енантіомерів, які можна відокремити один від іншого, виконуючи відомі з рівня техніки процедури розщеплення. Рацемічні сполуки формули (I) можна перетворити у форми відповідних солей діастереомерів шляхом взаємодії з придатною хіральною кислотою. Зазначені форми солей діастереомерів потім розділяють, наприклад, за допомогою селективної або фракційної кристалізації, та вивільняють з них енантіомери за допомогою лужних металів. Інший спосіб поділу енантіомерних форм сполук формули (I) включає рідинну хроматографію з використанням хіральної нерухомої фази. Зазначені стереохімічно чисті ізомерні форми також можна одержати з відповідних стереохімічно чистих ізомерних форм відповідних вихідних речовин, за умови, що взаємодія відбувається стереоспецифічно. Переважно, якщо потрібен визначений стереоізомер, зазначені сполуки варто синтезувати стереоспецифічними способами одержання. У таких способах буде вигідно використовувати енантіомерно чисті вихідні речовини.

Сполуки формули (I), їхні N-оксидні форми, їхні адитивні форми солей кислоти або основи мають антагоністичні властивості у відношенні 5HT₄, як описано в прикладі С.1.

Крім того, сполуки формули (I) показують поліпшену метаболічну стійкість у порівнянні зі структурно пов'язаними сполуками описаними в Міжнародній публікації WO-00/37461, як описано в прикладі С.2. Такі вигідні властивості метаболічної стійкості проявляються в зниженій небезпеці взаємодії лікарських засобів на рівні ферментів цитохромів P450, таких як, наприклад, CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 та CYP2C19, та, отже, сполуки даного винаходу мають поліпшений профіль безпеки лікарського засобу. Крім того, такі вигідні властивості метаболічної стійкості можуть створити можливість однократного щодобового введення сполук формули (I) замість звичайного введення активного інгредієнта в режимі прийому від двох до чотирьох разів на добу, причому за допомогою цього створюється більша зручність для пацієнта.

З огляду на 5HT₄-антагоністичні властивості сполук даного винаходу, зазначені сполуки, як правило, можна застосовувати для лікування або профілактики шлунково-кишкових станів, таких як гіпермотильність, синдром роздратованої товстої кишки (IBS), IBS з переважної констипацією або діареєю, IBS з перевагою болю або без болю, підвищена чутливість товстої кишки, та зменшення болю, пов'язаного з підвищеною шлунково-кишковою чутливістю та/або активністю.

Також передбачається, що сполуки формули (I) корисні при попередженні або профілактиці порушеної, затриманої або ослабленої шлункової акомодатії, такої як диспепсія. Диспептичними синдромами є, наприклад, епігастральний тиск, втрата апетиту, відчуття ситості, раннє насичення, нудота, блювота, метеоризм та відрижка повітрям.

Сполуки формули (I) також можна застосовувати для лікування інших розладів, пов'язаних з 5HT₄, таких як булімія та гіперфагія.

З огляду на корисність сполук формули (I) необхідно зазначити, що даний винахід також стосується способу лікування теплокровних тварин, включаючи людей (як правило, називаних у даному описі пацієнтами), що страждають від шлунково-кишкових станів, таких як синдром роздратованої товстої кишки (IBS). Отже, пропонується спосіб надання допомоги пацієнтам, що страждають від таких станів, як гіпермотильність, синдром роздратованої товстої кишки (IBS), IBS з переважної констипацією або діареєю, IBS з перевагою болю або без болю, підвищена чутливість товстої кишки, та спосіб зменшення болю, пов'язаного з підвищеною шлунково-кишковою чутливістю та/або активністю.

Сполуки формули (I) також можливо застосовувати при інших шлунково-кишкових розладах, таких як розлади, пов'язані з рухливістю верхнього відділу кишечника. Зокрема, їх потенційно можна застосовувати при лікуванні шлункових симптомів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, таких як печія (у тому числі, епізодична печія, нічна печія та печія, викликана їжею).

Крім того, сполуки-антагоністи 5HT₄ формули (I) також можуть знайти можливе застосування при лікуванні або профілактиці підвищеної чутливості сечового міхура, гіперактивності сечового міхура, симптомів у нижньому відділі сечового тракту, доброякісної гіпертрофії передміхурової залози (BPH), псоріазу, гіперрефлексії сжимателя, обструкції вихідного отвору, частого сечовипускання, ніктурії, гострого пориву до сечовипускання, підвищеної чутливості в тазовій області, неутримання, уретриту, простатити, циститу, ідіопатичної підвищеної чутливості сечового міхура, нетримання сечі або нетримання сечі, пов'язаного із синдромом роздратованої товстої кишки. У такому випадку може бути вигідним комбінування сполук-антагоністів 5HT₄ формули (I) з альфа-адренорецепторним антагоністом, таким як альфузозин, індорамін, тамсулозин, доксазозин, теразозин, абанохил або празозин, для того, щоб одержати фармацевтичні композиції, що містять такий альфа-адренорецепторний антагоніст та антагоніст рецептора 5HT₄ формули (I).

Отже, даний винахід стосується сполук формули (I) для застосування як лікарський засіб, і, зокрема, до застосування сполук формули (I) для одержання лікарського засобу для лікування шлунково-кишкових станів, таких як гіпермотильність, IBS, IBS з переважної констипацією або діареєю, IBS з перевагою болю або без болю, підвищена чутливість товстої кишки, і зменшення болю, пов'язаного з підвищеною шлунково-кишковою чутливістю та/або активністю. Передбачаються як профілактика, так і лікування.

Через 5HT₄-антагоністичні властивості сполук даного винаходу такі сполуки також можна застосовувати при лікуванні або попередженні у людей розладів центральної нервової системи (ЦНС), пов'язаних з 5HT₄. Зокрема, сполуки формули (I) можна використати для лікування різних розладів ЦНС, у тому числі, лікарської залежності, когнітивних розладів, таких як хвороба Альцгеймера та

сенільна деменція; поведінкових розладів, таких як шизофренія, манія, obsесивно-компульсивний розлад та розлади при застосуванні психотропних речовин; розладів настрою, таких як депресія, біполярний афективний розлад, тривога та панічний розлад; розладів регуляції автономної функції, таких як гіпертензія та розлади сну; obsесивно-компульсивних розладів, включаючи анорексію та булімію, та психоневрологічних розладів, таких як синдром Жилля де ла Туретта, хвороби Гентингтона, та інших розладів центральної нервової системи.

Для отримання фармацевтичних композицій даного винаходу ефективну кількість окремої сполуки у вигляді основи або адитивної солі кислоти, як активний інгредієнт, з'єднують у ретельно перемішану суміш із фармацевтично прийнятним носієм, причому носій може бути вибраним у дуже широкому діапазоні в залежності від форми препарату, бажаної для введення. Ці фармацевтичні композиції є бажаними у формі одиниць дозування, прийнятної, переважно для введення перорально, ректально або шляхом парентеральної ін'єкції. Наприклад, при отриманні композицій у формі пероральної дози, може використовуватися будь-яке звичайне середовище, таке як, наприклад, вода, гліколі, олії, спирти та інші їм подібні у випадку рідких пероральних препаратів, таких як суспензії, сиропи, еліксири та розчини, або тверді носії, такі як крохмалі, цукрі, каолін, лямбріканти, агенти, що зв'язують, агенти, що розщеплюють, та їм подібні, у випадку порошків, пілюль, капсул та таблеток. У зв'язку з тим, що таблетки та капсули дуже легко приймати, вони є дуже вигідною пероральною формою одиниць дозування у випадку очевидного застосування твердих фармацевтичних носіїв. Для парентеральних композицій носій звичайно містить стерильну воду, принаймні, вона складає більшу частину, хоч можуть включатися і інші інгредієнти, наприклад, для полегшення розчинності. Розчини, призначені для ін'єкцій, наприклад, можуть бути отримані так, що носій містить розчин солі, розчин глюкози або суміш розчинів солі та глюкози. Суспензії, призначені для ін'єкцій, можуть бути також отримані так, що в них можуть застосовуватися прийнятні рідкі носії, суспендуючи агенти та інші їм подібні. У композиціях, призначених для підшкірного введення, носій необов'язково містить агент, який поліпшує проникнення, та/або прийнятний агент, що зволожує, при необхідності пов'язаний з прийнятними добавками будь-якого характеру у незначній кількості, при цьому добавки не повинні мати значний шкідливий вплив на шкіру. Вказані добавки можуть полегшувати введення через шкіру та/або допомагати при отриманні бажаних композицій. Ці композиції можуть вводитися різними шляхами, наприклад, як трансдермальний пластир, як мазь. Адитивні солі кислоти формули (I) завдяки підвищеній розчинності у воді у порівнянні із відповідною формою основи, є очевидно більш прийнятними для отримання водних композицій.

Особливо вигідно формувати вищезазначені фармацевтичні композиції у формі одиниць дозування для легкого введення та однорідності дозувань. Форми одиниць дозування, які використовую-

ються у цьому опису та у формулі стосуються фізично дискретних одиниць, прийнятних для одиниць дозування, кожна одиниця яких містить заздалегідь визначену кількість активного інгредієнту, розрахованого для отримання бажаного терапевтичного ефекту у зв'язку із потрібним фармацевтичним носієм. Прикладами таких форм одиниць дозування є таблетки (включаючи жорсткі таблетки та таблетки з покриттям), капсули, пігулки, пакетики з порошком, облатки, розчини або суспензії для ін'єкцій, лікарські форми із дозуванням у чайних або столових ложках та їм подібні, та однотипні комбінації їх.

Фармацевтичні композиції для перорального введення можуть приймати форми твердих форм дозування, наприклад, таблеток (обидві форми - таблетки тільки для ковтання та таблетки, які можна жувати), капсули або желейні капсули, виготовлені звичайними засобами із фармацевтично прийнятними наповнювачами, такими як, зв'язуючі агенти (наприклад, пептизований кукурудзяний крохмаль, полівінілпіролідон або гідроксипропилметилцелюлоза), наповнювачі (наприклад, лактоза, мікрокристалічна целюлоза або кальцію фосфат), змашувальні агенти (наприклад, магнію стеарат, тальк або двооксид кремнію, розщеплювальні агенти (наприклад, картопляний крохмаль або натрію крохмалю гліколят), зволожувальні агенти (наприклад, натрію лаурил фосфат). Таблетки можуть бути покритими за допомогою способів добре відомих у цій галузі.

Рідкі препарати для перорального введення можуть приймати форми, наприклад, розчинів, сиропів або суспензій, або вони можуть бути у вигляді сухого порошку, який розчиняють водою або іншим прийнятним розчинником перед застосуванням. Такі рідкі препарати можна отримувати за допомогою загальних способів, при необхідності із фармацевтично прийнятними додатками такими, як суспендуючі агенти (наприклад, сироп сорбітолу, метилцелюлоза, гідроксипропил метилцелюлоза або гідрогеновані харчові жири), емульгуючі агенти (наприклад, лецитин або акація), неводні розчинники (наприклад, мигдалева олія, масляні складні ефіри або етиловий спирт), та консерванти (наприклад, метил або пропіл п-гідроксибензоати або сорбінова кислота).

Фармацевтично прийнятні підсолоджувальні агенти переважно містять принаймні один сильний підсолоджувальний агент, такий як сахарин, натрію або кальцію сахарин, аспартам, ацесульфам калію, натрію цикломат, алітам, дигідроалконовий підсолоджувальний агент, монелін, стевіозид, цукролоза (4,1',6'-трихлоро-4,1',6'- тридеоксигалакто-цукроза), переважно сахарин, натрію або кальцію сахарин, та необов'язково велику кількість підсолоджувальних агентів, таких як, сорбітол, манітол, фруктоза, цукроза, мальтоза, ізомальтоза, глюкоза, сироп гідрогенованої глюкози, ксилітол, кармель або мед.

Сильні підсолоджувальні агенти звичайно застосовують у малих концентраціях. Наприклад, у випадку застосування натрію сахарину, концентрація може бути у діапазоні від 0.04% до 0.1% (за масою), розраховуючи від загального об'єму кінцевої композиції, та переважно складає приблизно

0.06% у складах з малими дозами та приблизно 0.08% у складах з великими дозами його. Більшість підсолоджувальних агентів може ефективно використовуватися у великій кількості у діапазоні від приблизно 10% до приблизно 35%, переважно приблизно від 10% до 15% (за масою).

Фармацевтично прийнятними ароматизаторами, які можуть маскувати неприємний смак інгредієнтів у складах з малими дозами, є переважно фруктові ароматизатори, такі як, вишневий, малиновий, чорної смородини та полуничний ароматизатор. Комбінація двох ароматизаторів може на виході дати дуже хороші результати. У складах з великими дозами можуть бути потрібні сильні ароматизатори, такі як, "Карамельно-Шоколадний" ароматизатор, "Сильний М'ятний" ароматизатор, ароматизатор "Фантазія" або інші їм подібні фармацевтично прийнятні сильні ароматизатори. Кожний ароматизатор може бути присутнім у кінцевій композиції з концентрацією у діапазоні від 0.05% до 1% (за масою). Переважно використовують комбінації вказаних сильних ароматизаторів. Переважно ароматизатор використовують так, щоб не піддавати будь-яким змінам або не втратити смак або колір в умовах кислого середовища складу.

Склади даного винаходу при необхідності можуть включати агенти, які запобігають утворенню газів у кишечнику, такі як сіметикон, альфа-Д-галактозидаза та їм подібні.

Сполуки даного винаходу можуть також бути сформованими як основний склад препаратів. Такі склади довгої дії можуть бути введеними шляхом імплантації (наприклад, підшкірно або внутрішньом'язово) або шляхом внутрішньом'язової ін'єкції. Таким чином, наприклад, сполуки можуть складатися з прийнятих полімерних або гідрофобних матеріалів (наприклад, як емульсія у прийнятній олії) або з іонообмінних смол, або як не повністю розчинні похідні сполуки, наприклад, як не повністю розчинна сіль.

Сполуки даного винаходу може бути сформованими для парентерального введення шляхом ін'єкції, зручно за допомогою внутрішньовенної, внутрішньом'язової або підшкірної ін'єкції, наприклад, шляхом болюсної ін'єкції або безперервної внутрішньовенної ін'єкції. Склади для ін'єкції можуть бути представленими у формі одиниць дозування, наприклад, у ампулах або у багатодозових контейнерах, з доданими консервантами. Композиції можуть приймати такі форми, як суспензії, розчини або емульсії у олійному або водному розчиннику та можуть містити складні агенти, такі як агенти, які ізотонують, суспендують, стабілізують та/або диспергують. Як альтернатива, активний інгредієнт може бути у вигляді порошку для змішування перед використанням з прийнятим розчинником, наприклад, зі стерильною, вільною від пірогену, водою.

Сполуки даного винаходу можуть бути сформовані у ректальних композиціях, таких як, супозиторії або утримуючі клізми, наприклад, такі, що містять загальні супозиторні основи, такі як масло какао або інші гліцериди.

Для інтраназального введення сполуки даного винаходу можуть використовуватися, наприклад, як рідкі спреї, як порошки або у вигляді крапель.

Взагалі розраховують так, що терапевтично ефективна кількість буде від приблизно 0.0001мг/кг до приблизно 1мг/кг ваги тіла, переважно від приблизно 0.001мг/кг до приблизно 0.5мг/кг ваги тіла.

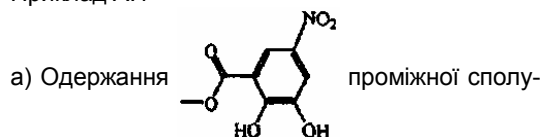
Експериментальна частина

У нижчеописаних процедурах використовують такі скорочення: "ACN" для позначення ацетонітрилу, "THF" для позначення тетрагідрофурану, "DCM" для позначення дихлорметану, "DIPE" для позначення діізопропілового ефіру, "EtOAc" для позначення етилацетату, "NH₄OAc" для позначення ацетата амонію, "HOAc" для позначення оцтової кислоти, "MIK" для позначення метилізобутилкетону, "DMF" для позначення диметилформаміду та "DMA" для позначення диметилацетаміду.

Для позначення деяких хімічних сполук використовують хімічну формулу, наприклад, NaOH для гідроксиду натрію, Na₂CO₃ для карбонату натрію, K₂CO₃ для карбонату калію, H₂ для газу водню, N₂ для газу азоту, CH₂Cl₂ для дихлорметану, CH₃OH для метанолу, NH₃ для аміаку, HCl для соляної кислоти, NaH для гідриду натрію, CaCO₃ для карбонату кальцію, та KOH для гідроксиду калію.

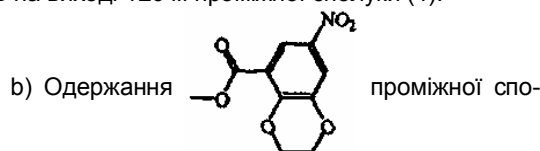
A. Одержання проміжних сполук

Приклад A.1



ки (1)

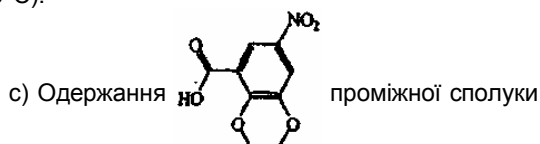
Суміш 5-аміно-2,3-дигідроксибензойної кислоти (0,62моль) та сірчаної кислоти (110мл) з метанолом (1100мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Реакційну суміш залишають на ніч при кімнатній температурі. Потім суміш концентрують, та залишок обробляють DCM та водою. Водний шар відокремлюють, промивають DCM, та органічні шари відокремлюють, збирають, сушать, фільтрують та концентрують. Продукт реакції сушать та одержують на виході 120 м проміжної сполуки (1).



луки (2)

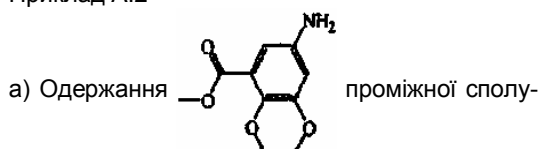
Суміш проміжної сполуки (1) (0,35моль), K₂CO₃ (0,77моль) та броміду тетрабутиламонію (5г) в 1,2-діброметані (42мл), DMA (680мл) та 2-пропаноні (1000мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником (70°C) протягом 20 годин. Додають ще DMA (250мл) та бромід тетрабутиламонію (5г) та 1-бром-2-хлоретан (29мл). Реакційну суміш перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 44 годин. Потім реакційну суміш залишають охолоджуватися до кімнатної температури протягом вихідних днів. Суспензію фільтрують та фільтрат концентрують. Концентрат обробляють водою та толуолом. Водний шар після

відділення промивають декілька разів DCM. Органічні шари після відділення поєднують, сушать, фільтрують та концентрують. Залишок кристалізують із DIPE та ACN, та одержують на виході 26г проміжної сполуки (2) (температура плавлення 140°C).



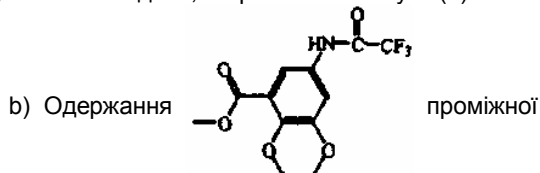
(3) Суміш проміжної сполуки (2) (0,063моль) та 1N розчину NaOH (100мл) перемішують та кип'яють зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджують на крижаній ванні. До осаду, що утворився, додають 1N соляну кислоту (100мл). Отриману реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури, осад, що утворився, відфільтровують та сушать, та одержують на виході 14,5г проміжної сполуки (3) (температура плавлення 234°C).

Приклад А.2



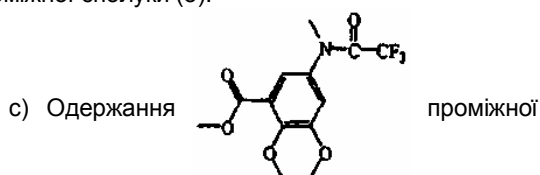
ки (4)

Суміш проміжної сполуки (2) (0,089моль) та метанолу (500мл) гідрують при температурі 50°C із палладієм-на-карбоні (10%, 3г), як каталізатором, у присутності розчину тіофену (1мл). Після поглинання водню (3 еквіваленти) каталізатор відфільтровують на декаліті, фільтрат випарюють, та одержують на виході 20,9г проміжної сполуки (4).



сполуки (5)

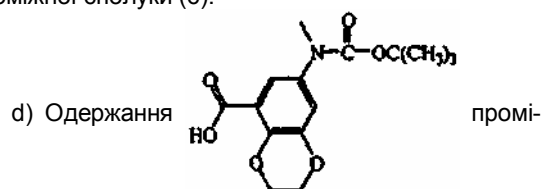
До суміші проміжної сполуки (4) (0,1моль) та трихлорметану (130мл) додають ангідрид трифтороцтової кислоти (0,11моль). Реакційну суміш перемішують протягом 1 години та суміш концентрують. Залишок очищують на скляному фільтрі на силікагелі (елюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, 90/10). Збирають фракції, що містять продукт, та фільтрат концентрують. Залишок очищують за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, 98/2). Чисті фракції збирають, випарюють розчинник та одержують на виході 11,0г проміжної сполуки (5).



сполуки (6)

Проміжну сполуку (5) (0,036моль) перемішують у DMF (100мл) при кімнатній температурі в струмі азоту. До струму азоту окремими частинами

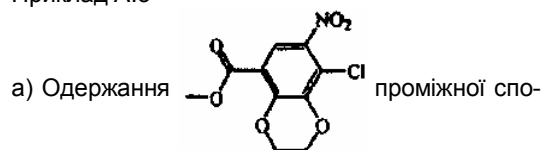
додають гідрид натрію 60% у парафіні (0,0432моль). Отриману реакційну суміш нагрівають до температури 50°C. Потім до струму азоту додають по краплях йодметан (0,0432моль). Отриману реакційну суміш перемішують при температурі 50°C протягом ночі, потім суміш охолоджують до кімнатної температури, виливають у воду (680мл) та потім екстрагують толуолом. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують та концентрують, та одержують на виході 10,8г проміжної сполуки (6).



жної сполуки (7)

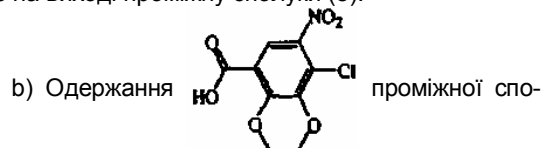
Суміш проміжної сполуки (6) (0,0038моль), 1N розчину NaOH (0,07моль) і води (60мл) перемішують та кип'яють зі зворотним холодильником протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, потім додають трет-бутилдикарбонат (0,041моль), та реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Потім додають 1N HCl (0,07моль), та залишок екстрагують DCM. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують та концентрують, та одержують на виході 10,0г проміжної сполуки (7).

Приклад А.3



луки (8)

Метиловий ефір 8-хлор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-карбонової кислоти (0,44моль) розчиняють у сірчаній кислоті (850мл). Отриманий розчин охолоджують до температури нижче за 0°C. Додають по краплях протягом 2 годин азотну кислоту (паруючу, 0,44моль) у сірчаній кислоті (200мл). Реакційну суміш перемішують протягом 45 хвилин при температурі -10°C та потім виливають у суміш води з льодом. Екстрагування DCM дає на виході проміжну сполуку (8).

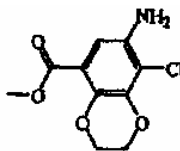


луки (9)

Суміш проміжної сполуки (8) (0,20моль) у THF (1000мл) та NaOH (2N розчин, 1000мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 5 годин. THF (700мл) вилучають за допомогою випарювання при температурі 35°C. Водний шар екстрагують етилацетатом (2x750мл). Водний шар відокремлюють, охолоджують на крижаній ванні та підкислюють концентрованою HCl. Речовину, що випала в осад, відфільтровують, промивають водою та сушать, та одержують на виході 52г проміжної сполуки (9).

Приклад А.4

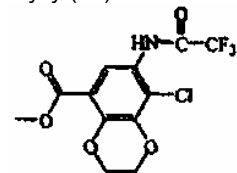
а) Одержання проміжної спо-



луки (10)

Суміш проміжної сполуки (8) (0,095моль) та THF (250мл) гідрують при температурі 50°C із платиною-на-карбоні (5%, 3г) як каталізатором у присутності розчину тіофену (2мл). Після поглинання водню (3 еквіваленти) реакційну суміш фільтрують через целіт, фільтрат випарюють та одержують на виході проміжну сполуку (10).

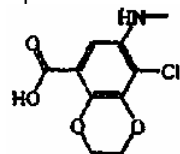
б) Одержання проміжної



сполуки (11)

Розчин проміжної сполуки (10) (0,095моль) у хлороформі (200мл) охолоджують на водяній ванні, потім додають по краплях протягом 20-30 хвилин ангідрид трифтороцтової кислоти (0,125г), та реакційну суміш перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі. Розчинник випарюють, додають толуол (150мл), суміш концентрують до приблизно 100мл, та потім додають DIPE (300мл). Отриману речовину, що випала в осад, відфільтровують, промивають DIPE та сушать, та одержують на виході 28,8г проміжної сполуки (11).

в) Одержання проміжної спо-

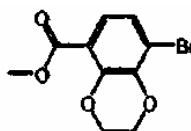


луки (12)

До розчину проміжної сполуки (11) (0,08 моль) в N,N-диметилформаміді (150мл) при температурі нижче за 25°C додають окремими частинами Na (0,09моль), та реакційну суміш перемішують протягом 90 хвилин при кімнатній температурі. Додають по краплях йодометан (0,09моль), та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Реакційну суміш виливають в HCl (400мл, 5% водяний розчин, охолоджена), та суміш екстрагують DCM (2 рази по 350мл). Органічний шар відокремлюють, промивають водою, сушать, та випарюють розчинник. Залишок розчиняють в NaOH (200мл, 2N) та THF (150мл), та реакційну суміш перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 90хв. Органічний розчинник випарюють, водний лужний концентрат охолоджують на льоді та підкислюють концентрованою HCl. Речовину, що випала в осад, відфільтровують та сушать, та одержують на виході 19,75г проміжної сполуки (12).

Приклад А.5

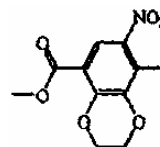
а) Одержання проміжної



сполуки (13)

Суміш метилового ефіру 8-аміно-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-карбонової кислоти (0,1моль) та води (100мл) перемішують при кімнатній температурі. При кімнатній температурі додають по краплях сірчану кислоту (96%, 11мл). При кімнатній температурі додають по краплях суміш NaNO₂ (0,1моль) та води (100мл) Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, та одержують суміш 1. Суміш Cu(I)Br (0,15моль), водяного розчину HBr (48%, 100мл) та води (300мл) перемішують при кімнатній температурі. При кімнатній температурі додають по краплях суміш 1. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин та потім розбавляють водою (300мл). Речовину, що випала в осад, відфільтровують, промивають водою та розбавляють сумішшю CH₂Cl₂/CH₃OH/H₂O (300мл/100мл/300мл). Розчин фільтрують через декаліт. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують, та випарюють розчинник. Залишок суспендують у суміші DIPE/петролейний ефір Речовину, що випала в осад, відфільтровують та сушать, та одержують на виході 23,2г метил-8-бром-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-карбоксилату (проміжна сполука 13).

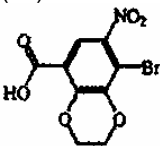
б) Одержання проміжної спо-



луки (14)

Розчин проміжної сполуки (13) (0,12моль) у сірчаній кислоті (175мл) охолоджують до температури 0°C. Додають по краплях розчин азотної кислоти (0,12моль) у сірчаній кислоті (175мл). Суміш перемішують при температурі -10°C протягом 10 минут та виливають у суміш води з льодом. Речовину, що випала в осад, відфільтровують, промивають водою та розчиняють в DCM. Додають воду Суміш екстрагують DCM. Органічний шар промивають водою, сушать, фільтрують та випарюють розчинник, та одержують на виході 36г проміжної сполуки (14).

в) Одержання проміжної сполу-

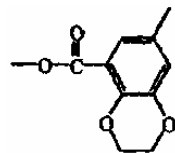


ки (15)

Суміш проміжної сполуки (14) (0,055моль), NaOH (300мл) THF (300мл) перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. THF випарюють. Додають етилацетат. Суміш екстрагують етилацетатом. Суміш підкисляють HCl Речовину, що випала в осад, перемішують, потім отфільтровують, промивають водою (мінімальною кількістю) та сушать та одержують на виході 14,3г проміжної сполуки (15).

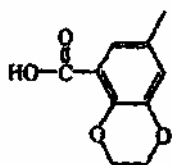
Приклад А.6

а) Одержання проміжної спо-



луки (16)

Суміш метил 2,3-дигідрокси -5-метилбензоата (0,27моль) та K_2CO_3 (0,6моль) в 1,2-дихлорметані (0,4моль) та ацетоні (1000мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджують, фільтрують та випарюють розчинник. Залишок розчиняють в DCM та розчин промивають водою та водним 2N розчином NaOH. Органічний шар сушать, фільтрують та випарюють розчинник, та одержують на виході 30,5г проміжної сполуки (16).



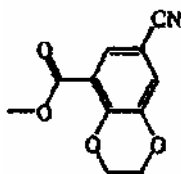
b) Одержання

проміжної

сполуки (17)

Розчин проміжної сполуки (16) (0, 146моль) у розчині NaOH (2N, 400мл) та THF (400мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджують та THF видаляють за допомогою випарювання. Залишок підкисляють концентрованою HCl. Отриману тверду речовину відфільтровують, промивають та сушать, та одержують на виході 26,5г проміжної сполуки (17).

Приклад A.7

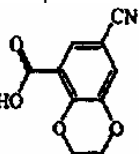


a) Одержання

проміжної

сполуки (18)

Розчин $NaNO_2$ (0,1314моль) у H_2O (29,3мл) при температурі $0^\circ C$ додають по краплях до суміші проміжної сполуки (4) (0,1195моль) та 1,5N HCl (190мл). Суміш перемішують при температурі $10^\circ C$ протягом 15 хвилин, та при температурі $5^\circ C$ додають по краплях до суміші $CuCN$ (0,1673моль) та KCN (0,2749моль) у H_2O (293мл). Суміш перемішують при температурі $5^\circ C$ протягом 1 години, потім 1,5 години при температурі $60^\circ C$, потім охолоджують та фільтрують. Фільтрат екстрагують диетиловим ефіром. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують та випарюють розчинник досуха. Залишок розчиняють у суміші CH_2Cl_2/CH_3OH , розчин сушать, фільтрують та випарюють розчинник досуха. Залишок очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент CH_2Cl_2 /етилацетат, 98/2). Чисті фракції збирають, випарюють розчинник досуха та одержують на виході 10,4г проміжної сполуки (18).



b) Одержання

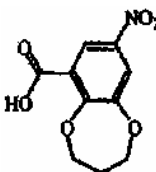
проміжної сполуки

(19)

Суміш проміжної сполуки (18) (0,0446моль) та моногідрату гідроксида літію (0,0891моль) у THF

(300мл) та воді (300мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 20 годин. THF частково випарюють. Суміш підкисляють 3N HCl та екстрагують етилацетатом. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують та випарюють розчинник досуха, та одержують на виході 9,4г проміжної сполуки (19).

Приклад A.8



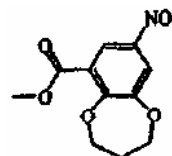
Одержання

проміжної сполуки

(21)

Суміш проміжної сполуки (22) (0,12моль) та 1N розчину NaOH (200мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Реакційну суміш залишають на ніч при кімнатній температурі, потім охолоджують на крижаний ванні та додають 1N соляну кислоту (200мл). Суміші дають нагрітися до кімнатної температури, осад, що утворився відфільтровують, та одержують на виході 26,7г проміжної сполуки (21).

Приклад A.9

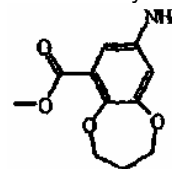


a) Одержання

проміжної спо-

луки (22)

Суміш метилового ефіру 5-нітро-2,3-дигідроксибензойної кислоти (0,3моль), карбонату калію (0,66моль), 1,3-дибромпропану (0,42моль) та броміду тетра-н-бутиламонія (4,5г) в 2-пропаноні (900мл) та DMA (600мл) перемішують і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30 годин. Реакційну суміш перемішують протягом двох діб при кімнатній температурі та потім фільтрують. Розчинник випарюють, а залишок обробляють водою та DCM. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують та концентрують. Залишок суспендують в DIPE, відфільтровують, сушать та очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент CH_2Cl_2/CH_3OH , 98/2), та одержують на виході 33,5г проміжної сполуки (22).



b) Одержання

проміжної спо-

луки (23)

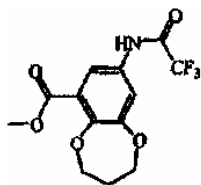
Суміш проміжної сполуки (22) (0,11моль) та THF гідрують з палладієм-на-карбоні (10%, 3г), як каталізатором, у присутності розчину тіофена (1мл). Після поглинання водню (3 еквіваленти) каталізатор відфільтровують на декаліті, фільтрат концентрують, та одержують на виході 24,7г проміжної сполуки (23).

27

88607

28

с) Одержання

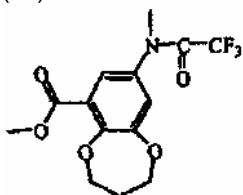


проміжної

сполуки (24)

Проміжну сполуку (23) (0,11моль) розчиняють у трихлорметані (500мл) та суміш охолоджують на крижаній ванні до температури нижче за 10°C. Додають по краплях при тій же температурі ангідрид трифтороцтової кислоти (0,14моль), потім реакційну суміш перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі, та потім концентрують. Залишок кристалізують із DIPE при кімнатній температурі протягом ночі, та одержують на виході 5,8г проміжної сполуки (24).

d) Одержання

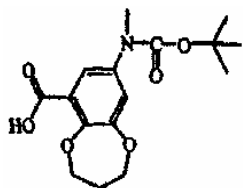


проміжної

сполуки (25)

До суміші проміжної сполуки (24) (0,131моль) у DMF (140мл) у струмі азоту додають Na (60%, 0,046моль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Додають по краплях йодметан (0,046моль). Суміш перемішують при температурі 50°C протягом ночі, потім охолоджують до кімнатної температури, виливають у суміш води з льодом та екстрагують толуолом. Органічний шар промивають водою, сушать, фільтрують, та випарюють розчинник. Додають петролейний ефір, декантують, залишок гріють у петролейному ефірі та розчин знову декантують. Залишок концентрують та одержують на виході 12,8г проміжної сполуки (25).

d) Одержання



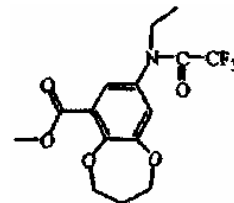
проміжної

сполуки (26)

Суміш проміжної сполуки (25) (0,0294моль), розчину NaOH (1M, 0,059моль) та води (60мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджують на крижаній ванні до кімнатної температури. Потім додають трет-бутилдикарбонат (0,036моль) та реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Додають HCl (1N, 0,0059моль) та продукт реакції екстрагують DCM. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують та концентрують, і одержують на виході 10,8г проміжної сполуки (26).

Приклад А. 10

а) Одержання

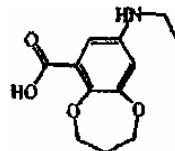


проміжної

сполуки (27)

До суміші проміжної сполуки (24) (0,131моль) та DMF (450мл) при кімнатній температурі в струмі азоту додають окремими частинами Na (60%, 0,171моль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Додають по краплях йодметан (0,171моль). Суміш перемішують при температурі 50-60°C протягом 2 діб, потім охолоджують до кімнатної температури, виливають у суміш води з льодом та екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою, сушать, фільтрують та випарюють розчинник. Залишок очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент толуол/етилацетат, 90/10), та одержують на виході 26,5г проміжної сполуки (27).

b) Одержання



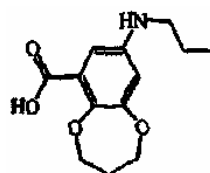
проміжної спо-

луки (28)

До суміші проміжної сполуки (27) (0,063моль) та води (150мл) при кімнатній температурі додають окремими частинами моногідрат гідроксида літію (0,264моль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин. Видаляють воду (150мл) за допомогою випарювання. Суміш підкисляють 3N HCl до одержання pH=4, а потім екстрагують етилацетатом. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують та випарюють розчинник, і одержують на виході 14г проміжної сполуки (28).

Приклад А.11

Одержання



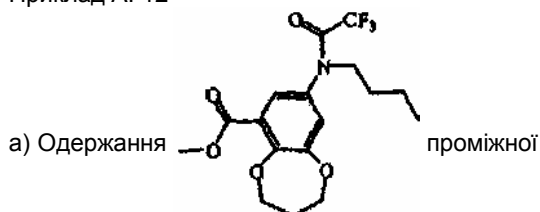
проміжної спо-

луки (29)

Проміжну сполуку (24) (0,0565моль) розчиняють у DMF (110мл). Додають окремими частинами Na (60%, 0,061моль). Суміш перемішують протягом 90 хвилин при кімнатній температурі. Додають 1-йодпропан (0,061моль) та реакційну суміш перемішують при температурі 50-60°C протягом 45 годин, а потім охолоджують. Суміш виливають у холодну HCl (1N, 300мл) та екстрагують DCM (2x200мл). Об'єднані органічні шари промивають водою, сушать, фільтрують та випарюють розчинник. Залишок очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент гексан/EtAOc, 70/30). Потрібні фракції збирають та випарюють розчинник. Залишок розчиняють у THF (100мл). Додають водяний розчин NaOH (2N, 125мл) Суміш перемішують протягом ночі. Органічний розчинник випарюють. Водний шар промивають DCM та на-

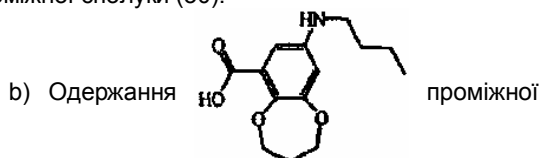
сиченим розчином хлориду натрію, охолоджують на крижаній ванні та підкисляють за допомогою концентрованої HCl до pH 3-4. Потім суміш екстрагують диетиловим ефіром (4x100мл). Об'єднані органічні шари сушать, фільтрують та випарюють розчинник, і одержують на виході 6,5г проміжної сполуки (29)

Приклад А. 12



сполуки (30)

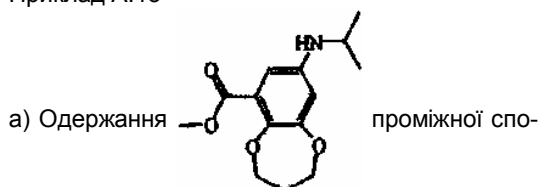
Суміш проміжної сполуки (24) (0,166моль) та DMF (350мл) перемішують при кімнатній температурі. Додають окремими частинами Na (60%, 0,2моль) Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1,5 годин та потім нагрівають до температури 50°C. Додають 1-йодбутан (0,2моль). Реакційну суміш перемішують при температурі 50°C протягом вихідних днів, а потім охолоджують. Додають воду та суміш екстрагують толуолом. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують та випарюють розчинник. Залишок очищають на силікагелі на скляному фільтрі (елюент CH₂Cl₂/CH₃OH, 99/1). Потрібні фракції збирають, випарюють розчинник, і одержують на виході 34г проміжної сполуки (30).



сполуки (31)

Проміжну сполуки (30) (0,09моль), Na (10%) (400мл) та THF (100мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 28 годин. Органічний розчинник випарюють. Водну суміш промивають DCM, потім підкисляють за допомогою концентрованої HCl (pH 3-4) та екстрагують DCM. Об'єднані органічні шари сушать, фільтрують та випарюють розчинник, і одержують на виході 22г проміжної сполуки (31).

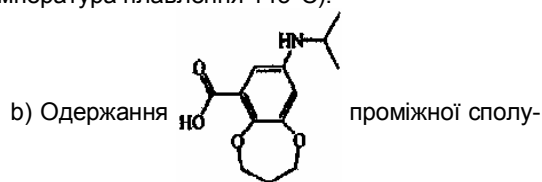
Приклад А.13



луки (32)

Суміш проміжної сполуки (23) (0,2688моль), 2-бромпропану (0,537моль) та триетиламіну (0,403моль) у DMF (600мл) перемішують при температурі 130°C протягом ночі та потім приводять до кімнатної температури. DMF випарюють. Залишок розчиняють в етилацетаті, розчин виливають у суміш води з льодом та екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою, сушать, фільтрують та випарюють розчинник. Залишок очищають за допомогою колоночної хроматографії

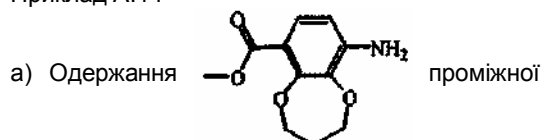
на силікагелі (елюент циклогексан/EtOAc, 80/20). Чисті фракції збирають, випарюють розчинник та одержують на виході 25г проміжної сполуки (32) (температура плавлення 145°C).



ки (33)

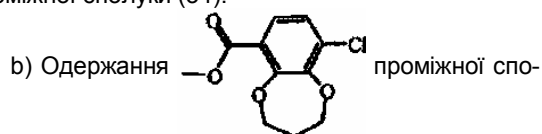
Суміш проміжної сполуки (32) (0,0942моль), розчину NaOH (200мл, 2N) та THF (200мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 72 годин. Розчинник випарюють. Додають етилацетат. Суміш екстрагують етилацетатом. Водний шар підкисляють за допомогою HCl до одержання pH 2. Суміш перемішують. Речовину, що випала в осад, відфільтровують, промивають мінімальною кількістю води та сушать, і одержують на виході 22г проміжної сполуки (33) (температура плавлення 203°C).

Приклад А.14



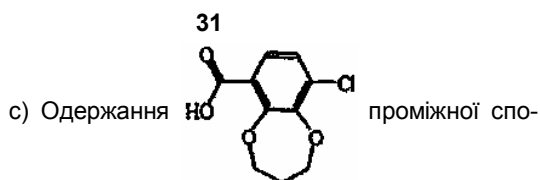
сполуки (34)

Сірчану кислоту (97%, 80мл) обережно додають до суміші метил-9-(ацетиламіно)-3,4-дигідро-2H-1,5-бензодіоксепин-6-карбоксилату (0,51моль) та метанолу (1000мл). Суміш перемішують при температурі 60°C протягом 1 години та потім охолоджують. Розчинник випарюють. Залишок розчиняють в DCM. Суміш промивають розчином KHCO₃. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують та випарюють розчинник. Залишок суспендують в DIPE та невеликій кількості ACN. Речовину, що випала в осад, відфільтровують, промивають та сушать, і одержують на виході 105г проміжної сполуки (34).



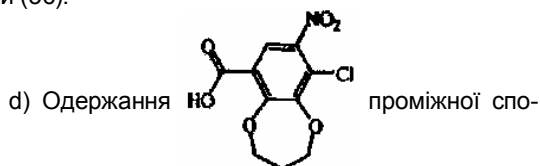
луки (35)

Суміш проміжної сполуки (34) (0,24моль) та води (240мл) перемішують при температурі 0°C. При температурі 0°C додають по краплях HCl (120мл). Суміш перемішують протягом 15 хвилин. При температурі 0°C додають по краплях суміш нітриту натрію (0,24моль) та води (120мл). Суміш перемішують при температурі 0°C протягом 30 хвилин та одержують суміш (А). Перемішують при кімнатній температурі суміш хлориду міді (0,24моль) та HCl (120мл). Додають по краплях суміш (А). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Речовину, що випала в осад, відфільтровують, промивають та сушать, і одержують на виході 55,8г проміжної сполуки (35).



луки (36)

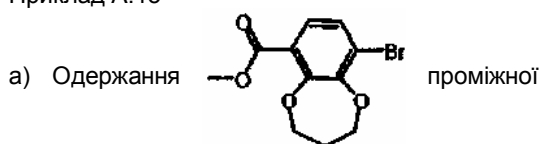
Суміш проміжної сполуки (35) (0,22моль), KOH (2,2моль) та води (1000мл) перемішують та кип'я- тять зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин, а потім охолоджують. Суміш підкисляють за допомогою концентрованої HCl. Речовину, що випала в осад, відфільтровують, промивають та сушать, і одержують на виході 48г проміжної спо- луки (36).



луки (37)

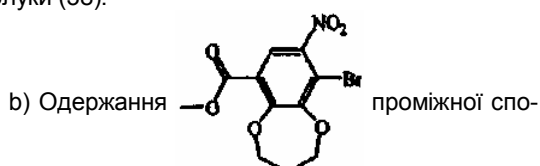
Суміш проміжної сполуки (36) (0,01моль) та сі- рчаної кислоти (20мл) охолоджують до температу- ри -30°C, потім при температурі -30°C додають по краплях суміш азотної кислоти (0,01моль) та сір- чаної кислоти (20мл), а реакційну суміш перемі- шують протягом 5 хвилин. Суміш виливають у су- міш води з льодом, отриману речовину, що випала в осад, відфільтровують та промивають водою, і на виході одержують проміжну сполуку (37).

Приклад А.15



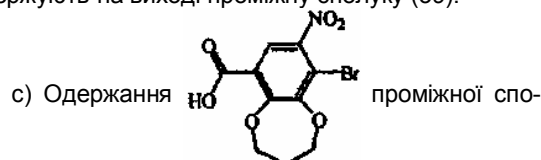
сполуки (38)

Суміш проміжної сполуки (34) (0,27моль) та води (270мл) перемішують при кімнатній темпера- турі. При кімнатній температурі додають по кра- плях сірчану кислоту (97%, 30мл). Суміш перемі- шують протягом 15 хвилин. При кімнатній температурі додають по краплях суміш нітриту натрію (0,27моль) та води (270мл). Суміш перемі- шують при кімнатній температурі протягом 30 хви- лин та одержують суміш (А). Перемішують при кімнатній температурі суміш броміду міді(І) (0,4моль), води (540мл) та бромводневої кислоти (270мл). Додають по краплях при кімнатній темпе- ратурі суміш (А). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Ре- човину, що випала в осад, відфільтровують, про- мивають розведеною сірчаною кислотою та водою та сушать при зниженому тиску протягом ночі. За- лишок розчиняють в DCM. Органічний шар відок- ремлюють, сушать, фільтрують та випарюють розчинник. Тверду речовину сушать при знижено- му тиску, і одержують на виході 71,5г проміжної сполуки (38).



луки (39)

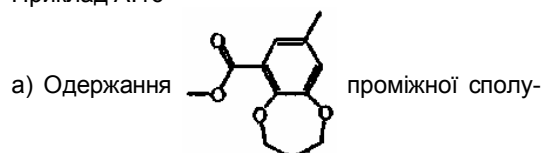
Розчин азотної кислоти (0,135моль) у сірчаній кислоті (70мл) додають по краплях при темпера- турі 0-5°C до суміші проміжної сполуки (38) (0,123моль) та сірчаної кислоти (280мл). Реакційну суміш перемішують при температурі 0°C протягом 10 хвилин, виливають у суміш води з льодом та екстрагують DCM. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують та випарюють розчинник, і одержують на виході проміжну сполуку (39).



луки (40)

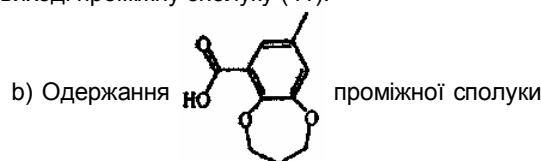
При кімнатній температурі до суміші проміжної сполуки (39) (0,1205моль) та THF (700мл) додають 2N розчин NaOH (700мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. THF ви- парюють. Додають етилацетат. Водний шар підки- сляють за допомогою концентрованої HCl. Речо- вину, що випала в осад, відфільтровують, промивають мінімальною кількістю води та су- шать, і одержують на виході проміжну сполуку (40).

Приклад А.16



ки (41)

Суміш метил-2,3-дигідрокси-5-метилбензоата (0,198моль), 1,3-дибромпропану (0,198моль) та K₂CO₃ (0,396моль) у 2-пропанолі (360мл) перемі- шують та кип'яють зі зворотним холодильником протягом 6 годин, потім охолоджують, та випарю- ють розчинник. Суміш виливають у суміш води з льодом та фільтрують. Фільтрат екстрагують ети- лацетатом. Органічний шар відокремлюють, су- шать, фільтрують та випарюють розчинник. Зали- шок очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент циклогек- сан/етилацетат, від 80/20 до 70/30), і одержують на виході проміжну сполуку (41).

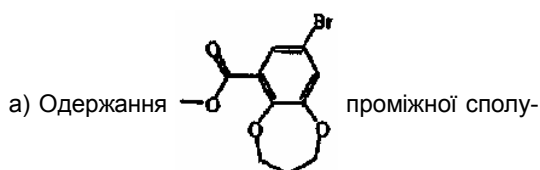


(42)

Суміш проміжної сполуки (41) (0,1129моль), 2N розчини NaOH (370мл) та THF (370мл) перемішу- ють при кімнатній температурі протягом 15 годин. THF випарюють та суміш підкисляють 12N HCl. Речовину, що випала в осад, відфільтровують, промивають водою та сушать, і одержують на ви- ході 21,9г проміжної сполуки (42) (температура плавлення 74°C).

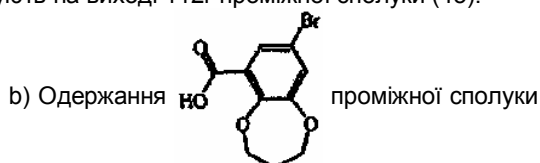
Приклад А. 17

33



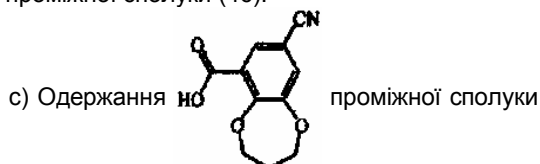
ки (45)

Суміш метилового ефіру 5-бром-2,3-дигідроксибензойної кислоти (0,397моль) та K_2CO_3 (0,87моль) в 1,3-дибромпропані (49мл) та 2-пропаноні (1000мл) перемішують і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 22 годин, потім реакційну суміш охолоджують, фільтрують через декаліт та випарюють розчинник. Залишок обробляють розчином $NaHCO_3$ (5%, водний) та DCM. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують через декаліт та випарюють розчинник, і одержують на виході 112г проміжної сполуки (45).



(46)

Суміш проміжної сполуки (45) (0,14моль), THF (200мл) та 2N розчину NaOH (300мл) перемішують при температурі 30-60°C протягом 4 годин, потім органічний розчинник випарюють та водний концентрат охолоджують на льоді та екстрагують DCM. Водний шар додатково охолоджують на льоді, підкисляють до pH=1, тверду речовину відфільтровують та сушать, і одержують на виході 33г проміжної сполуки (46).



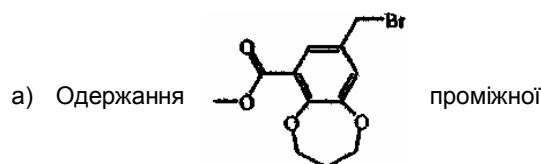
(47)

Суміш проміжної сполуки (46) (0,33моль) та ціаніду міді(I) (2,7моль) в DMA (800мл) перемішують при температурі 140°C протягом 20 годин, потім реакційну суміш охолоджують та додають $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (130г), HCl (33мл) та воду (200мл). Суміш перемішують при температурі 60°C протягом 20 годин, охолоджують та виливають у воду. Додають етилацетат і шари фільтрують для видалення нерозчинних солей. Органічний шар відокремлюють, промивають водою, сушать, фільтрують та випарюють розчинник. Залишок розчиняють у воді, додають 5% розчин NaOH, потім суміш екстрагують DIPE, підкисляють за допомогою HCl та екстрагують етилацетатом. Органічний шар відокремлюють, сушать і випарюють розчинник. Залишок очищають за допомогою колоночної хроматографії на коротких колонках (елюент CH_2Cl_2/CH_3OH , 95/5, +2мл оцтової кислоти), і одержують на виході 7г проміжної сполуки (47).

Приклад А.18

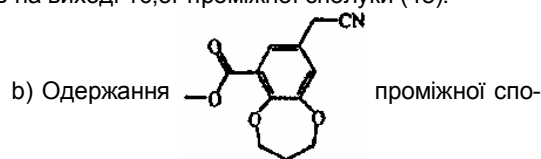
88607

34



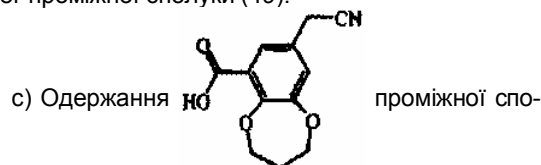
сполуки (48)

Суміш проміжної сполуки (16) (0,126моль) та [1,1'-біфеніл]-2,2'-дикарбонової кислоти (0,0126моль) у тетрахлорметані (500мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 5 годин, виливають в 10% розчин K_2CO_3 та екстрагують DCM. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують та випарюють розчинник досуха. Залишок очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент CH_2Cl_2 /циклогексан, від 80/20 до 100/0), і одержують на виході 16,5г проміжної сполуки (48).



луки (49)

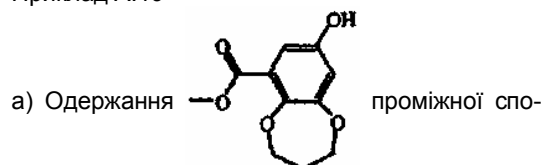
Суміш проміжної сполуки (48) (0,048моль) та NaCN (0,1096моль) у DMSO (330мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 15 годин. Додають K_2CO_3 (10% розчин). Суміш екстрагують етилацетатом. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують та випарюють розчинник. Залишок очищують за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент циклогексан/етилацетат, 70/30), та одержують на виході 10,8г проміжної сполуки (49).



луки (50)

Суміш проміжної сполуки (49) (0,0419моль) та моногідрату гідроксида літію (0,0837моль) у THF (100мл) та воді (100мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 5 годин. THF випарюють. Суміш підкисляють за допомогою концентрованої HCl та екстрагують етилацетатом. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують та випарюють розчинник досуха, та одержують на виході 9,8г проміжної сполуки (50).

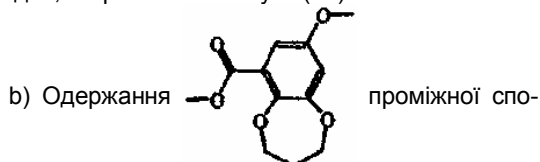
Приклад А.19



луки (51)

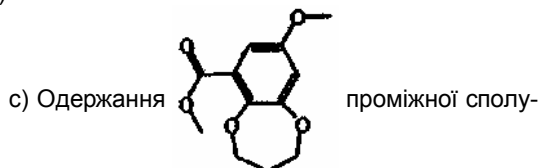
Проміжне сполуки (23) (0,0895моль) при кімнатній температурі додають окремими частинами до суміші концентрованої сірчаної кислоти (28мл) та води (42мл). Додають лід (70г). Суміш енергійно перемішують та потім охолоджують до температури 0°C. При температурі від 0°C до 7°C додають розчин $NaNO_2$ (0,0967моль) у воді (15мл). Суміш

перемішують протягом 15 хвилин, та потім з температурою від 0°C до 7°C, додають у струмі азоту до гарячого (85°C) розчину $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,358моль) у воді (250мл). Суміш перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин, потім охолоджують, виливають у суміш води з льодом та екстрагують етилацетатом. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують та випарюють розчинник. Залишок очищують за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент толуол/етилацетат, 80/20). Збирають дві фракції, випарюють розчинник, та одержують на виході 2,7г проміжної сполуки (51).



луки (52)

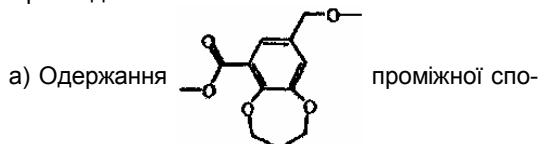
Суміш проміжної сполуки (51) (0,012моль), $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ (0,012моль) та K_2CO_3 (0,0144моль) в 2-пропанолі (30мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4 годин, потім охолоджують до кімнатної температури та випарюють розчинник досуха. Залишок розчиняють у суміші DCM та води. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують та випарюють розчинник, та одержують на виході 2,7г проміжної сполуки (52).



ки (53)

При кімнатній температурі до суміші проміжної сполуки (52) (0,013моль) та THF (20мл) додають 2N розчин NaOH (20мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин. Випарюють THF при 30°C. Водний шар двічі екстрагують етилацетатом, підкисляють 6N HCl та екстрагують етилацетатом. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують, та випарюють розчинник, та одержують на виході 2,5г проміжної сполуки (53).

Приклад A.20



луки (54)

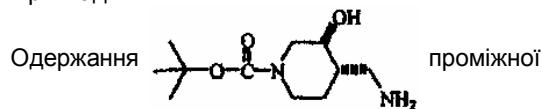
Суміш проміжної сполуки (48) (0,11моль) та $\text{CH}_3\text{ONa}/\text{CH}_3\text{OH}$ (30%, 0,44моль) у метанолі (330мл) перемішують при температурі 60°C протягом 2 годин, потім приводять до кімнатної температури, та випарюють розчинник досуха. Залишок розчиняють у суміші води та DCM. Суміш екстрагують DCM. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують, та випарюють розчинник, та одержують на виході 24г проміжної сполуки (54).

b) Одержання  проміжної сполуки (54)

луки (55)

Дигидрат гідроксида літію (0,182моль) при кімнатній температурі додають окремими частинами до суміші проміжної сполуки (54) (0,091моль), THF (20мл) та води (200мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі THF випарюють. Додають етилацетат. Суміш екстрагують етилацетатом. Водний шар підкисляють за допомогою концентрованої HCl. Додають DCM. Суміш екстрагують DCM. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують, та випарюють розчинник, та одержують на виході 21,5г проміжної сполуки (55).

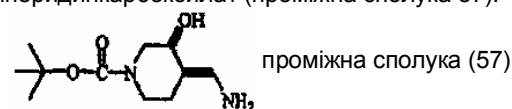
Приклад A.21



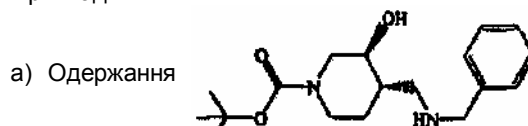
сполуки (56)

Суміш 1,1-диметилетил-(транс)-3-гідрокси-4-[[[(фенилметил)аміно]метил]-1-піперидинкарбоксилата [описаного в Міжнародній заявці WO-00/37461 як проміжної сполуки (1-d)] (0,023моль) та метанолу (100мл) гідрують з палладієм-на-карбоні (10%, 1г), як каталізатором. Після поглинання водню (1 еквівалент) каталізатор відфільтровують, та фільтрат упарюють. Залишок роблять твердим в DIPE+ACN, відфільтровують та сушать, та одержують на виході 4г 1,1-диметилетил-(транс)-4-(амінометил)-3-гідрокси-1-піперидинкарбоксилата (проміжна сполука 56, температура плавлення 178°C).

Аналогічним способом, але використовуючи цис-3-гідрокси-4-піперидин метанол [описаний в J. Org. Chem., 34, pp. 3674-3676 (1969)], одержують 1,1-диметилетил-(цис)-4-(амінометил)-3-гідрокси-1-піперидинкарбоксилат (проміжна сполука 57).



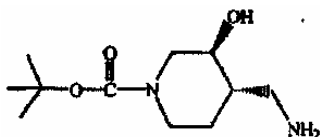
Приклад A.22



проміжної сполуки (58)

1,1-диметилетил-(транс)-3-гідрокси-4-[[[(фенилметил)аміно]метил]-1-піперидин карбоксилат [описаний в Міжнародній публікації WO-00/37461 як проміжна сполука (1-d)] (2,73моль) відокремлюють та очищують за допомогою хіральної колоночної хроматографії на Chiracel AD (елюент гексан/етанол, 80/20). Потрібні фракції збирають та випарюють розчинник. Додають толуол, здійснюють азеотропний відгін на роторному випарнику та одержують на виході 377г 1,1-диметилетил-(3S-транс)-3-гідрокси-4-[[[(фенилметил)аміно]метил]-1-піперидинкарбоксилата (проміжна сполука 58)

b) Одержання

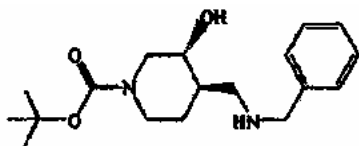


проміжної сполуки (59)

Суміш проміжної сполуки (58) (0,028моль) та метанолу (100мл) гідрують з палладієм-на-карбоні (10%, 2г), як каталізатором. Після поглинання водню (1 еквівалент) каталізатор відфільтровують та фільтрат упарюють, та одержують на виході 4,7г 1,1-диметилетил-(3S-транс)-4-(амінометил)-3-гідрокси-1-піперидин карбоксилата (проміжна сполука 59: $[\alpha]^{20,D} = +4,37^\circ$ ($c=24.03\text{mg}/5\text{мл}$ у CH_3OH)).

Приклад А.23

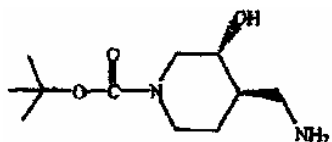
а) Одержання



проміжної сполуки (60)

Суміш 1,1-диметилетил-(3Rі-транс)-3-гідрокси-4-[[4-(метилфенил)сульфоніл]оксиметил]-1-піперидинкарбоксилата [описаного в Міжнародній публікації WO-00/37461 як проміжна сполука (1-с-І)] (0,03моль) та бензиламіну (0,1моль) у THF (250мл) перемішують протягом 16 годин при температурі 125°С (автоклав). Реакційну суміш охолоджують та випарюють розчинник. Залишок обробляють DCM та водяним розчином K₂CO₃. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують та випарюють розчинник. Залишок кристалізують із DIPE та одержують на виході 5,3г 1,1-диметилетил-(3R-транс)-3-гідрокси-4-[[4-(фенилметил)аміно]метил]-1-піперидин карбоксилату (проміжна сполуки (60)) ([α]^D₂₀ = -68,65° (с=23,16мг/5мл у CH₃OH); температура плавлення 91°С).

b) Одержання



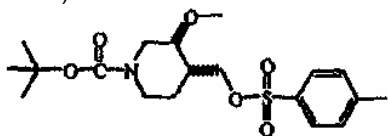
проміжної сполуки (61)

Суміш проміжної сполуки (60) (0,016моль) та метанолу (150мл) гідрують з палладієм-на-карбоні (10%, 2г), як каталізатором, при температурі 50°C. Після поглинання водню (1 еквівалент) каталізатор відфільтровують та фільтрат упарюють, та одержують на виході 1,1-диметилетил-(3R-транс)-4-(амінометил)-3-гідрокси-1-піперидинкарбоксилат (проміжна сполука 61).

Приклад А.24

a)

Одержання



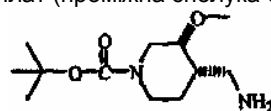
проміжної спо-

луки (62)

Взаємодія відбувається в атмосфері азоту. Гідррид натрію (0,3моль) додають до розчину 1,1-диметилетил-(транс)-3-гідрокси-4-[[[(4-метилфеніл)сульфоніл]окси]метил]-1-піперидинкарбоксилата [описаного в Міжнародній

публікації WO-00/37461 як проміжна сполука (1-с)] (0,27моль) у THF (1300мл). Суміш перемішують протягом 30 хвилин. Додають метиліодид (0,54моль) та отриману реакційну суміш перемішують протягом 90 хвилин. Додають невелику кількість води. Розчинник випарюють та залишок обробляють водою та DCM. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують та випарюють розчинник, та одержують на виході 1,1-диметилетил-(транс)-4-[[[4-(метилфеніл)сульфоніл]окси]метил]-3-метокси-1-піперидинкарбоксилат (проміжна сполука 62).

b) Одержання



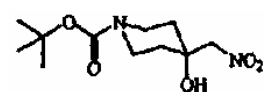
проміж-

ної сполуки (63)

Суміш проміжної сполуки (62) (0,065моль) та THF (250мл) обробляють рідким NH_3 в автоклаві при температурі 125°C протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрують та фільтрат упарюють. Залишок обробляють 5% водним розчином NaOH та DCM. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують та випарюють розчинник, та одержують на виході 16г 1,1-диметилетил-(транс)-4-амінометил)-3-метокс-1-піперидинкарбоксилату (проміжна сполука 63).

Приклад А.25

а) Одержання

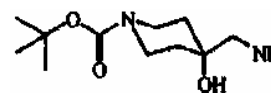


проміж-

ної сполуки (64)

Суміш трет-бутил-4-оксо-1-піперидинкарбоксилату (0,1моль) та нітрометану (0,1моль) у метанолі (200мл) перемішують при температурі 10°C. При температурі 10°C додають по краплях метанолат натрію (0,11моль). Реакційну суміш перемішують протягом 20 годин при кімнатній температурі. Розчинник випарюють. Залишок розчиняють у воді, потім нейтралізують оцтовою кислотою та потім двічі екстрагують DCM. Органічний шар відокремлюють, промивають водою, сушать, фільтрують та випарюють розчинник. Залишок суспендують в DIPE, відфільтровують, промивають та сушать, та одержують на виході 17,2г проміжної сполуки (64) (температура плавлення 160°C).

b) Одержання



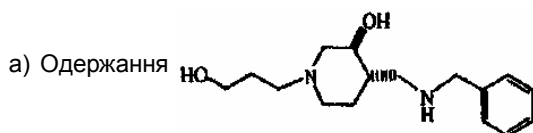
ч. промі-

жної сполуки (65)

Суміш проміжної сполуки (64) (0,058моль) та оцтової кислоти (12мл) у метанолі (250мл) гідрують при температурі 14°C із палладієм-на-карбоні (10%, 1г), як каталізатором. Після поглинання водню (3 еквіваленти) каталізатор відфільтровують та фільтрат упарюють. Залишок розчиняють у суміші лід/вода, потім підлучують гідроксидом калію та висалюють за допомогою K_2CO_3 . Отриману суміш двічі екстрагують DCM. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують та випарюють розчинник. Залишок суспендують в DIPE, відфільтровують, промивають та сушать, та одержують на виході 7,5г проміжної сполуки (65).

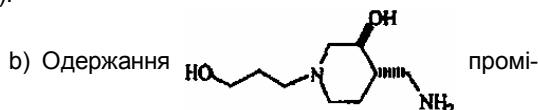
Приклад А.26

39



проміжної сполуки (66)

Суміш (транс)-4-[[[(фенілметил)аміно]метил]-3-піперидинола [отриманого в Міжнародній публікації WO-00/37461 як проміжну сполуку (6)] (0,04моль), 3-бром-1-пропанолу (0,04моль) та Na_2CO_3 (0,08моль) у метилізобутилкетоні (400мл) перемішують та кип'яють зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Розчинник випарюють. Залишок обробляють водою та DCM. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують та випарюють розчинник. Залишок обробляють водою та DCM. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують та випарюють розчинник. Залишок очищують за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$, 93/7). Потрібні фракції збирають та випарюють розчинник. Додають толуол, розчинник знову випарюють, та одержують на виході 7,2г проміжної сполуки (66).

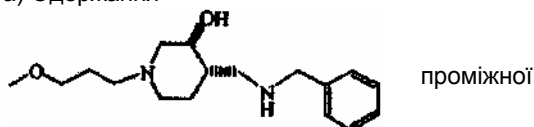


проміжної сполуки (67)

Суміш проміжної сполуки (66) (0,026моль) та метанолу (150мл) гідрують з палладієм-на-карбоні (10%, 2г), як каталізатором. Після поглинання водню (1 еквівалент) каталізатор відфільтровують та фільтрат упарюють, та одержують на виході 4,4г проміжної сполуки (67).

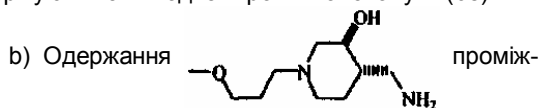
Приклад А.27

а) Одержання



сполуки (68)

Суміш (транс)-4-[[[(фенілметил)аміно]метил]-3-піперидинолу [отриманого в Міжнародній публікації WO-00/37461 як проміжна сполука (6)] (0,04моль), 1-хлор-3-метоксипропану (0,04моль) та Na_2CO_3 (0,08моль) у метилізобутилкетоні (300мл) перемішують та кип'яють зі зворотним холодильником протягом 20 годин, потім охолоджують та випарюють розчинник. Залишок розчиняють в DCM, потім розчин промивають водою, сушать, фільтрують та випарюють розчинник. Залишок очищують за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$, 97/3). Чисті фракції збирають, випарюють розчинник та одержують на виході 5г проміжної сполуки (68).



ної сполуки (69)

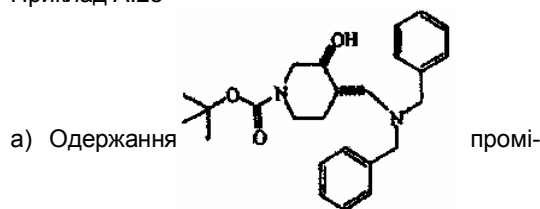
Суміш проміжної сполуки (68) (0,016моль) та метанолу (150мл) гідрують з палладієм-на-карбоні (10%, 1г), як каталізатором. Після поглинання водню (1 еквівалент) каталізатор відфільтровують та

88607

40

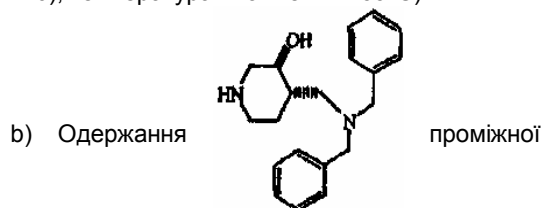
фільтрат упарюють, та одержують на виході 3,3г проміжної сполуки (69).

Приклад А.28



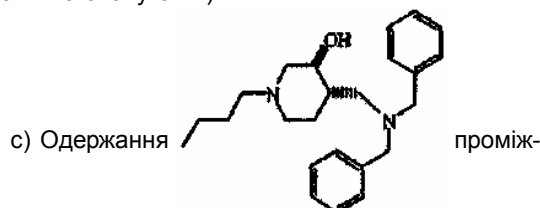
жної сполуки (70)

Суміш 1,1-диметилетил-(транс)-3-гідрокси-4-[[[(фенілметил)аміно]метил]-1-піперидинкарбоксилату [проміжна сполуки (1-d) в Міжнародній публікації WO-99/02156] (0,426моль), бензальдегіду (0,5моль) та палладій-на-карбоні (10%, 5г) у розчині тіофену (5мл) та метанолі (1000мл) перемішують при температурі 70-80°C протягом ночі. Розчинник випарюють. Залишок обробляють DCM (150мл) та 5% водяним розчином NaOH (150мл). Суміш розділяють на шари. Водний шар екстрагують DCM. Об'єднані органічні шари сушать, фільтрують та випарюють розчинник. Залишок очищують за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$, 90/10). Чисті фракції збирають та випарюють розчинник. Залишок кристалізують із DIPE із краплею ACN. Речовину, що випала в осад, відфільтровують та сушать, та одержують на виході 2,35г 1,1-диметилетил-(транс)-4-[[бис(фенілметил)аміно]метил]-3-гідрокси-1-піперидинкарбоксилату (проміжна сполуки 70), температура плавлення 133°C).



сполуки (71)

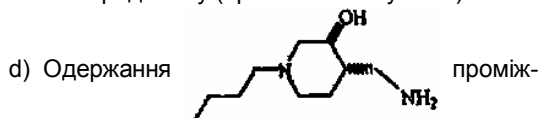
Суміш проміжної сполуки (70) (0,284моль) в 2-пропанолі (1000мл) та розчину 6N HCl в 2-пропанолі (250мл) перемішують та кип'яють зі зворотним холодильником протягом 15 хвилин та потім охолоджують. Розчинник випарюють. Додають 5% водяний розчин NaOH (750мл). Суміш двічі екстрагують DCM. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують та випарюють розчинник, та на виході одержують 88,95г (транс)-4-[[бис(фенілметил)аміно]метил]-3-піперидинолу (проміжна сполука 71).



ної сполуки (72)

Суміш проміжної сполуки (71) (0,083моль) та бутілальдегіду (7г) у метанолі (300мл) гідрують з палладієм-на-карбоні (10%, 2г), як каталізатором, у присутності розчину тіофену (3мл). Після погли-

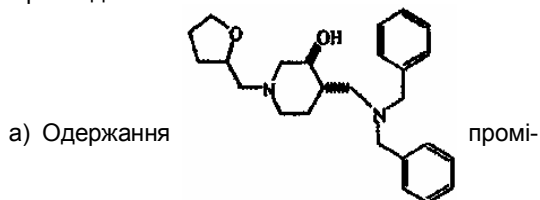
нання водню (1 еквівалент) каталізатор відфільтровують на целіті та фільтрат упарюють. Залишок розчиняють в 2N соляній кислоті (500мл). Суміш промивають толуолом та потім розділяють на шари. Водний шар підлужують 50% водяним розчином NaOH та потім три рази екстрагують толуолом. Об'єднані органічні шари сушать, фільтрують та випарюють розчинник, та одержують на виході 29г (транс)-4-[[біс(фенилметил)аміно]метил]-1-бутил-3-піперидинолу (проміжна сполука 72).



ної сполуки (73)

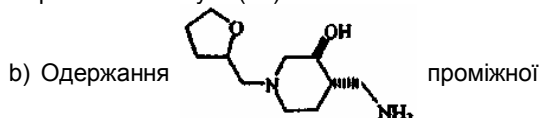
Суміш проміжної сполуки (72) (0,079моль) та метанолу (250мл) гідрують з палладієм-на-карбоні (10%, 2г), як каталізатором. Після поглинання водню (2 еквіваленти) каталізатор відфільтровують на ціліте, фільтрат упарюють, та одержують на виході 13,8г (транс)-4-(амінометил)-1-бутил-3-піперидинолу (проміжна сполука 73).

Приклад A.29



жної сполуки (74)

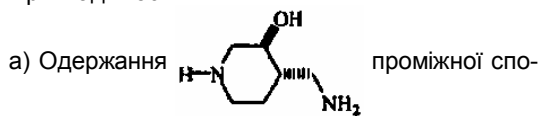
Проміжну сполуку (71) (0,0387моль) розчиняють в 2-метилпропанолі (200мл). Додають тетрагідрофурфурілметансульфонат (0,0 моль) та Na_2CO_3 (0,0774моль) Реакційну суміш перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 24 годин та потім охолоджують. Речовину, що випала в осад, відфільтровують. Розчинник випарюють. Залишок очищують за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, 97/3). Потрібні фракції збирають та випарюють розчинник, та одержують на виході 11,1г проміжної сполуки (74).



сполуки (75)

Проміжну сполуку (74) (0,0279моль) гідрують у метанолі (150мл) з палладієм-на-карбоні (10%, 2г), як каталізатором. Після поглинання водню (2 еквіваленти) каталізатор відфільтровують на декаліті, випарюють розчинник, та одержують на виході 5,74г проміжної сполуки (75).

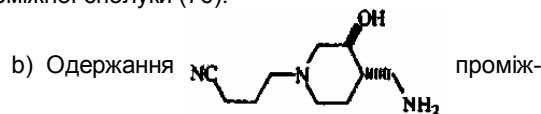
Приклад A.30



луки (76)

1,1-диметилетил-(транс)-4-(амінометил)-3-гідрокси-1-піперидинкарбоксилат [отриманий в Міжнародній публікації WO-00/37461 як проміжну сполуку (1-i)] (0,06моль), 2-пропанол, насичений HCl (60мл) та 2-пропанол (400мл) перемішують та

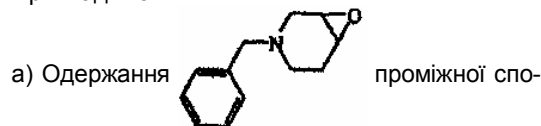
кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин та потім охолоджують. Випарюють розчинник та проводять спільне випарювання з толуолом. Залишок сушать, та одержують на виході 12г проміжної сполуки (76).



ної сполуки (77)

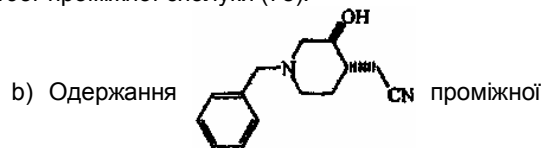
Суміш 4-бромбутаннітрилу (0,06моль), проміжної сполуки (76) (0,06моль) та Na_2CO_3 (0,24моль) в ACN (600мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 20 годин та потім охолоджують, та фільтрують. Розчинник випарюють. Залишок очищують за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$, 85/15). Потрібні фракції збирають, випарюють розчинник, та одержують на виході 4,5г проміжної сполуки (77).

Приклад A.31



луки (78)

Суміш трифтороцтової кислоти (1,15моль) та води (2000мл) перемішують при кімнатній температурі. До суміші додають по краплях 1,2,3,6-тетрагідро-1-(фенилметил)піридин (1,15моль) та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Додають окремими частинами N-бромсукцинімід (1,4моль) та суміш гріють при температурі 30-35°C протягом 1 години. Реакційну суміш перемішують протягом 30 хвилин. Знову додають окремими частинами N-бромсукцинімід (0,085моль) та суміш нагрівають до температури 35°C. Реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі, потім декантують та додають по краплях 20% розчин NaOH (2000мл). Суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Продукт реакції екстрагують DCM (3x). Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують та концентрують, та одержують на виході 193г проміжної сполуки (78).

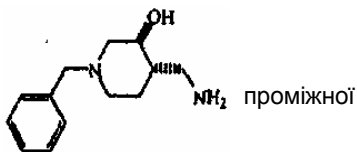


сполуки (79)

Суміш гібриду літію (0,66моль) та THF (600мл, р.а.) піддають реакції при кімнатній температурі в атмосфері азоту, потім додають по краплях суміш 2-гідрокси-2-метилпропаннітрилу (0,66моль) та THF (150мл), реакційну суміш перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі, та одержують суміш (A). Суміш проміжної сполуки (78) (0,6моль) та THF (250мл) додають по краплях до суміші (A), та по завершенні додавання реакційну суміш перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4 годин та потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Додають DCM та воду, органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують, випарюють

розчинник, та одержують на виході 128г проміжної сполуки (79).

с) Одержання

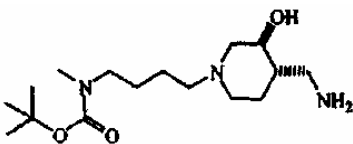


сполуки (80)

Проміжну сполуку (79) (0,6моль) гідрують при температурі 14°C в $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ (1,5л) з нікелем Ренея, як каталізатором. Після поглинання водню (2 еквіваленти) каталізатор відфільтровують та випарюють розчинник. Залишок розчиняють в ACN та обробляють етандіовою кислотою (0,6мл) перетворюють у сіль етандіової кислоти (1:1). Розчинник декантують. Залишок суспендують в 2-пропанолі. Речовину, що випала в осад, відфільтровують та розчиняють у метанолі, суміш кип'ятять та охолоджують. Речовину, що випала в осад, відфільтровують, промивають та сушать, та одержують на виході 107г проміжної сполуки (80).

Приклад А.32

Одержання

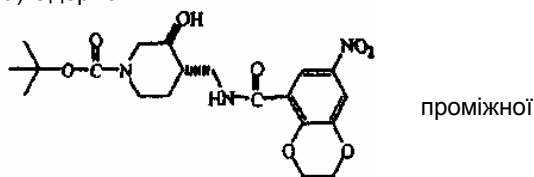


проміжної сполуки (81)

Суміш 1,1-диметилетилового ефіру метил-[4-[(метилсульфоніл)окси]бутил]карбамінової кислоти (0,02моль), проміжної сполуки (76) (0,02моль) та Na_2CO_3 (0,08моль) в ACN (100мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 48 годин, охолоджують, фільтрують та фільтрат упарюють. Залишок очищують за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$, 80/20), та одержують на виході 1,4г проміжної сполуки (81).

Приклад А.33

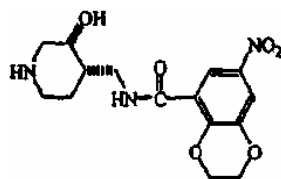
а) Одержання



сполуки (82)

Проміжну сполуку (3) (0,146моль) перемішують в DCM (400мл). Додають триетиламін (0,146моль). Реакційну суміш охолоджують до температури нижче за 10°C. При зазначеній температурі додають по краплях мурашину кислоту (0,146моль) та реакційну суміш перемішують при зазначеній температурі протягом 1 години (=суміш А). Проміжне сполуки (56) (0,146моль) перемішують в DCM (400мл) при кімнатній температурі протягом 1 години та потім додають до суміші (А). Реакційну суміш перемішують протягом 90 хвилин при кімнатній температурі. Додають воду. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують, випарюють розчинник та одержують на виході 81г проміжної сполуки (82).

б) Одержання

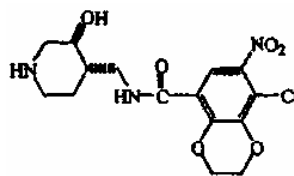


промі-

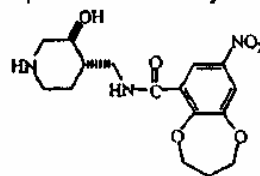
жної сполуки (83)

Проміжну сполуку (82) (0,15моль), 6N розчин $\text{HCl}/2$ -пропанол (120мл) та 2-пропанол (1200мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш залишають проохолоджуватися до кімнатної температури на ніч. Отриману речовину, що випала в осад, відфільтровують та сушать, та одержують на виході 54,5г проміжної сполуки (83) (температура плавлення 150°C).

Подібним чином одержують проміжні сполуки (84) та (85).



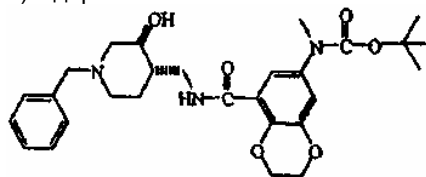
Проміжна сполука 84



Проміжна сполука 85

Приклад А.34

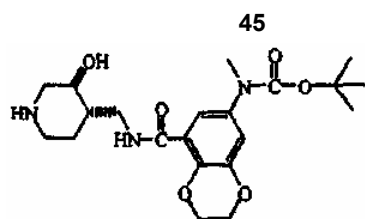
а) Одержання



проміжної сполуки (86)

Суміш проміжної сполуки (7) (0,08моль), DCM (400мл) та триетиламіну (0,1моль) перемішують при температурі 5°C. Додають по краплях мурашину кислоту (0,08моль). Суміш перемішують протягом 30 хвилин при температурі 5°C. При температурі 5°C додають проміжну сполуку (80) (0,08моль) та триетиламін (0,25моль) в DCM (400мл). Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури та промивають водою. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують, випарюють розчинник, проводять спільне випарювання з толуолом, та одержують на виході 41г проміжної сполуки (86).

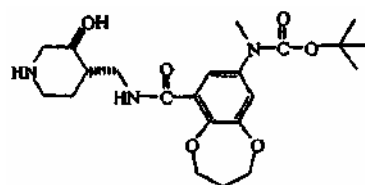
б) Одержання



проміжної сполуки (87)

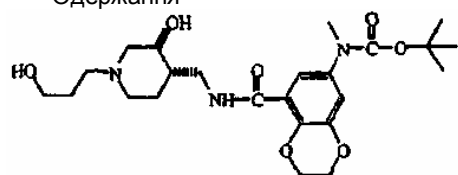
Проміжну сполуку (86) (0,08моль) гідрують у метанолі (250мл) з палладієм-на-карбоні (10%, 2г), як каталізатором. Після поглинання водню (1 еквівалент) каталізатор відфільтровують, випарюють розчинник та одержують на виході 34г проміжної сполуки (87).

Подібним чином одержують проміжну сполуку (88).



Проміжна сполука (88)

Приклад А.35
Одержання

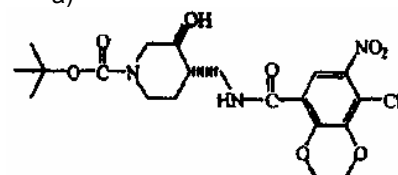


сполуки (89)

Проміжну сполуку (7) (0,013моль) перемішують із DCM (100мл) Додають триетиламін (0,015моль) та суміш перемішують при температурі 5°C. При температурі 5°C додають по краплях мурашину кислоту (0,013моль), та потім реакційну суміш перемішують при температурі 5°C протягом 30 хвилин. При температурі 5°C додають триетиламін (0,03моль) та проміжну сполуку (67) (0,013моль) в DCM (100мл). Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури та потім промивають водою. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують, випарюють розчинник, та одержують на виході 5,3г проміжної сполуки (89).

Приклад А.36

а)



сполуки (90)

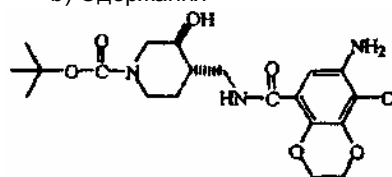
Проміжне сполуки (9) (0,06моль) додають до DCM (250мл). Додають триетиламін (8,4мл), та суміш охолоджують до температури -5°C. Протягом 5 хвилин додають по краплях мурашину кислоту (0,06моль). Реакційну суміш перемішують протягом 40 хвилин при температурі в інтервалі

88607

46

від -5°C до -10°. Відразу додають проміжну сполуку (56) (0,06моль) в DCM (50мл) та триетиламін (8,4мл). Крижану ванну забирають та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додають DCM (200мл). Суміш промивають у послідовності вода/NaOH (5% водний розчин)/вода/холодна HCl (5% соляна кислота)/вода. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують та випарюють розчинник. Залишок перетирають із сумішшю DIPE/ACN. Речовину, що випала в осад, відфільтровують та сушать, та одержують на виході 23,2г проміжної сполуки (90).

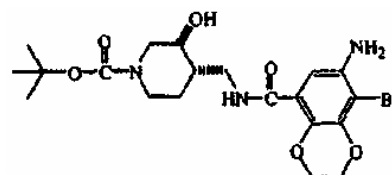
б) Одержання



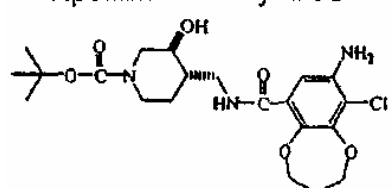
проміжної сполуки (91)

Проміжну сполуку (90) (0,0478моль) гідрують у метанолі (250мл) при температурі 50°C із платиною-на-карбоні (5%, 3г), як каталізатором, у присутності розчину тіофену (3мл). Після поглинання водню (3 еквіваленти) каталізатор відфільтровують на декаліті та випарюють розчинник. Залишок перетирають із DIPE. Речовину, що випала в осад, відфільтровують та сушать, та одержують на виході 19,7г проміжної сполуки (91) (температура плавлення 161°C).

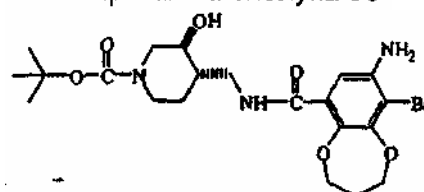
Подібним чином одержують проміжні сполуки (92), (93) та 94.



Проміжна сполука 92

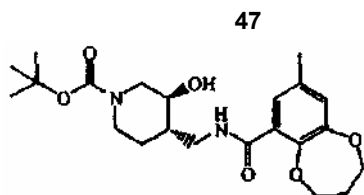


Проміжна сполука 93



Проміжна сполука 94

Приклад А.37
Одержання



проміжної сполуки (95)

Суміш проміжної сполуки (17) (0,336моль) та триетиламіна (0,4моль) в DCM (1000мл) перемішують при температурі 5°C, потім додають по кра-

88607

48

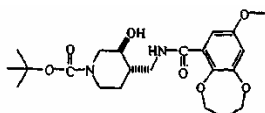
плях етилхлорформиат (0,35моль), та реакційну суміш перемішують протягом 30 хвилин. До отриманої суміші при температурі 5°C додають розчин проміжної сполуки (59) (83г) в DCM (1000мл), потім реакційну суміш залишають до досягнення кімнатної температури та промивають водою. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують, випарюють розчинник, та одержують на виході 150г проміжної сполуки (95).

Таблиця I-1

Проміжні сполуки (96)-(114) одержують відповідно до тієї ж процедури, що в прикладі А.38

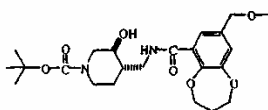
Проміжна сполука	Структура	Фізичні властивості
97		транс;
98		3S – транс;
99		3S – транс;
100		транс;
101		транс;
102		транс;
103		транс; температура плавлення 175 °C
104		транс;
105		транс;
106		транс;

107



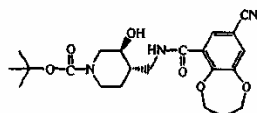
транс;

108



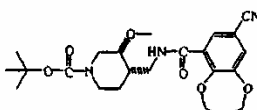
транс;

109



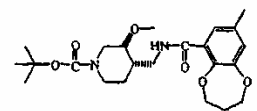
3S – транс;

110



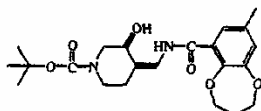
транс;

111



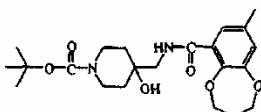
транс;

112

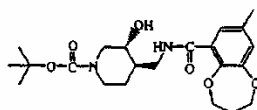


цис;

113



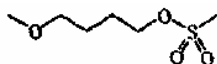
114



3S – транс;

Приклад А.38

Одержання



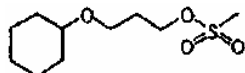
проміжної

сполуки (115)

4-Метокси-1-бутанол (0,9моль) перемішують в DCM (1500мл) та додають триетиламін (1,35моль), потім додають по краплях метилсульфонілхлорид (1,1моль) (температура піднімається до 40°C), та реакційну суміш перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі. Суміш промивають водою. Органічний шар відокремлюють, сушать, випарюють розчинник, потім проводять спільне випарювання з толуолом, та одержують на виході 167г проміжної сполуки (115).

Приклад А.39

Одержання



проміжної

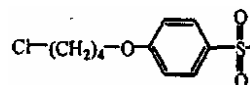
сполуки (116)

До суміші 3-циклогексилоксіпропан-1-олу (0,063моль) та DCM (120мл) додають триетиламін (0,11моль), потім додають по краплях метилсульфонілхлорид (0,07моль), та реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш промивають водяним розчином Na_2CO_3 та водою. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують та випарюють розчинник. За-

лишок очищують за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, 99/1). Фракції, що містять продукт реакції, збирають, випарюють розчинник, потім проводять спільне випарювання з толуолом, та одержують на виході 8,6г проміжної сполуки (116).

Приклад А.40

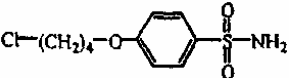
а) Одержання



промі-

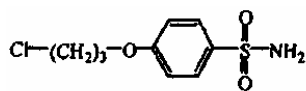
жної сполуки (117)

Суміш 4-феноксibuтилхлориду (0,135моль) та DCM (50мл) перемішують та охолоджують до температури 0°C. Додають по краплях протягом 45 хвилин хлорсульфоновою кислоту (0,149моль). Крижану ванну забирають та реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Потім додають по краплях етандіолдихлорид (0,176моль), а потім DMF (2мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20 годин. Потім суміш виливають на лід, екстрагують DCM, екстракт сушать, випарюють розчинник, та одержують на виході проміжну сполуку (117).

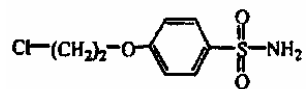
б) Одержання  проміжної сполуки (118)

Розчин проміжної сполуки (117) (0,135моль) у THF (500мл) перемішують та охолоджують до температури 0°C та потім через розчин барботують аміак (газ). Реакційну суміш фільтрують та випарюють розчинник. До залишку додають DCM (600мл) та суміш промивають HCl (600мл, 1N). Водний шар відокремлюють та екстрагують DCM (2 рази по 300мл). Об'єднані органічні шари промивають розсолон, сушать та випарюють розчинник. Залишок кристалізують із CH₃OH/DIPE, відфільтровують та сушать, та одержують на виході 18,5г проміжної сполуки (118).

Подібним чином, але використовуючи 4-феноксипропілхлорид або 4-феноксietилхлорид, одержують на виході проміжні сполуки (119) та (120).

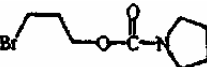


Проміжна сполука (119)



Проміжна сполука (120)

Приклад A.41

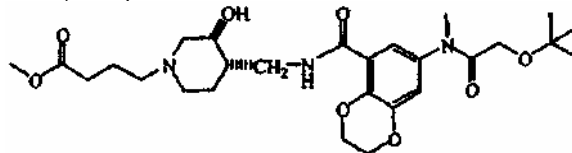
Одержання  проміжної сполуки (121)

1-Піролидинкарбонілхлорид (0,037моль) розчиняють у тетрахлорметані (12мл). Додають по краплях 3-бром-1-пропанол (0,036моль) та реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 7 діб. Суміш охолоджують на льоді, та додають CH₃OH/(NH₃) (2мл). Потім додають DCM (100мл), суміш промивають водою, сушать та випарюють розчинник. Залишок очищують на сілі-

кагелі на скляному фільтрі (елюент DCM). Фракції, що містять продукт реакції, збирають, випарюють розчинник, та одержують на виході 4г проміжної сполуки (121)

Приклад A.42

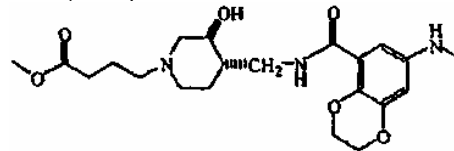
а) Одержання



проміжної сполуки (122)

Суміш проміжної сполуки (87) (0,0154моль), метилового ефіру 4-бромбутанової кислоти (0,02моль) та триетиламіну (0,02моль) у DMF (150мл) перемішують протягом ночі при температурі 70°C. Реакційну суміш охолоджують та випарюють розчинник. Залишок розчиняють в DCM та промивають водою. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують та випарюють розчинник, та одержують на виході 8г проміжної сполуки (122).

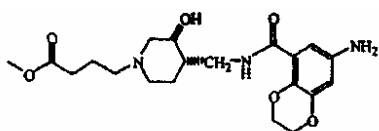
б) Одержання



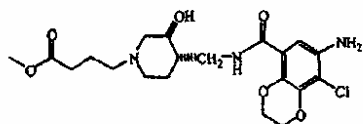
проміжної сполуки (123)

Проміжну сполуку (122) (0,0154моль), 6N розчин HCl/2-пропанол (0,09моль) та метанол (100мл) перемішують та кип'ять зворотним холодильником протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджують. Розчинник випарюють. Залишок розчиняють в DCM та промивають H₂O/NH₃. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують, та випарюють розчинник. Залишок очищують за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃), 97/3). Потрібні фракції збирають, випарюють розчинник, та одержують на виході 1,75г проміжної сполуки (123).

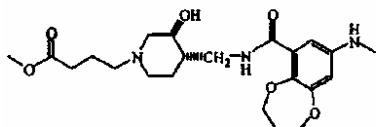
Подібним чином одержують проміжні сполуки (124)-(129).



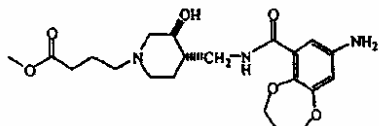
Проміжна сполука (124)



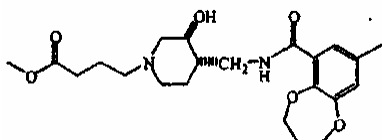
Проміжна сполука (125)



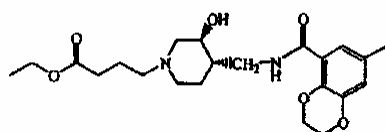
Проміжна сполука (126)



Проміжна сполука (127)



Проміжна сполука (128)



Проміжна сполука (129)

Для одержання кінцевих сполук також використовують проміжні сполуки, відомі з рівня техніки, такі як, наприклад, 3-ціанопропілбромід, тетрагідрофураніл-метансульфонат, 3-гідроксипропілбромід, 2-метоксиетилбромід, 3-метоксипропіл-хлорид, (транс)-4-(амінометил)-1-[2-(1,3-діоксолан-2-іл)етил]-3-піперидин [описаний в Міжнародній публікації WO-00/37461 як проміжна сполука 8], 1-хлор-3-(1-метилетокси)пропан, 2-(3-хлорпропіл)-2-метил-1,3-діоксолан, 2-(2-брометил)-1,3-діоксолан, метил-4-бромбутаноат, 2-хлорацетонітрил, 2-(2-хлоретокси)етанол, N-(2-хлоретил)метансульфонамід та N-[3-[(метилсульфоніл)окси]пропіл]метансульфонамід.

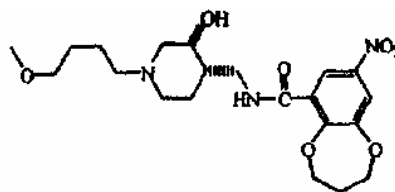
В. Одержання кінцевих сполук

Приклад В.1

Суміш проміжної сполуки (95) (0,336моль) в HCl/2-пропанолі (160мл) та 2-пропанолу (1400мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 години. Розчинник випарюють, та залишок розчиняють у суміші DCM та невеликої кількості метанолу. Суміш промивають водяним розчином аміаку, органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують та упарюють, та одержують на виході 71г сполуки (255).

Приклад В.2

а) Одержання



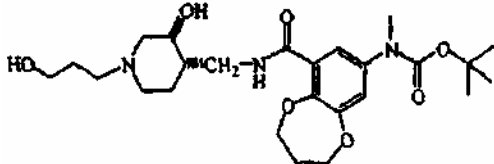
проміжної сполуки (20)

Суміш проміжної сполуки (85) (0,01моль), проміжної сполуки (115) (0,014моль) та карбонату натрію (0,02моль) в ізобутанолі (100мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 40 годин, потім охолоджують та фільтрують. З фільтрату випарюють розчинник. Залишок очищують за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃), 97/3). Потрібні фракції збирають, випарюють розчинник, та одержують на виході 2,6г проміжної сполуки (20).

б) Проміжну сполуки (20) (0,006моль) підрують у метанолі з палладієм-на-карбоні (10%, 1г), як каталізатором, у присутності розчину тіофену (0,5мл). Після поглинання водню (3 еквіваленти) каталізатор відфільтровують, та випарюють розчинник. Залишок очищують на силікагелі на скляному фільтрі (елюент CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃), 96/4). Потрібні фракції збирають, фільтрують, та випарюють розчинник. Залишок розчиняють в 2-пропанолі та за допомогою обробки (Е)-2-

бутандиовою кислотою перетворюють у сіль (Е)-2-бутандиовою кислоти (1:1). Речовину, що випала в осад, відфільтровують, промивають та сушать, та одержують на виході 1,8г сполуки (1) (температура плавлення 174°C).

Приклад В.3
а) Одержання

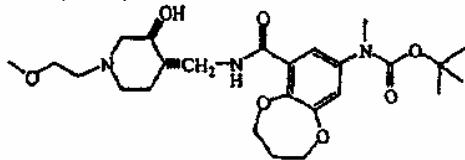


проміжної сполуки (43)

Проміжну сполуки (26) (0,012моль) розчиняють в DCM (60мл). Додають триетиламін (0,012моль) та реакційну суміш охолоджують до температури нижче 10°C. Обережно додають мурашину кислоту (0,012моль), реакційну суміш перемішують протягом 45 хвилин при температурі нижче за 10°C, та одержують суміш (А). Проміжну сполуки (67) (0,011моль) перемішують в DCM (60мл). Додають триетиламін (0,029моль), реакційну суміш перемішують протягом 45 хвилин при кімнатній температурі, та одержують суміш (В). Суміш (А) додають до суміші (В), та отриману реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш промивають 5% розчином NaOH та потім водою. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують, та випарюють розчинник. Залишок очищують за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, 95/5). Фракції, що містять продукт реакції, збирають, випарюють розчинник, та одержують на виході 3,5г проміжної сполуки (43).

б) Суміш проміжної сполуки (43) (0,007моль), 6N HCl/2-пропанолу (7мл) та 2-пропанолу (70мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом однієї години. Розчинник випарюють. Залишок обробляють водою та DCM. Додають карбонат натрію. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують, та випарюють розчинник. Залишок суспендують в DIPE, відфільтровують та сушать (вакуум, 40°C). Залишок розчиняють у воді та 50% розчині NaOH. Отриману суміш екстрагують DCM. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують, та випарюють розчинник. Залишок сушать (вакуум, 40°C), потім кристалізують із DIPE/ACN, відфільтровують та сушать, та одержують на виході 1,3г сполуки (2) (температура плавлення 150°C).

Приклад В.4
а) Одержання



проміжної сполуки (44)

Суміш проміжної сполуки (88) (0,0106моль), 1-бром-2-метоксиетану (0,015моль) та карбонату натрію (0,02моль) в ізобутанолі (100мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 20 годин, потім реакційну суміш охолоджують, солі відфільтровують, та фільтрат упа-

рюють. Залишок очищують за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$, 97/3). Фракції, що містять продукт реакції, збирають, випарюють розчинник, та одержують на виході 3,3г проміжної сполуки (20).

б) Суміш проміжної сполуки (44) (0,0067моль), 6N HCl/2-пропанолу (0,03моль) та 2-пропанолу (80мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 години, потім реакційну суміш охолоджують, та випарюють розчинник. Залишок розчиняють в DCM, та розчин промивають 2% водним розчином NaOH. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують, та випарюють розчинник. Залишок суспендують в DIPE, суміш кип'ятять та охолоджують. Отриману речовину, що випала в осад, відфільтровують, промивають та сушать, та на виході одержують 1,78г сполуки (33) (температура плавлення 135°C).

Приклад В.5

Суміш сполуки (255) (0,0125моль), 3-метоксипропілхлориду (0,025моль) та карбонату калію (0,0375моль) в ACN (50мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 20 годин. Реакційну суміш охолоджують та виливають у воду та екстрагують DCM. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують, та випарюють розчинник. Залишок очищують за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$, 93/7/0,5). Чисті фракції збирають, та випарюють розчинник. Речовину, що випала в осад, відфільтровують, перекристалізують із суміші 1-пропанолу та DIPE, та одержують на виході 3г сполуки (200). (температура плавлення 108°C; $[\alpha]^{20,D} = -10,70^\circ$ ($c = 10,28\text{мг}/2\text{мл}$ у метанолі)).

Приклад В.6

Суміш сполуки (8) (0,0094моль), бутанолу (0,0094моль) та ацетату калію (0,015моль) підрують у метанолі (100мл) із платиною-на-карбоні (5%, 1г), як каталізатором, у присутності розчину тіофену (2мл). Після поглинання водню (1 еквівалент) каталізатор відфільтровують на целіті, та фільтрат упарюють. Залишок обробляють 2% водним розчином NaOH (100мл) та DCM (150мл). Шари розділяють. Водну фазу знову екстрагують DCM (100мл). Об'єднані органічні шари сушать, фільтрують, та випарюють розчинник. Залишок очищують за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$, 97/3). Фракції, що містять продукт реакції, збирають, та випарюють розчинник. Залишок розчиняють в ACN та перетворюють у сіль етандіової кислоти (1:2), потім відфільтровують та сушать, та одержують на виході 1,62г сполуки (11) (температура плавлення >110°C).

Подібну процедуру можна використати для одержання сполук, таких як, наприклад, сполуки (64), замінюючи бутиральдегід на 4-фторбензальдегід.

Приклад В.7

Проміжну сполуки (123) (0,004моль) у воді (100мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 6 годин. Реакційну суміш охолоджують та промивають DCM. Розчинник випарюють. Залишок суспендують в ACN. Речовину, що випала в осад, відфільтровують, промивають

дують в DIPE/ACN (0°C) Речовину, що випала в осад, відфільтровують та сушать, та одержують на виході 1,1г сполуки (63) (температура плавлення 180°C).

Приклад В.8

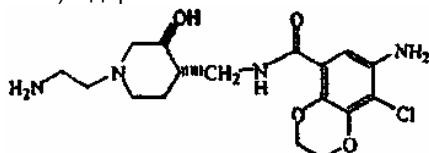
До суспензії проміжної сполуки (12) (0,01моль) в DCM (75мл) додають триетиламін (1,4мл), та реакційну суміш охолоджують до температури нижче за 0°C. При температурі нижче за 0°C додають по краплях мурашину кислоту (0,96мл), та реакційну суміш перемішують протягом 30 хвилин при температурі нижче за 0°C. Додають суспензію проміжної сполуки (69) (0,01моль) в DCM (25мл) та триетиламін (2,4мл), та потім суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Додають DCM (100мл) та воду (150мл), суміш перемішують, та шари розділяють. Органічний шар промивають 5% водяним розчином NaOH та водою, потім сушать, фільтрують, та випарюють розчинник. Залишок очищують за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$, 96/4). Фракції, що містять продукт реакції, збирають, та випарюють розчинник. Залишок кристалізують із DIPE з невеликою кількістю ACN, отримане Речовину, що випала в осад, відфільтровують та сушать, та одержують на виході 2,2г сполуки (26) (температура плавлення 106-108°C).

Приклад В.9

Суміш сполуки (43) (0,0051 моль) в 5% соляній кислоті (50 мл) та THF (50 мл) перемішують протягом ночі при кімнатній температурі та потім концентрують у вакуумі. Концентрат подлужують водяним розчином аміаку та екстрагують DCM (3х). Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують, та випарюють розчинник. Залишок кристалізують із DIPE/ACN. Речовину, що випала в осад, відфільтровують та сушать, та одержують на виході 1,9 г сполуки (44) (температура плавлення 130°C).

Приклад В.10

а) Одержання



проміжної сполуки (130)

Сполуки (24) (0,026моль) гідрують в $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ (250мл) з нікелем Ренея, як каталізатором, у присутності розчину тіофену (1мл). Після поглинання водню (2 еквіваленти) каталізатор відфільтровують, та випарюють розчинник. Залишок кристалізують із ACN (0°C). Речовину, що випала в осад, відфільтровують та сушать, та одержують на виході 8г проміжної сполуки (130).

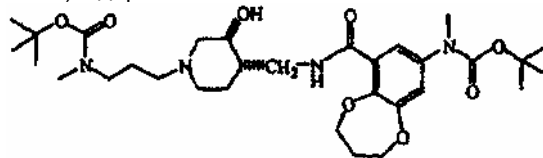
б) Проміжну сполуку (130) (0,008моль) розчиняють у хлороформі (100мл). Додають триетиламін (0,012моль). Додають по краплях розчин метансульфонілхлориду (0,008моль) у хлороформі (10мл) при температурі нижче за 5°C. Реакційну суміш перемішують протягом 30 хвилин, промивають водою, сушать, фільтрують, та випарюють розчинник. Залишок очищують за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$, 93/7). Потрібні фракції збирають, та випарюють розчинник. Залишок суспен-

Приклад В.11

Суміш проміжної сполуки (130) (0,016моль), 2-хлор-3-метилпіразину (0,016моль) та оксиду кальцію (0,02моль) в DMA (5мл) перемішують при температурі 120°C протягом 48 годин та потім охолоджують. Додають воду, та суміш екстрагують сумішшю $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують, та випарюють розчинник. Залишок очищують за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$, 93/7). Потрібні фракції збирають, та випарюють розчинник. Залишок суспендують в DIPE (0°C). Речовину, що випала в осад, відфільтровують та сушать, та одержують на виході 1, 45г сполуки (68) (температура плавлення 100°C).

Приклад В.12

а) Одержання



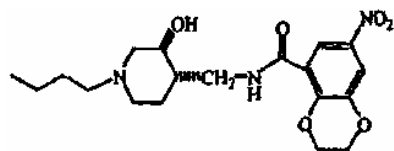
проміжної сполуки (131)

Суміш проміжної сполуки (88) (0,01моль) та 1,1-диметилового ефіру метил-(3-оксопропіл)карбамінової кислоти ($\pm 0,015$ моль) гідрують у THF (100мл) з палладієм-на-карбоні (10%, 2г), як каталізатором, у присутності розчину тіофену (2мл). Після поглинання водню (1 еквівалент) каталізатор відфільтровують, та фільтрат упарюють. Залишок очищують хроматографією на коротких колонках на силікагелі. Фракції, що містять продукт реакції, збирають, випарюють розчинник, та одержують на виході 2,9г проміжної сполуки (131).

б) Суміш проміжної сполуки (131) (0,0048 моль), HCl/2-пропанолу (6N, 5 мл) та 2-пропанолу (100 мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 години, потім реакційну суміш охолоджують, та випарюють розчинник. Залишок розчиняють в DCM та промивають 2% водяним розчином NaOH. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують, та випарюють розчинник. Залишок очищують за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елuent $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$, 90/10). Фракції, що містять продукт реакції, збирають, та випарюють розчинник. Залишок розчиняють в 2-пропанолі та за допомогою обробки фумаровою кислотою (2 еквіваленти) перетворюють у сіль (Е)-2-бутандіової кислоти (2:3). Речовину, що випала в осад, відфільтровують та сушать, та одержують на виході 1,13 г сполуки (81) (температура плавлення $>130^\circ\text{C}$).

Приклад В.13

а) Одержання



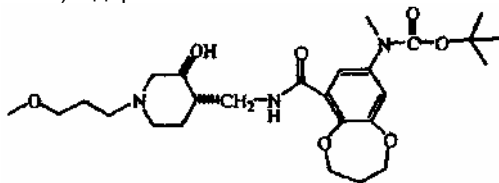
проміжної сполуки (132)

Суміш проміжної сполуки (3) (0,013моль) та DCM (60мл) перемішують та охолоджують на крижаній лазні. Обережно додають триетиламін (0,013моль), суміш перемішують при температурі 10°C, потім додають по краплях мурашину кислоту (0,013моль), та суміш перемішують протягом 45 хвилин. Додають розчин проміжної сполуки (73) (0,012моль) в DCM (30мл), та реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш промивають 5% водяним розчином NaOH та водою. Водний шар відокремлюють та екстрагують DCM. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують та концентрують. Залишок очищують за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, 90/10). Чисті фракції збирають, та випарюють розчинник. Залишок концентрують із толуолом, випарюють розчинник, та одержують на виході 2,75г проміжної сполуки (132).

б) Суміш проміжної сполуки (132) (0,0069моль) та метанолу (150мл) гідрують з палладієм-накарбоні (10%, 1г), як каталізатором, у присутності розчину тіофену (1мл). Після поглинання водню (3 еквіваленти) каталізатор відфільтровують на декаліті та фільтрат концентрують. Залишок кристалізують із 2-пропанолу та DIPE та перетворюють у сіль етандіової кислоти (2:3). Залишок відфільтровують та сушать, та одержують на виході 2,25г сполуки (107) (температура плавлення >160°C).

Приклад В.14

а) Одержання



проміжної сполуки (133)

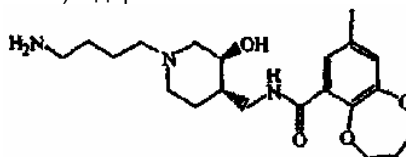
Суміш проміжної сполуки (26) (0,016моль) та DCM (60мл) перемішують, додають триетиламін (0,016моль), та реакційну суміш охолоджують на крижаній лазні (температура нижче за 10°C). Потім додають по краплях мурашину кислоту (0,016моль), та реакційну суміш перемішують при температурі нижче за 10°C протягом 45 хвилин (розчин А). Розчин проміжної сполуки (69) (0,013моль) в DCM (60мл) перемішують при кімнатній температурі, додають триетиламін (0,03моль), та реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 45 хвилин. Додають перший розчин (А), та реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш промивають водою. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують та концентрують. Залишок очищують за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$, 7N, 95/5). Фракції, що містять продукт реакції, збирають, випарюють розчинник,

та одержують на виході 3,1 г проміжної сполуки (133).

б) Суміш проміжної сполуки (133) (0,006моль), $\text{HCl}/2$ -пропанолу (6N, 6мл) та 2-пропанолу (60мл) перемішують та кип'яять зі зворотним холодильником протягом 1 години. Реакційну суміш залишають на ніч при кімнатній температурі та потім концентрують. Залишок обробляють водяним розчином аміаку та DCM. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують та концентрують. Продукт реакції кристалізують із ACN та DIPE, відфільтровують та сушать, та одержують на виході 1,55г сполуки (113) (температура плавлення 126°C).

Приклад В.15

а) Одержання



проміжної сполуки (134)

Сполуку (226) (0,013моль) гідрують в $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ (300мл) з нікелем Ренея (1г), як каталізатором. Після поглинання водню (2 еквіваленти) каталізатор відфільтровують, фільтрат упарюють, та одержують на виході 5,1г проміжної сполуки (134).

б) До суміші проміжної сполуки (134) (0,0064моль) та триетиламіну (0,013моль) в DCM (60мл) при кімнатній температурі додають по краплях метансульфонілхлорид (0,54мл). Через 3 години додають метансульфонілхлорид (0,2мл), та суміш перемішують протягом 24 годин. Суміш промивають водою, органічний шар сушать, фільтрують, та випарюють розчинник. Залишок очищують колоночної флеш-хроматографією на силікагелі (елюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$, 99/1, 98/2, 97/3). Фракції, що містять продукт реакції, збирають, та випарюють розчинник. Залишок кристалізують із DIPE з невеликою кількістю ACN, відфільтровують, промивають та сушать, та одержують на виході 0,7г сполуки (193) (температура плавлення 134°C; $[\alpha]^{20,D} = -9,83^\circ$ ($c = 23,40\text{мг}/5\text{мл}$ у CH_3CH_3)).

Приклад В.16

Суміш сполуки (192) (0,006моль), піридину (0,012моль), DCM (50мл) та THF (50мл) перемішують (5°C) в атмосфері аргону. Додають по краплях (5°C) тіонілхлорид (0,006моль). Реакційну суміш перемішують при температурі 5°C протягом 1 години, та барботують через неї аміак (газ) при температурі 5°C протягом 10 хвилин. Після досягнення кімнатної температури суміш перемішують протягом 2 годин, розчиняють в DCM та промивають водою. Органічний шар сушать, фільтрують, та випарюють розчинник. Залишок очищують на скляному фільтрі на силікагелі (елюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$, 93/7). Фракції, що містять продукт реакції, збирають, та випарюють розчинник. Залишок кристалізують із DIPE, відфільтровують, промивають та сушать, та одержують на виході 0,4г сполуки (197) (температура плавлення 136°C; $[\alpha]^{20,D} = -11,52^\circ$ ($c = 10,42\text{мг}/5\text{мл}$ у CH_3OH)).

Приклад В.17

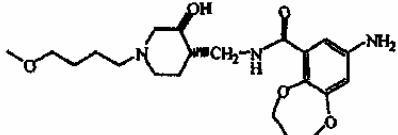
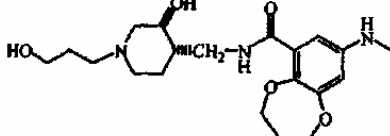
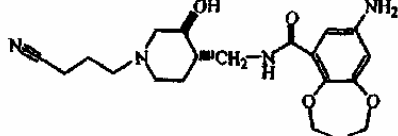
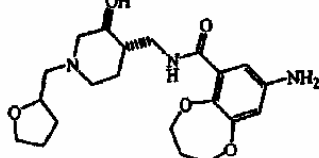
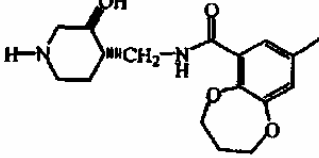
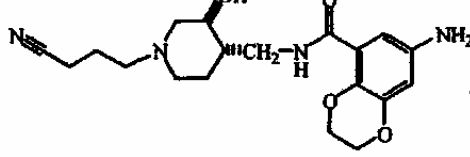
Суміш сполуки (192) (0,005моль), триетиламіну (0,01моль) та DCM (30мл) перемішують при температурі 5°C. При температурі 5°C додають по краплях мурашину кислоту (0,005моль). Суміш перемішують при температурі 5°C протягом 30 хвилин. Потім при температурі 5°C додають 1-метилпіперазин (0,015моль) Реакційної суміші дозволяють досягти кімнатної температури та промивають водою Органічний шар сушать, фільтрують, та випарюють розчинник. Залишок очищують за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$, 95/5). Фракції, що містять продукт реакції, збирають, та випарюють розчинник. Залишок розчиняють в етилацетаті та перетворюють у сіль етандіової кислоти (1:1). Речовину, що випала в осад, відфільтровують та сушать, та одержують на виході 0,6г сполуки (238) (температура плавлення >112°C).

Приклад В.18

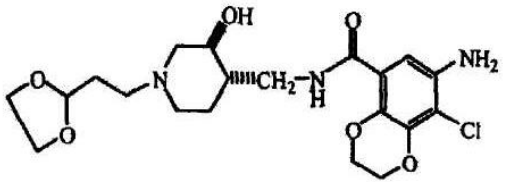
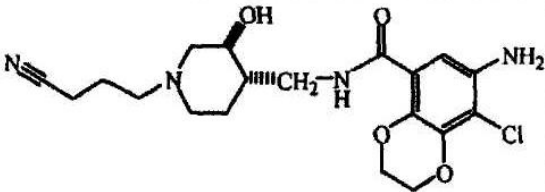
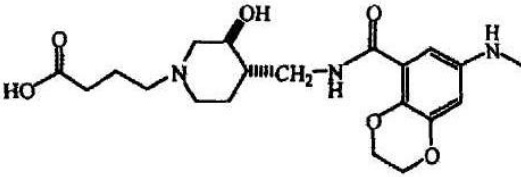
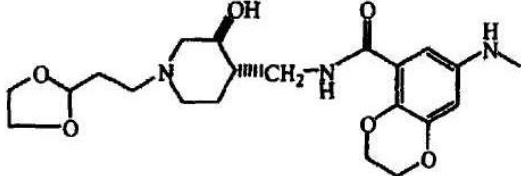
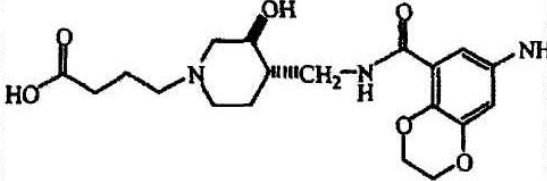
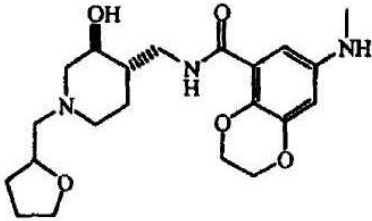
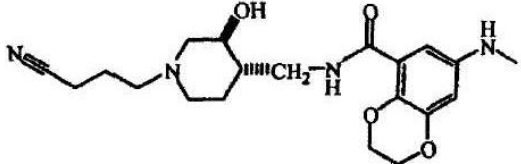
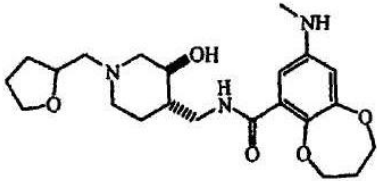
Суміш сполуки (241) (0,0033моль), гідроксиду калію (0,009моль) та етанолу (50мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 5 діб. Суміш охолоджують, та випарюють розчинник. Залишок обробляють водою та DCM та 2 рази екстрагують DCM. Органічний шар відокремлюють, сушать, фільтрують, та випарюють розчинник. Залишок очищують за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$, 95/5). Фракції, що містять продукт реакції, збирають, та випарюють розчинник. Залишок сушать, та одержують на виході 0,14г сполуки (249).

В таблиці F-1 приводиться перелік сполук, які одержують відповідно до одного з вищеописаних прикладів.

Таблиця F-1

№ спол.	№ Прикладу	Структура	Фізичні властивості
1	В.2		(транс); (Е)-2-бутендіоат (1:1); температура плавлення 174 °C
2	В.3		(транс); температура плавлення 150 °C
3	В.2		(транс); температура плавлення 127 °C
4	В.2		(транс); температура плавлення 90.2-112.3 °C
5	В.1		(транс); етандіоат (1:1), температура плавлення 213 °C
6	В.2		(транс); температура плавлення 142 °C

7	B.5		(транс); етандіоат (1:2); температура плавлення > 125 °C
8	B.1		(транс); HCl (1:2); температура плавлення > 180 °C
9	B.5		(транс); етандіоат (1:1); 2- пропанолат (1:1); температура плавлення > 92 °C
10	B.5		(транс); етандіоат (1:2); температура плавлення > 130 °C
11	B.6		(транс); етандіоат (1:2); температура плавлення > 110 °C
12	B.3		(транс); температура плавлення 146 °C
13	B.3		(транс); температура плавлення 140 °C

14	B.5		(транс); температура плавления 168-170 °C
15	B.5		(транс); етандіоат (1:2); температура плавлення > 115 °C
16	B.7		(транс); температура плавления 240 °C
17	B.3		(транс); температура плавления 128 °C
18	B.7		(транс); температура плавления 140 °C
19	B.3		(транс); HCl (1:1); температура плавления 197 °C
20	B.3		(транс); (E)-2-бутендіоат (2:1); температура плавления 184 °C
21	B.3		(транс); температура плавления 153 °C

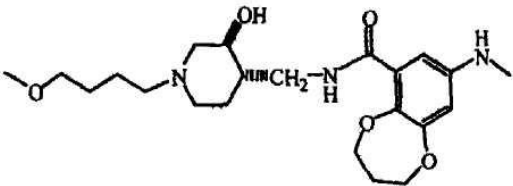
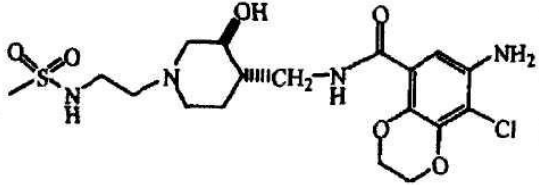
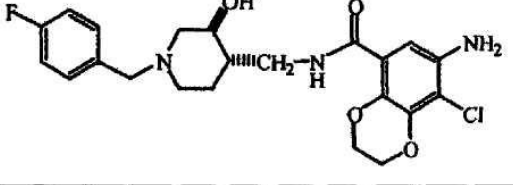
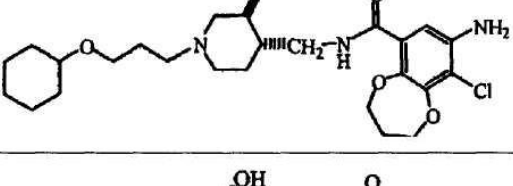
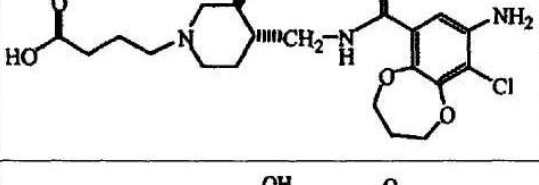
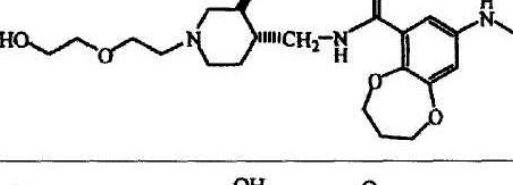
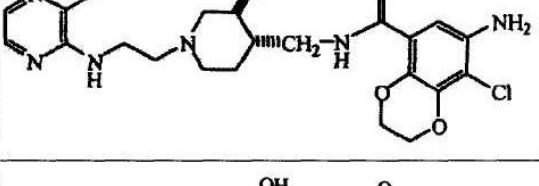
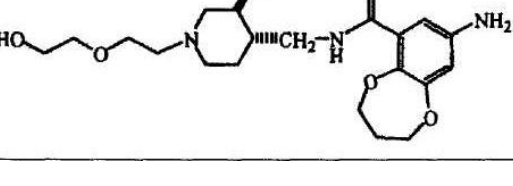
22	B.2		(транс); етандіоат (1:2); температура плавлення > 174 °C
23	B.2		(транс); етандіоат (1:2); температура плавлення > 162 °C
24	B.5		(транс);
25	B.7		(транс); H ₂ O (1:1); температура плавлення > 125 °C
26	B.8		(транс); температура плавлення 104,7– 107,6 °C
27	B.7		(транс), температура плавлення > 180 °C
28	B.8		(транс); етандіоат (1:2); температура плавлення > 125 °C
29	B.5		(транс); температура плавлення 96 °C

30	B.8	 SMILES: <chem>CN1C=CC(=O)NC2=C1OC2[C@H](CNCCC[N+]1([O-])CCOC1)[C@@H]3CCCC[C@H]3CO</chem>	(транс), температура плавления 139 °С
31	B.5	 SMILES: <chem>CN1C=CC(=O)NC2=C1OC2[C@H](CNCCCC[N+]1([O-])CCCC1)[C@@H]3CCCC[C@H]3CO</chem>	(транс), температура плавления 118 °С
32	B.2	 SMILES: <chem>CN1C=CC(=O)NC2=C1OC2[C@H](CNCCOC)[C@@H]3CCCC[C@H]3CO</chem>	(транс), етандюат (1 2), температура плавления 162 °С
33	B.4	 SMILES: <chem>CN1C=CC(=O)NC2=C1OC2[C@H](CNCCOC)[C@@H]3CCCC[C@H]3CO</chem>	(транс), температура плавления 118 °С
34	B.4	 SMILES: <chem>CN1C=CC(=O)NC2=C1OC2[C@H](CNCCCC[N+]1([O-])CCCC1)[C@@H]3CCCC[C@H]3CO</chem>	(транс), температура плавления 128 °С
35	B.4	 SMILES: <chem>CN1C=CC(=O)NC2=C1OC2[C@H](CNCCOC)[C@@H]3CCCC[C@H]3CO</chem>	(транс), температура плавления 122 °С
36	B.4	 SMILES: <chem>CN1C=CC(=O)NC2=C1OC2[C@H](CNCCCC[N+]1([O-])CCCC1)[C@@H]3CCCC[C@H]3CO</chem>	(транс), HCl (1 2) H ₂ O (1 1), температура плавления 150 °С
37	B.2	 SMILES: <chem>CN1C=CC(=O)NC2=C1OC2[C@H](CNCCOC)[C@@H]3CCCC[C@H]3CO</chem>	(транс), температура плавления 113 °С

38	B.4		(транс); HCl (1:2) температура плавлення 135 °C
39	B.7		(транс); 2-пропанолат (1:1); температура плавлення 110 °C
40	B.4		(транс); етандіоат (1:2); температура плавлення 152 °C
41	B.2		(транс); етандіоат (1:2); температура плавлення 150 °C
42	B.5		(транс); HCl (1:2) температура плавлення 180 °C
43	B.5		(транс); температура плавлення 144 °C
44	B.9		(транс); температура плавлення 130 °C
45	B.2		(транс); (Е)-2-бутендіоат (2:1); температура плавлення 232 °C

46	B.6		(транс); температура плавления 158 °С
47	B.5		(транс); температура плавления 150 °С
48	B.5		(транс); температура плавления 143 °С
49	B.2		(транс); (Е)-2-бутендіоат (2:1); температура плавления 232 °С
50	B.5		(транс); температура плавления 172 °С
51	B.5		(транс); температура плавления 118 °С
52	B.5		(транс); температура плавления 160 °С
53	B.5		(транс); температура плавления 162 °С

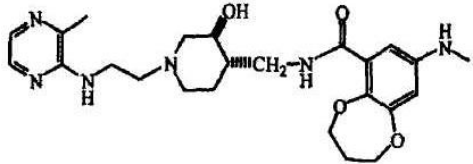
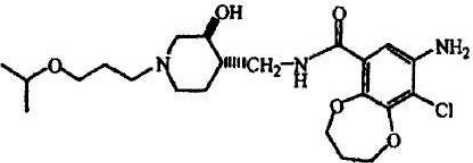
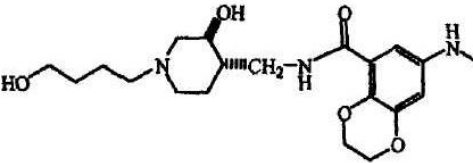
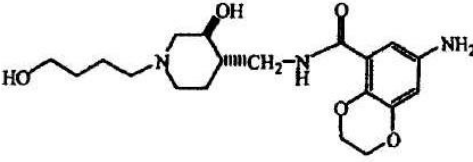
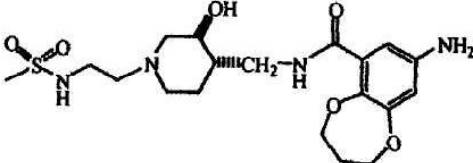
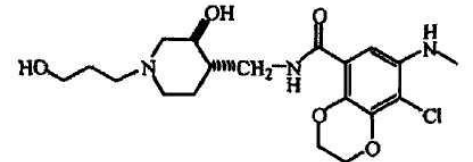
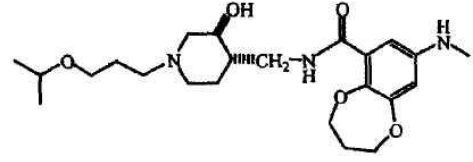
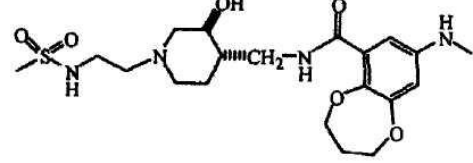
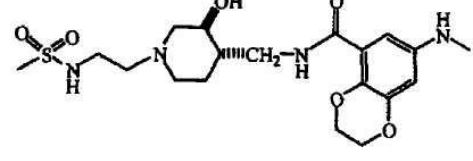
54	B.4		(транс); (Е)-2-бутендіоат (2:1); температура плавлення 200°C
55	B.6		(транс); (Е)-2-бутендіоат (1:1); температура плавлення 216 °C
56	B.4		(транс), температура плавлення 185 °C
57	B.2		(транс),
58	B.5		(транс); температура плавления 128 °C
59	B.2		(транс); (Е)-2-бутендіоат (1:1); температура плавления 197°C
60	B.9		(транс), (Е)-2-бутендіоат (1 1); температура плавления 160°C
61	B.9		(транс); температура плавления 138 °C

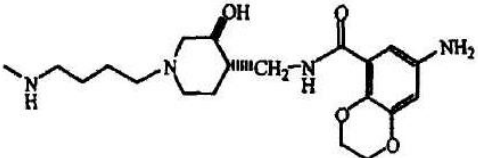
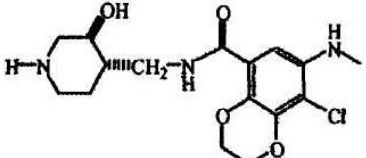
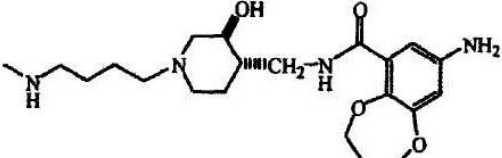
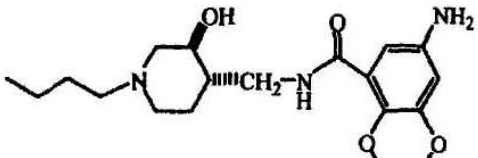
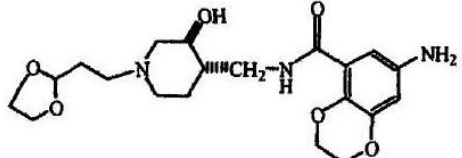
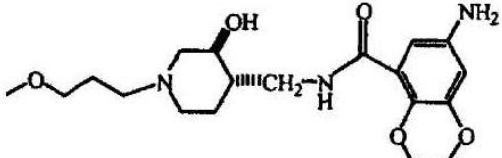
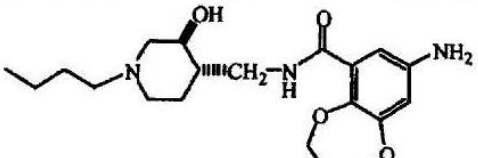
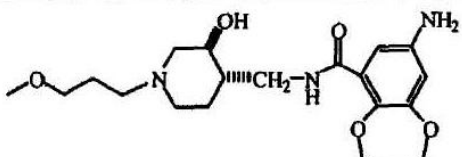
62	B.4		(транс); температура плавления 114 °C
63	B.10		(транс); температура плавления 180 °C
64	B.6		(транс); температура плавления 170 °C
65	B.5		(транс); температура плавления 133 °C
66	B.7		(транс); температура плавления 220 °C
67	B.4		(транс); HCl (1:2) температура плавления 182 °C
68	B.11		(транс); температура плавления 100 °C
69	B.2		(транс); (E)-2-бутендиолат (2:1); температура плавления 191 °C

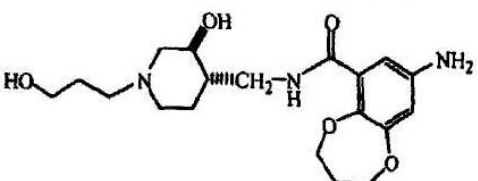
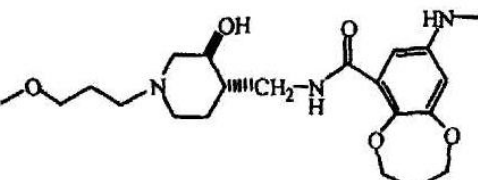
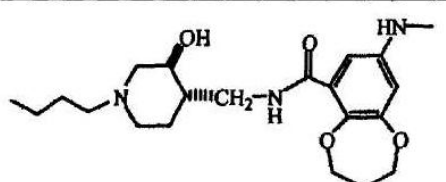
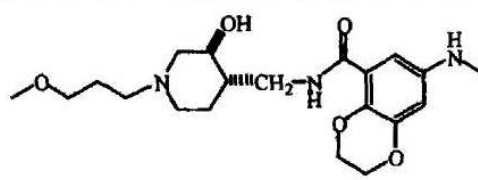
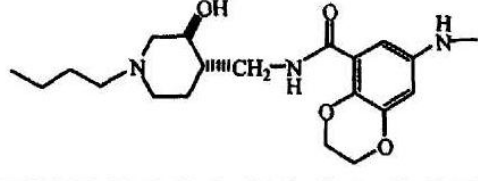
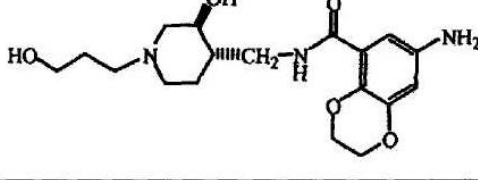
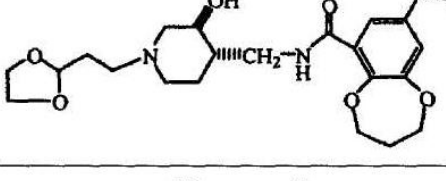
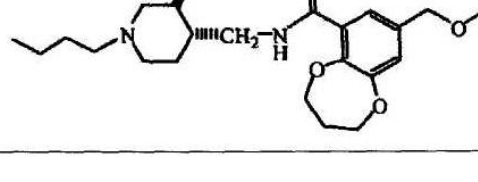
70	B.5		(транс); температура плавления 140 °С
71	B.5		(транс); температура плавления 145 °С
72	B.5		(транс); температура плавления 140 °С
73	B.2		(транс); (Е)-2-бутендіоат (2:1); температура плавления 225°С
74	B.4		(транс); температура плавления 145 °С
75	B.5		(транс); температура плавления 188 °С
76	B.5		(транс); температура плавления 133 °С
77	B.5		(транс); (Е)-2-бутендіоат (2:1); температура плавления 176°С

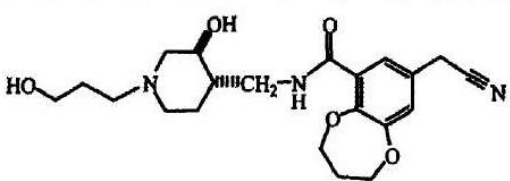
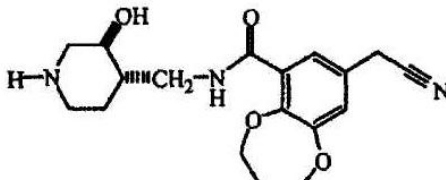
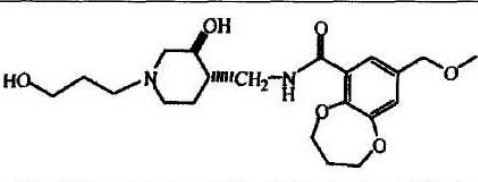
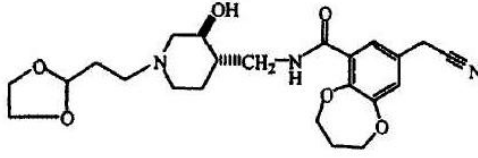
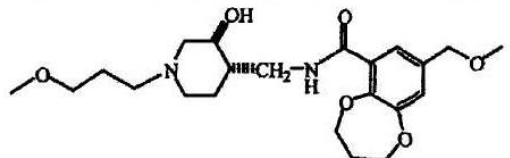
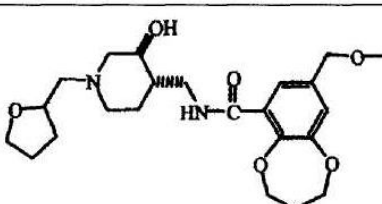
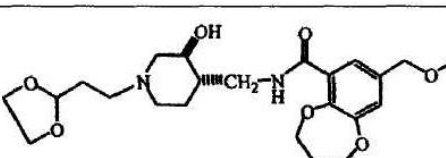
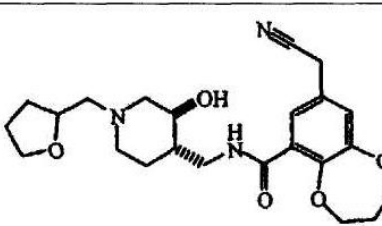
78	B.6		(транс); температура плавления 172 °С
79	B.5		(транс); температура плавления 137 °С
80	B.9		(транс); температура плавления 153 °С
81	B.12		(транс); (E)-2-бутендіоат (1:2) H ₂ O (1 1); температура плавления > 130°С
82	B.5		(транс); температура плавления 159 °С
83	B.9		(транс); температура плавления 143 °С
84	B.4		(транс); HCl (1:2) H ₂ O (1:1); температура плавления > 165°С
85	B.2		(транс); етандіоат (2:3) H ₂ O (1:1); температура плавления 168°С

86	B.2		(транс); етандіоат (2:3) H ₂ O (1:1) 2-пропанолат (2:1); температура плавлення > 70°C
87	B.5		(транс); температура плавлення 110 °C
88	B.1		(транс); етандіоат (1 1), температура плавлення 188°C
89	B.12		(транс); HCl (1:2); температура плавлення 220°C
90	B.12		(транс); (E)-2-бутендіоат (2:3) H ₂ O (1:1); температура плавлення 173°C
91	B.12		(транс); температура плавлення 109 °C
92	B.11		(транс); температура плавлення 150 °C
93	B.5		(транс); етандіоат (1.2); температура плавлення 139,3-160,5°C
94	B.		(транс); температура плавлення 165 °C

95	B.12		(транс); температура плавления 177 °С
96	B.4		(транс); температура плавления 128 °С
97	B.5		(транс); (Е)-2-бутендиолат (2:1); температура плавления 190°С
98	B.4		(транс); (Е)-2-бутендиолат (2:1); температура плавления 216°С
99	B.2		(транс); температура плавления 157 °С
100	B.5		(транс); температура плавления 152 °С
101	B.4		(транс); температура плавления 124 °С
102	B.4		(транс); HCl (1:2) H ₂ O (2:3) 2-пропанолат (2:1); температура плавления 100°С
103	B.4		(транс); HCl (1:2) H ₂ O (1:1) 2-пропанолат (1:1); температура плавления 100°С

104	B.2		(транс); HCl (1:2); температура плавлення 100°C
105	B.1		(транс); (E)-2-бутендіоат (2:1) H ₂ O (1:1); температура плавлення > 170°C
106	B.2		(транс); етандіоат (1:2), температура плавлення 100°C
107	B.13		(транс); етандіоат (2:3), температура плавлення > 160°C
108	B.13		(транс), температура плавлення 150 °C
109	B.13		(транс), HCl (1:2), температура плавлення 205°C
110	B.13		(транс); HCl (1:2) H ₂ O (1:1); температура плавлення 200°C
111	B.13		(транс); HCl (1:2), температура плавлення 174°C

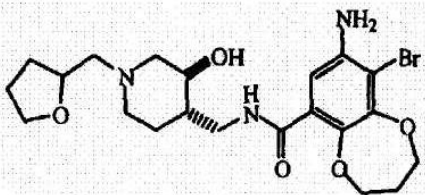
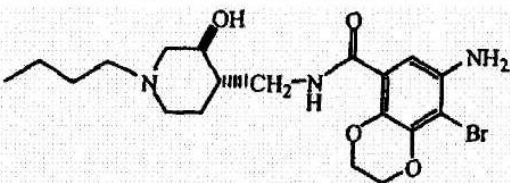
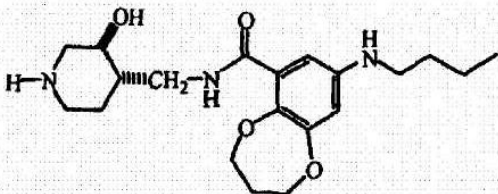
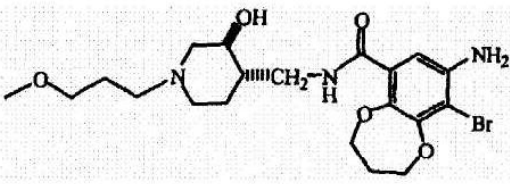
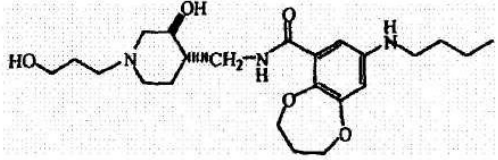
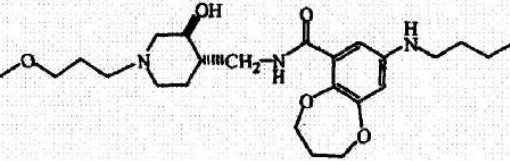
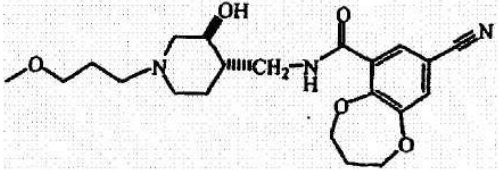
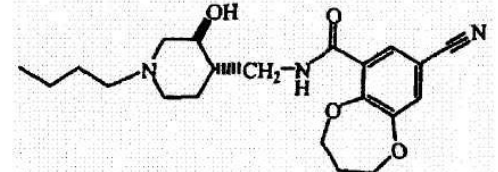
112	B.13		(транс); температура плавления 148 °С
113	B.14		(транс); температура плавления 126 °С
114	B.14		(транс); HCl (1:2); температура плавления 176°С
115	B.14		(транс); HCl (1:2) H ₂ O (1:1); температура плавления 157,7-182,2°С
116	B.14		(транс); HCl (1:2) H ₂ O (1:1); температура плавления 186,8-210,3°С
117	B.13		(транс); температура плавления 156 °С
118	B.13		(транс); температура плавления 132 °С
119	B.8		(транс), етандіоат (1:1); температура плавления 114°С

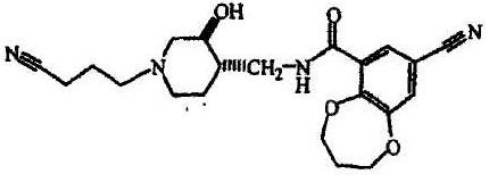
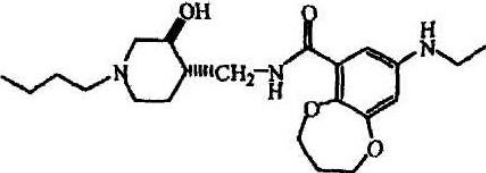
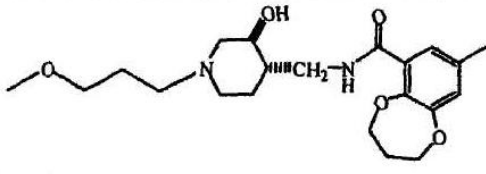
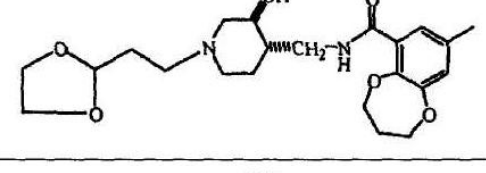
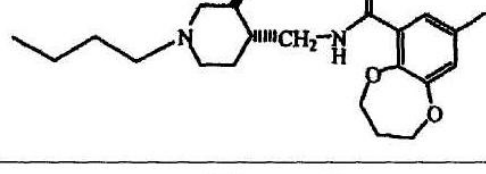
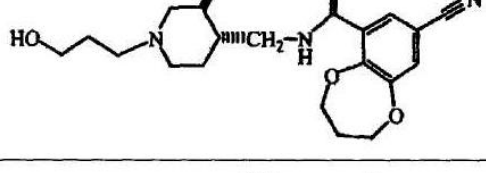
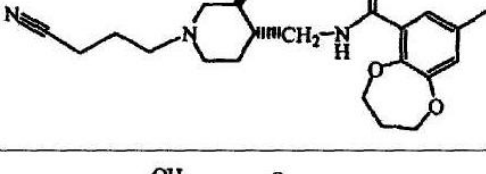
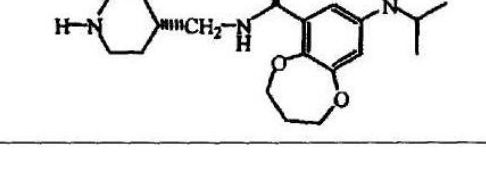
120	B.8		(транс); температура плавления 157 °C
121	B.1		(транс); этандіоат (1:1) H ₂ O (1:1); температура плавления 103°C
122	B.8		(транс); температура плавления 110 °C
123	B.8		(транс); этандіоат (1:1); температура плавления 137°C
124	B.8		(транс); этандіоат (1:1); температура плавления 124°C
125	B.8		(транс); этандіоат (1:1); температура плавления 104°C
126	B.8		(транс); этандіоат (1:1); температура плавления 142°C
127	B.8		(транс); этандіоат (1:1); температура плавления 96°C

128	B.5		(транс); етандіоат (1:1); температура плавлення 108°C
129	B.8		(транс); температура плавлення > 60 °C
130	B.8		(транс), температура плавлення 188 °C
131	B.8		(транс); температура плавлення 132 °C
132	B.2		(транс), (Е)-2-бутендіоат (2:1) H ₂ O (1:1) 2-пропанолат (2:1); температура плавлення 160°C
133	B.1		(транс); HCl (1:1) H ₂ O (1:1), температура плавлення 185°C
134	B.8		(транс); температура плавлення 131 °C
135	B.8		(транс); температура плавлення 120 °C

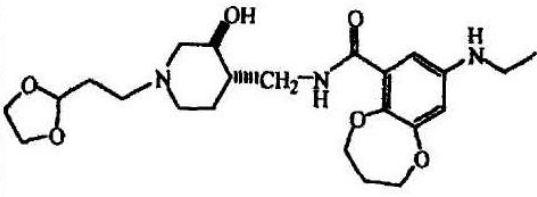
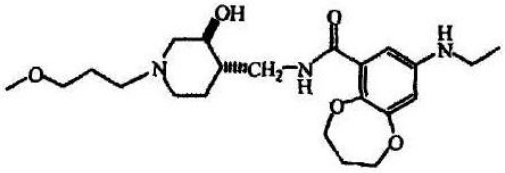
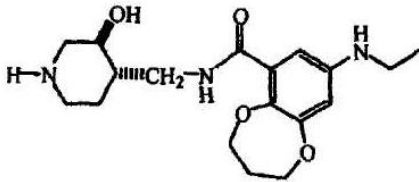
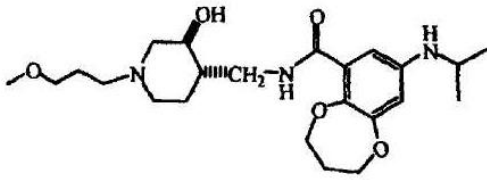
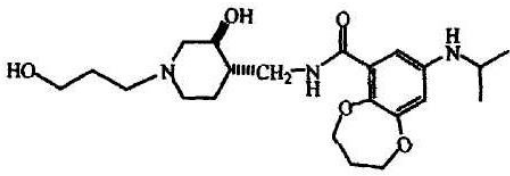
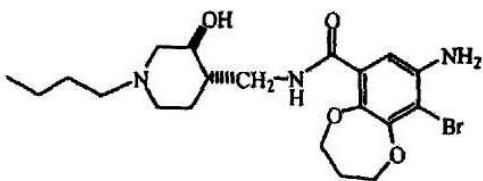
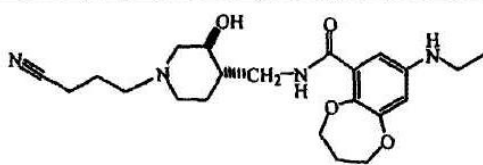
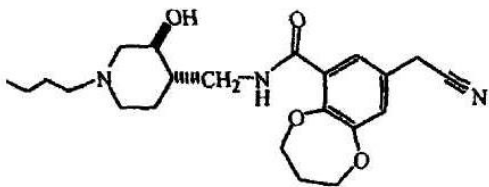
136	B.4		(транс); температура плавления 92 °С
137	B.5		(транс); температура плавления 100 °С
138	B.5		(транс); температура плавления 132 °С
139	B.5		(транс); температура плавления 136 °С
140	B.5		(транс); температура плавления 160 °С
141	B.5		(транс); температура плавления 150 °С
142	B.1		(транс); HCl (1:2); температура плавления >260°С
143	B.8		(транс); температура плавления 120 °С

144	B.8		(транс); температура плавления 132 °С
145	B.5		(транс); температура плавления 162 °С
146	B.5		(транс); температура плавления 150 °С
147	B.5		(транс); температура плавления 170 °С
148	B.8		(транс); температура плавления 96-98 °С
149	B.1		(транс); (Е)-2-бутендіоат (2:3) Н ₂ О (2:1); температура плавления > 115°С
150	B.8		(транс); (Е)-2-бутендіоат (1:1); температура плавления 160°С
151	B.8		(транс); температура плавления 110 °С

152	B.5		(транс); температура плавления 135 °С
153	B.6		(транс); температура плавления 110 °С
154	B.1		(транс); HCl (3:2) H ₂ O (4:1); температура плавления 220°С
155	B.5		(транс); температура плавления 146 °С
156	B.8		(транс); температура плавления 119 °С
157	B.8		(транс); температура плавления 97 °С
158	B.8		(транс); H ₂ O (1:1); температура плавления >75°С
159	B.8		(транс); температура плавления 104 °С

160	B.8		(транс); температура плавления 108 °С
161	B.8		(транс); температура плавления 132 °С
162	B.8		(транс); етандіоат (1:1); температура плавлення 100°С
163	B.8		(транс); етандіоат (1:1); температура плавлення 76°С
164	B.8		(транс); етандіоат (1:1) Н ₂ О (1:1); температура плавлення 112°С
165	B.8		(транс); температура плавления 138 °С
166	B.8		(транс); температура плавления 110 °С
167	B.1		(транс); етандіоат (1:1); температура плавлення 130°С

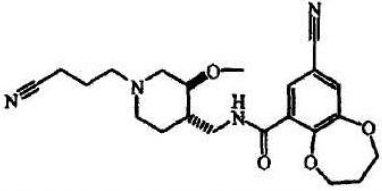
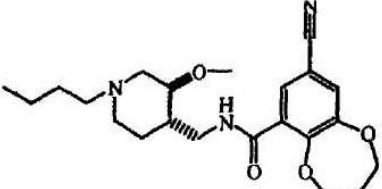
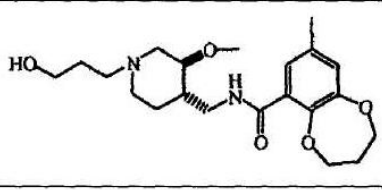
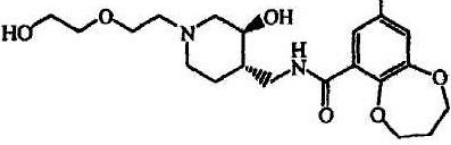
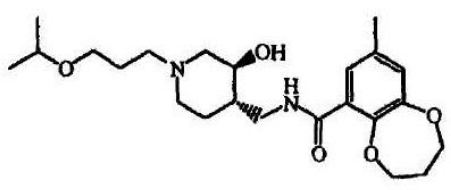
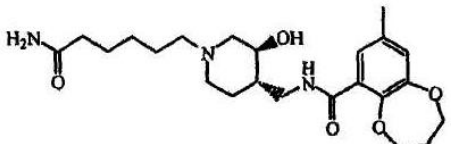
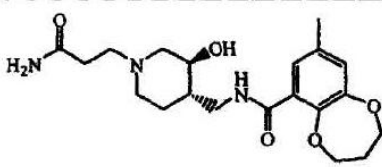
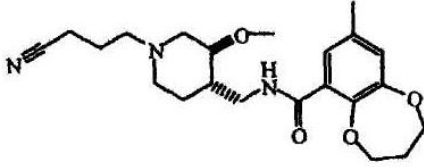
168	B.8		(транс); етандіоат (1:1); температура плавлення 72°C
169	B.8		(транс); температура плавлення 110 °C
170	B.8		(транс); H ₂ O (1:1); температура плавлення 90°C
171	B.14		(транс); температура плавлення 150 °C
172	B.8		(транс); етандіоат (1:1); температура плавлення 120°C
173	B.14		(транс); етандіоат (1:2); температура плавлення 100°C
174	B.8		(транс); етандіоат (1:1) H ₂ O (1:1); температура плавлення 110°C
175	B.1		(транс); температура плавлення 138 °C

176	B.8		(транс); температура плавления 148 °C
177	B.8		(транс), температура плавления 120 °C
178	B.1		(транс); етандіоат (1 1), температура плавления 240°C
179	B.8		(транс); етандіоат (1:1); температура плавления 100°C
180	B.5		(транс); температура плавления 130 °C
181	B.6		(транс); температура плавления 130 °C
182	B.8		(транс); температура плавления 146 °C
183	B.88		(транс), температура плавления 123 °C

184	B.8		(транс); температура плавления 85 °С
185	B.5		(транс); температура плавления 108 °С
186	B.8		(транс); етандіоат (1:1); температура плавлення 154°С
187	B.5		(транс); температура плавления 125 °С
188	B.1		(транс)
189	B.5		(3S-транс); температура плавления 125°С; [α] _D ²⁰ = -9,51° (с = 21,56 мг/5 мл в метанолі)
190	B.1		(транс), етандіоат (1.1); температура плавлення 160°С
191	B.7		(3S-транс);

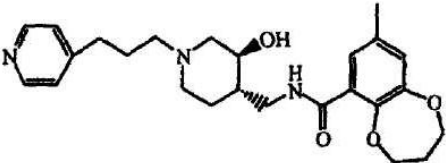
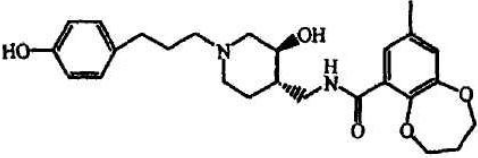
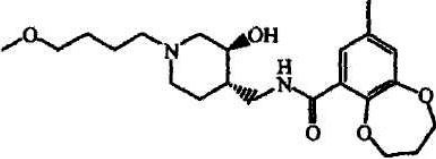
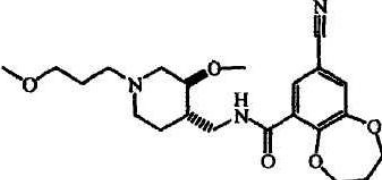
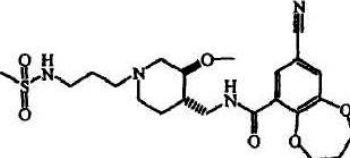
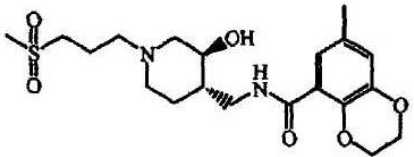
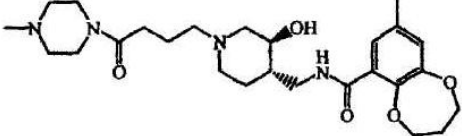
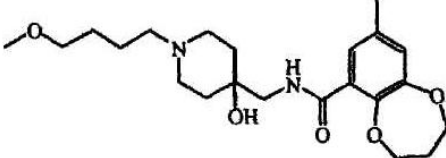
192	B.7		(3S-транс); температура плавления 234°C; [α] ^{20,D} =-16,66° (с= 22,51 мг/5 мл в метанолі)
193	B.15		(3S-транс); температура плавления 134°C; [α] ^{20,D} =-9,83° (с= 23,40 мг/5 мл в метанолі)
194	B.5		(3S-транс); етанндіоат (1:1) 2-пропанол (2:1); температура плавления >80°C; [α] ^{20,D} =-9,37° (с= 22,41 мг/5 мл в метанолі)
195	B.6		(транс); етанндіоат (1:1); температура плавления 172°C
196	B.5		(3S-транс); температура плавления 118°C; [α] ^{20,D} =-7,94° (с= 9,82 мг/2 мл в CH ₃ OH)
197	B.16		(3S-транс); температура плавления 136°C; [α] ^{20,D} =-11,52° (с= 10,42 мг/5 мл в в CH ₃ OH)
198	B.5		(3S-транс); (E)-2-бутендіоат (3:2) 2-пропанолат (1:1); температура плавления >70°C; [α] ^{20,D} =-7,96° (с= 21,99 мг/5 мл в метанолі)
199	B.12		(транс); етанндіоат (1:1); температура плавления 146°C

200	B.5		(3S-транс); температура плавления 108°C; [α] ^{20,D} = -10,70° (с = 10,28 мг/2 мл в метанолі)
201	B.5		(3S-транс); температура плавления 84-86°C; [α] ^{20,D} = -10,03° (с = 24,93 мг/5 мл в метанолі)
202	B.5		(3S-транс); температура плавления 108°C; [α] ^{20,D} = -8,70° (с = 25,86 мг/5 мл в метанолі)
203	B.1		(транс); етандіоат (1:1); температура плавлення 192,3-200,4°C
204	B.1		(транс); етандіоат (1:1); температура плавлення 145°C
205	B.5		(3S-транс); температура плавления 122°C; [α] ^{20,D} = -8,97° (с = 23,42 мг/5 мл в метанолі)
206	B.5		(транс); етандіоат (1:1); температура плавлення 101,0-129,3°C
207	B.5		(транс); температура плавления 128.2-135.1°C

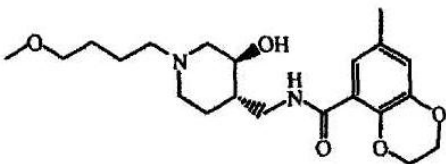
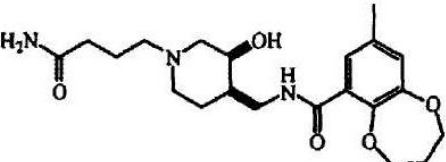
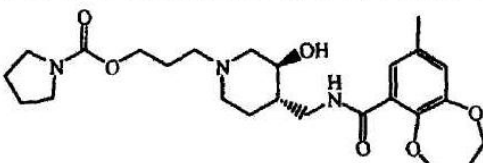
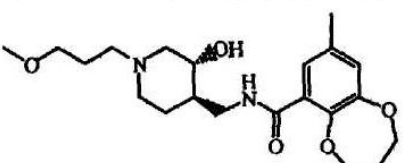
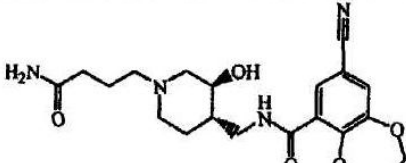
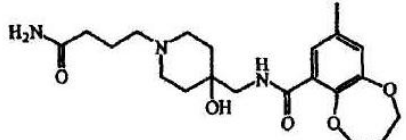
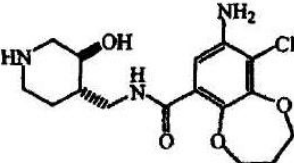
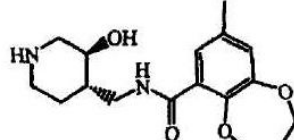
208	B.5		(транс); етандіоат (1:1); температура плавлення 175,3-186,2°C
209	B.6		(транс), етандіоат (1:1), температура плавлення 168,4-191,9°C
210	B.5		(транс); етандіоат (1:1), температура плавлення 134,6-139,7°C
211	B.5		(3S-транс), температура плавлення 79°C; [α] ^{20,0} = -10,54° (с = 24,19 мг/5 мл в метанолі)
212	B.5		(3S-транс); (E)-2-бутендіоат (1:1); температура плавлення 150°C [α] ^{20,0} = -10,59° (с = 22,67 мг/5 мл в метанолі)
213	B.5		(3S-транс); температура плавлення > 11391°C; [α] ^{20,0} = -10,57° (с = 23,66 мг/5 мл в метанолі)
214	B.5		(3S-транс); температура плавлення 160°C, [α] ^{20,0} = -11,60° (с = 22,85 мг/5 мл в метанолі)
215	B.5		(транс), етандіоат (1:1); температура плавлення 90,5-141,5°C

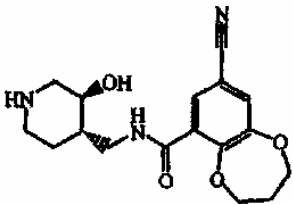
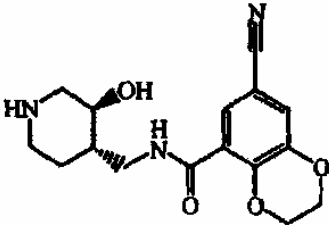
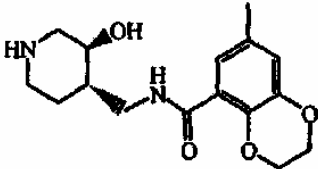
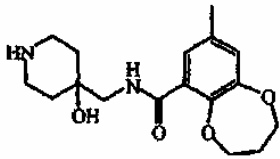
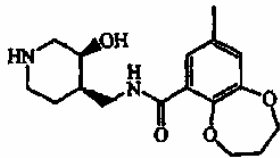
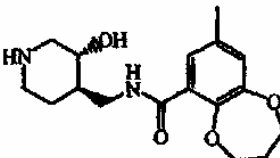
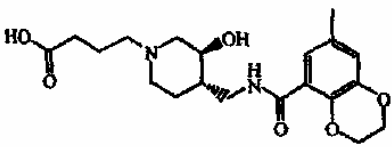
216	B.4		(транс)
217	B.5		(3S-транс); температура плавления 155°C; [α] ^{20,D} = -10,13° (с = 24,69 мг/5 мл в метанолі)
218	B.5		(3S-транс); температура плавления 91°C, [α] ^{20,D} = -13,40° (с = 23,50 мг/5 мл в метанолі)
219	B.5		(транс); етандіоат (1:1), температура плавлення 149,4-156,4°C
220	B.5		(транс); етандіоат (1:1); температура плавлення 128,2-132,1°C
221	B.5		(транс); етандіоат (1:1); температура плавлення 110,2-121,2°C
222	B.6		(транс); етандіоат (1:1); температура плавлення 160,0-184,3°C
223	B.9		(3S-транс); етандіоат (1:1); температура плавлення 152°C

224	B.5		(3S-транс); етандіоат (1:1); температура плавлення 159°C
225	B.5		(3S-транс), етандіоат (1:1); температура плавлення >65°C
226	B.5		(3S-транс);
227	B.5		(3S-транс); етандіоат (1:1); температура плавлення 160°C
228	B.5		(3S-транс); етандіоат (1 1); $[\alpha]^{20,D} = -14,73^\circ$ (c= 10,18 мг/2 мл в метанолі)
229	B.9		(3S-транс); етандіоат (1 1), $[\alpha]^{20,D} = -11,49^\circ$ (c= 23,94 мг/5 мл в метанолі)
230	B.11		(3S-транс); етандіоат (1 1) H ₂ O (1:1); температура плавлення >94°C
231	B.11		(3S-транс); етандіоат (1.1) H ₂ O (1:1); температура плавлення >90°C

232	B.5		(3S-транс); температура плавления 150°C
233	B.5		(3S-транс); температура плавления 156°C
234	B.5		(3S-транс); етандіоат (1:1); [α] ^{20,D} = -10,69° (с = 30,87 мг/5 мл в метанолі)
235	B.5		(транс); етандіоат (1:1)
236	B.5		(транс)
237	B.5		(3S-транс); етандіоат (1:1); температура плавлення 90°C
238	B.17		(3S-транс); етандіоат (3:2); температура плавлення 112°C
239	B.5		етандіоат (1:1); температура плавления 135°C

240	B.5		етандіоат (1:1); температура плавлення 100°C
241	B.5		(цис); етандіоат (1:1), температура плавлення 192°C
242	B.6		(цис), етандіоат (1:1)
243	B.5		(цис); етандіоат (1:1)
244	B.16		(3S-транс); температура плавлення 110°C
245	B.6		етандіоат (1:1); температура плавлення 142°C
246	B.5		(3S-транс); температура плавлення 70°C
247	B.5		(3S-транс); етандіоат (1:1), температура плавлення 140°C

248	B.5		(3S-транс); етандіоат (1.1); температура плавлення 70°C
249	B.18		(цис);
250	B.5		(3S-транс);
251	B.5		(3R-транс), температура плавлення 110°C
252	B.16		(3S-транс);
253	B.18		температура плавлення 80°C
254	B.1		(транс), HCl (2.1)
255	B.1		(3S-транс);

256	B.1		(3S-транс);
257	B.1		(3S-транс);
258	B.1		(3S-транс);
259	B.1		HCl (2:1)
260	B.1		(цис);
261	B.1		(3R-транс); HCl
262	B.7		(3S-транс);

Фармакологічні приклади

Приклад С. 1. "Антагонізм до 5HT₄"

Клітини клону 9 h5-HT_{4b}-HEK 293 культивують в 150-мм чашках Петрі та двічі промивають холодним PBS. Потім клітини зіскрібають із чашок та суспендують у буфері 50мМ трис-НСІ, рН 7,4, та збирають центрифугуванням при швидкості 23500об/хв протягом 10 хвилин. Осад ресуспендують в 5мМ трис-НСІ, рН 7,4, та гомогенізують у гомогенізаторі Ultra Turrax. Мембрани збирають центрифугуванням при 30000про/хв протягом 20хв, ресуспендують в 50мМ трис-НСІ, рН 7,4, та зберігають при температурі -80°C. Для експерименту суміші для аналізу (0,5мл) містять 50мкл ліганду, міченого тритієм (антагоніст 5HT₄ 0,1нМ [³H]GR113808), та 0,4мл препарату мембран (15мкг білка/мол). Додають 50мкл 10% DMSO для повного зв'язування. Додають 50мкл 1мкМ (+)-

транс-(1-бутил-3-гідрокси-4-піперидинил) метил-8-аміно-7-хлор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-карбоксилату (патентований агоніст 5HT₄, Janssen Pharmaceutica) для визначення неспецифічного зв'язування.

Буфер для аналізу з [³H]GR113808 являє собою 50-мм HEPES-NaOH, рН 7,4. Суміші інкубують протягом 30 хвилин при температурі 25°C. Інкубацію завершують фільтрацією через Unifilter 96 GF/B, попередньо змочений 0,1% розчином поліетиленіміну, з наступними шістьма стадіями промивання 50-мм HEPES-NaOH, рН 7,4.

Ізотерми залежності зв'язування від концентрації ліганду (рівнобічні гіперболи) розраховують методом нелінійного регресійного аналізу, та дані по pIC₅₀ для всіх випробовуваних сполук приводяться нижче в табл. С. 1.

Таблиця С. 1. Дані по антагонізму до 5HT₄

№ сполуки	pIC ₅₀
1	7.31
2	6.28
3	7.42
4	7.16
5	7.19
6	7.24
7	7.75
8	6.43
9	7.79
10	8.22
11	8.24
12	7.38
13	6.15
14	7.78
15	7.52
16	6.21

№ сполуки	pIC ₅₀
86	6.88
87	7.89
88	6.59
89	7.51
90	7.46
91	6.64
92	7.92
93	7.77
94	7.46
95	7.44
96	8.21
97	7.8
98	7.83
99	7.14
100	7.78
101	7.3

№ сполуки	pIC ₅₀
170	7.79
171	8.79
172	6.97
173	8.52
174	6.93
175	6.91
176	7.79
177	6.965
178	5.85
179	7.2
180	7.36
181	8.07
182	7
183	8.46
184	7.7
185	7.71

129

17	7.59
18	6.71
19	7.76
20	7.28
21	7.2
22	7.75
23	7.72
25	6.86
26	7.72
27	5.58
28	7.81
29	7.96
30	7.5
31	8.48
32	7.2
33	6.73
34	7.5
35	7.35
36	7.67
37	7.44
38	6.54
39	5.91
40	8.16
41	7.81
42	7.73
43	7.88
44	7.64
45	6.87
46	8.08
47	7.5
48	7.48
49	7.59
50	7.3
51	7.84
52	7.83
53	7.7
54	7.83
55	7.19
56	7.75
58	7.85
59	7.29
60	7.09
61	7.84
62	7.09
63	7.16
64	7.81
65	8.45
66	6.55
67	6.32

88607

102	6.92
103	7.64
104	7.47
105	6.36
106	6.44
107	8.26
108	7.59
109	7.44
110	7.72
111	7.7
112	7.88
113	6.9
114	8.08
115	7.79
116	7.79
117	8.81
118	7.22
119	8.05
120	7.36
121	6.15
122	7.49
123	7.36
124	7.57
125	7.79
126	7.74
127	7.77
128	7.78
129	7.79
130	7.26
131	6.87
132	7.04
133	6.27
134	7.02
135	7.03
136	7.09
137	7.56
138	7.09
139	7.4
140	7.03
141	7.36
142	5.94
143	7.21
144	6.95
145	7.2
146	7.46
147	7.36
148	7
149	5.45
150	6.92

130

186	8.3
187	7.94
188	6.08
189	8.73
190	6.57
192	7.51
193	8.773
194	9.23
195	8.44
196	9.37
197	8.65
198	8.92
199	7.91
200	9.02
201	7.84
202	8.36
203	5.87
204	7.08
205	8.56
206	8.5
207	7.43
208	8.25
209	7.75
210	8.28
211	8.53
212	9.09
213	8.58
214	8.63
215	8.3
216	7.35
217	8.83
218	9.11
219	8.73
220	8.6
221	8.51
222	8.88
223	8.43
224	8.75
225	9.12
227	9.3
228	9.4
229	9.26
230	9.3
231	9.11
232	9.4
233	9.45
234	9.31
235	7.43
236	7.32

131

68	7.52
69	6.31
70	7.05
71	7.93
72	7.08
73	7.26
74	6.67
75	7.51
76	7.64
77	7.16
78	8.03
79	7.4
80	8.12
81	5.94
82	5.21
83	7.83
84	7.03
85	8.2
86	6.88

88607

151	7.05
152	7.62
153	7.86
154	5.5
155	7.26
156	7.33
157	7.09
158	7.99
159	8.3
160	7.7
161	7.07
162	8.51
163	8.64
164	9
165	7.8
166	8.37
167	5.62
168	8.7
169	7.49

132

237	8.84
238	9.07
239	7.72
240	7.34
241	7.71
242	9.1
243	8.03
244	9.76
245	8.67
246	7.9
247	8.4
248	9.65
249	7.43
250	9.12
251	7.51
252	8.37
253	7.5

Приклад С.2. "Метаболічна стійкість"

Субклітинні тканинні препарати одержують згідно з Gorrod et al. (Xenobiotica, 5:453-462, 1975) поділом центрифугування після механічної гомогенізації тканини. Тканину печінки промивають охолодженим на льоді буфером 0,1г трис-HCl (рН 7,4) для промивання від надлишку крові. Потім тканину сушать промакуванням, зважують та нарізають хірургічними ножицями на великі шматки. Шматки тканини гомогенізують в 3 обсягах охолодженого на льоді фосфатного буфера (рН 7,4).

Гомогенати тканини центрифугують при швидкості 9000×g протягом 20 хвилин при температурі 4°C. Отриманий супернатант зберігають при температурі -80°C та позначають "S9".

Фракцію S9 можна центрифугувати додатково при швидкості 100000×g протягом 60 хвилин (4°C). Отриманий супернатант обережно аспірують, ділять на аліквоти та позначають "цитозоль". Осад ресуспендують в 0,1г фосфатному буфері (рН 7,4) у кінцевому обсязі 1мл на 0,5г маси вихідної тканини та називають "мікросоми".

Всі субклітинні фракції ділять на аліквоти, відразу ж заморожують у рідкому азоті та зберігають до застосування при температурі -80°C.

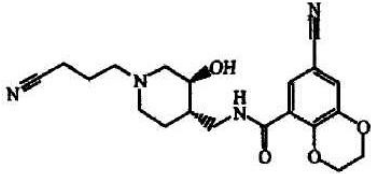
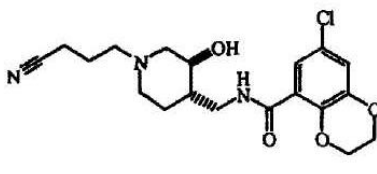
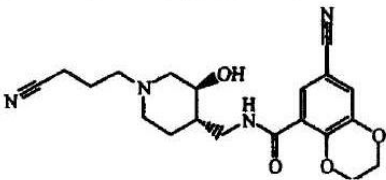
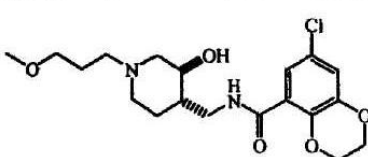
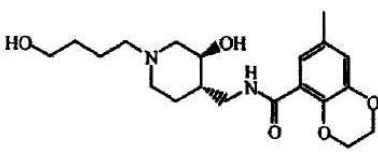
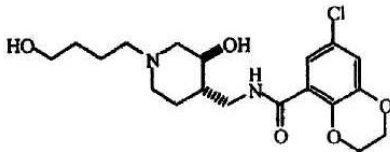
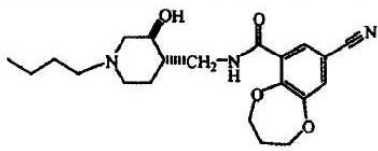
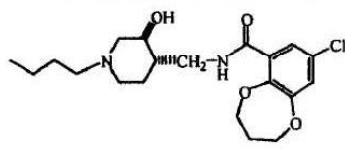
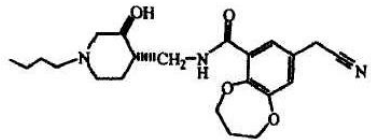
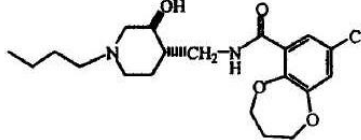
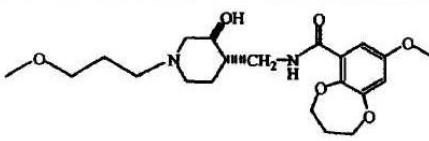
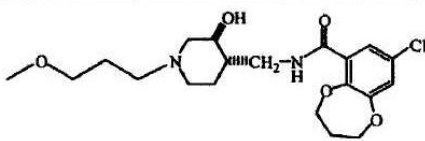
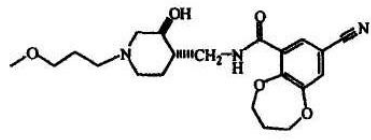
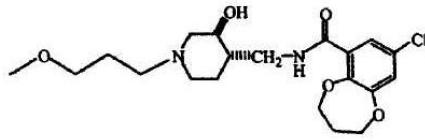
Для випробовуваних зразків суміш для інкубації містить PBS (0,1M), сполуки (5мкМ), мікросоми (1мг/мол) та систему, що генерує NADPH (0,8мМ глюкози-6-фосфату, 0,8мМ хлориду магнію та 0,8 одиниць глюкози-6-фосфат-дегідрогенази). Контрольні зразки містять таку ж саму речовину, але мікросоми заміняють мікросомами, інактивованими нагріванням (10 хвилин при температурі 95°C). Витяг сполук у контрольних зразках завжди дорівнює 100%.

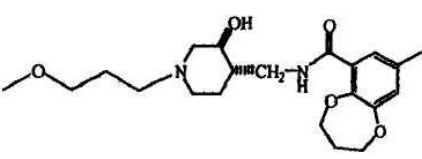
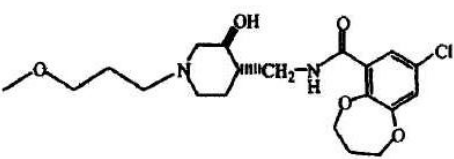
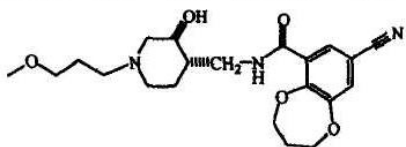
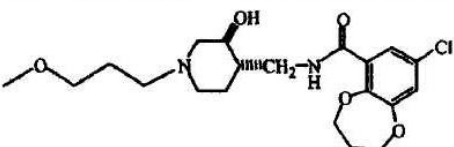
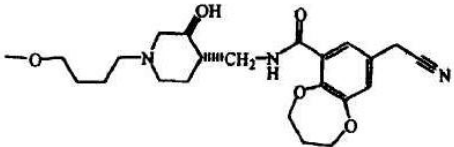
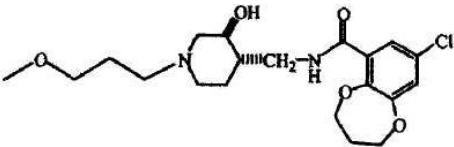
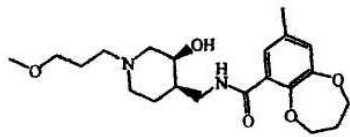
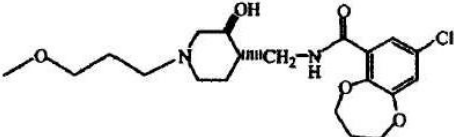
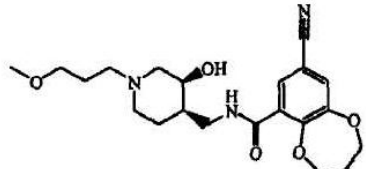
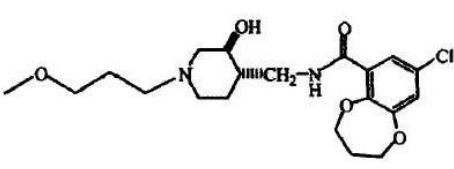
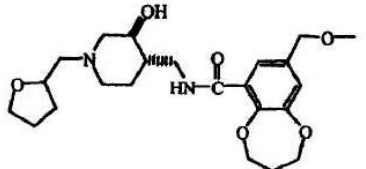
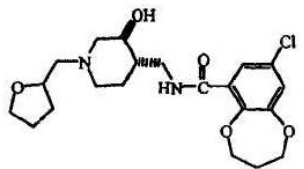
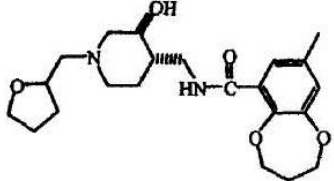
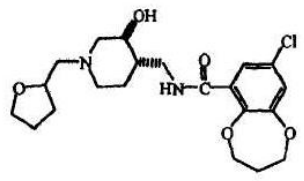
Суміші попередньо інкубують протягом 5 хвилин при температурі 37°C. Реакцію починають у момент часу нуль (t=0) додаванням 0,8мМ NADP та інкубують зразки протягом 60 хвилин (t=60). Реакцію закінчують, додаючи 2 обсяги DMSO. Потім зразки центрифугують протягом 10 хвилин при швидкості 900×g, та зберігають супернатанти до аналізу при кімнатній температурі не більш ніж 24 години. Всі інкубації здійснюють при дворазовому повторенні. Аналіз супернатантів виконують методом ЖХ-МС. Елюювання зразків здійснюють на колонку Xterra MS з C18 (50×4,6мм, 5мкМ, Waters, US). Використовують систему BEPX Alliance 2790 (постачальник Waters, US). Елюють буфером А (25мМ ацетату амонію (рН 5,2) у суміші H₂O/ацетонітрил (95/5)), розчинником В, що являє собою ацетонітрил, та розчинником 3 - метанолом, при швидкості потоку 2,4мл/хв. Використовують інгредієнт із лінійно зростаючою концентрацією органічної фази від 0% через 50% У та 50% Із за 5 хвилин до 100% У за 1 хвилину, та концентрацію органічної фази підтримують незмінної ще протягом 1,5 хвилин. Загальний обсяг упорскування 25мкл.

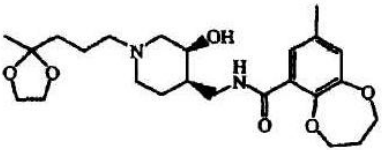
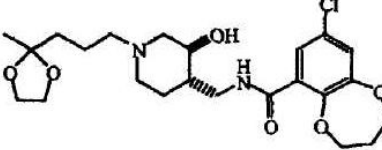
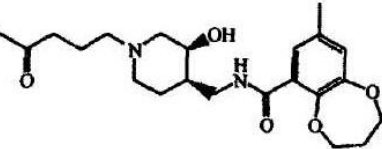
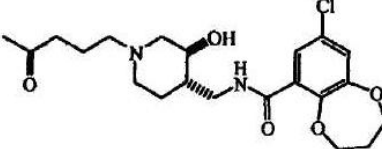
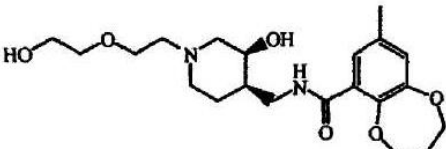
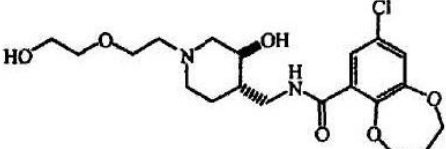
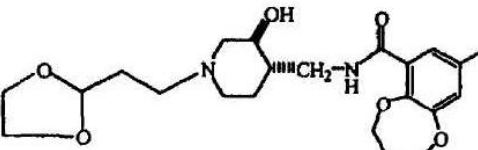
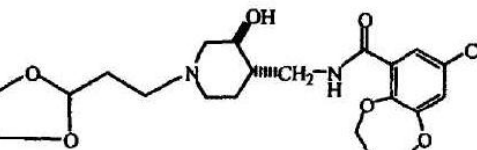
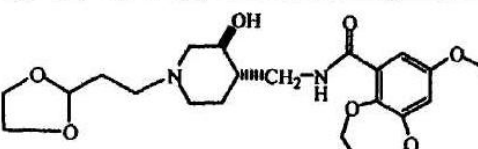
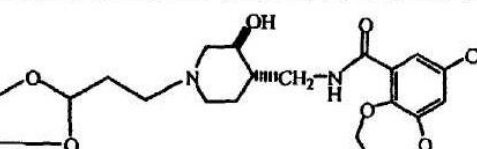
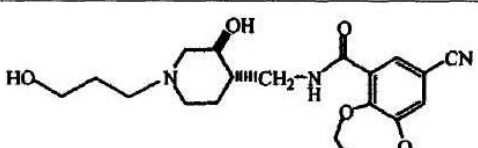
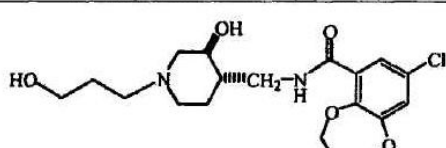
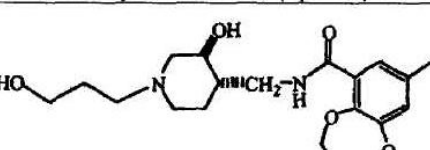
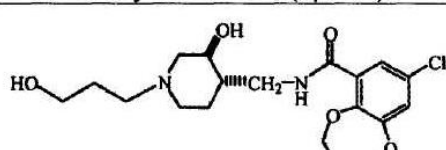
Як детектор використовують потрійний квадрупольний мас-спектрометр Quarto, доступний з джерела ESP. Установлюють температуру джерела та десольватації 120 та 350°C, відповідно, та використовують азот у якості, що розпоршує та осушує газ. Дані одержують при позитивному скануванні (реакція одного іона). Напряму на конусі встановлюють 10 У, та час перебування дорівнює 1 секунді.

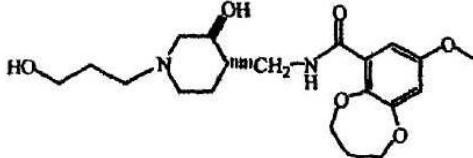
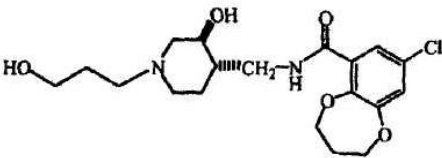
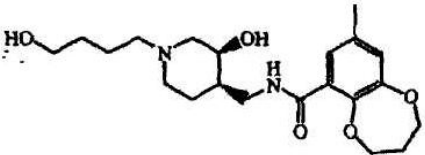
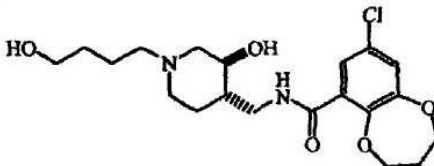
$$\left(\% \text{ метаболізму} = 100\% \frac{\text{Загальний іонний струм (TIC) E(act) при } t = 60}{(\text{TIC) E(act) при } t = 0} \times 100 \right)$$

Таблиця С. 2. Метаболізм, %, сполуки даного винаходу (лівий стовпчик) у порівнянні з аналогічними структурами з Міжнародній публікації WO-00/37461 (правий стовпчик)

Структури для порівняння даного винаходу	%	Структури для порівняння з WO-00/37461	%
 <p>Сполука № 246; (3S-транс)</p>	7	 <p>Сполука № 74; (транс)</p>	50 5
 <p>Сполука № 247; (3S-транс)</p>	12	 <p>Сполука № 67; (транс)</p>	30
 <p>Сполука № 228; (3S-транс)</p>	6	 <p>Сполука № 68 (транс)</p>	10
 <p>Сполука № 159; (транс)</p>	22	 <p>Сполука № 119; (транс)</p>	68
 <p>Сполука № 183; (транс)</p>	10	 <p>Сполука № 119; (транс)</p>	68
 <p>Сполука № 87; (3S-транс)</p>	4	 <p>Сполука № 120; (транс)</p>	25
 <p>Сполука № 158; (транс)</p>	5	 <p>Сполука № 120; (транс)</p>	25
Сполука № 158; (транс)		Сполука № 120; (транс)	

	9		25
Сполука № 162; (транс)		Сполука № 120; (транс)	
	4		25
Сполука № 177; (транс)		Сполука № 120; (транс)	
	12		25
Сполука № 184; (транс)		Сполука № 120; (транс)	
	15		25
Сполука № 200; (3S-транс)		Сполука № 120; (транс)	
	8		25
Сполука № 202; (3S-транс)		Сполука № 120; (транс)	
	6		79
Сполука № 125; (транс)		Сполука № 122; (транс)	
	0		79
Сполука № 186; (транс)		Сполука № 122; (транс)	

	24		49 5
Сполука № 227; (3S-транс)		Сполука № 124, (транс)	
	12		30
Сполука № 229; (3S-транс)		Сполука № 121, (транс)	
	13		26
Сполука № 211; (3S-транс)		Сполука № 128; (транс)	
	11		63
Сполука № 163; (транс)		Сполука № 143; (транс)	
	18		63
Сполука № 187; (транс)		Сполука № 143; (транс)	
	1		11
Сполука № 165; (транс)		Сполука № 144; (транс)	
	4		11
Сполука № 168; (транс)		Сполука № 144; (транс)	

139	88607	140	
	3		11
Сполука № 185; (транс)		Сполука № 144; (транс)	
	14		23
Сполука № 225 (3S-транс)		Сполука № 160; (транс)	