



УКРАЇНА

(19) UA (11) 91027 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4709

A61P 35/00

A61K 31/4439 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/519

A61K 31/501

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

(54) ІНГІБІТОРИ ВЗАЄМОДІЇ МІЖ MDM2 ТА p53

1

2

(21) a200702657

(22) 16.09.2005

(24) 25.06.2010

(86) PCT/EP2005/054604, 16.09.2005

(31) 04077630.4

(32) 22.09.2004

(33) EP

(31) 60/613,902

(32) 28.09.2004

(33) US

(46) 25.06.2010, Бюл.№ 12, 2010 р.

(72) ЛАКРАМП ЖАН ФЕРНАН АРМАН, FR, МЕЙЕР КРІСТОФ, FR, ЛІГНІ ЯННІК ЕМЕ ЕДДІ, FR, ЧОКА ІМПРЕ КРІСТІАН ФРАНСІС, FR, ВАН ХІЙФТЕ ЛЮК, BE/FR, АРТС ЖАНІН, NL, ШЕНТ'ЕС БРУНО, FR, ВЕРМУТ КАМІЛЛ ЖОРЖ, FR, ГЕТЛЕН БРУНО, FR, КОНТРЕРАС ЖАН-МАРІ, FR, ЖУБЕР МУРЕЛЬ, FR

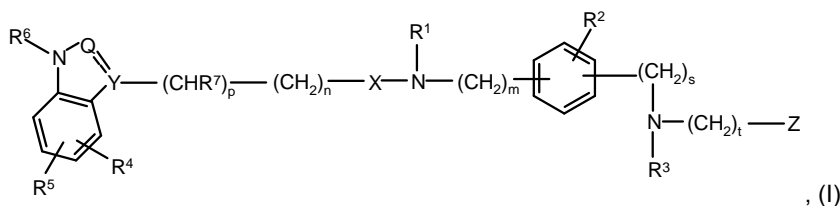
(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., BE

(56) WO03040402 A 15.05.2003

WO02078693 A 10.10.2002

WO0142224 A 14.06.2001

(57) 1. Сполука формули (I)



її N-оксидна форма, адитивна сіль або стереохімічно ізомерна форма, де m являє собою 0, 1 або 2, та, коли m дорівнює 0, тоді існує прямий зв'язок; n являє собою 0, 1, 2 або 3, та, коли n дорівнює 0, тоді існує прямий зв'язок; p являє собою 0 або 1, та, коли p дорівнює 0, тоді існує прямий зв'язок; s являє собою 0 або 1, та, коли s дорівнює 0, тоді існує прямий зв'язок; t являє собою 0 або 1, та, коли t дорівнює 0, тоді існує прямий зв'язок; X являє собою C(=O) або CHR⁸; причому R⁸ являє собою водень, C₁₋₆-алкіл, C₃₋₇-циклоалкіл, -C(=O)-NR¹⁷R¹⁸, гідроксикарбоніл, арил-C₁₋₆-

алкілоксикарбоніл, гетероарил, гетероарилкарбоніл, гетероарил-C₁₋₆-алкілоксикарбоніл, піперазинілкарбоніл, піролідиніл, піперидинілкарбоніл, C₁₋₆-алкілоксикарбоніл, C₁₋₆-алкіл, заміщений замісником, вибраним з гідроксигрупи, аміногрупи, арилу та гетероарилу; C₃₋₇-циклоалкіл, заміщений замісником, вибраним з гідроксигрупи, аміногрупи, арилу та гетероарилу; піперазинілкарбоніл, заміщений гідроксигрупою, гідроксі-C₁₋₆-алкілом, гідроксі-C₁₋₆-алкілокси-C₁₋₆-алкілом; піролідиніл, заміщений гідроксі-C₁₋₆-алкілом, або піперидинілкарбоніл, заміщений одним або двома замісниками, вибраними з гідроксигрупи, C₁₋₆-алкілу, гідроксі-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкілокси-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкіл(дигідроксі)C₁₋₆-алкілу або C₁₋₆-алкілокси(гідроксі)C₁₋₆-алкілу;

(13) C2

(11) 91027

(19) UA

R^{17} та R^{18} , кожен незалежно, вибрані з водню, C_{1-6} -алкілу, ді(C_{1-6} -алкіл) C_{1-6} -алкілу, арил- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -алкілу, гідрокси- C_{1-6} -алкілу, гідрокси- C_{1-6} -алкіл(C_{1-6} -алкілу) або гідрокси- C_{1-6} -алкіл(арил- C_{1-6} -алкілу);

— $Q \cdots \gamma <$ являє собою $-CR^9=C<$, та пунктир являє собою зв'язок, $-C(=O)-CH<$, $-CHR^9-CH<$ або $-CHR^9-N<$; причому кожен R^9 являє собою незалежно водень або C_{1-6} -алкіл;

R^1 являє собою водень, арил, гетероарил, C_{1-6} -алкілоксикарбоніл, C_{1-12} -алкіл або C_{1-12} -алкіл, заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з гідроксигрупи, арилу, гетероарилу, аміногрупи, C_{1-6} -алкілоксигрупи, моно- або ді(C_{1-6} -алкіл)аміногрупи, морфолінілу, піперидинілу, піролідинілу, піперазинілу, C_{1-6} -алкілпіперазинілу, арил- C_{1-6} -алкілпіперазинілу, гетероарил- C_{1-6} -алкілпіперазинілу, C_{3-7} -циклоалкілпіперазинілу та C_{3-7} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкілпіперазинілу;

R^2 являє собою водень, галоген, C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкілоксигрупу, арил- C_{1-6} -алкілоксигрупу, гетероарил- C_{1-6} -алкілоксигрупу, фенілтіогрупу, гідрокси- C_{1-6} -

алкілкарбоніл, C_{1-6} -алкіл, заміщений замісником, вибраним з аміногрупи, арилу та гетероарилу; або C_{3-7} -циклоалкіл, заміщений замісником, вибраним з аміногрупи, арилу та гетероарилу;

R^3 являє собою водень, C_{1-6} -алкіл, гетероарил, C_{3-7} -циклоалкіл, C_{1-6} -алкіл, заміщений замісником, вибраним з гідроксигрупи, аміногрупи, арилу та гетероарилу; або C_{3-7} -циклоалкіл, заміщений замісником, вибраним з гідроксигрупи, аміногрупи, арилу та гетероарилу;

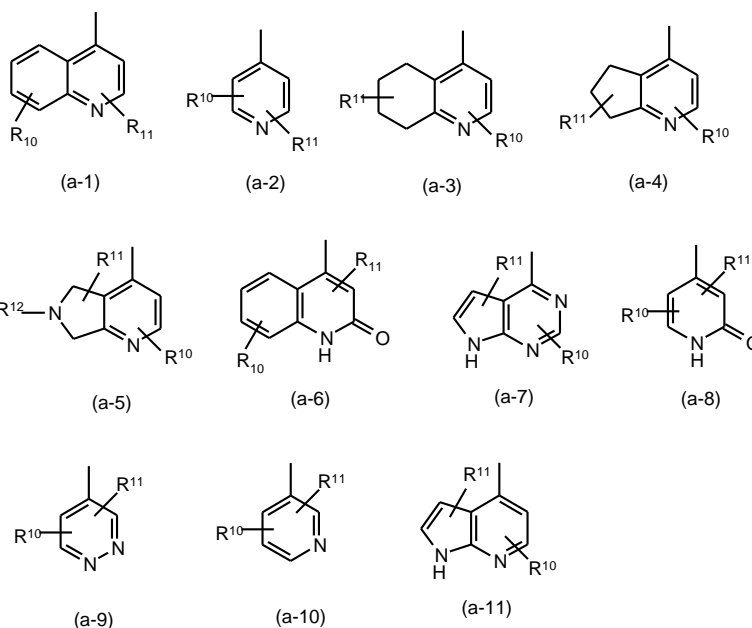
R^4 та R^5 позначають, кожен незалежно, водень, галоген, C_{1-6} -алкіл, полігалоген- C_{1-6} -алкіл, ціаногрупу, ціано- C_{1-6} -алкіл, гідроксигрупу, аміногрупу або C_{1-6} -алкілоксигрупу; або

R^4 та R^5 разом можуть, якщо буде потреба, утворювати двовалентний радикал, вибраний з метилендіоксигрупи або етилендіоксигрупи;

R^6 являє собою водень, C_{1-6} -алкілоксикарбоніл або C_{1-6} -алкіл;

коли p дорівнює 1, тоді R^7 являє собою водень, арил- C_{1-6} -алкіл, гідроксигрупу або гетероарил- C_{1-6} -алкіл;

Z являє собою радикал, вибраний з



де

кожен R^{10} або R^{11} незалежно вибраний з водню, галогену, гідроксигрупи, аміногрупи, C_{1-6} -алкілу, нітрогрупи, полігалоген- C_{1-6} -групи, ціаногрупи, ціано- C_{1-6} -алкілу, тетразола- C_{1-6} -алкілу, арилу, гетероарилу, арил- C_{1-6} -алкілу, гетероарил- C_{1-6} -алкілу, арил(гідрокси) C_{1-6} -алкілу, гетероарил(гідрокси) C_{1-6} -алкілу, арилкарбонілу, гетероарилкарбонілу, C_{1-6} -алкілкарбонілу, арил- C_{1-6} -алкілкарбонілу, гетероарил- C_{1-6} -алкілкарбонілу, C_{1-6} -алкілоксигрупи, C_{3-7} -циклоалкілкарбонілу, C_{3-7} -циклоалкіл(гідрокси) C_{1-6} -алкілу, арил- C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілоксикарбоніл- C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -алкілу, гідрокси- C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілоксикарбоніл- C_{2-6} -алкеніл- C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -

алкілу, C_{1-6} -алкілоксикарбонілу, C_{1-6} -алкілкарбонілоксигрупи, амінокарбонілу, гідрокси- C_{1-6} -алкілу, аміно- C_{1-6} -алкілу, гідроксикарбонілу, гідроксикарбоніл- C_{1-6} -алкілу та $-(CH_2)_r-C(=O)-r-(CHR^{19})_u-NR^{13}R^{14}$, причому

v являє собою 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6, та, коли v дорівнює 0, тоді існує прямий зв'язок;

g являє собою 0 або 1, та, коли g дорівнює 0, тоді існує прямий зв'язок;

u являє собою 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6, та, коли u дорівнює 0, тоді існує прямий зв'язок;

R^{19} являє собою водень або C_{1-6} -алкіл;

R^{12} являє собою водень, C_{1-6} -алкіл, C_{3-7} -циклоалкіл, C_{1-6} -алкіл, заміщений замісником, вибраним з гідроксигрупи, аміногрупи, C_{1-6} -алкілоксигрупи та арилу; або C_{3-7} -циклоалкіл, заміщений замісником,

вибраним з гідроксигрупи, аміногрупи, арилу та C_{1-6} -алкілоксигрупи;

R^{13} та R^{14} , кожен незалежно, вибрані з водню, C_{1-12} -алкілу, C_{1-6} -алкілкарбонілу, C_{1-6} -алкілсульфонілу, арил- C_{1-6} -алкілкарбонілу, C_{3-7} -циклоалкілу, C_{3-7} -циклоалкілкарбонілу, $-(CH_2)_k$ - $NR^{15}R^{16}$, C_{1-12} -алкілу, заміщеного замісником, вибраним з гідроксигрупи, гідроксикарбонілу, ціаногрупи, C_{1-6} -алкілоксикарбонілу, C_{1-6} -алкілоксигрупи, арилу або гетероарилу; або C_{3-7} -циклоалкілу, заміщеного замісником, вибраним з гідроксигрупи, C_{1-6} -алкілоксигрупи, арилу, аміногрупи, арил- C_{1-6} -алкілу, гетероарилу або гетероарил- C_{1-6} -алкілу; або

R^{13} та R^{14} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, можуть, якщо буде потреба, утворювати морфолініл, піперидиніл, піролідиніл, піперазиніл або піперазиніл, заміщений замісником, вибраним з C_{1-6} -алкілу, арил- C_{1-6} -алкілу, арил- C_{1-6} -алкілоксикарбонілу, гетероарил- C_{1-6} -алкілу, C_{3-7} -циклоалкілу та C_{3-7} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкілу; причому k являє собою 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6, та, коли k дорівнює 0, тоді існує прямий зв'язок;

R^{15} та R^{16} , кожен незалежно, вибрані з водню, C_{1-6} -алкілу, арил- C_{1-6} -алкілоксикарбонілу, C_{3-7} -циклоалкілу, C_{1-12} -алкілу, заміщеного замісником, вибраним з гідроксигрупи, C_{1-6} -алкілоксигрупи, арилу та гетероарилу; та C_{3-7} -циклоалкілу, заміщеного замісником, вибраним з гідроксигрупи, C_{1-6} -алкілоксигрупи, арилу, арил- C_{1-6} -алкілу, гетероарилу та гетероарил- C_{1-6} -алкілу; або

R^{15} та R^{16} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, можуть, якщо буде потреба, утворювати морфолініл, піперазиніл або піперазиніл, заміщений C_{1-6} -алкілоксикарбонілом;

арил являє собою феніл або нафталініл;

кожен феніл або нафталініл можуть, якщо буде потреба, бути заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними, кожен незалежно, з галогену, гідроксигрупи, C_{1-6} -алкілу, аміногрупи, полігалоген- C_{1-6} -алкілу та C_{1-6} -алкілоксигрупи; та кожен феніл або нафталініл можуть, якщо буде потреба, бути заміщені двовалентним радикалом, вибраним з метилендіоксигрупи та етилендіоксигрупи;

гетероарил являє собою піридиніл, індоліл, хінолініл, імідазоліл, фураніл, тієніл, оксадіазоліл, тетразоліл, бензофураніл або тетрагідрофураніл;

кожен піридиніл, індоліл, хінолініл, імідазоліл, фураніл, тієніл, оксадіазоліл, тетразоліл, бензофураніл або тетрагідрофураніл може, якщо буде потреба, бути заміщений одним, двома або трьома замісниками, вибраними, кожен незалежно, з галогену, гідроксигрупи, C_{1-6} -алкілу, аміногрупи, полігалоген- C_{1-6} -алкілу, арилу, арил- C_{1-6} -алкілу або C_{1-6} -алкілоксигрупи; та

кожен піридиніл, індоліл, хінолініл, імідазоліл, фураніл, тієніл, бензофураніл або тетрагідрофураніл може, якщо буде потреба, бути заміщений двовалентним радикалом, вибраним з метилендіоксигрупи або етилендіоксигрупи;

за умови, що

коли m дорівнюють 1, замісники на фенільному кільці, крім R^2 , знаходяться у мета-положенні;

s дорівнює 0; та t дорівнює 0; тоді

Z являє собою радикал, вибраний з (a-1), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8) або (a-9).

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

$—Q—Y<$ являє собою $-CR^9=C<$, та пунктир

являє собою зв'язок, $-CHR^9-CH<$ або $-CHR^9-N<$.

3. Сполука за пп.1 або 2, яка **відрізняється** тим, що X являє собою $C(=O)$ або CHR^8 ; де

R^8 являє собою водень, C_{1-6} -алкіл, C_{3-7} -циклоалкіл, амінокарбоніл, моно- або ді(C_{1-6} -алкіл)амінокарбоніл, гідроксикарбоніл, арил- C_{1-6} -алкілоксикарбоніл, гетероарил- C_{1-6} -алкілоксикарбоніл, C_{1-6} -алкілоксикарбоніл, C_{1-6} -алкіл, заміщений замісником, вибраним з гідроксигрупи, аміногрупи, арилу та гетероарилу, або C_{3-7} -циклоалкіл, заміщений замісником, вибраним з гідроксигрупи, аміногрупи, арилу та гетероарилу; R^1 являє собою водень, арил, гетероарил, C_{1-12} -алкіл або C_{1-12} -алкіл, заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з гідроксигрупи, арилу, гетероарилу, аміногрупи, C_{1-6} -алкілоксигрупи, моно- або ді(C_{1-6} -алкіл)аміногрупи, морфолінілу, піперидинілу, піролідинілу, піперазинілу, C_{1-6} -алкілпіперазинілу, арил- C_{1-6} -алкілпіперазинілу, гетероарил- C_{1-6} -алкілпіперазинілу, C_{3-7} -циклоалкілпіперазинілу та C_{3-7} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкілпіперазинілу;

R^3 являє собою водень, C_{1-6} -алкіл, C_{3-7} -циклоалкіл, C_{1-6} -алкіл, заміщений замісником, вибраним з гідроксигрупи, аміногрупи, арилу та гетероарилу; або C_{3-7} -циклоалкіл, заміщений замісником, вибраним з гідроксигрупи, аміногрупи, арилу та гетероарилу;

R^4 та R^5 являють собою, кожен незалежно, водень, галоген, C_{1-6} -алкіл, полігалоген- C_{1-6} -алкіл, гідроксигрупу, аміногрупу або C_{1-6} -алкілоксигрупи;

R^4 та R^5 разом можуть, якщо буде потреба, утворювати двовалентний радикал, вибраний з метилендіоксигрупи або етилендіоксигрупи;

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

коли p дорівнює 1, тоді R^7 являє собою водень, арил- C_{1-6} -алкіл або гетероарил- C_{1-6} -алкіл;

Z являє собою радикал, вибраний з (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5) і (a-6);

кожен R^{10} або R^{11} незалежно вибраний з водню, гідроксигрупи, аміногрупи, C_{1-6} -алкілу, нітрогрупи, полігалоген- C_{1-6} -алкілу, ціаногрупи, ціано- C_{1-6} -алкілу, тетразоло- C_{1-6} -алкілу, арилу, гетероарилу, арил- C_{1-6} -алкілу, гетероарил- C_{1-6} -алкілу, арил(гідроксі)- C_{1-6} -алкілу, гетероарил(гідроксі)- C_{1-6} -алкілу, арилкарбонілу, гетероарилкарбонілу, арил- C_{1-6} -алкілкарбонілу, гетероарил- C_{1-6} -алкілкарбонілу, C_{1-6} -алкілоксигрупи, C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілоксикарбонілу, C_{1-6} -алкілкарбонілоксигрупи, амінокарбонілу, гідроксі- C_{1-6} -алкілу, аміно- C_{1-6} -алкілу, гідроксикарбонілу, гідроксикарбоніл- C_{1-6} -алкілу та $-(CH_2)_v-(C(=O))-(CH_2)_u-NR^{13}R^{14}$;

R^{13} та R^{14} , кожен незалежно, вибрані з водню, C_{1-12} -алкілу, C_{3-7} -циклоалкілу, $-(CH_2)_k-NR^{15}R^{16}$, C_{1-12} -алкілу, заміщеного замісником, вибраним з гідроксигрупи, C_{1-6} -алкілоксигрупи, арилу або гетероарилу; або C_{3-7} -циклоалкілу, заміщеного замісником, вибраним з гідроксигрупи, C_{1-6} -алкілоксигрупи, арилу, арил- C_{1-6} -алкілу, гетероарилу або гетероарил- C_{1-6} -алкілу;

R^{13} та R^{14} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, можуть, якщо буде потреба, утворювати

морфолініл, піперидиніл, піролідиніл, піперазиніл або піперазиніл, заміщений замісником, вибраним із C_{1-6} -алкілу, арил- C_{1-6} -алкілу, гетероарил- C_{1-6} -алкілу, C_{3-7} -циклоалкілу та C_{3-7} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкілу; R^{15} та R^{16} , кожен незалежно, вибрані з водню, C_{1-6} -алкілу, C_{3-7} -циклоалкілу, C_{1-12} -алкілу, заміщеного замісником, вибраним з гідроксигрупи, C_{1-6} -алкілоксигрупи, арилу й гетероарилу; та C_{3-7} -циклоалкілу, заміщеного замісником, вибраним з гідрокси, C_{1-6} -алкілоксигрупи, арилу, арил- C_{1-6} -алкілу, гетероарилу та гетероарил- C_{1-6} -алкілу; гетероарил являє собою піридиніл, індоліл, хінолініл, імідазоліл, фураніл, тієніл, бензофураніл або тетрагідрофураніл; та кожен піридиніл, індоліл, хінолініл, імідазоліл, фураніл, тієніл, бензофураніл або тетрагідрофураніл може, якщо буде потреба, бути заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену, гідроксигрупи, C_{1-6} -алкілу, аміногрупи, полігалоген- C_{1-6} -алкілу та C_{1-6} -алкілоксигрупи; або кожен піридиніл, індоліл, хінолініл, імідазоліл, фураніл, тієніл, бензофураніл або тетрагідрофураніл може, якщо буде потреба, бути заміщений двома-валентним радикалом, вибраним з метилендіоксигрупи або етилендіоксигрупи.

4. Сполука за пп.1 або 2, яка **відрізняється** тим, що R^8 являє собою водень, $-C(=O)-NR^{17}R^{18}$, арил- C_{1-6} -алкілоксикарбоніл, C_{1-6} -алкіл, заміщений гідроксигрупою, піперазинілкарбоніл, заміщений гідроксигрупою, гідроксі- C_{1-6} -алкілом, гідроксі- C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -алкілом, піролідиніл, заміщений гідроксі- C_{1-6} -алкілом, або піперидинілкарбоніл, заміщений одним або двома замісниками, вибраними з гідроксигрупи, C_{1-6} -алкілу, гідроксі- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкіл(дигідроксі)- C_{1-6} -алкілу або C_{1-6} -алкілокси(гідроксі)- C_{1-6} -алкілу; R^{17} та R^{18} , кожен незалежно, вибрані з водню, C_{1-6} -алкілу, ді(C_{1-6} -алкіл)- C_{1-6} -алкілу, арил- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -алкілу або гідроксі- C_{1-6} -алкілу;

$—Q\cdots Y<$ являє собою $-CR^9=C<$, та пунктир являє собою зв'язок, $-CHR^9-CH<$ або $-CHR^9-N<$;

R^1 являє собою водень, гетероарил, C_{1-6} -алкілоксикарбоніл, C_{1-12} -алкіл або C_{1-12} -алкіл, заміщений гетероарилом;

R^2 являє собою водень, галоген, C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкілоксигрупу, арил- C_{1-6} -алкілоксигрупу або фенілтиогрупу; R^3 являє собою водень, C_{1-6} -алкіл або гетероарил;

R^4 та R^5 позначають, кожен незалежно, водень, галоген, C_{1-6} -алкіл, ціаногрупу, ціано- C_{1-6} -алкіл, гідроксигрупу або C_{1-6} -алкілоксигрупу; коли p дорівнює 1, тоді R^7 являє собою арил- C_{1-6} -алкіл або гідроксигрупу;

Z являє собою радикал, вибраний з (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-8), (a-9), (a-10) та (a-11);

R^{10} або R^{11} , кожен незалежно, вибрані з водню, галогену, гідроксигрупи, аміногрупи, C_{1-6} -алкілу, нітрогрупи, полігалоген- C_{1-6} -алкілу, ціаногрупи, ціано- C_{1-6} -групи, тетразоло- C_{1-6} -алкілу, арилу, гетероарилу, гетероарил- C_{1-6} -алкілу, арил(гідроксі)- C_{1-6} -алкілу, арилкарбонілу, C_{1-6} -алкілкарбонілу, C_{3-7} -циклоалкілкарбонілу, C_{3-7} -

циклоалкіл(гідроксі)- C_{1-6} -алкілу, арил- C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілкарбонілокси- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілоксикарбоніл- C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -алкілу, гідроксі- C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілоксикарбоніл- C_{1-6} -алкенілу, C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілоксикарбонілу, амінокарбонілу, гідроксі- C_{1-6} -алкілу, аміно- C_{1-6} -алкілу, гідроксикарбонілу, гідроксикарбоніл- C_{1-6} -алкілу та $-(CH_2)_v-(C(=O))_t-(CHR^{19})_u-NR^{13}R^{14}$;

v дорівнює 0 або 1;

u дорівнює 0 або 1;

R^{12} являє собою водень або C_{1-6} -алкіл;

R^{13} та R^{14} , кожен незалежно, вибрані з водню, C_{1-12} -алкілу, C_{1-6} -алкілкарбонілу, C_{1-6} -алкілсульфонілу, арил- C_{1-6} -алкілкарбонілу, C_{3-7} -циклоалкілкарбонілу, $-(CH_2)_k-NR^{15}R^{16}$, C_{1-12} -алкілу, заміщеного замісником, вибраним з гідроксигрупи, гідроксикарбонілу, ціаногрупи, C_{1-6} -алкілоксикарбонілу або арилу;

R^{13} та R^{14} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, можуть, якщо буде потреба, утворювати морфолініл, піролідиніл, піперазиніл або піперазиніл, заміщений замісником, вибраним з C_{1-6} -алкілу або арил- C_{1-6} -алкілоксикарбонілу;

k дорівнює 2;

R^{15} та R^{16} , кожен незалежно, вибрані з водню, C_{1-6} -алкілу або арил- C_{1-6} -алкілоксикарбонілу;

R^{15} та R^{16} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, можуть, якщо буде потреба, утворювати морфолініл, піперазиніл або піперазиніл, заміщений C_{1-6} -алкілоксикарбонілом; арил являє собою феніл або феніл, заміщений галогеном; гетероарил являє собою піридиніл, індоліл, оксадіазоліл або тетразоліл; та кожен піридиніл, індоліл, оксадіазоліл або тетразоліл може, якщо буде потреба, бути заміщений замісником, вибраним з C_{1-6} -алкілу, арилу або арил- C_{1-6} -алкілу.

5. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що m дорівнює 0; n дорівнює 1; p дорівнює 0; s дорівнює 0; t дорівнює 0.

6. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що X являє собою CHR^8 , де R^8 являє собою водень.

7. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що $—Q\cdots Y<$ являє

собою $-CR^9=C<$, де R^9 являє собою водень.

8. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що R^1 являє собою водень; R^3 являє собою водень; R^6 являє собою водень.

9. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що R^4 й R^5 являють собою, кожен незалежно, водень, C_{1-6} -алкіл або C_{1-6} -алкілоксигрупу.

10. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що Z являє собою радикал, вибраний з (a-1), (a-2), (a-3) або (a-4).

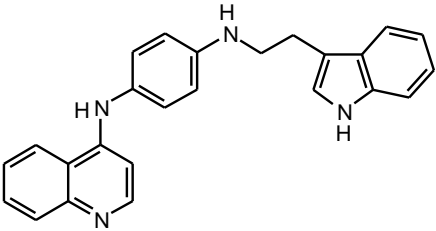
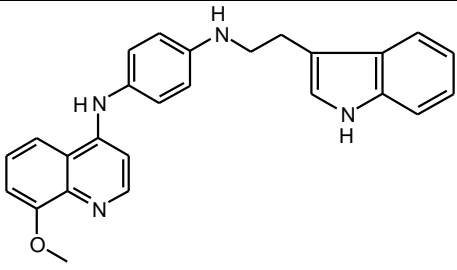
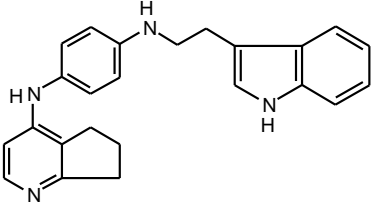
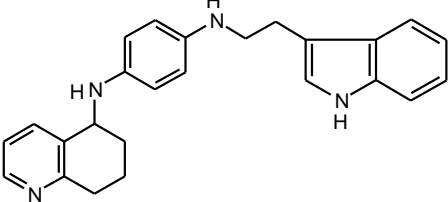
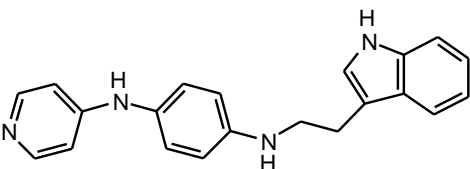
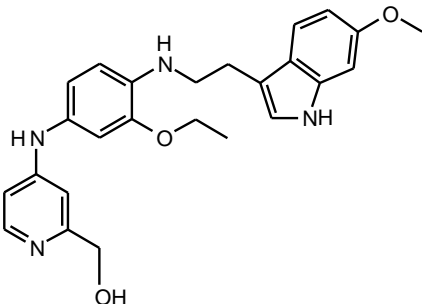
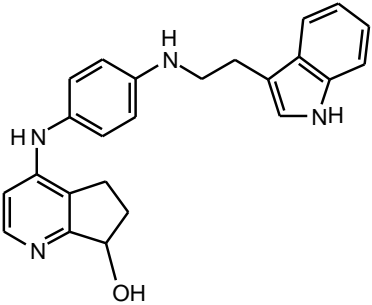
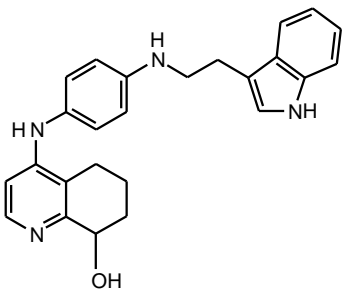
11. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що R^{10} або R^{11} , кожен незалежно, вибрані з водню, гідроксигрупи або гідроксі- C_{1-6} -алкілу.

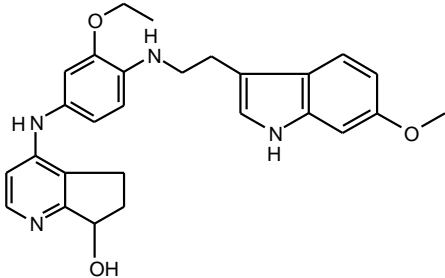
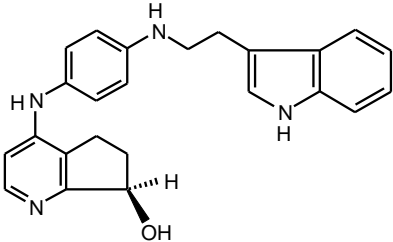
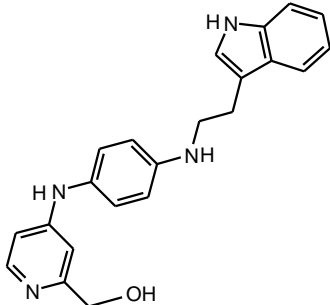
12. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що R^2 являє собою водень або C_{1-6} -алкілоксигрупу.

13. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що
 m дорівнює 0; n дорівнює 1; p дорівнює 0; s дорівнює 0; t дорівнює 0; X являє собою CHR⁸; R⁸ являє собою водень; $\text{---Q---Y} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ являє собою -CR⁹=C<; кожен R⁹ являє собою водень; R¹ являє собою водень; R² являє собою водень або C₁₋₆-алкілоксигрупу; R³ являє собою водень; R⁴ та R⁵ позначають, кожен незалежно, водень, C₁₋₆-алкіл або C₁₋₆-алкілоксигрупу; R⁶ являє собою водень; Z

являє собою радикал, вибраний з (a-1), (a-2), (a-3) або (a-4); i R¹⁰ або R¹¹, кожен незалежно, вибрані з водню, гідроксигрупи або гідроксі-C₁₋₆-алкілу.

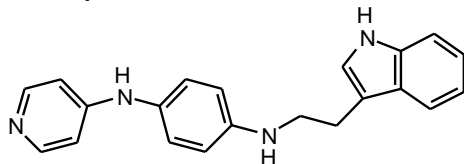
14. Сполука за будь-яким з пп.1-4, яка **відрізняється** тим, що є сполукою № 1, сполукою № 21, сполукою № 4, сполукою № 5, сполукою № 36, сполукою № 69, сполукою № 110, сполукою № 111, сполукою № 112, сполукою № 229 та сполукою №37

	
Сполука №1; 1,58 HCl	Сполука № 21
	
Сполука № 4	Сполука № 5
	
Сполука № 36	Сполука № 69
	
Сполука № 110	Сполука № 111

	
Сполука № 112	Сполука № 229; (B)
	
Сполука № 37	

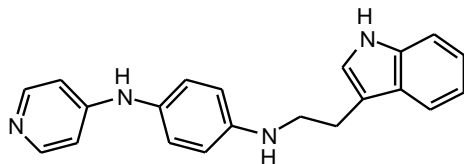
її N-оксидна форма, адитивна сіль або стереохімічно ізомерна форма.

15. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що являє собою



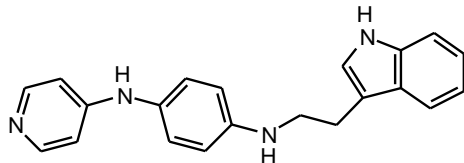
її N-оксидна форма або адитивна сіль.

16. Сполука за п.15, яка **відрізняється** тим, що являє собою



або її фармацевтично прийнятна сіль.

17. Сполука за п.16, яка **відрізняється** тим, що являє собою



18. Сполука за будь-яким з пп.1-17 для застосування як лікарського засобу.

19. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятні носії та як активний інгредієнт терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп.1-17.

20. Спосіб одержання фармацевтичної композиції за п.19, який **відрізняється** тим, що фармацевтично прийнятні носії та сполуку за будь-яким з пп.1-17 ретельно змішують.

21. Застосування сполуки за будь-яким з пп.1-17 для одержання лікарського засобу для лікування раку.

22. Застосування за п.21, яке **відрізняється** тим, що рак вибрано з групи, яка містить рак легені (наприклад, аденокарцинома та включаючи недрібноклітинний рак легені), рак підшлункової залози (наприклад, карцинома підшлункової залози, така як, наприклад, екзокринний рак підшлункової залози), рак товстої кишки (наприклад, колоректальні раки, такі як, наприклад, аденокарцинома товстої кишки та аденома товстої кишки), рак глотки, сквамозний рак порожнини рота, рак язика, рак шлунка, рак носоглотки, гематопоеитичні пухлини лімфоїдного походження (наприклад, гострий лімфоцитарний лейкоз, лімфома В-клітин, лімфома Беркітта), лейкози спинного мозку (наприклад, гострий мієлогенний лейкоз (AML), фолікулярний рак щитовидної залози, мієлодиспластичний синдром (MDS), пухлини мезенхімального походження (наприклад, фібросаркоми та рабдоміосаркоми), меланоми, тератоканциноми, нейробластоми, пухлини головного мозку, гліоми, доброякісна пухлина шкіри (наприклад, кератоакантоми), рак молочної залози (наприклад, запущений рак молочної залози), рак нирок, рак яєчника, рак шийки матки, рак ендометрія, рак сечового міхура, рак передміхурової залози, включаючи запущене захворювання, рак яєчок, остеосаркома, рак голови та шиї та епідермальна карцинома.

23. Застосування за п.22, яке **відрізняється** тим, що рак вибрано з групи, яка містить рак легені, включаючи аденокарциному та включаючи недрібноклітинний рак легені, рак молочної залози, рак товстої кишки, наприклад, колоректальні раки, гострий мієлогенний лейкоз, рак яєчника, рак сечового міхура.

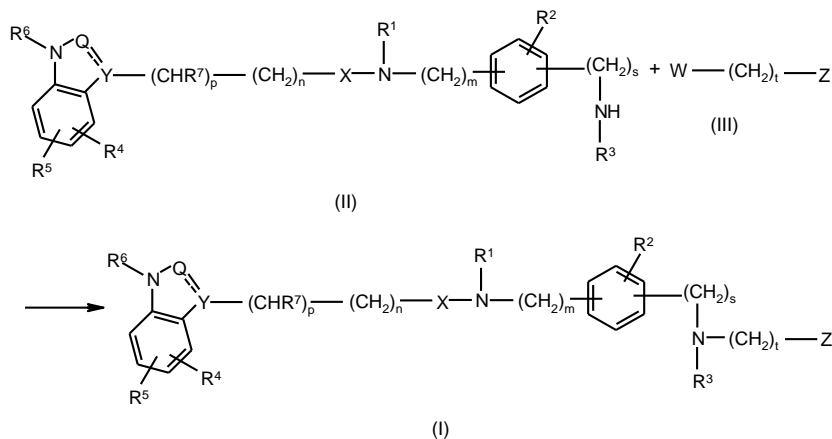
24. Комбінація протиракового засобу та сполуки за будь-яким з пп.1-17.

25. Комбінація за п.24, яка **відрізняється** тим, що протираковий засіб вибрано з групи, що включає платинові координаційні сполуки, наприклад цисплатин, карбоплатин або оксалиплатин; таксанові сполуки, наприклад, паклітаксел або доцетаксел; інгібітори топоізомерази I, такі як камптотецинові сполуки, наприклад, іринотекан або топотекан; інгібітори топоізомерази, такі як протипухлинні подофілотоксинові похідні, наприклад, етопозид або теніпозид; протипухлинні алкалоїди барвінку, наприклад, вінбластин, вінкрисдин або вінорелбін; протипухлинні похідні нуклеозидів, наприклад, 5-фторурацил, гемцитабін або капецитабін; алкілюючі агенти, такі як азотна гірчиця або нітрозосечовина, наприклад, циклофосфамід, хлорамбуцил, кармустин або ломустин; протипухлинні похідні антрацикліну, наприклад, даунорубіцин, доксорубіцин, ідарубіцин або мітоксантрон; антитіла HER2, наприклад, трастузумаб; антагоністи рецептора естрогену або селективні модулятори рецептора естрогену, наприклад, тамоксифен, тореміфен, дролоксифен, фаслодекс або ралоксифен;

інгібітори ароматази, такі як ексеместан, анастрозол, летразол та ворозол; агенти, що диференціюють, такі як ретиноїди, вітамін D, та агенти, що блокують метаболізм ретиноевої кислоти (RAMBA), наприклад, акутан; інгібітори ДНК метилтрансферази, наприклад, азацитидин; інгібітори кінази, наприклад, флавоперидол, іматиніб, мезилат або гефітиніб; інгібітори фарнезилтрансферази; інгібітори HDAC; інші інгібітори шляху убіквітин-протеасома, наприклад, Velcade або Yondelis.

26. Продукт, який містить як перший активний інгредієнт сполуку за будь-яким з пп.1-17 та як другий активний інгредієнт - протираковий засіб, у формі комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного використання при лікуванні пацієнтів, що страждають на рак.

27. Спосіб одержання сполуки за п.1, який **відрізняється** тим, що проміжну сполуку формули (II) піддають взаємодії із проміжною сполукою формули (III), у якій W являє собою придатну кінцеву групу, наприклад, галоген,



де перемінними визначені в п.1.

Даний винахід відноситься до сполук та композицій, які містить зазначені сполуки, що діють як інгібітори взаємодії між MDM2 та p53. Крім того, даний винахід відноситься до способів одержання розкритих інгібіторів, композицій, які включають їх, та способів їхнього застосування, наприклад, як лікарських засобів.

p53 являє собою білок-супресор пухлини, що відіграє стрижневу роль у регулюванні балансу між проліферацією клітин та зупинкою/апоптозом росту клітин. У нормальних умовах напіверіод p53 є дуже коротким, та, отже, рівень p53 у клітинах низький. Проте, у відповідь на ушкодження клітинної ДНК або стрес клітин (наприклад, активація онкогена, ерозія тіломери, гіпоксія), рівні p53 збільшуються. Це збільшення рівнів p53 приводить до активації транскрипції безлічі генів, що приводить або до припинення росту клітин, або до процесів апоптозу. Таким чином, важлива функція p53 полягає в запобіганні нерегульованої проліферації ушкоджених клітин та, таким чином, у захисті ор-

ганізму від розвитку раку.

MDM2 являє собою ключовий негативний регулятор функції p53. Він формує негативну авторегулюючу петлю, зв'язуючись із амінокінцевим доменом трансактивації p53 та, таким чином, MDM2 одночасно інгібує здатність p53 активувати транскрипцію та націлює p53 для протеолітичного розкладання. У нормальних умовах ця регулююча петля відповідальна за підтримку низьких рівнів p53. Однак у пухлинах з диким типом p53 рівноважні концентрації активного p53 можуть бути збільшені за рахунок протидії взаємодії між MDM2 та p53. Це приводить до відновлення p53-опосередкованих проапоптотичних та антипроліферативних ефектів у таких пухлинних клітинах.

MDM2 являє собою клітинний протоонкоген. Суперекспресія MDM2 спостерігалася в різних видах раку. MDM2 суперекспресується в різних видах пухлин внаслідок ампліфікації або збільшеної транскрипції або трансляції гена. Механізм, за рахунок якого ампліфікація MDM2 приводить до

туморогенезу, принаймні частково пов'язаний з його взаємодією з p53. У клітинах, які суперекспресують MDM2, блокувана захисна функція p53, та, таким чином, клітини нездатні відповісти на ушкодження ДНК або клітинний стрес збільшенням рівня p53, що приводить до зупинки росту клітин та/або апоптозу. У такий спосіб після ушкодження ДНК та/або клітинного стресу, клітини, які суперекспресують MDM2, вільно продовжують проліферувати та приймають онкогенний фенотип. У цих умовах руйнування взаємодії p53 та MDM2 може привести до вивільнення p53 та, таким чином, може забезпечити нормальне функціонування сигналіз зупинки росту та/або апоптозу.

MDM2 може також мати інші функції на додаток до інгібування p53. Наприклад, показано, що MDM2 взаємодіє безпосередньо з pRb-регульованим фактором транскрипції E2F1/DP1. Ця взаємодія може бути критичною для p53-незалежних пухлинородних активностей MDM2. Домен E2F1 демонструє приголомшливу подібність із MDM2-єднальним доменом p53. Тому що взаємодії MDM2 як з p53, так і з E2F1, мають місце в тому самому єднальному сайті на MDM2, можна чекати, що антагоністи MDM2/p53 будуть не тільки активувати клітинний p53, але також і модулювати активності E2F1, які звичайно розрегульовані в пухлинних клітинах.

Також терапевтична ефективність засобів, які ушкоджують ДНК, що використовуються у цей час (хіміотерапія та променева терапія), може бути обмежена за рахунок негативної регуляції p53, яка здійснюється MDM2. Таким чином, якщо інгібування p53 за принципом зворотного зв'язку, яке здійснюється MDM2, буде перервано, то збільшення рівнів функціональних p53 збільшить терапевтичну ефективність таких засобів, що приводить до відновлення функції p53 дикого типу, а надалі приведе до апоптозу та/або реверсуванню p53-зв'язаної лікарської резистентності. Було показано, що комбінація видів лікування з інгібуванням MDM2 та ушкодженням ДНК *in vivo* приводила до синергічних ефектів у відношенні протипухлинної дії (Vousden K.H., Cell, Vol. 103, 691-694, 2000).

Таким чином, руйнування взаємодії MDM2 та p53 пропонує підхід для терапевтичного втручання в пухлині з диким типом p53, навіть може продемонструвати антипроліферативні ефекти в пухлинних клітинах, які позбавлені функціонального p53 та, крім того, можуть сенсibilізувати онкогенні клітини до хіміотерапії та променевої терапії.

В японському патенті JP 11130750, опублікованому 18 травня 1999, описані, серед інших, заміщені похідні фенілу, мінокарбоніліндолілу як антагоністи рецептора 5-HT.

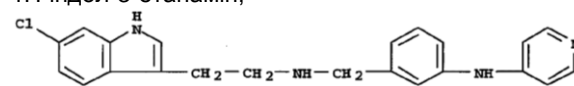
В європейському патенті EP 1129074, опублікованому 18 травня 2000, описані амід антранілової кислоти як інгібітори рецепторів фактора росту ендотелія судин (VEGFR), придатні для лікування ангіогенних порушень.

В європейському патенті EP 1317443, опублі-

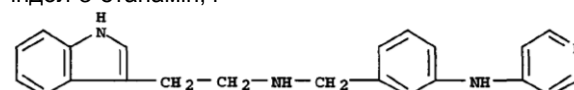
кованому 21 березня 2002, розкриті трициклічні похідні третинного аміну, придатні як модулятори рецептора хемокіну CXCR4 або CCR5 для лікування вірусу імунодефіциту людини та котячого вірусу імунодефіциту.

В європейському патенті EP 1379239, опублікованому 10 жовтня 2002, розкриті N-(2-арилетил)бензиламіни як антагоністи рецептора 5-HT₆. Зокрема, описані

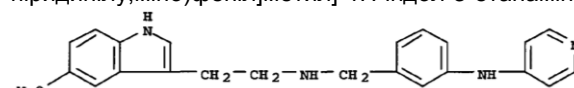
6-хлор-N-[[3-(4-піридинілу, міно)феніл]метил]-1H-індол-3-етанамін,



N-[[3-(4-піридинілу, міно)феніл]метил]-1H-індол-3-етанамін, і



5-метокси-N-[[3-(4-піридинілу, міно)феніл]метил]-1H-індол-3-етанамін.



В міжнародній публікації WO 00/15357, опублікованій 23 березня 2000, описані похідні піперазин-4-фенілу як інгібітори взаємодії між MDM2 та p53. В європейському патенті EP 1137418, опублікованому 8 червня 2000, описані трициклічні сполуки для відновлення конфірмаційної стійкості білків сімейства p53.

В міжнародній публікації WO 03/041715, опублікованій 22 травня 2003, описані заміщені 1,4-бензодіазепіни та їхнє застосування як інгібітори взаємодії MDM2-p53.

В міжнародній публікації WO 03/51359, опублікованій 26 червня 2003, описані цис-2,4,5-трифеніл-імідазолони, які інгібують взаємодію білка MDM2 з p53-подібними пептидами та такі, що мають антипроліферативну активність.

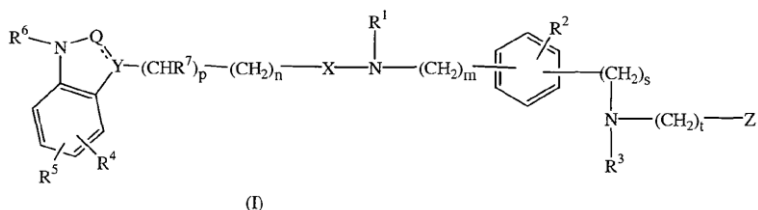
В міжнародній публікації WO 04/05278, опублікованій 15 січня 2004, розкриті сполуки бисарилсульфонамідів, що зв'язуються з MDM2 та які можуть використовуватися при терапії раку.

Зберігається потреба в ефективних та потужних малих молекулах, які інгібують взаємодію між MDM2 та p53.

Сполуки згідно з даним винаходом відрізняються від попереднього рівня техніки за структурою, за їхньою фармакологічною активністю та/або за фармакологічним потенціалом.

Даний винахід відноситься до сполук, композицій та способів інгібування взаємодії між MDM2 та p53 для лікування раку. Крім того, сполуки та композиції відповідно до винаходу корисні для посилення ефективності хіміотерапії та променевої терапії.

Цей винахід стосується сполук формули (I),



їхньої N-оксидної форми, адитивної солі або стереохімічно ізомерної форми, де

m являє собою 0, 1 або 2, та коли m дорівнює 0, тоді існує прямий зв'язок;

n являє собою 0, 1, 2 або 3, і коли n дорівнює 0, тоді існує прямий зв'язок;

p являє собою 0 або 1, і коли p дорівнює 0, тоді існує прямий зв'язок;

s являє собою 0 або 1, і коли s дорівнює 0, тоді існує прямий зв'язок;

t являє собою 0 або 1, і коли t дорівнює 0, тоді існує прямий зв'язок;

X являє собою C(=O) або CHR⁸; причому

R⁸ являє собою водень, C₁₋₆-алкіл, C₃₋₇-циклоалкіл, -C(=O)-NR¹⁷R¹⁸, гідрокси-карбоніл, арил-C₁₋₆-алкілоксикарбоніл, гетероарил, гетероарилкарбоніл, гетероарил-C₁₋₆-алкілоксикарбоніл, піперазинілкарбоніл, піролідиніл, піперидинілкарбоніл, C₁₋₆-алкілоксикарбоніл, C₁₋₆-алкіл заміщений замісником, обраним з гідрокси групи, аміно групи, арилу та гетероарили; C₃₋₇-циклоалкіл заміщений замісником, обраним з гідрокси групи, аміно групи, арилу та гетероарили; піперазинілкарбоніл заміщений гідрокси групою, гідрокси-C₁₋₆-алкілом, гідрокси-C₁₋₆-алкілокси-C₁₋₆-алкілом; піролідиніл заміщений гідрокси-C₁₋₆-алкілом або піперидинілкарбоніл заміщений одним або двома замісниками, обраними з гідрокси групи, C₁₋₆-алкілу, гідрокси-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкілокси-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкіл (дигідрокси)C₁₋₆-алкілу або C₁₋₆-алкілокси (гідрокси)C₁₋₆-алкілу;

R¹⁷ та R¹⁸ кожен незалежно обрані з водню, C₁₋₆-алкілу, ди(C₁₋₆-алкіл)C₁₋₆-алкілу, арил-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкілокси-C₁₋₆-алкілу, гідрокси-C₁₋₆-алкілу, гідрокси-C₁₋₆-алкіл (C₁₋₆-алкілу) або гідрокси-C₁₋₆-алкіл (арил-C₁₋₆-алкілу);

—Q—Y— являє собою —CR⁹=C<, та пунктир являє собою зв'язок, —C(=O)-CH<, —C(=O)-N<, —CHR⁹-CH< або —CHR⁹-N<; причому кожен R⁹ являє

собою незалежно водень або C₁₋₆-алкіл;

R¹ являє собою водень, арил, гетероарил, C₁₋₆-алкілоксикарбоніл, C₁₋₁₂-алкіл або C₁₋₁₂-алкіл, заміщений одним або двома замісниками незалежно обраними з гідрокси групи, арилу, гетероарили, аміно групи, C₁₋₆-алкілокси групи, моно- або ди(C₁₋₆-алкіл) аміно групи, морфолінілу, піперидинілу, піролідинілу, піперазинілу, C₁₋₆-алкілпіперазинілу, арил-C₁₋₆-алкілпіперазинілу, гетероарил-C₁₋₆-алкілпіперазинілу, C₃₋₇-циклоалкілпіперазинілу та C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₆-алкілпіперазинілу;

R² являє собою водень, галоген, C₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-алкілокси групу, арил-C₁₋₆-алкілокси групу, гетероарил-C₁₋₆-алкілокси групу, фенолітїю групу, гідрокси-C₁₋₆-алкілкарбоніл, C₁₋₆-алкіл заміщений замісником, обраним з аміно групи, арилу та гетероарили; або C₃₋₇-циклоалкіл заміщений замісником, обраним з аміно групи, арилу та гетероарили;

R³ являє собою водень, C₁₋₆-алкіл, гетероарил, C₃₋₇-циклоалкіл, C₁₋₆-алкіл заміщений замісником обраним з гідрокси групи, аміно групи, арилу та гетероарили; або C₃₋₇-циклоалкіл заміщений замісником обраним з гідрокси групи, аміно групи, арилу та гетероарили;

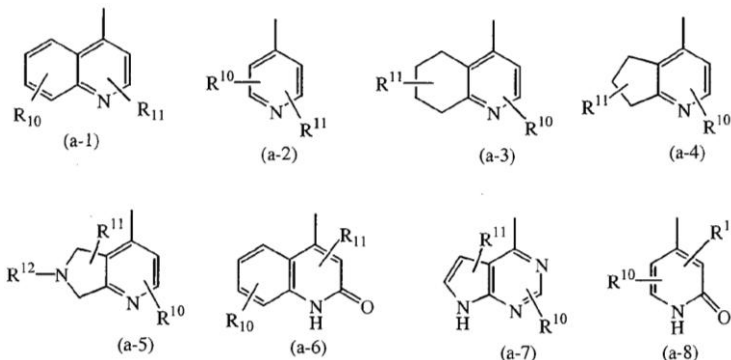
R⁴ та R⁵ позначають, кожен незалежно, водень, галоген, C₁₋₆-алкіл, полігалоген-C₁₋₆-алкіл, ціано групу, ціано-C₁₋₆-алкіл, гідрокси групу, аміно групу або C₁₋₆-алкілокси групу; або

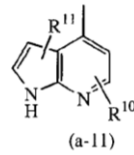
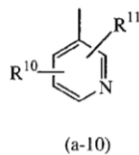
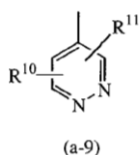
R⁴ та R⁵ разом можуть, якщо буде потреба, утворювати двовалентний радикал обраний з метилендіокси групи або етилендіокси групи;

R⁶ являє собою водень, C₁₋₆-алкілоксикарбоніл або C₁₋₆-алкіл;

коли p дорівнює 1, тоді R⁷ являє собою водень, арил-C₁₋₆-алкіл, гідрокси або гетероарил-C₁₋₆-алкіл;

Z являє собою радикал обраний з





де
кожен R^{10} або R^{11} є незалежно обраним з водню, галогену, гідрокси групи, аміно групи, C_{1-6} -алкілу, нітро групи, полігалоген- C_{1-6} -алкілу, ціано групи, ціано- C_{1-6} -алкілу, тетразоло- C_{1-6} -алкілу, арилу, гетероарилу, арил- C_{1-6} -алкілу, гетероарил- C_{1-6} -алкілу, арил(гідрокси)- C_{1-6} -алкілу, гетероарил(гідрокси)- C_{1-6} -алкілу, арилкарбонілу, гетероарилкарбонілу, C_{1-6} -алкілкарбонілу, арил- C_{1-6} -алкілкарбонілу, гетероарил- C_{1-6} -алкілкарбонілу, C_{1-6} -алкілокси групи, C_{3-7} -циклоалкілкарбонілу, C_{3-7} -циклоалкіл(гідрокси)- C_{1-6} -алкілу, арил- C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілкарбонілокси- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілоксикарбоніл- C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -алкілу, гідрокси- C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілоксикарбоніл- C_{2-6} -алкеніл- C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілоксикарбонілу, C_{1-6} -алкілкарбонілокси групи, амінокарбонілу, гідрокси- C_{1-6} -алкілу, аміно- C_{1-6} -алкілу, гідроксикарбонілу, гідроксикарбоніл- C_{1-6} -алкілу та $-(CH_2)_v-(C(=O))_t-(CHR^{19})_u-NR^{13}R^{14}$; причому

v являє собою 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6, та коли v дорівнює 0, тоді існує прямий зв'язок;

t являє собою 0 або 1, та коли t дорівнює 0, тоді існує прямий зв'язок;

u являє собою 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6, та коли u дорівнює 0, тоді існує прямий зв'язок;

R^{19} являє собою водень або C_{1-6} -алкіл;

R^{12} являє собою водень, C_{1-6} -алкіл, C_{3-7} -циклоалкіл, C_{1-6} -алкіл заміщений замісником обраним з гідрокси групи, аміно групи, C_{1-6} -алкілокси групи та арилу; або C_{3-7} -циклоалкіл заміщений замісником обраним з гідрокси групи, аміно групи, арилу та C_{1-6} -алкілокси групи;

R^{13} та R^{14} , кожен незалежно, обрані з водню, C_{1-12} -алкілу, C_{1-6} -алкілкарбонілу, C_{1-6} -алкілсульфонілу, арил- C_{1-6} -алкілкарбонілу, C_{3-7} -циклоалкілу, C_{3-7} -циклоалкілкарбонілу, $-(CH_2)_k-NR^{15}R^{16}$, C_{1-12} -алкілу заміщеного замісником обраним з гідрокси групи, гідроксикарбонілу, ціано групи, C_{1-6} -алкілоксикарбонілу, C_{1-6} -алкілокси групи, арилу або гетероарилу; або C_{3-7} -циклоалкілу заміщеного замісником обраним з гідрокси групи, C_{1-6} -алкілокси групи, арилу, аміно групи, арил- C_{1-6} -алкілу, гетероарилу або гетероарил- C_{1-6} -алкілу; або

R^{13} та R^{14} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, можуть, якщо буде потреба, утворювати морфолініл, піперидиніл, піролідиніл, піперазиніл або піперазиніл заміщений замісником обраним з C_{1-6} -алкілу, арил- C_{1-6} -алкілу, арил- C_{1-6} -алкілоксикарбонілу, гетероарил- C_{1-6} -алкілу, C_{3-7} -циклоалкілу та C_{3-7} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкілу; причому k являє собою 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6, та коли k дорівнює 0, тоді існує прямий зв'язок;

R^{15} та R^{16} кожен незалежно обрані з водню, C_{1-6} -

алкілу, арил- C_{1-6} -алкілокси-карбонілу, C_{3-7} -циклоалкілу, C_{1-12} -алкілу заміщеного замісником обраним з гідрокси групи, C_{1-6} -алкілокси групи, арилу та гетероарилу; та C_{3-7} -циклоалкілу заміщеного замісником обраним з гідрокси групи, C_{1-6} -алкілокси групи, арилу, арил- C_{1-6} -алкілу, гетероарилу та гетероарил- C_{1-6} -алкілу; або

R^{15} та R^{16} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, можуть, якщо буде потреба, утворювати морфолініл, піперазиніл або піперазиніл заміщений C_{1-6} -алкілоксикарбонілом;

арил являє собою феніл або нафталініл;

кожен феніл або нафталініл можуть, якщо буде потреба, бути заміщені одним, двома або трьома замісниками обраними, кожен незалежно, з галогену, гідрокси групи, C_{1-6} -алкілу, аміно групи, полігалоген- C_{1-6} -алкілу та C_{1-6} -алкілокси групи; та

кожен феніл або нафталініл можуть, якщо буде потреба, бути заміщені двовалентним радикалом обраним з метилендіокси групи та етилендіокси групи;

гетероарил являє собою піридиніл, індоліл, хінолініл, імідазоліл, фураніл, тієніл, оксадіазоліл, тетразоліл, бензофураніл або тетрагідрофураніл;

кожен піридиніл, індоліл, хінолініл, імідазоліл, фураніл, тієніл, оксадіазоліл, тетразоліл, бензофураніл або тетрагідрофураніл може, якщо буде потреба, бути заміщений одним, двома або трьома замісниками обраними, кожен незалежно, з галогену, гідрокси групи, C_{1-6} -алкілу, аміно групи, полігалоген- C_{1-6} -алкілу, арилу, арил- C_{1-6} -алкілу або C_{1-6} -алкілокси групи; та

кожен піридиніл, індоліл, хінолініл, імідазоліл, фураніл, тієніл, бензофураніл або тетрагідрофураніл може, якщо буде потреба, бути заміщений двовалентним радикалом обраним з метилендіокси групи або етилендіокси групи;

за умови, що

коли m дорівнюють 1, замісники на фенільному кільці крім R^2 перебувають у мета-положенні;

s дорівнює 0; та t дорівнює 0; тоді

Z являє собою радикал обраний з (a-1), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8) або (a-9).

Сполуки формули (I) можуть також існувати в їх таутомерних формах. Такі форми, хоча явно не позначені в наведеній вище формулі, входять до обсягу даного винаходу.

Суть безлічі термінів, які використовуються у попередніх визначеннях та надалі у цьому описі, розкривається нижче. Ці терміни іноді використовуються як такі або в складі складних термінів.

У попередніх визначеннях та надалі у цьому описі, галоген є родовим поняттям для фтору, хлору, бромов та йоду; C_{1-6} -алкіл являє собою насичений вуглеводневий радикал з прямим та розгалуженим ланцюгом, що має від 1 до 6 атомів вуглецю, такий як, наприклад, метил, етил, про-

пил, бутил, пентил, гексил, 1-метилетил, 2-метилпропил, 2-метилбутил, 2-метилпентил та інші, їм подібні; C_{1-6} -алкандііл являє собою двовалентний насичений вуглеводневий радикал з прямим та розгалуженим ланцюгом, що має від 1 до 6 атомів вуглецю, такий як, наприклад, метилен, 1,2-етандііл, 1,3-пропандііл, 1,4-бутандііл, 1,5-пентандііл, 1,6-гександііл та їхні розгалужені ізомери, такі як 2-метилпентандііл, 3-метилпентандііл, 2,2-диметилбутандііл, 2,3-диметилбутандііл та інші, їм подібні; C_{1-12} -алкіл включає C_{1-6} -алкіл та його вищі гомологи, які мають від 7 до 12 атомів вуглецю, такі як, наприклад, гептил, октил, ноніл, децил, ундецил та додецил; гідрокси- C_{1-6} -алкіл являє собою гідрокси-замісник на прямому та розгалуженому ланцюзі насиченого вуглеводневого радикала, що має від 1 до 6 атомів вуглецю; тригалогенметил являє собою метил, що містить три однакових або різних галогенових замісники, наприклад, трифторметил; C_{2-6} -алкеніл являє собою вуглеводневий радикал з прямим та розгалуженим ланцюгом, що містить один подвійний зв'язок та має від 2 до 6 атомів вуглецю, такий як, наприклад, вініл, 2-пропеніл, 3-бутеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 3-метил-2-бутеніл та інші, їм подібні; C_{3-7} -алкініл являє собою вуглеводневий радикал з прямим та розгалуженим ланцюгом, що містить один потрійний зв'язок та має від 3 до 6 атомів вуглецю, такий як, наприклад, 2-пропиніл, 3-бутиніл, 2-бутиніл, 2-пентиніл, 3-пентиніл, 3-гексиніл та інші, їм подібні; C_{3-7} -циклоалкіл включає циклічну вуглеводневу групу, що містить від 3 до 10 атомів вуглецю, таку як циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентеніл, циклогексил, циклогексеніл, циклогептил та інші, їм подібні.

Термін "адитивна сіль" включає солі, які можуть утворювати сполуки формули (I) з органічними або неорганічними основами, такими як аміни, основи лужного металу та основи лужноземельного металу, або четвертинні амонієві основи, або з органічними або неорганічними кислотами, такими як мінеральні кислоти, сульфокислоти, карбонові кислоти або кислоти, які містять фосфор.

Термін "адитивна сіль" також включає фармацевтично прийнятні солі, комплексні сполуки металу та сольовати та їхні солі, які можуть утворювати сполуки формули (I).

Термін "фармацевтично прийнятні солі" позначає адитивні солі фармацевтично прийнятної кислоти або основи. Адитивні солі фармацевтично прийнятної кислоти або основи, як згадано вище, включають терапевтично активні адитивні солі з нетоксичною кислотою та нетоксичною основою, які можуть утворювати сполуки формули (I). Сполуки формули (I), які мають основні властивості, можуть бути перетворені в їхні фармацевтично прийнятні адитивні солі з кислотою шляхом обробки зазначеної основної форми придатною кислотою. Придатні кислоти включають, наприклад, неорганічні кислоти, такі як галогеноводневі кислоти, наприклад хлористоводнева кислота або бромистоводнева кислота; сірчана кислота; азотна кислота; ортофосфорна кислота та інші, їм подібні кислоти; або органічні кислоти, такі як, наприклад, оцтова кислота, пропіонова кислота, гідроксиоцто-

ва кислота, молочна кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, малінова кислота, бурситинова кислота (тобто, бутандіонова кислота), малеїнова кислота, фумарова кислота, оксидбурситинова кислота, винна кислота, лимонна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, цикламова кислота, саліцилова кислота, парааміносаліцилова кислота, павонова кислота та інші, їм подібні кислоти. Сполуки формули (I), які мають кислотні властивості, можуть бути перетворені в їх фармацевтично прийнятні адитивні солі з основою шляхом обробки зазначеної кислотної форми придатною органічною або неорганічною основою. Придатні форми солі з основою включають, наприклад, солі амонію, солі лужних та лужно-земельних металів, наприклад, солі літію, натрію, калію, магнію та інших, їм подібних, солі з органічними основами, наприклад, солі бензатину, N-метил-D-глюкаміну, гідрабаміну, та солі з амінокислотами, такими як, наприклад, аргінін, лізин та інші, їм подібні.

Термін адитивна сіль з кислотою або основою також включає гідрати та форми додавання розчинника, які можуть утворювати сполуки формули (I). Прикладами таких форм є, наприклад, гідрати, алкогольати та інші, їм подібні.

Термін "комплексні сполуки металу" означає комплексні сполуки, що утворюються між сполуками формули (I) та однієї або більшої кількості органічних або неорганічних солей металу або солей. Приклади зазначених органічних або неорганічних солей включають галогеніди, нітрати, сульфати, фосфати, ацетати, трифторацетати, трихлорацетати, пропіонати, тартрати, сульфонати, наприклад метилсульфонати, 4-метилфенілсульфонати, саліцилати, бензоати та інші, їм подібні, метали другої головної групи періодичної системи, наприклад, магнію або кальцію, третьої або четвертої головної групи, наприклад, алюмінію, олова, свинцю, а також з першої по восьму перехідну групу періодичної системи, таких як, наприклад, хрому, марганцю, заліза, кобальту, нікелю, міді, цинку та інші, їм подібні.

Термін "стереохімічно ізомерні форми сполук формули (I)", як він використовується вище у цьому описі, визначає всі можливі сполуки, складені з тих же самих атомів, зв'язаних тією же самою послідовністю зв'язків, але які мають різні просторові будови, що не є взаємозамінними, які можуть мати сполуки формули (I). Якщо інакше не згадано або позначено, хімічне позначення сполуки охоплює суміші всіх можливих стереохімічно ізомерних форм, які можуть мати зазначені сполуки. Зазначена суміш може містити всі діастереомери та/або енантіомери основної молекулярної структури зазначеного сполуки. Всі стереохімічно ізомерні форми сполук формули (I) як у чистій формі, так й у суміші один з одним включені до обсягу даного винаходу.

N-оксидні форми сполук формули (I) включають сполуки формули (I), у яких один або кілька атомів азоту окиснені до так званих N-оксидів, зокрема, N-оксидів, у яких один або більше атомів

азоту піперидину, піперазину або пиридазинілу є N-окисленими.

Кожного разу, коли він використовується надалі у цьому описі, термін "сполуки формули (I)" включає також N-окисні форми, фармацевтично прийнятні кислотні-адитивні або основно-адитивні солі.

Перша група сполук, що представляють інтерес, складається із сполук формули (I), до яких застосовне одне або більше наступних обмежень:

a) X являє собою C(=O) або CHR⁸; де R⁸ являє собою водень, C₁₋₆-алкіл, C₃₋₇-циклоалкіл, амінокарбоніл, моно- або ди(C₁₋₆-алкіл)амінокарбоніл, гідроксикарбоніл, арил-C₁₋₆-алкілоксикарбоніл, гетероарил-C₁₋₆-алкілоксикарбоніл, C₁₋₆-алкілоксикарбоніл, C₁₋₆-алкіл заміщений замісником обраним з гідрокси групи, аміно групи, арилу та гетероарилу, або C₃₋₇-циклоалкіл заміщений замісником, обраним з гідрокси групи, аміно групи, арилу та гетероарилу;

b) R¹ являє собою водень, арил, гетероарил, C₁₋₁₂-алкіл або C₁₋₁₂-алкіл заміщений одним або двома замісниками, незалежно обраними з гідрокси групи, арилу, гетероарилу, аміно групи, C₁₋₆-алкілокси групи, моно- або ди(C₁₋₆-алкіл)аміно групи, морфолінілу, піперидинілу, піролідинілу, піперазинілу, C₁₋₆-алкілпіперазинілу, арил-C₁₋₆-алкілпіперазинілу, гетероарил-C₁₋₆-алкілпіперазинілу, C₃₋₇-циклоалкіл-піперазинілу та C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₆-алкілпіперазинілу;

c) R³ являє собою водень, C₁₋₆-алкіл, C₃₋₇-циклоалкіл, C₁₋₆-алкіл заміщений замісником обраним з гідрокси групи, аміно групи, арилу та гетероарилу; або C₃₋₇-циклоалкіл заміщений замісником обраним з гідрокси групи, аміно групи, арилу та гетероарилу;

d) R⁴ та R⁵ позначають, кожен незалежно, водень, галоген, C₁₋₆-алкіл, полігалоген-C₁₋₆-алкіл, гідрокси групу, аміно групу або C₁₋₆-алкілокси групу;

e) R⁴ та R⁵ разом можуть, якщо буде потреба, утворювати двовалентний радикал обраний з метилендіокси групи або етилендіокси групи;

f) R⁶ являє собою водень або C₁₋₆-алкіл;

г) коли р дорівнює 1, тоді R⁷ являє собою водень, арил-C₁₋₆-алкіл або гетероарил-C₁₋₆-алкіл;

h) Z являє собою радикал обраний з (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5) і (a-6);

i) кожен R¹⁰ або R¹¹ незалежно обраний з водню, гідрокси групи, аміно групи, C₁₋₆-алкілу, нітро групи, полігалоген-C₁₋₆-алкілу, ціано групи, ціано-C₁₋₆-алкілу, тетразоло-C₁₋₆-алкілу, арилу, гетероарилу, арил-C₁₋₆-алкілу, гетероарил-C₁₋₆-алкілу, арил(гідрокси)C₁₋₆-алкілу, гетероарил(гідрокси)C₁₋₆-алкілу, арилкарбонілу, гетероарил-карбонілу, арил-C₁₋₆-алкілкарбонілу, гетероарил-C₁₋₆-алкілкарбонілу, C₁₋₆-алкілокси групи, C₁₋₆-алкілокси-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкілоксикарбонілу, C₁₋₆-алкілкарбонілокси групи, амінокарбонілу, гідрокси-C₁₋₆-алкілу, аміно-C₁₋₆-алкілу, гідроксикарбонілу, гідроксикарбоніл-C₁₋₆-алкілу та -(CH₂)_v-(C(=O))_r-(CH₂)_u-NR¹³R¹⁴.

j) R¹³ та R¹⁴, кожен незалежно, обраний з водню, C₁₋₁₂-алкілу, C₃₋₇-циклоалкілу, -(CH₂)_k-NR¹⁵R¹⁶, C₁₋₁₂-алкілу заміщеного замісником, обраним з гідрок-

си групи, C₁₋₆-алкілокси групи, арилу або гетероарилу; або C₃₋₇-циклоалкілу заміщеного замісником, обраним з гідрокси групи, C₁₋₆-алкілокси групи, арилу, арил-C₁₋₆-алкілу, гетероарилу або гетероарил-C₁₋₆-алкілу;

k) R¹³ та R¹⁴ разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, можуть, якщо буде потреба, утворювати морфолініл, піперидиніл, піролідиніл, піперазиніл або піперазиніл заміщений замісником, обраним із C₁₋₆-алкілу, арил-C₁₋₆-алкілу, гетероарил-C₁₋₆-алкілу, C₃₋₇-циклоалкілу та C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₆-алкілу;

l) R¹⁵ та R¹⁶, кожен незалежно, обраний з водню, C₁₋₆-алкілу, C₃₋₇-циклоалкілу, C₁₋₁₂-алкілу заміщеного замісником, обраним з гідрокси групи, C₁₋₆-алкілокси групи, арилу й гетероарилу; та C₃₋₇-циклоалкіла, заміщеного замісником, обраним з гідрокси, C₁₋₆-алкілокси групи, арилу, арил-C₁₋₆-алкілу, гетероарилу та гетероарил-C₁₋₆-алкілу;

m) гетероарил являє собою піридиніл, індоліл, хінолініл, імідазоліл, фураніл, тієніл, бензофураніл або тетрагідрофураніл; та кожен піридиніл, індоліл, хінолініл, імідазоліл, фураніл, тієніл, бензофураніл, або тетрагідрофураніл може якщо буде потреба бути заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно обраними з галогену, гідрокси групи, C₁₋₆-алкілу, аміно групи, полігалоген-C₁₋₆-алкілу та C₁₋₆-алкілокси групи; та

n) кожен піридиніл, індоліл, хінолініл, імідазоліл, фураніл, тієніл, бензофураніл, або тетрагідрофураніл може, якщо буде потреба, бути заміщений двовалентним радикалом, обраним з метилендіокси групи або етилендіокси групи.

Друга група сполук, що представляють інтерес, складається з сполук формули (I), до яких застосовується одне або більша кількість наступних обмежень:

a) n дорівнює 0, 1 або 2;

b) р дорівнює 0;

c) R⁸ являє собою водень, амінокарбоніл, арил-C₁₋₆-алкілоксикарбоніл або C₁₋₆-алкіл заміщений гідрокси групою;

d) ---Q---Y< являє собою CR⁹=C< або -CHR⁹-CH<;

e) R¹ являє собою водень, C₁₋₁₂-алкіл, або C₁₋₁₂-алкіл заміщений гетероарилом;

f) R² являє собою водень, галоген, C₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-алкілокси групу, арил-C₁₋₆-алкілокси групу або фенілтіо групу;

g) R³ являє собою водень або C₁₋₆-алкіл;

h) R⁴ та R³ позначають, кожен незалежно, водень, галоген або C₁₋₆-алкілокси групу;

i) Z являє собою радикал обраний з (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) або (a-6);

j) кожен R¹⁰ або R¹¹ незалежно обраний з водню, гідрокси групи, аміно групи, C₁₋₆-алкілу, нітро групи, полігалоген-C₁₋₆-алкілу, ціано групи, арилу, арил-C₁₋₆-алкілу, арил(гідрокси)C₁₋₆-алкілу, арилкарбонілу, C₁₋₆-алкілокси групи, C₁₋₆-алкілокси-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкілоксикарбонілу, амінокарбонілу, гідрокси-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкілу, гідроксикарбонілу та -(CH₂)_v-(C(=O))_r-(CH₂)_u-NR¹³R¹⁴;

k) v дорівнює 0 або 1;

l) r дорівнює 0 або 1;

m) u дорівнює 0;

н) R^{13} та R^{14} , кожен незалежно, обрані з водню, C_{1-6} -алкілу, $-(CH_2)_k-NR^{15}R^{16}$ та C_{1-12} -алкілу заміщеного гідрокси групою;

о) R^{13} та R^{14} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, можуть утворювати піролідиніл;

р) k дорівнює 2;

q) R^{15} та R^{16} позначають, кожен незалежно, C_{1-6} -алкіл;

г) арил являє собою феніл або феніл заміщений галогеном; та

с) гетероарил являє собою піридиніл або індопіл.

Третя група сполук, що представляють інтерес, складається з тих сполук формули (I), до яких може бути застосоване одне або більша кількість наступних обмежень:

a) m дорівнює 0 або 2;

b) n дорівнює 0, 2 або 3;

c) p дорівнює 1;

d) s дорівнює 1;

e) t дорівнює 1;

f) X являє собою $C(=O)$;

g) $—Q—Y—$ являє собою $-C(=O)-CH<$, $-C(=O)-N<$, $-CHR^9-CH<$ або $-CHR^9-N<$;

h) R^1 являє собою арил, гетероарил, C_{1-6} -алкілоксикарбоніл, C_{1-12} -алкіл або C_{1-12} -алкіл заміщений одним або двома замісниками, незалежно обраними з гідрокси групи, арилу, гетероарилу, аміно групи, C_{1-6} -алкілокси групи, моно- або ди(C_{1-6} алкіл)аміно групи, морфолінілу, піперидинілу, піролідинілу, піперазинілу, C_{1-6} -алкілпіперазинілу, арил- C_{1-6} -алкілпіперазинілу, гетероарил- C_{1-6} -алкілпіперазинілу, C_{3-7} -циклоалкіл-піперазинілу та C_{3-7} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкілпіперазинілу;

i) R^2 являє собою галоген, C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкілокси групу, арил- C_{1-6} -алкілокси групу, гетероарил- C_{1-6} -алкілокси групу, фенілтіо групу, гідрокси- C_{1-6} -алкілкарбоніл, C_{1-6} -алкіл заміщений замісником, обраним з аміно групи, арилу та гетероарилу; або C_{3-7} -циклоалкіл заміщений замісником, обраним з аміно групи, арилу та гетероарилу;

j) R^3 являє собою C_{1-6} -алкіл, C_{3-7} -циклоалкіл, C_{1-6} -алкіл заміщений замісником, обраним з гідрокси групи, аміно групи, арилу та гетероарилу; або C_{3-7} -циклоалкіл заміщений замісником, обраним з гідрокси групи, аміно групи, арилу та гетероарилу;

k) R^4 та R^5 позначають, кожен незалежно, C_{1-6} -алкіл, полігалоген- C_{1-6} -алкіл, ціано групу, ціано- C_{1-6} -алкіл, гідрокси групу або аміно групу;

l) R^4 та R^5 разом можуть, якщо буде потреба, утворювати двовалентний радикал обраний з метилендіокси групи або етилендіокси групи;

m) R^6 являє собою C_{1-6} -алкілоксикарбоніл або C_{1-6} -алкіл;

n) R^7 являє собою водень, арил- C_{1-6} -алкіл, гідрокси групу або гетероарил- C_{1-6} -алкіл; та

о) Z являє собою радикал обраний з (a-1), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8) або (a-9).

Четверта група сполук, що представляють інтерес, складається з тих сполук формули (I), до яких може бути застосоване одне або більша кількість наступних обмежень:

a) R^8 являє собою водень, $-C(=O)-NR^{17}R^{18}$, арил- C_{1-6} -алкілоксикарбоніл, C_{1-6} -алкіл заміщений гідрокси групою, піперазинілкарбоніл заміщений

гідрокси групою, гідрокси- C_{1-6} -алкілом, гідрокси- C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -алкілом, піролідиніл заміщений гідрокси- C_{1-6} -алкілом або піперидинілкарбоніл заміщений одним або двома замісниками, обраними з гідрокси групи, C_{1-6} -алкілу, гідрокси- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкіл (дигідрокси) C_{1-6} -алкілу або C_{1-6} алкілокси (гідрокси) C_{1-6} -алкілу;

b) R^{17} та R^{18} , кожен незалежно, обрані з водню, C_{1-6} -алкілу, ди(C_{1-6} -алкіл) C_{1-6} -алкілу, арил- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -алкілу або гідрокси- C_{1-6} -алкілу;

c) $—Q—Y—$ являє собою $-CR^9=C<$, та пунктир являє собою зв'язок, $-CHR^9-CH<$ або $-CHR^9-N<$;

d) R^1 являє собою водень, гетероарил, C_{1-6} -алкілоксикарбоніл, C_{1-12} -алкіл або C_{1-12} -алкіл заміщений гетероарилом;

e) R^2 являє собою водень, галоген, C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкілокси групу, арил- C_{1-6} -алкілокси групу або фенілтіо групу;

f) R^3 являє собою водень, C_{1-6} -алкіл або гетероарил;

g) R^4 та R^5 позначають, кожен незалежно, водень, галоген, C_{1-6} -алкіл, ціано групу, ціано- C_{1-6} -алкіл, гідрокси групу або C_{1-6} -алкілокси групу;

h) коли p дорівнює 1, тоді R^7 являє собою арил- C_{1-6} -алкіл або гідрокси групу;

i) Z являє собою радикал обраний з (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-8), (a-9), (a-10) та (a-11);

j) R^{10} або R^{11} , кожен незалежно, обрані з водню, галогену, гідрокси групи, аміно групи, C_{1-6} -алкілу, нітро групи, полігалоген- C_{1-6} -алкілу, ціано групи, ціано- C_{1-6} -алкілу, тетразола- C_{1-6} -алкілу, арилу, гетероарилу, гетероарил- C_{1-6} -алкілу, арил(гідрокси) C_{1-6} -алкілу, арилкарбонілу, C_{1-6} -алкілкарбонілу, C_{3-7} -циклоалкілкарбонілу, C_{3-7} -циклоалкіл(гідрокси) C_{1-6} -алкілу, арил- C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілкарбонілокси- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілоксикарбоніл- C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -алкілу, гідрокси- C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілоксикарбоніл- C_{2-6} -алкенілу, C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілоксикарбонілу, амінокарбонілу, гідрокси- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілу, гідроксикарбонілу, гідроксикарбоніл- C_{1-6} -алкілу та $-(CH_2)_v-C(=O)-(-CHR^{19})_v-NR^{13}R^{14}$;

k) v дорівнює 0 або 1;

l) u дорівнює 0 або 1;

m) R^{12} являє собою водень або C_{1-6} -алкіл;

n) R^{13} та R^{14} , кожен незалежно, обрані з водню, C_{1-12} -алкілу, C_{1-6} -алкілкарбонілу, C_{1-6} -алкілсульфонілу, арил- C_{1-6} -алкілкарбонілу, C_{3-7} -циклоалкілкарбонілу, $-(CH_2)_k-NR^{15}R^{16}$, C_{1-12} -алкілу заміщеного замісником, обраним з гідрокси групи, гідроксикарбонілу, ціано групи, C_{1-6} -алкілоксикарбонілу або арилу;

о) R^{13} та R^{14} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, можуть, якщо буде потреба, утворювати морфолініл, піролідиніл, піперазиніл або піперазиніл заміщений замісником, обраним із C_{1-6} -алкілу або арил- C_{1-6} -алкілоксикарбонілу;

p) k дорівнює 2;

q) R^{15} та R^{16} , кожен незалежно, обрані з водню, C_{1-6} -алкілу або арил- C_{1-6} -алкілоксикарбонілу;

r) R^{15} та R^{16} разом з атомом азоту, з яким вони

зв'язані, можуть, якщо буде потреба, утворювати морфолініл, піперазиніл або піперазиніл заміщений С₁₋₆-алкілоксикарбонілом;

s) арил являє собою феніл або феніл заміщений галогеном;

t) гетероарил являє собою піридиніл, індоліл, оксадіазоліл або тетразоліл; та

u) кожен піридиніл, індоліл, оксадіазоліл або тетразоліл може, якщо буде потреба, бути заміщений замісниками, обраними із С₁₋₆-алкілу, арилу або арил-С₁₋₆-алкілу.

П'ята група сполук, що представляють інтерес, складається з тих сполук формули (I), до яких може бути застосоване одне або більша кількість наступних обмежень:

a) m дорівнює 0;

b) n дорівнює 1;

c) p дорівнює 0;

d) s дорівнює 0;

e) t дорівнює 0;

f) X являє собою CHR⁸;

g) R⁸ являє собою водень;

h) $\text{---Q}^{\text{---}}\text{---Y}^{\text{---}}\text{---}$ являє собою -CR⁹=C<;

i) кожен R⁹ являє собою водень;

j) R¹ являє собою водень;

k) R² являє собою водень або С₁₋₆-алкілокси групу;

l) R³ являє собою водень;

m) R⁴ й R³ позначають, кожен незалежно, водень, С₁₋₆-алкіл або С₁₋₆-алкілокси групу;

n) R⁶ являє собою водень;

o) Z являє собою радикал обраний з (a-1), (a-2), (a-3) або (a-4);

p) R¹⁰ або R¹¹, кожен незалежно, обрані з водню, гідрокси групи або гідрокси-С₁₋₆-алкілу.

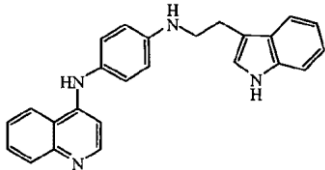
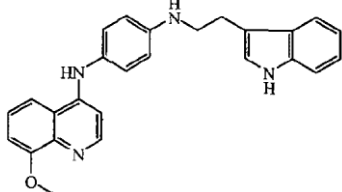
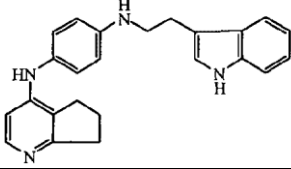
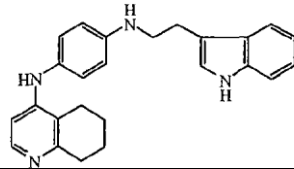
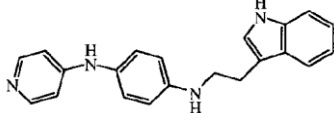
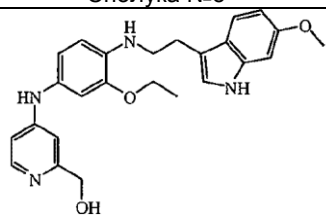
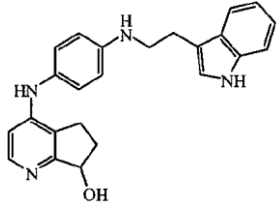
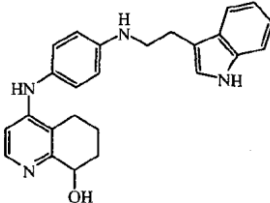
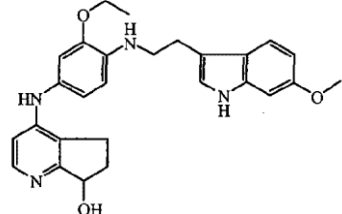
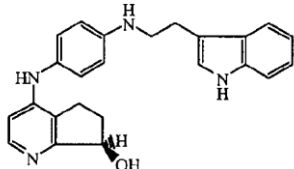
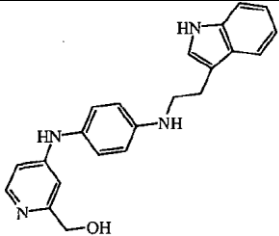
Група кращих сполук складається із сполук формули (I) або будь-якої підгрупи цих сполук, у яких

R⁸ являє собою водень, -C(=O)-NR¹⁷R¹⁸, арил-С₁₋₆-алкілоксикарбоніл, С₁₋₆-алкіл заміщений гідрокси групою, піперазинілкарбоніл заміщений гідрокси групою, гідрокси-С₁₋₆-алкіл, гідрокси-С₁₋₆-алкілокси-С₁₋₆-алкіл, піролідиніл заміщений гідрокси-С₁₋₆-алкілом, або піперидинілкарбоніл, заміщений одним або двома замісниками, обраними з гідрокси групи, С₁₋₆-алкілу, гідрокси-С₁₋₆-алкілу, С₁₋₆-алкілокси-С₁₋₆-алкілу, С₁₋₆-алкіл(дигідрокси)С₁₋₆-алкілу або С₁₋₆-алкілокси(гідрокси)С₁₋₆-алкілу; R¹⁷ та R¹⁸, кожен незалежно, обрані з водню, С₁₋₆-алкілу, ди(С₁₋₆-алкіл)С₁₋₆-алкілу, арил-С₁₋₆-алкілу, С₁₋₆-алкілокси-С₁₋₆-алкілу або гідрокси-С₁₋₆-алкілу; $\text{---Q}^{\text{---}}\text{---Y}^{\text{---}}\text{---}$ являє собою -CR⁹=C< та пунктир являє собою зв'язок, -CHR⁹-CH< або -CHR⁹-N<; R¹ являє собою водень, гетероарил, С₁₋₆-алкілоксикарбоніл, С₁₋₁₂-алкіл або С₁₋₁₂-алкіл заміщений гетероарилом; R² являє собою водень, галоген, С₁₋₆-алкіл, С₁₋₆-алкілокси групу, арил-С₁₋₆-алкілокси групу або фенілтіо групу; R³ являє собою водень, С₁₋₆-алкіл або гетероарил; R⁴ та R³ позначають, кожен незалежно, водень, галоген, С₁₋₆-алкіл, ціано групу, ціано-С₁₋₆-алкіл, гідрокси групу або С₁₋₆-алкілокси групу; коли r дорівнює 1, тоді R⁷ являє собою арил-С₁₋₆-алкіл або гідрокси групу; Z являє собою радикал обраний з (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-

6), (a-8), (a-9), (a-10) і (a-11); R¹⁰ або R¹¹, кожен незалежно, обрані з водню, галогену, гідрокси групи, аміно групи, С₁₋₆-алкілу, нітро групи, полігалоген-С₁₋₆-алкілу, ціано групи, ціано-С₁₋₆-алкілу, тетразолю-С₁₋₆-алкілу, арилу, гетероарилу, гетероарил-С₁₋₆-алкілу, арил(гідрокси)С₁₋₆-алкілу, арилкарбонілу, С₁₋₆-алкілкарбонілу, С₃₋₇-циклоалкілкарбонілу, С₃₋₇-циклоалкіл(гідрокси)С₁₋₆-алкілу, арил-С₁₋₆-алкілокси-С₁₋₆-алкілу, С₁₋₆-алкілокси-С₁₋₆-алкілокси-С₁₋₆-алкілу, С₁₋₆-алкілкарбонілокси-С₁₋₆-алкілу, С₁₋₆-алкілоксикарбоніл-С₁₋₆-алкілокси-С₁₋₆-алкілу, гідрокси-С₁₋₆-алкілокси-С₁₋₆-алкілу, С₁₋₆-алкілоксикарбоніл-С₂₋₆-алкенілу, С₁₋₆-алкілокси-С₁₋₆-алкілу, С₁₋₆-алкілоксикарбонілу, амінокарбонілу, гідрокси-С₁₋₆-алкілу, С₁₋₆-алкілу, гідроксикарбонілу, гідроксикарбоніл-С₁₋₆-алкілу та -(CH₂)_v-(C(=O))_r-(CHR¹⁹)_u-NR¹³R¹⁴; v дорівнює 0 або 1; u дорівнює 0 або 1; R¹² являє собою водень або С₁₋₆-алкіл; R¹³ та R¹⁴, кожен незалежно, обрані з водню, С₁₋₁₂-алкілу, С₁₋₆-алкілкарбонілу, С₁₋₆-алкілсульфонілу, арил-С₁₋₆-алкілкарбонілу, С₃₋₇-циклоалкілкарбонілу, -(CH₂)_k-NR¹⁵R¹⁶, С₁₋₁₂-алкілу заміщеного замісником, обраним з гідрокси групи, гідроксикарбонілу, ціано групи, С₁₋₆-алкілоксикарбонілу або арилу; R¹³ та R¹⁴ разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, можуть, якщо буде потреба, утворювати морфолініл, піролідиніл, піперазиніл або піперазиніл заміщений замісником, обраним із С₁₋₆-алкілу або арил-С₁₋₆-алкілоксикарбонілу; k дорівнює 2; R¹⁵ й R¹⁶, кожен незалежно, обрані з водню, С₁₋₆-алкілу або арил-С₁₋₆-алкілоксикарбонілу; k дорівнює 2; R¹⁵ та R¹⁶, кожен незалежно, обрані з водню, С₁₋₆-алкілу або арил-С₁₋₆-алкілоксикарбонілу; R¹⁵ та R¹⁶ разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, можуть, якщо буде потреба, утворювати морфолініл або піперазиніл, або піперазиніл, заміщений С₁₋₆-алкілоксикарбонілом; арил являє собою феніл або феніл, заміщений галогеном; гетероарил являє собою піридиніл, індоліл, оксадіазоліл або тетразоліл; та кожен піридиніл, індоліл, оксадіазоліл або тетразоліл може якщо буде потреба бути заміщений одним замісником, обраним із С₁₋₆-алкілу, арилу або арил-С₁₋₆-алкілу.

Група більше кращих сполук складається із сполук формули (I) або будь-якої підгрупи цих сполук, у яких m дорівнює 0; n дорівнює 1; p дорівнює 0; s дорівнює 0; t дорівнює 0; X являє собою CHR⁸; R⁸ являє собою водень; $\text{---Q}^{\text{---}}\text{---Y}^{\text{---}}\text{---}$ являє собою -CR⁹=C<; кожен R⁹ являє собою водень; R¹ являє собою водень; R² являє собою водень або С₁₋₆-алкілокси групу; R³ являє собою водень; R⁴ та R⁵ позначають, кожен незалежно, водень, С₁₋₆-алкіл або С₁₋₆-алкілокси групу; R⁶ являє собою водень; Z являє собою радикала, обраний з (a-1), (a-2), (a-3) або (a-4); та R¹⁰ або R¹¹, кожен незалежно, обрані з водню, гідрокси групи або гідрокси-С₁₋₆-алкілу.

Найбільш кращими сполуками є сполука №1, сполука №21, сполука №4, сполука №5, сполука №36, сполука №69, сполука №110, сполука №111, сполука №112, сполука №229 та сполука №37.

	
Сполука №1; 1,58 HCl	Сполука №21
	
Сполука №4	Сполука №5
	
Сполука №36	Сполука №69
	
Сполука №110	Сполука №111
	
Сполука №112	Сполука №229; (B)
	
Сполука №37	

Сполуки формули (I), їхні фармацевтично прийнятні солі та N-оксиди та їхні стереохімічно ізомерні форми можуть бути отримані звичайним шляхом. Вихідні матеріали та деякі з продуктів проміжної сполуки є відомими сполуками та комерційно доступні або можуть бути отримані за допомогою звичайних реакційних процедур, загальноновідомих у даній галузі.

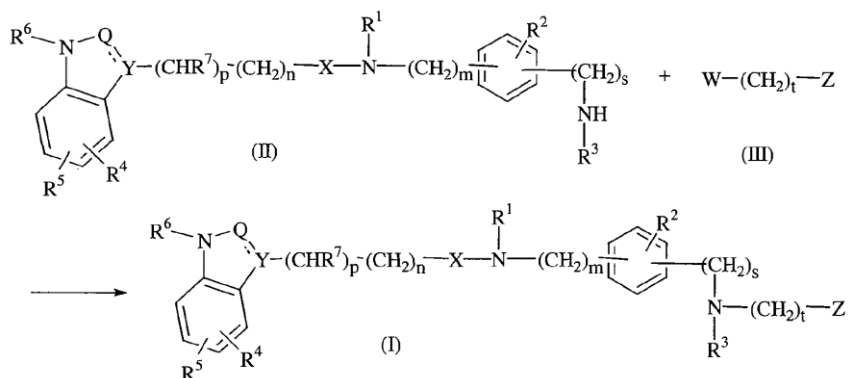
Багато таких способів одержання будуть описано надалі у цьому описі більш докладно. Інші способи одержання кінцевих сполук формули (I)

описані в прикладах.

Сполуки формули (I) можуть бути отримані за допомогою взаємодії проміжної сполуки формули (II) із проміжною сполукою формули (III), у якій W являє собою придатну кінцеву групу, що, таку як, наприклад, галоген, наприклад, фтор, хлор, бром або йод, або сульфоніокси-радикал, такий як метилсульфоніокси група, 4-метилфенілсульфоніокси група та інші, їм подібні. Реакція може бути здійснена в інертному розчиннику, такому як, наприклад, спирт, наприклад

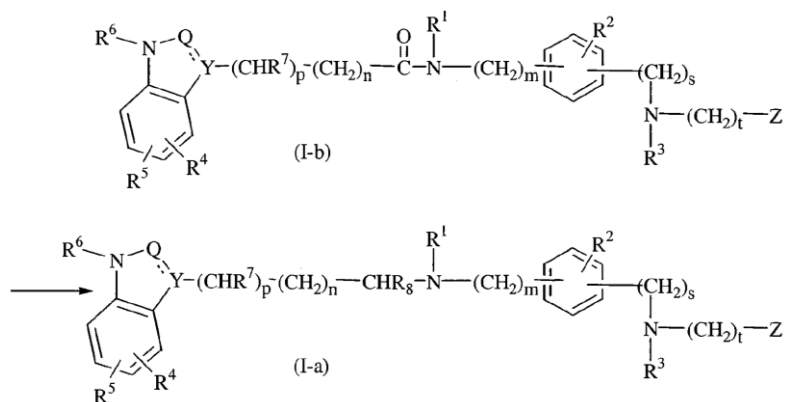
метанол, етанол, 2-метоксиетанол, пропанол, бутанол та інші, їм подібні; простий ефір, наприклад, 4,4-діоксан, 1,1'-оксиспропан та інші, їм подібні; кетон, наприклад, 4-метил-2-пентанон; або N,N-диметилформамід, нітробензол, ацетонітрил, оцтова кислота та інші, їм подібні. Додавання придатної основи, такої як, наприклад, карбонат або гідрокарбонат лужного або лужно-земельного металу, наприклад, триетиламіну або карбонату натрію, може використовуватися для збору кислоти,

що вивільняється в ході реакції. Мала кількість придатного йодиду металу, наприклад, йодиду натрію або калію, може бути додана для прискорення реакції. Перемішування може збільшити швидкість протікання реакції. Реакція може бути здійснена при температурі між кімнатною температурою та температурою кипіння реакційної суміші та, якщо бажано, реакція може бути виконана при підвищеному тиску.



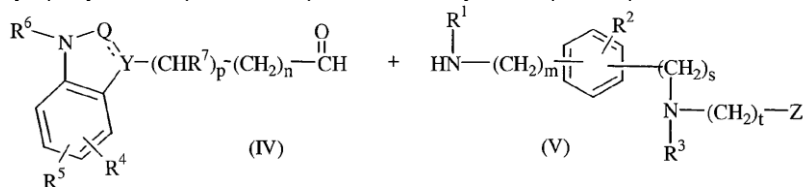
Сполуки формули (I), у яких X являє собою CH₂, які у цьому описі називаються сполуками формули (I-a), можуть бути отримані за допомогою перетворення сполук формули (I), у яких X являє собою C(=O), які у цьому описі називаються сполу-

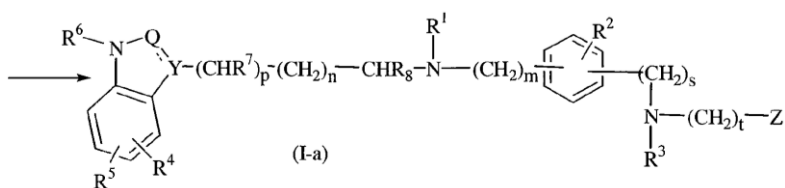
ками формули (I-b), шляхом введення в реакцію сполуки формули (I-b) з алюмогідридом літію в придатному розчиннику, такому як тетрагідрофур.



Сполуки формули (I-a) можуть також бути отримані шляхом введення в реакцію придатного карбоксальдегіда формули (IV) із проміжною сполукою формули (V), у присутності придатного реа-

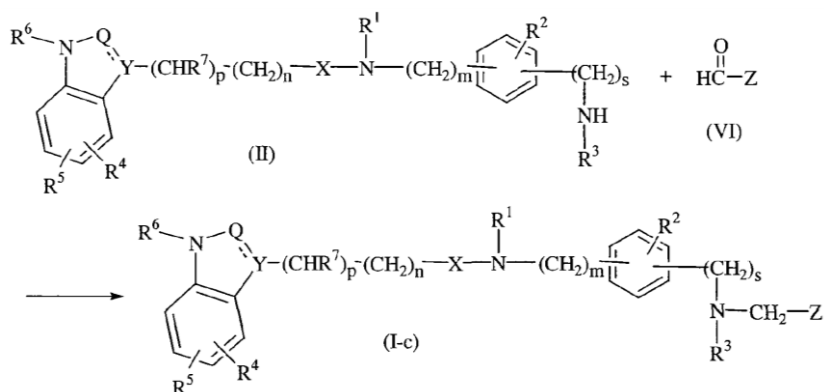
ктиву, такого як боргідрид натрію, наприклад, тетрагідробората натрію або ціанотригідробората на полімерному носії, у придатному розчиннику, такому як спирт, наприклад, метанол.



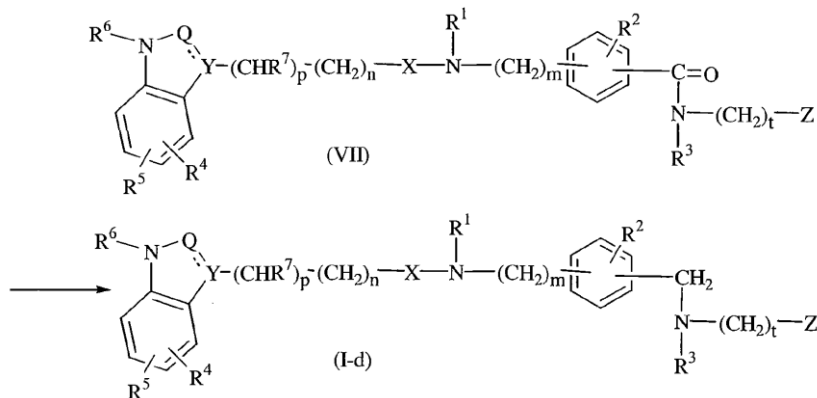


Ідентичним способом сполуки формули (I), у яких t дорівнює 1, які у цьому описі називаються сполуками формули (I-c), можуть бути отримані за

допомогою взаємодії проміжної сполуки формули (II) з придатним карбоксальдегідом формули (VI).



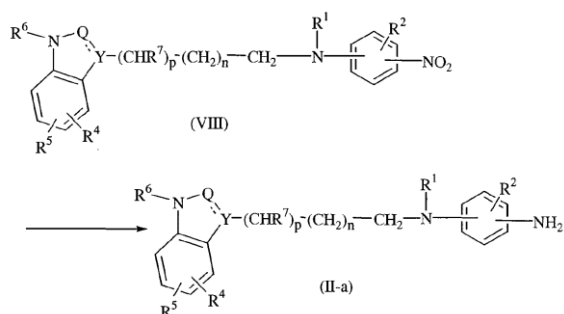
Сполуки формули (I), у яких s дорівнює 1, які у цьому описі називаються сполуками формули (I-d), можуть бути отримані за допомогою взаємодії проміжної сполуки формули (VII) з гідридом літію-алюмінію в придатному розчиннику, такому як тетрагідрофуран.



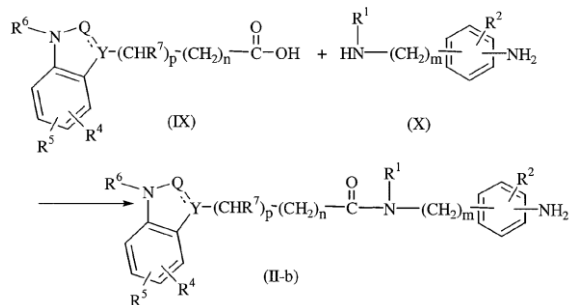
Сполуки формули (I) та проміжні продукти формули (III) можуть також бути перетворені друг у друга за допомогою відомих реакцій або перетворення функціональної групи. Багато таких перетворень уже описані вище у цьому описі. Іншими прикладами є гідроліз ефірів карбонової кислоти до відповідної карбонової кислоти або спирту; гідроліз амідів до відповідних карбонових кислот або амінів; гідроліз нітритів до відповідних амідів; аміногрупи на імідазолі або фенолі можуть бути замінені воднем за допомогою відомих реакцій діазування та наступною заміною діазо-групи воднем; спирти можуть бути перетворені в складні ефіри та прості ефіри; первинні аміни можуть бути перетворені у вторинні або третинні аміни; подвійні

зв'язки можуть бути гідровані до відповідного простого зв'язку; йод на фенольній групі може бути перетворений у складноєфірну групу за допомогою введення монооксида вуглецю в присутності придатного паладієвого каталізатора.

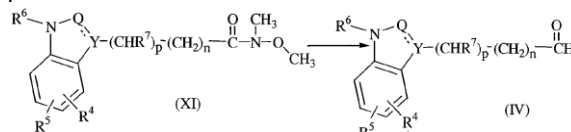
Проміжні сполуки формули (II), у яких X являє собою CH_2 , m дорівнює 0, s дорівнює 0, і R^3 являє собою водень, які у цьому описі називаються проміжними сполуками формули (II-a), можуть бути отримані за допомогою реакції відновлення нітроамін, виходячи із проміжної сполуки формули (VIII), у присутності металевого каталізатора, такого як нікель Ренея, та придатного відновлювача, такого як водень, у придатному розчиннику, такому як метанол або етанол.



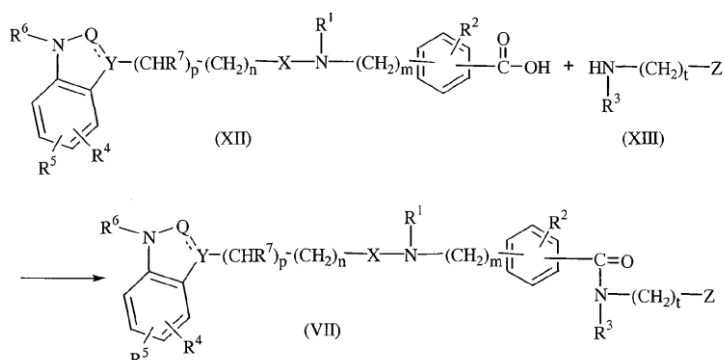
Проміжні сполуки формули (II), у яких X являє собою C(=O), з дорівнює O, і R³ являє собою водень, які у цьому описі називаються проміжними сполуками формули (II-b), можуть бути отримані за допомогою взаємодії проміжної сполуки формули (IX) із проміжною сполукою формули (X) у присутності придатних реактивів, таких як N'-(етилкарбонімідоїл)-N,N-диметил-1,3-пропандіамін, моногідроклорид (EDC) та 1-гідрокси-1H-бензотріазол (HOBT). Реакція може бути здійснена в присутності основи, такої як триетиламін, у придатному розчиннику, такому як суміш дихлорметана та тетрагідрофурана.



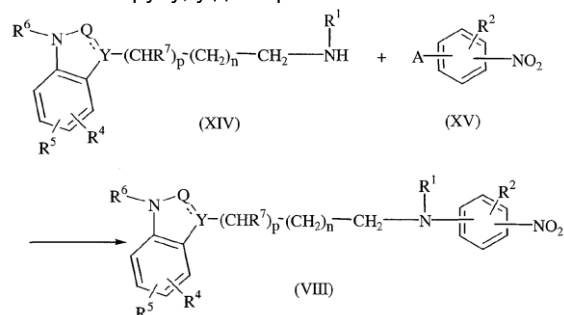
Проміжні сполуки формули (IV) можуть бути отримані за допомогою взаємодії проміжної сполуки формули (XI) з алюмогідридом літію в придатному розчиннику, такому як тетрагідрофуран.



Проміжні сполуки формули (VII) можуть бути отримані за допомогою взаємодії проміжної сполуки формули (XII) із проміжною сполукою формули (XIII) у присутності йодиду 2-хлор-1-метилпіридинія та триетиламіна в придатному розчиннику, такому як ацетонітрил.

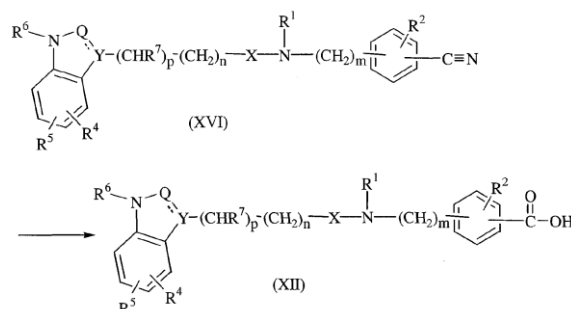


Проміжні сполуки формули (VIII) можуть бути отримані за допомогою взаємодії проміжної сполуки формули (XIV) із проміжною сполукою формули (XV), у якому A являє собою придатну кінцеву групу, що, наприклад, галоген, наприклад фтор, хлор, бром або йод, або C₁₋₆-алкілокси групу, наприклад, метилокси групу, у діізопропілетиламіні.

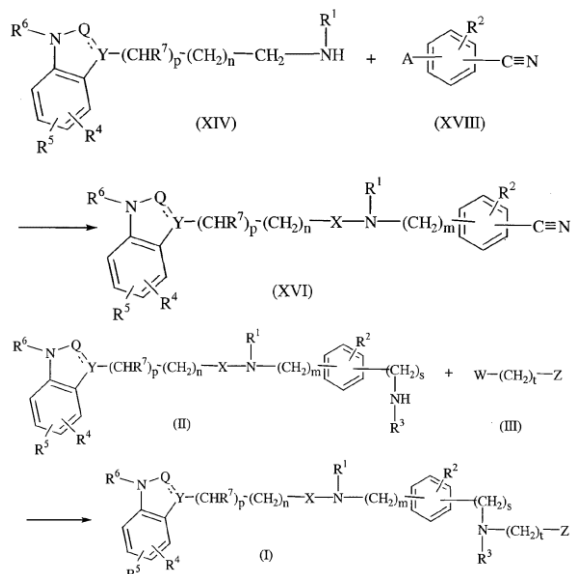


Проміжні сполуки формули (XII) можуть бути отримані за допомогою перетворення проміжної сполуки формули (XVI) у присутності гідроксида натрію та води, у придатному розчиннику, такому

як етанол.



Проміжні сполуки формули (XVI) можуть бути отримані за допомогою взаємодії проміжної сполуки формули (XVIII), у якій A має значення, визначені вище у цьому описі, із проміжною сполукою формули (XIV), у придатному розчиннику, такому як діізопропілетиламін.



Сполуки формули (I) та деякі з продуктів із проміжної сполуки можуть мати принаймні один стереогенний центр у своїй структурі. Такий стереогенний центр може бути присутнім в R або S конфігурації.

Сполуки формули (I), отримані за допомогою вищеописаних способів, звичайно являють собою рацемічні суміші енантіомерів, які можуть бути розділені відомими способами розподілу. Рацемічні сполуки формули (I) можуть бути перетворені у форми відповідної діастереомерної солі за допомогою реакцією з придатною хіральною кислотою. Зазначені форми діастереомерної солі згодом відокремлюють, наприклад, за допомогою селективної або фракційної кристалізації, та енантіомери вивільняють за допомогою лугу. Альтернативний спосіб розподілу енантіомерних форм сполук формули (I) включає рідинну хроматографію з використанням хіральної стаціонарної фази. Зазначені чисті стереохімічно ізомерні форми можуть також бути отримані з відповідних чистих стереохімічно ізомерних форм придатних вихідних матеріалів, за умови, що реакція відбувається стереоспецифічно. Переважно, якщо бажано певний стереоізомер, зазначені сполуки синтезують за допомогою стереоспецифічних способів одержання. У цих способах переважно використовують енантіомерно чисті вихідні матеріали.

Сполуки формули (I), їхні фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі та їхні стереоізомерні форми мають кошовні фармакологічні властивості, які полягають у тім, що вони інгібують взаємодію між p53 та MDM2.

Термін "MDM2" означає білок, який отримано у результаті експресії гена *mdm2*. У межах значення цього терміна, MDM2 охоплюють усі білки, які кодується *mdm2*, їхні мутанти, продукти альтернативного сплайсингу цього білка та фосфорильовані білки. Додатково в рамках даного опису термін "MDM2" включає аналоги MDM2, наприклад, DMX, також відомий як MDM4, та гомологи та

аналоги MDM2 інших тварин, наприклад, людський гомолог HDM2 або людський аналог HDMX.

Термін "інгібування взаємодії" або "інгібітор взаємодії" означає запобігання або зменшення прямої або непрямої асоціації однієї або більшої кількості молекул, пептидів, білків, ферментів або рецепторів; або запобігання або ослаблення нормальної активності однієї або більшої кількості молекул, пептидів, білків, ферментів або рецепторів.

Термін "інгібітор взаємодії p53 з MDM2" або "p53-MDM2 інгібітор" використовується у цьому описі для опису засобу, що збільшує експресію p53 у тесті, описаному в С.1. Це збільшення може бути викликано, але не обмежено ними, одним або більшою кількістю з наступних механізмів дії:

- інгібування взаємодії між p53 та MDM2,
- пряма асоціація з білком MDM2 або p53,
- взаємодії з мішенями вище або нижче, наприклад, кіназами, або ферментативними активностями, які беруть участь в убиквітинуванні або модифікації SUMO,
- захоплення або транспортування MDM2 та p53 у різні клітинні компартменти,
- модуляція білків, що зв'язуються з MDM2, наприклад, (але не обмежуючись їм), p73, E2F-1, Rb, p21waf1 або cip1,
- даунрегуляція або інтерференція з експресією MDM2 та/або активністю MDM2, наприклад (але не обмежуючись цим), що впливає на його клітинну локалізацію, посттрансляційна модифікація, ядерний експорт або убиквітин-лігазна активність,
- пряма або непряма стабілізація білка p53, наприклад, шляхом збереження його в його функціональній структурній формі, або запобігання неправильного скручування,
- посилення експресії p53 або експресії членів сімейства p53, наприклад p63 та p73,
- збільшення активності p53, наприклад (але не обмежуючись цим), шляхом посилення його транскрипційної активності, та/або
- посилення експресії генів та білків p53-сигнального шляху, наприклад (але не обмежуючись ними) p21waf1, cip1, MIC-1 (GDF-15), PIG-3 та ATF-3.

Отже, даний винахід відноситься до сполук формули (I) для використання як лікарський засіб.

Крім того, винахід також відноситься до застосування сполуки для одержання лікарського засобу для лікування порушення, опосередкованого взаємодією p53-MDM2, причому зазначена сполука являє собою сполуку формули (I).

Термін "лікування" у рамках даного опису відноситься до будь-якого лікування захворювання та/або стану у тварини, особливо людини, та включає: (i) профілактику захворювання та/або стану в пацієнта, що може бути схильний до цього захворювання та/або стану, але в якого воно ще не було діагностовано; (ii) придушення захворювання та/або стану, тобто, зупинку його розвитку; (iii) усунення захворювання та/або стану, тобто, регресію захворювання та/або стану.

Під терміном "порушення, опосередковане

взаємодією р53-MDM2" мається на увазі будь-який небажаний або шкідливий стан, що приводить до або інгібування взаємодії між білком MDM2 та р53 або іншими клітинними білками, які викликають апоптоз, викликають клітинну смерть або регулюють клітинний цикл.

Це винахід також відноситься до способу лікування порушення, опосередкованого взаємодією р53-MDM2, шляхом введення ефективної кількості сполуки у відповідності з даним винаходом, пацієнтові, наприклад, ссавцеві (та більш конкретно, людині).

Сполуки даного винаходу можуть мати антипроліферативні ефекти в пухлинних клітинах, навіть якщо такі клітини позбавлені функціонального р53. Зокрема, сполуки даного винаходу можуть мати антипроліферативні ефекти в пухлинах з диким типом р53 та/або в пухлинах, які суперекспресують MDM2.

Таким чином, даний винахід також відноситься до способу вповільнення росту пухлини шляхом введення ефективної кількості сполуки у відповідності з даним винаходом, пацієнтові, наприклад, ссавцеві (та більш конкретно, людині).

Прикладами пухлин, які можуть інгібуватися, але не обмежуючись тільки ними, є рак легені (наприклад, аденокарцинома та включаючи недрібноклітинний рак легені), рак підшлункової залози (наприклад, карцинома підшлункової залози, така як, наприклад, екзокринний рак підшлункової залози), рак товстої кишки (наприклад, колоректальні раки, такі як, наприклад, аденокарцинома товстої кишки та аденома товстої кишки), рак глотки, сквамозний рак порожнини рота, рак мови, рак шлунка, рак носоглотки, гематопоетичні пухлини лімфоїдного походження (наприклад, гострий лімфоцитарний лейкоз, лімфома В-клітин, лімфома Беркитта), лейкози спинного мозку (наприклад, гострий мієлогенний лейкоз (AM)), фолікулярний рак щитовидної залози, мієлодиспластичний синдром (MDS), пухлини мезенхімального походження (наприклад, фібросаркоми та рабдоміосаркоми), меланоми, тератокарциноми, нейробластоми, пухлини головного мозку, гліоми, доброякісна пухлина шкіри (наприклад, кератоакантоми), ракомочної залози (наприклад, запущений ракомочної залози), рак нирок, рак яєчника, рак шийки матки, рак ендометрія, рак сечового міхура, рак передміхурової залози, включаючи запущене захворювання, рак яєчок, остеосаркома, рак голови та шиї, та епідермальна карцинома.

Сполуки у відповідності з даним винаходом можуть також використовуватися для лікування та профілактики запальних станів.

Таким чином, даний винахід також відноситься до способу лікування та профілактики запальних станів шляхом введення ефективної кількості сполуки згідно із даним винаходом пацієнтові, наприклад, ссавцеві (та більш конкретно, людині).

Сполуки у відповідності з даним винаходом можуть також використовуватися для лікування аутоімунних захворювань та станів. Під терміном "аутоімунні захворювання" мається на увазі будь-яке захворювання, у якому імунна система тварини патологічно реагує на аутоантиген. Під термі-

ном "аутоантиген" мається на увазі будь-який антиген, який звичайно перебуває в організмі тварини. Приклади аутоімунних захворювань включають, але не обмежені ними: тиреоїдит Хашимото, хвороба Грейва, розсіяний склероз, перніціозну анемію, Адисонову хворобу, інсулінозалежний цукровий діабет, ревматоїдний артрит, системну червону волчанку (SLE або волчанка), дерматоміозит, Хворобу Крона, гранулематоз Вегенера, анти-гломерулярне захворювання базальної мембрани, антифосфоліпідний синдром, герпетиформний дерматит, алергійний енцефаломієліт, гломерулонефрит, мембранний гломерулонефрит, синдром Гудпасчера, Ламберт-Ітон, міастеничний синдром, міастенія Гравіс, булезний пемфігоїд, поліендокринопатії, хворобу Рейтера та синдром Стиффмана.

Таким чином, даний винахід також відноситься до способу лікування аутоімунних захворювань та станів та лікування захворювань, пов'язаних з конформаційно нестабільними або неправильно скрученими білками, шляхом введення ефективної кількості сполуки у відповідності з даним винаходом, пацієнтові, наприклад, ссавцеві (та більш конкретно, людині).

Сполуки у відповідності з даним винаходом можуть також бути корисними для лікування захворювань, пов'язаних з конформаційно нестабільними або неправильно скрученими білками, шляхом введення ефективної кількості сполуки у відповідності з даним винаходом, пацієнтові, наприклад, ссавцеві (та більш конкретно, людині). Приклади захворювань, пов'язаних з конформаційно нестабільними або неправильно скрученими білками включають, але не обмежені ними: муковісцидоз (CFTR), синдром Марфана (фібрилін), бічний аміотрофічний склероз (супероксиддисмутаза), цинга (коллаген), хвороба сечі із заходом кленового сиропу (альфа-кетокислота-дегідрогеназний комплекс), недосконалий остеогенез (тип 1 проколаген про-альфа), хвороба Кройцфельда-Якоба (пріон), Хвороба Альцгеймера (бета-амілоїд), сімейний амілоїдоз (лізоцим), катаракти (кристаліни), сімейну гіперхолестеринемію (рецептор ЛПНП), ІІ - антитрипсинова недостатність, хвороба Тей-Закса (бета-гексозамінідаза), ретиніт пигментоза (родопсин) та лепречаунизм (інсуліновий рецептор).

Таким чином, даний винахід також відноситься до способу лікування захворювань, пов'язаних з конформаційно нестабільними або неправильно скрученими білками, шляхом введення ефективної кількості сполуки у відповідності з даним винаходом, пацієнтові, наприклад, ссавцеві (та більш конкретно, людині).

Сполуки даного винаходу, завдяки їхнім корисним фармакологічним властивостям, можуть бути складені в різні фармацевтичні форми для введення.

Для одержання фармацевтичних композицій даного винаходу, ефективну кількість визначеної сполуки, у формі кислотно-адитивної або основно-адитивної солі, як активний інгредієнт комбінують у тісній суміші з фармацевтично прийнятним носієм, якій може мати різноманітні форми залежно від бажаної для введення форми препарату. Ці фармацевтичні композиції перебувають за бажанням у придатній лікарській формі, переважно, для

введення перорально, ректально, підшкірно або шляхом парентеральної ін'єкції. Наприклад, для одержання композицій у вигляді пероральної лікарської форми може використовуватися будь-яке звичайне фармацевтичне середовище, таке як, наприклад, вода, гліколі, оліви, спирти та інші, їм подібні, у випадку пероральних рідких препаратів, таких як суспензії, сиропи, еліксири та розчини; або тверді носії, такі як крохмалі, цукор, каолін, лубриканти, зв'язуючі агенти, дезінтегратори та інші, їм подібні, у випадку порошків, пігулок, капсул та таблеток.

Таблетки та капсули, у силу їхньої легкості введення, являють собою найбільш кращу пероральну лікарську форму, у якій, мабуть, використовуються тверді фармацевтичні носії. Для парентеральних композицій носій буде звичайно включати стерилізовану воду, принаймні в значній мірі, хоча можуть бути включені інші інгредієнти, наприклад, для підвищення розчинності. Наприклад, можуть бути отримані розчини у вигляді ін'єкцій, у яких носій включає фізіологічний розчин, розчин глюкози або суміш розчину глюкози та фізіологічного розчину. Можуть також бути отримані суспензії у вигляді ін'єкцій, у яких можуть використовуватися придатні рідкі носії, суспендуючи агенти та інші, їм подібні. У композиціях, що придатні для підшкірного введення, носій, якщо буде потреба, включає засіб, який підсилює проникнення та/або придатна змочувальна речовина, якщо буде потреба, об'єднується з придатними добавками будь-якої природи в незначних кількостях, причому ці добавки не роблять істотного шкідливого ефекту на шкіру. Зазначені добавки можуть полегшити нанесення на шкіру та/або можуть бути корисними для одержання бажаних композицій. Ці композиції можуть вводитися різними способами, наприклад, як трансдермальний пластр, як spot-on, як мазь. Особливо переважно складати зазначені фармацевтичні композиції в разові лікарські форми для простоти введення та однорідності дозування. Разова лікарська форма в рамках даного опису та формули винаходу відноситься до фізично окремих одиниць, що придатні як разові дози, причому кожна одиниця містить визначену кількість активного інгредієнта, обчислена так, щоб зробити бажаний терапевтичний ефект, у комбінації з необхідним фармацевтичним носієм. Прикладами таких разових лікарських форм є таблетки (включаючи надпиляні або таблетки, покриті оболонкою), капсули, пігулки, пакетики з порошком, пластинки, розчини або суспензії для ін'єкцій, чайні ложки, столові ложки та інші, їм подібні, та упаковки безлічі цих форм.

Особливо переважно складати зазначені фармацевтичні композиції в разові лікарські форми для простоти введення та однорідності дозування. Разова лікарська форма в рамках даного опису та формули винаходу відноситься до фізично окремих одиниць, що придатні як разові дози, причому кожна одиниця містить визначену кількість активного інгредієнта, обчислена так, щоб зробити бажаний терапевтичний ефект, у комбінації з необхідним фармацевтичним носієм. Прикладами таких разових лікарських форм є таблетки (вклю-

чаючи надпиляні або таблетки, покриті оболонкою), капсули, пігулки, пакетики з порошком, пластинки, розчини або суспензії для ін'єкцій, чайні ложки, столові ложки та інші, їм подібні, та упаковки безлічі цих форм.

Сполуки даного винаходу застосовуються в кількості, достатньої для того, щоб інгібувати взаємодію між MDM2 та p53 або іншими клітинними білками, які викликають апоптоз, викликають загибель клітини або регулюють клітинний цикл.

Онкогенний потенціал MDM2 визначається не тільки його здатністю до придушення p53, але також й його здатністю регулювати інші білки-супресори пухлини, наприклад, білок ретинобластоми pRb та близько зв'язаний фактор транскрипції E2F1.

Таким чином, сполуки даного винаходу застосовуються в кількості, достатньої для модулювання взаємодії між MDM2 та факторами транскрипції E2F.

Фахівець у даній галузі може легко визначити ефективну кількість на основі результатів тестів, які наведені у цьому опису надалі. У цілому вважається, що терапевтично ефективна кількість складає від 0,005мг/кг до 100мг/кг маси тіла, та особливо від 0,005мг/кг до 10мг/кг маси тіла. Може виникнути необхідність у введенні необхідної дози у вигляді єдиної, двох, трьох, чотирьох або більше субдоз через придатні інтервали протягом дня. Зазначені субدوزи можуть бути складені як разові лікарські форми наприклад, що містять від 0,5 до 500мг, та, зокрема, від 10мг до 500мг активного інгредієнта на разову лікарську форму.

Інший аспект даного винаходу відноситься до комбінації інгібітору p53-MDM2 з іншим протираковим засобом для використання як лікарський засіб, зокрема, для лікування раку або пов'язаних з ним захворювань.

Для лікування зазначених станів сполуки даного винаходу можуть бути переважно використані в комбінації з одним або більшою кількістю інших лікарських засобів, більш конкретно, з іншими протираковими засобами. Прикладами протиракових засобів є:

- платинові координаційні сполуки, наприклад цисплатин, карбоплатин або оксалиплатин;
- таксанові сполуки, наприклад, паклітаксел або доцетаксел;
- інгібітори топоізомерази I, такі як камптотецинові сполуки, наприклад, іринотекан або топотекан;
- інгібітори топоізомерази, такі як протипухлинні подофілотоксинові похідні, наприклад, етопозид або теніпозид;
- протипухлинні алкалоїди барвінку, наприклад, вінбластин, вінкрестин або вінорелбін;
- протипухлинні похідні нуклеозидів, наприклад, 5-фторурацил, гемцитабін або капецитабін;
- алкілючі агенти, такі як азотна гірчиця або нітрозосічовина, наприклад, циклофосфамід, хлорамбуцил, кармустин або ломустин;
- протипухлинні похідні антрацикліну, наприклад, даунорубицин, доксорубицин, ідарубицин або мітоксантрон;

- антитіла HER2, наприклад, трастузумаб;
- антагоністи рецептора естрогену або селективні модулятори рецептора естрогена, наприклад, тамоксифен, тореміфен, дролоксифен, фаслодекс або ралоксифен;
- інгібітори ароматази, такі як ексеместан, анастрозол, летразол та ворозол;
- агенти, що диференціюють, такі як ретиноїди, вітамін D та агенти, що блокують метаболізм ретиноєвої кислоти (RAMBA), наприклад, аккутан;
- інгібітори ДНК метилтрансферази, наприклад, азацитидин;
- інгібітори кінази, наприклад, флавоперидол, іматиниб, мезилат або гефитиниб;
- інгібітори фарнезилтрансферази;
- інгібітори HDAC;
- інші інгібітори шляху убиквітин-протеасома, наприклад Velcade; або
- Yondelis.

Термін "платинова координаційна сполука" являє собою будь-яку платинову координаційну сполуку, яка інгібує ріст пухлинних клітин, що містить платину у формі іона.

Термін "таксанові сполуки" вказує на клас сполук, які мають таксанову кільцеву систему та відносяться до таксану або отриманого з екстрактів певних різновидів дерев тиса (*Taxus*).

Термін "інгібітори топоізомерази" вказує на ферменти, які здатні змінювати топологію ДНК в еукаріотичних клітинах. Вони є критичними для важливих клітинних функцій та проліферації клітин. Існують два класи топоізомераз в еукаріотичних клітинах, а саме, тип I та тип II. Топоізомераза I являє собою мономерний фермент ізмолекулярною масою приблизно 100000. Фермент зв'язується із ДНК та вводить перехідний одноланцюговий розрив, розмотує подвійну спіраль (або дозволяє їй розмотуватися), та потім знову запечатує розрив перед тим як дисоціюватися від ланцюга ДНК. Топоізомераза II має подібний механізм дії, що включає індукцію розриву ланцюга ДНК або формування вільних радикалів.

Термін "камптотецинові сполуки" вказує на сполуки, які відносяться камптотецину або отримані з материнської сполуки камптотецину, що є нерозчинним у воді алкалоїдом, отриманим з китайського дерева *Camptothecin acuminata* та індійського дерева *Nothapodytes foetida*.

Термін "подофілотоксинові сполуки" вказує на сполуки, які відносяться до подофілотоксину або отримані з материнського подофілотоксину, який екстрагують із рослини кореневища мандрагори.

Термін "протипухлинні алкалоїди барвінку" вказує на сполуки, які відносяться до барвінку або отримані з екстрактів рослини барвінку (*Vinca rosea*).

Термін "алкілючі агенти" охоплює різноманітну групу хімічних сполук, загальною особливістю яких є те, що вони здатні вводити, у фізіологічних умовах, алкільні групи в біологічно вітальні макромолекули, такі як ДНК. У випадку більшості найбільш важливих агентів, таких як азотні гірчиці та нітрозосічовини, активні алкілючі групи генеруються *in vivo* у результаті реакцій деградації комплексу, деякі з яких є ферментативними. Найважливіші

фармакологічні дії алкілюючих агентів - ті, які порушують фундаментальні механізми, що відносяться до проліферації клітин, зокрема, синтез ДНК та розподіл клітини. Здатність алкілюючих агентів порушувати функціонування ДНК та цілісність швидко проліферуючих тканин забезпечує основу для їхнього терапевтичного застосування та для багатьох з їхніх токсичних властивостей.

Термін "протипухлинні похідні антрацикліне" включає антибіотики, які отримані від *Streptococcus* var. *caesius*, та їхні похідні, які характеризуються наявністю кільцевих структур тетрацикліну з незвичайним цукром, даунозаміном, приєднаним за допомогою глікозидного зв'язку.

Показано, що ампліфікація людського білка рецептора 2 епідермального фактора росту (HER 2) у первинному раку молочної залози корелює з несприятливим клінічним прогнозом для деяких пацієнтів. Трастузумаб являє собою високоочищене рекомбінантне ДНК-похідне гуманізоване моноклональне антитіло каппа Ig1, що зв'язується з високою спорідненістю та специфічністю з позаклітинним доменом рецептора HER2.

Багато різновидів раку молочної залози мають рецептори естрогена, та ріст цих пухлин може стимулюватися естрогеном. Терміни "антагоністи рецептора естрогена" та "селективні модулятори рецептора естрогена" використовуються для вказівки конкурентних інгібіторів естрадіолу, що зв'язуються з рецептором естрогена (ER). Селективні модулятори рецептора естрогена, будучи пов'язані з ER, викликають зміни в тривимірній формі рецептора, модулюючи його зв'язування з естрогенчутливим елементом (ERE) на ДНК.

У жінок у період після менопаузи основним джерелом циркулюючого естрогена є перетворення надниркових та оваріальних андрогенів (андростендіона та тестостерону) в естрогени (естрон та естрадіол) за допомогою ферменту ароматази в периферичних тканинах. Депривація естрогена через інгібування або інактивацію ароматази являє собою ефективне та селективне лікування для деяких пацієнтів у період після менопаузи з гормонозалежним раком молочної залози.

Термін "антиестрогенний засіб" у рамках даного винаходу включає не тільки антагоністи рецептора естрогена та селективні модулятори рецептора естрогена, але також й інгібітори ароматази, як наведено у цьому опису вище.

Термін "агенти, що диференціюють," охоплює сполуки, які різними способами, можуть сповільнювати проліферацію клітин та викликати диференціювання. Відомо, що вітамін D та ретиноїди відіграють головну роль у регуляції росту та диференціювання широкого різновиду нормальних та злоякісних типів клітин. Агенти, що блокують метаболізм ретиноєвої кислоти (RAMBA), збільшують рівні ендогенних ретиноєвих кислот, інгібуючи цитохром P450-опосередкований катаболізм ретиноєвих кислот.

Зміни метилювання ДНК значаться серед самих загальних проявів патологічного функціонування в неоплазії у людини. Гіперметилювання в промоторах певних генів звичайно зв'язується з інактивацією генів, які включаються. Термін "інгібі-

тори Днк-метилтрансферази" використовується для вказівки сполук, які діють через фармакологічне інгібування Днк-метилтрансферази та реактивацію експресії гена-супресора пухлини.

Термін "інгібітори кінази" включає потужні інгібітори кіназ, які беруть участь у розвитку клітинного циклу та запрограмованої загибелі клітин (апоптоз).

Термін "інгібітори фарнезилтрансферази" вказує на сполуки, які були розроблені, для того щоб запобігти фарнезилюванню Ras та інших внутрішньоклітинних білків. Показано, що вони мають ефект на проліферацію та виживання злоякісних клітин.

Термін "інгібітор гистондеацетилази" ідентифікує сполуки, які є здатним до взаємодії з гистондеацетилазою та інгібуванню її активності, точніше, її ферментативної активності. Інгібування ферментативної активності гистондеацетилази означає зменшення здатності гистондеацетилази видаляти ацетильну групу з гистону.

Термін "інші інгібітори шляхи убиквітина-протеасоми" використовується відносно сполук, які інгібують націлене руйнування клітинних білків у протеасомі, включаючи білки, що регулюють клітинний цикл.

Як зазначено вище у цьому опису, сполуки у відповідності з даним винаходом також мають терапевтичні застосування в сенсibiliзації пухлинних клітин для хіміотерапії та променевої терапії.

Отже, сполуки у відповідності з даним винаходом можуть використовуватися як "радіосенсибілізатори" та/або "хіміосенсибілізатори" або можуть використовуватися в комбінації з іншим "радіосенсибілізатором" та/або "хіміосенсибілізатором".

Термін "радіосенсибілізатор" у рамках даного винаходу визначений, як молекула, переважно низькомолекулярна молекула, що вводиться тварині в терапевтично ефективній кількості, щоб збільшити чутливість клітин до іонізуючої радіації та/або промотувати лікування захворювань, які піддаються лікуванню з іонізуючою радіацією.

Термін "хіміосенсибілізатор" у рамках даного винаходу визначений, як молекула, переважно низькомолекулярна молекула, що вводиться тварині в терапевтично ефективній кількості, щоб збільшити чутливість клітин до хіміотерапії та/або промотувати лікування захворювань, які піддаються лікуванню хіміотерапевтичними засобами.

Кілька механізмів дії радіосенсибілізаторів було запропоновано в літературі, включаючи: радіосенсибілізатори гіпоксичної клітини (наприклад, сполуки 2-нітроімідазолу та сполуки бензотріазиндіоксиду), що імітують кисень або альтернативно поведуть себе як біовідновлювальні засоби в стані гіпоксії; радіосенсибілізатори негіпоксичної клітини (наприклад, галоїдовані піримідини) можуть бути аналогічні основам ДНК та переважно можуть вбудовуватися в ДНК ракових клітин та, таким чином, промотувати викликане опроміненням руйнування молекул ДНК та/або перешкоджати нормальним механізмам репарації ДНК; також були гіпотетично припущені різні інші потенційні механізми дії для радіосенсибілізаторів у лікуванні захворювання.

Багато протоколів лікування рака в цей час використовують радіосенсибілізатори в комбінації з опроміненням рентгеновськими променями. Приклади рентген-активованих радіосенсибілізаторів включають наступні, але не обмежені тільки ними: метронідазол, мізонідазол, десметилмізонідазол, пімонідазол, етанідазол, німоразол, митоміцин С, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, нікотинамід, 5-бромдезоксипуридин (BUd), 5-йоддезоксипуридин (IUd), бромдезоксипуридин, фтордезоксипуридин (Fud), гідроксисічовина, цисплатин та їхні терапевтично ефективні аналоги та похідні.

Фотодинамічна терапія (PDT) рака використовує видиме світло як променевий активатор сенсibiliзатора. Приклади фотодинамічних радіосенсибілізаторів включають наступні, але не обмежені тільки ними: похідні гематопорфірину, Фотопрін, похідні бензопорфірину, етіопорфірин олова, феофорбид-а, бактеріохлорофіл-а, нафталоціаніни, фталоціаніни, цинковий фталоціанін та їхні терапевтично ефективні аналоги та похідні.

Радіосенсибілізатори можуть застосовуватися в сполученні з терапевтично ефективною кількістю однієї або більшої кількості інших сполук, включаючи, але не обмежуючись тільки ними: сполуки, які промотують включення радіосенсибілізаторів у клітинні-мішені; сполуки, які контролюють подачу терапевтичних засобів, живильних речовин та/або кисню до клітин-мішеней; хіміотерапевтичні засоби, які діють на пухлині з використанням або без додаткового опромінення; або інші терапевтично ефективні сполуки для лікування раку або іншого захворювання.

Хіміосенсибілізатори можуть застосовуватися в сполученні з терапевтично ефективною кількістю однієї або більшої кількості інших сполук, включаючи, але не обмежуючись тільки ними: сполуки, які промотують включення хіміосенсибілізаторів у клітинні-мішені; сполуки, які контролюють подачу терапевтичних засобів, живильних речовин та/або кисню до клітин-мішеней; хіміотерапевтичні засоби, що діють на пухлині, або інші терапевтично ефективні сполуки для лікування раку або іншого захворювання.

Через їх корисні фармакологічні властивості, компоненти комбінацій відповідно до винаходу, тобто інший лікарський засіб та інгібітор p53-MDM, можуть бути складені в різні фармацевтичні форми для введення. Ці компоненти можуть бути складені окремо в індивідуальних фармацевтичних композиціях або в єдиній фармацевтичній композиції, що містить обидва компоненти.

Даний винахід тому також відноситься до фармацевтичної композиції, що включає інший лікарський засіб та інгібітор p53-MDM разом з одним або більшою кількістю фармацевтичних носіїв.

Даний винахід надалі відноситься до застосування комбінації відповідно до винаходу у виробництві фармацевтичної композиції для інгібування росту пухлинних клітин.

Даний винахід надалі відноситься до продукту, що містить у якості першого активного інгредієнта інгібітор p53-MDM2 відповідно до винаходу, а в якості другого активного інгредієнта - протираковий засіб, у формі комбінованого препарату для

одночасному, роздільного або послідовного використання при лікуванні пацієнтів, що страждають раком.

Інший лікарський засіб та інгібітор p53-MDM2 можуть уводитися одночасно (наприклад, в окремих або єдиних композиціях) або послідовно в будь-якому порядку. В останньому випадку, дві сполуки вводять у межах періоду та у кількості та способом, які є достатніми, щоб гарантувати досягнення вигідного або синергічного ефекту. Варто розуміти, що кращий спосіб та порядок введення, та відповідні кількості дозування та режими для кожного компонента комбінації будуть залежати від конкретного іншого лікарського засобу та інгібітору, що вводить, p53-MDM2, їхніх шляхів введення, конкретної пухлини, яку потрібно вилікувати, та конкретного пацієнта. Оптимальний спосіб та порядок введення, та кількості дозування та режим можуть бути легко визначені фахівцем у даній галузі з використанням звичайних способів та використовуючи інформацію, викладену у цьому описі.

Координаційні сполуки платини переважно вводять у дозі від 1 до 500мг на квадратний метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площі поверхні тіла, наприклад, від 50 до 400мг/ м^2 , зокрема, у випадку цисплатину - у дозуванні приблизно 75мг/ м^2 , та у випадку карбоплатин - приблизно 300мг/ м^2 за курс лікування.

Сполуки таксану переважно вводять у дозуванні від 50 до 400мг на квадратний метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площі поверхні тіла, наприклад, від 75 до 250мг/ м^2 , зокрема, у випадку паклітакселу - у дозуванні приблизно від 175 до 250мг/ м^2 , та у випадку доцетакселу - приблизно від 75 до 150мг/ м^2 за курс лікування.

Сполуки камптотецину переважно вводять у дозуванні від 0,1 до 400мг на квадратний метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площі поверхні тіла, наприклад, від 1 до 300мг/ м^2 , зокрема, у випадку іринотекану - у дозуванні приблизно від 100 до 350мг/ м^2 , та у випадку топотекану - приблизно 1-2мг/ м^2 за курс лікування.

Протипухлинні похідні подофілотоксину переважно вводять у дозуванні від 30 до 300мг на квадратний метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площі поверхні тіла, наприклад, від 50 до 250мг/ м^2 , зокрема, у випадку етопозиду - у дозуванні приблизно від 35 до 100мг/ м^2 , та у випадку теніпозиду - приблизно від 50 до 250мг/ м^2 за курс лікування.

Протипухлинний алкалоїд барвінку переважно вводять у дозуванні від 2 до 30мг на квадратний метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площі поверхні тіла, зокрема, у випадку вінбластину - у дозуванні приблизно від 3 до 12мг/ м^2 , для вінкрестину - у дозуванні приблизно 1-2мг/ м^2 , і для вінорелбіну - у дозуванні приблизно від 10 до 30мг/ м^2 за курс лікування.

Протипухлинне похідне нуклеозиду переважно вводять у дозуванні від 200 до 2500мг на квадратний метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площі поверхні тіла, наприклад, від 700 до 1500мг/ м^2 , зокрема, у випадку 5-FU - у дозуванні від 200 до 500мг/ м^2 , для гемцитабину - у дозуванні приблизно від 800 до 1200мг/ м^2 , та для капецитабину - приблизно від 1000 до 2500мг/ м^2 за курс лікування.

Алкілюючі агенти, такі як азотна гірчиця або нітрозосічовина, переважно вводять у дозуванні від 100 до 500мг на квадратний метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площі

поверхні тіла, наприклад, від 120 до 200мг/ м^2 , зокрема, у випадку циклофосфаміду - у дозуванні приблизно від 100 до 500мг/ м^2 , у випадку хлорамбуцилу - у дозуванні приблизно від 0,1 до 0,2мг/ м^2 , у випадку кармустину - у дозуванні приблизно від 150 до 200мг/ м^2 , і у випадку ломустину в дозуванні приблизно від 100 до 150мг/ м^2 за курс лікування.

Протипухлинне похідне антрацикліну переважно вводять у дозуванні від 10 до 75мг на квадратний метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площі поверхні тіла, наприклад, від 15 до 60мг/ м^2 , зокрема, у випадку доксорубіцину - у дозуванні приблизно від 40 до 75мг/ м^2 , у випадку даунорубіцину - у дозуванні приблизно від 25 до 45мг/ м^2 , і у випадку ідарубіцину - у дозуванні приблизно від 10 до 15мг/ м^2 за курс лікування.

Трастузумаб переважно вводять у дозуванні від 1 до 5мг у квадратний метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площі поверхні тіла, особливо від 2 до 4мг/ м^2 за курс лікування.

Антиестрогенний засіб переважно вводять у дозуванні приблизно від 1 до 100мг щодня залежно від конкретного засобу й стану, що виліковує. Тамоксифен переважно вводять перорально в дозуванні від 5 до 50мг, переважно, від 10 до 20мг два рази в день, продовжуючи терапію протягом часу, достатнього для досягнення й підтримки терапевтичного ефекту. Тореміфен переважно вводять перорально в дозуванні приблизно 60мг один раз у день, продовжуючи терапію протягом часу, достатнього для досягнення й підтримки терапевтичного ефекту. Анастрозол переважно вводять перорально в дозуванні приблизно 1мг один раз у день. Дролоксифен переважно вводять перорально в дозуванні приблизно 20-100мг один раз у день. Ралоксифен переважно вводять перорально в дозуванні приблизно 60мг один раз у день. Ексеместан переважно вводять перорально в дозуванні приблизно 25мг один раз у день.

Ці дозування можуть уводитися, наприклад, один, два або більшу кількість разів протягом курсу лікування, причому введення може бути повторено, наприклад, кожні 7, 14, 21 або 28 днів.

Сполуки формули (I), їхні адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою та їхні стереоізомерні форми можуть мати кошовні діагностичні властивості в тім відношенні, що вони можуть використовуватися для детекції або ідентифікації взаємодії p53-MDM2 у біологічній пробі, включаючи детекцію або вимір формування комплексу між міченою сполукою та/або p53, і/або MDM2, та або іншимимолекулами, пептидами, білками, ферментами або рецепторами.

У способах детекції або ідентифікації можуть використовуватися сполуки, які мічені агентами мічення, такими як радіоізотопи, ферменти, флуоресцентні речовини, люмінесцентні речовини та інші, їм подібні. Приклади радіоізотопів включають ^{125}I , ^{131}I , ^3H і ^{14}C . Ферменти звичайно стають що піддаються детекції за рахунок кон'югації з придатним субстратом, що, у свою чергу, каталізує реакцію, що детектується. Приклади цього включають, наприклад, бета-галактозидазу, бета-глюкозидазу, лужну фосфатазу, пероксидазу та малат-дегідрогеназу, переважно, пероксидазу хрому. Люмінесцентні речовини включають, наприклад,

люмінол, похідні люмінолу, люциферин, екворин та люциферазу. Біологічні проби можуть бути визначені як тканина або рідина організму. Приклади рідин організму - цереброспинальна рідина, кров, плазма, сироватка, сеча, мокротиння, слина та інші, їм подібні.

Наступні приклади ілюструють даний винахід.

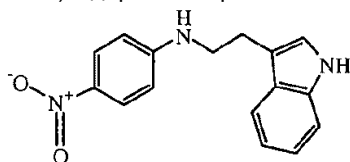
Експериментальна частина

Надалі, "DMF" визначають як N,N-диметилформамід, "DCM" визначають як дихлорметан, "DIPE" визначають як простий діізопропиловий ефір, "EtOAc" визначають як етилацетат, "EtOH" визначають як етанол, "EDC" визначають як N'-(етилкарбонімідоїл)-N,N-етан-1,3-пропандіамін, моногідрохлорид, "MeOH" визначають як метанол, "ТГФ" визначають як тетрагідрофуран, "НОВТ" визначають як 1-гідроксибензотріазол.

А. Одержання проміжних сполук

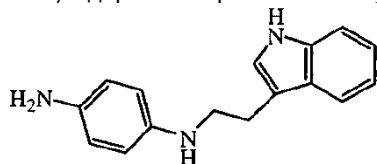
Приклад А1

а) Одержання проміжної сполуки 1



Суміш 1-фтор-4-нітро-бензолу (0,0142моль), 1Н-індол-3-етанаміну (0,0129моль) та N-етил-N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,032моль) перемішували при температурі 210°C протягом 18 годин, потім доводили до кімнатної температури та декантували. Залишок забирали сумішшю ацетонітрил/вода. Осад фільтрували, промивали простим диетилловим ефіром та висушували, що дало на виході 2,3г (64%) проміжної сполуки 1.

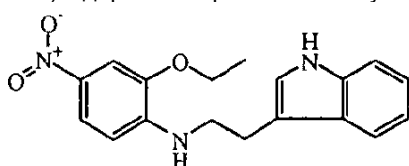
б) Одержання проміжної сполуки 2



Суміш проміжної сполуки 1 (0,0078моль) та нікелю Ренея (2,2г) у EtOH (50мол) гідрували при кімнатній температурі протягом 3 годин під тиском 3 бари, потім фільтрували через целіт. Целіт промивали сумішшю DCM/MeOH. Фільтрат випарювали. Залишок забирали DCM, висушували (MgSO₄), фільтрували та розчинник випарювали, що дало на виході 1,88г (95%) проміжної сполуки 2.

Приклад А2

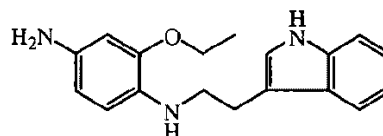
а) Одержання проміжної сполуки 3



Суміш 2-етокси-1-метокси-4-нітро-бензолу (0,009моль), 1Н-індол-3-етанаміну (0,009моль) та N-етил-N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,0228моль) перемішували при температурі 210°C протягом 24 годин, потім доводили до кімнатної

температури, забирали сумішшю DCM/MeOH та висушували. Залишок забирали в DCM (невелику кількість) та очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (35-70мкм) (елюент: циклогексан/DCM 30/70). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 0,6г (20%) проміжної сполуки 3.

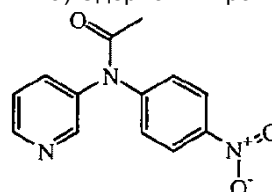
б) Одержання проміжної сполуки 4



Суміш проміжної сполуки 3 (0,002моль) та H₂/Нікель Ренея (0,6г) в MeOH (100мол) гідрували при кімнатній температурі протягом 1 години та 30 хвилин під тиском 3 бари, потім фільтрували через целіт. Целіт промивали DCM/MeOH. Фільтрат випарювали. Залишок забирали в DCM/MeOH (невелика кількість), висушували (MgSO₄), фільтрували, та розчинник випарювали, що дало на виході 0,45г (83%) проміжної сполуки 4.

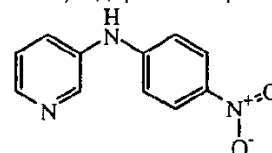
Приклад А3

а) Одержання проміжної сполуки 5



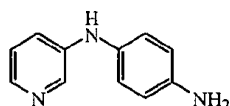
Суміш N-3-піридиніл-ацетаміду (0,038моль), 1-фтору-4-нітробензолу (0,05моль), хлориду міді(I) (0,0038моль) та карбонату калію (0,076моль) у ксилолі (60мол) перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 18 годин, потім доводили до кімнатної температури. Додавали воду. Суміш фільтрували через целіт. Целіт промивали DCM. Фільтрат випарювали. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (35-70мкм) (елюент: DCM/MeOH/NH₄OH 97/3/0,1). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 6,4г (65%) проміжної сполуки 5.

б) Одержання проміжної сполуки 6



Гідроксид натрію (концентрований) (10мол) додавали до суміші проміжної сполуки 5 (0,025моль) в EtOH (80мол). Суміш перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин, потім доводили до кімнатної температури. Додавали воду. Суміш перемішували протягом 15 хвилин, потім фільтрували. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (70-200мкм) (елюент: DCM/MeOH від 100/0 до 95/5). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 1,5г (28%) проміжної сполуки 6.

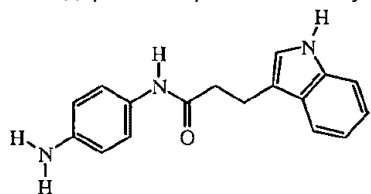
с) Одержання проміжної сполуки 7



Суміш проміжної сполуки 6 (0,007моль) та нікелю Ренея (1,5г) в MeOH (30мол) та ТГФ (10мол) гідрували при кімнатній температурі протягом 1 години під тиском 3 бари, потім фільтрували через целіт. Целіт промивали DCM/MeOH. Фільтрат випарювали. Залишок забирали в DCM. Органічний шар відокремлювали, висушували ($MgSO_4$), фільтрували, та розчинник випарювали, що дало на виході 1,2г (92%) проміжної сполуки 7.

Приклад А4

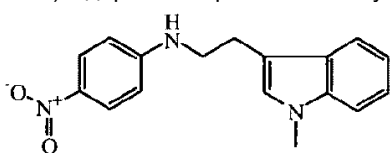
Одержання проміжної сполуки 8



1H-індол-3-пропанову кислоту (0,0264моль), потім 1-гідроксибензотріазол (0,0344моль), потім N'-(етилкарбонімідоїл)-N,N-диметил-1,3-пропандіамін, моногідрохлорид (=EDCI) (0,0344моль) додавали до суміші 1,4-бензолдіаміну (0,137моль) у ТГФ (200мол) і DCM (200мол) під струмом N_2 . Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин, виливали у воду та екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, висушували ($MgSO_4$), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (20-45мкм) (елюент: DCM/MeOH/ NH_4OH 97/3/0,5). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 1,75г (24%) проміжної сполуки 8.

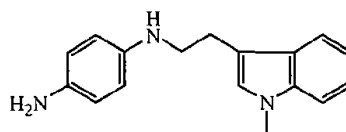
Приклад А5

а) Одержання проміжної сполуки 9



Суміш 1-фтору-4-нітробензолу (0,0025моль), 1-метил-1H-індол-3-етанаміну (0,0023моль) та N-етил-N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,0057моль) перемішували при температурі 200°C протягом 2 годин, потім доводили до кімнатної температури. Додавали воду та DCM. Органічний шар відокремлювали, висушували ($MgSO_4$), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (35-70мкм) (елюент: DCM 100). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали. Залишок (0,45г) забирали в DTPЕ. Осад фільтрували та висушували, що дало на виході 0,33г (66%) проміжної сполуки 9.

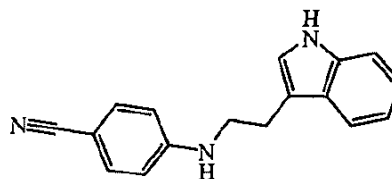
б) Одержання проміжної сполуки 10



Суміш проміжної сполуки 9 (0,0011моль) та нікелю Ренея (0,4г) в MeOH (20мол) гідрували при кімнатній температурі протягом 1 години під тиском 3 бари, потім фільтрували через целіт. Целіт промивали DCM/MeOH. Фільтрат випарювали. Залишок забирали в DCM. Органічний шар відокремлювали, висушували ($MgSO_4$), фільтрували, та розчинник випарювали, що дало на виході 0,305г (97%) проміжної сполуки 10.

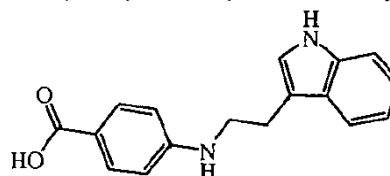
Приклад А6

а) Одержання проміжної сполуки 11



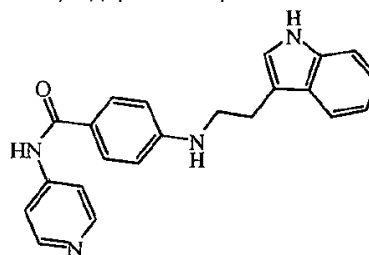
Суміш 4-фтор-бензонітрилу (0,071моль), 1H-індол-3-етанаміну (0,071моль) та N-етил-N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,1775моль) перемішували при температурі 210°C протягом 16 годин, потім доводили до кімнатної температури та забирали в DCM/MeOH. Органічний шар промивали 3N HCl, висушували ($MgSO_4$), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок забирали сумішшю простий диетилловий ефір/ацетонітрил. Осад фільтрували та висушували, що дало на виході 8,07г (43%) проміжної сполуки 11, температура плавлення 144°C.

б) Одержання проміжної сполуки 12



Суміш проміжної сполуки 11 (0,0115моль) та гідроксиду натрію (0,17моль) в EtOH (50мол) та воді (50мол) перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 18 годин, потім доводили до кімнатної температури. Розчинник випарювали. Залишок забирали в 3N гідроксиду натрію. Водний шар промивали з DCM та підкисляли до pH 5. Осад фільтрували та висушували, що дало на виході 1,06г (35%) проміжної сполуки 12, температура плавлення 225°C.

с) Одержання проміжної сполуки 13

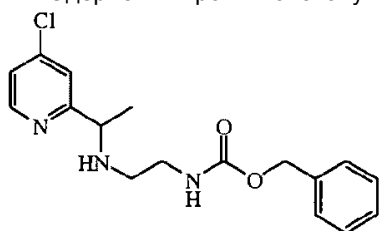


Суміш проміжної сполуки 12 (0,0037моль), 4-піридинаміну (0,0037моль), йодиду 2-хлор-1-

метил-піридинія (0,0113моль) та триетиламіну (0,015моль) в ацетонітрилу (100мол) перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 90 хвилин, потім доводили до кімнатної температури. Розчинник випарювали. Залишок забирали в DCM/MeOH. Органічний шар промивали карбонатом калію (10%), висушували (MgSO_4), фільтрували, та розчинник випарювали до ступеня висушування. Залишок очищали стовпчиком для флеш-хроматографії на силікагелі (35-70мкм) (елюент: DCM/MeOH/ NH_4OH 95/5/0,1). Дві фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 0,06г F1 та 0,08г F2. F1 повторно кристалізували із суміші простий диетиловий ефір/ацетонітрил. Осад фільтрували та висушували, що дало на виході першу порцію 0,032г (2,4%) проміжної сполуки 13. F2 та матковий шар поєднували та повторно кристалізували із суміші простий диетиловий ефір/ацетонітрил. Осад фільтрували та висушували, що дало на виході другу порцію 0,105г (10%) проміжної сполуки 13, температура плавлення 200°C .

Приклад A7

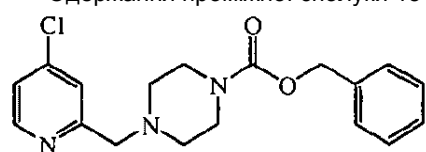
Одержання проміжної сполуки 14



Здійснювали процедуру як у способі 6 (див. Приклад A13), виходячи з 1-(4-хлор-2-піридиніл)-етанона (227мг, 0,0015моль) та з додаванням триетиламіну (0,22мол). Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: EtOAc). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 256мг (52%) проміжної сполуки 14 у вигляді масляної речовини ясно-жовтого кольору.

Приклад A8

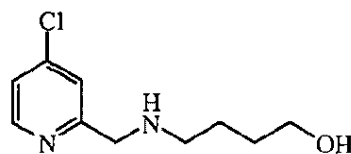
Одержання проміжної сполуки 15



Здійснювали процедуру як у способі 4 (див. Приклад A22/22), виходячи з бензил 1-піперазинкарбоксилату (1,3мл, 0,0069моль) та 4-хлор-2-піридинметанола (500мг, 0,0034моль). Після обробки, залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: DCM/MeOH 95/5). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 840мг (70%) проміжної сполуки 15 у вигляді масляної речовини жовтогогарячого кольору.

Приклад A9

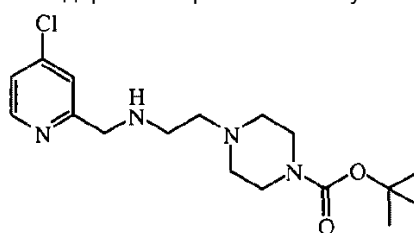
Одержання проміжної сполуки 16



Здійснювали процедуру як у способі 4 (див. Приклад A22/22), виходячи з 4-аміно-бутан-1-олу (310мг, 0,0021моль) та 4-хлор-2-піридинметанола (300мг, 0,0021моль). Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: DCM/MeOH 85/15). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 55мг (17%) проміжної сполуки 16 у вигляді масляної речовини жовтого кольору.

Приклад A10

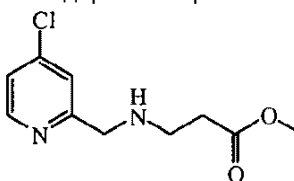
Одержання проміжної сполуки 17



Здійснювали процедуру як у способі 5 (див. Приклад A22/34), виходячи із трет.-бутилового ефіру 4-(2-аміноетил)-піперазин-1-карбонової кислоти (579мг, 0,0025моль) та 4-хлор-2-піридинкарбоксальдегіду (325мг, 0,0023моль). Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: DCM/MeOH 90/10). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 425мг (53%) проміжної сполуки 17 у вигляді масляної речовини жовтого кольору.

Приклад A11

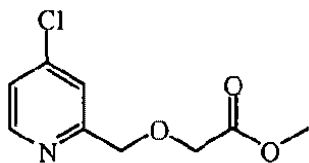
Одержання проміжної сполуки 18



Здійснювали процедуру як у способі 5 (див. Приклад A22/34), виходячи з гідрохлориду метилового ефіру 3-амінопропіонової кислоти (351мг, 0,0025моль) та 4-хлор-2-піридинкарбоксальдегіду (325мг, 0,0023моль) та з додаванням триетиламіну (0,35мл, 0,0025моль). Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: DCM/MeOH 95/5). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 160мг (30%) проміжної сполуки 18 у вигляді масляної речовини жовтого кольору.

Приклад A12

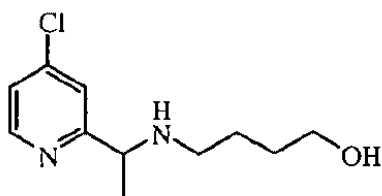
Одержання проміжної сполуки 19



Здійснювали процедуру як у способі 3 (див. Приклад A22/20), виходячи з метилового ефіру бромової кислоти (0,26мл, 0,0021моль) та 4-хлор-2-піридинметанолу (300мг, 0,0021моль). Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: AcOEt/циклогексан 60/40). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 170мг (38%) проміжної сполуки 19 у вигляді масляної речовини жовтого кольору.

Приклад A13

Одержання проміжної сполуки 20

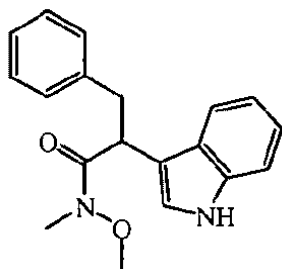


Спосіб 6

4-Аміно-1-бутанол (0,13мл, 0,0014моль) додавали при кімнатній температурі до суміші 1-(4-хлор-2-піридиніл)-етанону (200мг, 0,0013моль), паратолуолсульфокислоти (123мг, 0,00065моль), та 3Å молекулярних сит у MeOH (4мол). Суміш перемішували 6 годин при кімнатній температурі, прохолоджували до температури 0°C, та повільно додавали боргідрид натрію (98мг, 0,0026моль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Молекулярні сита відфільтровували та суміш виливали у воду, та розчинник випарювали. Водний шар підлужували насиченим розчином бікарбонату натрію та екстрагували 3 рази з DCM. Органічний шар відокремлювали, промивали сольовим розчином, висушували (MgSO₄), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: DCM/MeOH 95/5). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 269мг (91%) проміжної сполуки 20 у вигляді масляної речовини жовтого кольору.

Приклад A14

Одержання проміжної сполуки 21

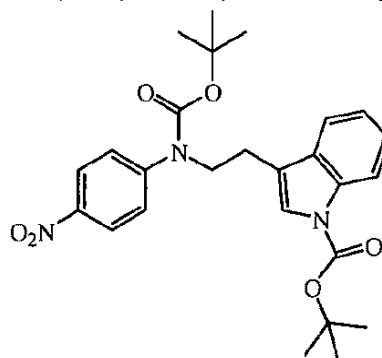


Суміш α -(фенілметил)-1H-індол-3-оцтової кислоти (94мг, 0,00035моль) та 1,1-карбонілдіімідазолу (59мг, 0,00036моль, доданих

порціями) в DCM (1мл), перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Додавали N,O-диметилгідроксиламін гідрохлорид (36мг, 0,00037моль), та суміш перемішували ще протягом 3 годин при кімнатній температурі, прохолоджували до температури 0°C, потім виливали у воду. Установлювали pH 10 за допомогою 4N розчину гідроксиду натрію, та водний шар екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали з 3N розчином соляної кислоти, висушували (MgSO₄), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: EtOAc/циклогексан 50/50). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 52мг (47%) проміжної сполуки 21.

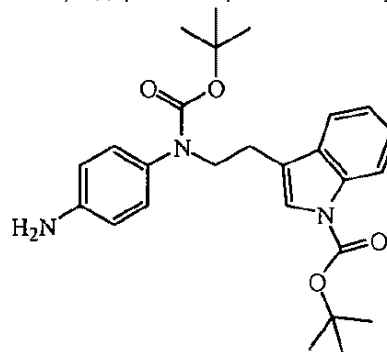
Приклад A15

а) Одержання проміжної сполуки 22



До розчину проміжної сполуки 1 (3,0м, 0,011моль) в DCM (130мл), додавали 4-диметиламінопіридин (261мг, 0,0021моль) та дитрет-бутилдикарбонат (14,0г, 0,064моль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Реакцію зупиняли додаванням води та екстрагували двічі з DCM. Органічний шар промивали послідовно насиченим розчином бікарбонату натрію та сольовим розчином, висушували (MgSO₄), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: EtOAc/циклогексан від 10/90 до 20/80). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 4,65г (90%) проміжної сполуки 22 у вигляді твердої речовини жовтих кольорів.

б) Одержання проміжної сполуки 22

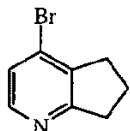


Нікель Ренея (3г) додавали до розчину проміжної сполуки 22 (4,7г, 0,0097моль) в етиловому спирті (15мл) та ТГФ (15мл). Реакційну суміш

перемішували під 1 атмосферою водню протягом 16 годин. Щоб закінчити реакцію додавали нікель Ренея (1г), та суміш перемішували під 1 атмосферою водню протягом ще 4 годин. Суміш фільтрували через целіт, та розчинник випарювали. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: EtOAc/циклогексан від 10/90 до 20/80). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 4,0г (92%) проміжної сполуки 23 у вигляді масляної піни жовтих кольорів.

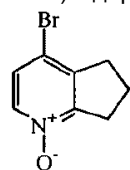
Приклад A16

а) Одержання проміжної сполуки 24



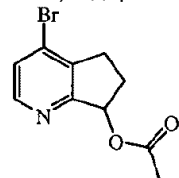
Бром (0,0104моль), потім розчин нітриту натрію (0,0362моль) у воді (3мл) додавали по краплях при температурі -10°C до суміші 6,7-дигідро-5H-1-піридин-4-аміну (0,0112моль) у водному бромоводні (48%) (5мол). Суміш доводили до температурі 20°C . Додавали лід. Суміш підлучували концентрованим гідроксидом натрію та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), фільтрували, та розчинник випарювали, що дало на виході 2г (90%) проміжної сполуки 24.

б) Одержання проміжної сполуки 25



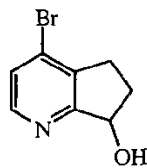
Мета-хлорпербензойну кислоту (0,012моль) додавали до суміші проміжної сполуки 24 (0,01моль) в DCM (15мол). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Додавали гідроксид натрію 3N та воду. Суміш екстрагували три рази DCM. Органічний шар промивали водою, висушували (MgSO_4), фільтрували, та розчинник випарювали, що дало на виході 1,85г (86%) проміжної сполуки 25.

с) Одержання проміжної сполуки 26



Суміш проміжної сполуки 25 (0,0086моль) в оцтовому ангідриді (18мол) перемішували при температурі 100°C протягом 30 хвилин, потім прохолоджували до кімнатної температури та випарювали. Залишок забирали в NaHCO_3 та EtOAc та фільтрували через целіт. Целіт промивали EtOAc. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), фільтрували, та розчинник випарювали, що дало на виході 1,63г (73%) проміжної сполуки 26.

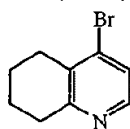
д) Одержання проміжної сполуки 27



Суміш проміжної сполуки 26 (0,0074моль) в MeOH (10мол) та 3N гідроксиді натрію (80мол) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім перемішували при температурі 80°C протягом 10 хвилин, потім прохолоджували до кімнатної температури. MeOH випарювали. Суміш екстрагували двічі з DCM, потім промивали з насиченим NaCl. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), фільтрували, та розчинник випарювали, що дало на виході 1,02г (64%) проміжної сполуки 27.

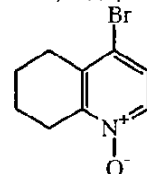
Приклад A17

а) Одержання проміжної сполуки 28



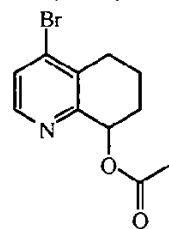
Бром (1,3мол), потім розчин нітриту натрію (3,3г) у воді (4мол) додавали по краплях при температурі -10°C до розчину 5,6,7,8-тетрагідро-4-хінолінаміну (0,0135моль) у водному бромоводні (48%) (6,7мол). Суміш доводили до температурі 20°C , виливали на лід, підлучували концентрованим гідроксидом натрію та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), фільтрували, та розчинник випарювали, що дало на виході 2,2г (77%) проміжної сполуки 28.

б) Одержання проміжної сполуки 29



Мета-хлорпербензойну кислоту (0,0125моль) додавали до суміші проміжної сполуки 28 (0,0104моль) в DCM (20мол). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Додавали 3N гідроксид натрію та лід. Суміш екстрагували двічі з DCM. Органічний шар висушували (MgSO_4), фільтрували, та розчинник випарювали, що дало на виході 3г (100%) проміжної сполуки 29.

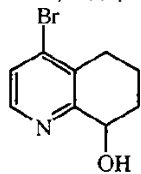
с) Одержання проміжної сполуки 30



Суміш проміжної сполуки 29 (0,0086моль) в оцтовому ангідриді (22мол) перемішували при температурі 100°C протягом 30 хвилин, потім прохолоджували до кімнатної температури та випарювали. Залишок забирали в насичений NaHCO_3 та

EtOAc. Суміш перемішували протягом 30 хвилин. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), фільтрували, та розчинник випарювали, що дало на виході 3,4г (100%) проміжної сполуки 30.

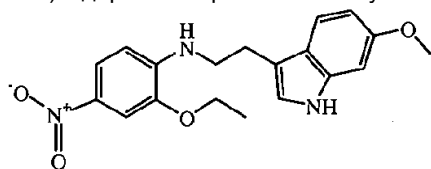
d) Одержання проміжної сполуки 31



Суміш проміжної сполуки 30 (0,0104моль) в MeOH (18мол) та 3N гідроксиду натрію (150мол) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім перемішували при температурі 80°C протягом 10 хвилин. MeOH випарювали. Суміш екстрагували двічі з DCM. Органічний шар промивали з насиченим NaCl, висушували (MgSO_4), фільтрували, та розчинник випарювали, що дало на виході 1,84г (77%) проміжної сполуки 31.

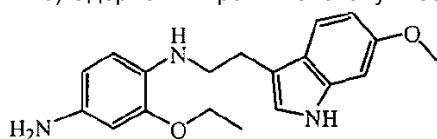
Приклад A18

a) Одержання проміжної сполуки 32



Суміш 2-етокси-4-нітроанізола (0,0107моль), 6-метокситриптаміну (0,0107моль) та діізопропілетиламіну (0,0268моль) перемішували при температурі 210°C протягом 5 годин, потім виливали на лід та екстрагували з DCM. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (15-40мкм) (елюент: DCM 100%). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 0,85г (22%) проміжної сполуки 32.

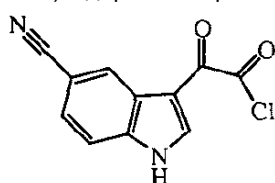
b) Одержання проміжної сполуки 33



Суміш проміжної сполуки 32 (0,0023моль) та нікелю Ренея (0,85г) в MeOH (42мол) та ТГФ (42мол) гідрували при кімнатній температурі протягом 2 годин під тиском 3 бари, потім фільтрували через целіт. Фільтрат випарювали, що дало на виході 0,74г (95%) проміжної сполуки 33.

Приклад A19

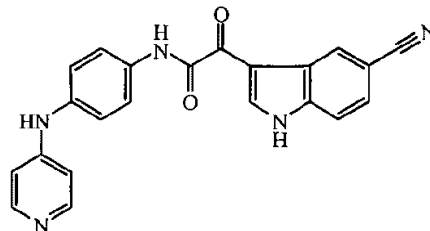
a) Одержання проміжної сполуки 34



Хлорангідрид щавлевої кислоти (0,012моль)

додавали по краплях при температурі 0°C до розчину 5-ціаніндола (0,007моль) у простому dietyловому ефірі (21мл). Суміш перемішували при температурі 0°C протягом 5 годин, потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Осад фільтрували, промивали простим dietyловим ефіром та висушували, що дало на виході 1,454г (73%) проміжної сполуки 34.

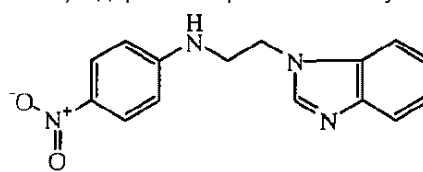
b) Одержання проміжної сполуки 35



Розчин проміжної сполуки 34 (0,0027моль) в DCM (12мол) додавали по краплях при температурі 5°C до розчину N-піридин-4-ил-бензол-1,4-діаміну (0,022моль) та N,N-диізопропілетиламіну (0,0034моль) в DCM (4мол). Суміш перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом вихідних днів, потім прохолоджували до кімнатної температури. Осад фільтрували та висушували. Залишок повторно кристалізували з iPrOH. Осад фільтрували та висушували, що дало на виході 0,756г сирого продукту. Цю фракцію очищували за допомогою колоночної хроматографії з кромасилу (5мкм) (елюент: DCM/MeOH/ NH_4OH від 97/3/0,3 до 87/13/1,3). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (15-40мкм) (елюент: DCM/MeOH/ NH_4OH від 90/10/0,1 до 87/13/0,1). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 0,098г (20%) проміжної сполуки 35, температура плавлення >264°C.

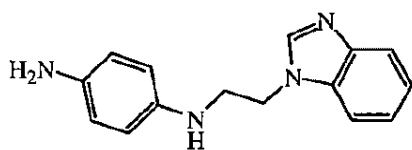
Приклад A20

a) Одержання проміжної сполуки 36



Суміш 1Н-бензімідазол-1-етанаміну (0,011моль), 1-фтору-4-нітробензолу (0,011моль) та діізопропілетиламіну (0,034моль) перемішували при температурі 210°C протягом 30 хвилин. Діізопропілетиламін випарювали. Осад розчиняли в DCM/MeOH. Органічний шар промивали карбонатом калію (10%), висушували (MgSO_4), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок (3,2г) очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (15-40мкм) (елюент: DCM/MeOH/ NH_4OH 98/2/0,5). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали. Залишок (2,1г, 77%) повторно кристалізували з ацетонітрилу. Осад фільтрували та висушували, що дало на виході 1,3г (47%) проміжної сполуки 36, температура плавлення 144°C.

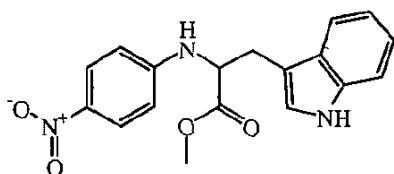
b) Одержання проміжної сполуки 37.



Суміш проміжної сполуки 36 (0,006моль) та нікелю Ренея (2г) в MeOH (20мл) гідрували при кімнатній температурі під тиском 3 бари, потім фільтрували через целіт. Целіт промивали з DCM/MeOH. Фільтрат випарювали, що дало на виході 1,7г (100%) проміжної сполуки 37.

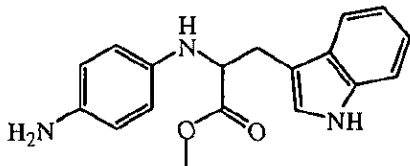
Приклад A21

а) Одержання проміжної сполуки 38



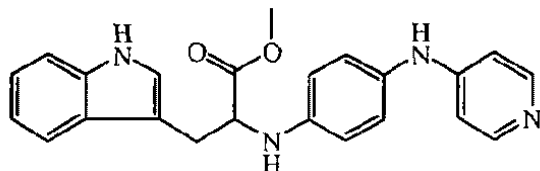
Суміш D,L-Триптофану, складний метилового ефіру (0,0078моль), 1-фтору-4-нітробензолу (0,0078моль) та діізопропілетиламіну (0,0353моль) перемішували при температурі 210°C протягом 4 годин, та потім забирали в DCM/MeOH. Додавали 3N HCl. Суміш перемішували протягом 15 хвилин. Органічний шар промивали насиченим NaHCO₃, висушували (MgSO₄), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (35-70мкм) (елюент: DCM 100%, потім DCM/MeOH 99/1). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 0,75г (28%) проміжної сполуки 38.

б) Одержання проміжної сполуки 39



Суміш проміжної сполуки 38 (0,0022моль) та нікелю Ренея (0,75г) в MeOH (100мл) гідрували при кімнатній температурі протягом 1 години під тиском 3 бари, потім фільтрували через целіт. Фільтрат випарювали, що дало на виході 0,65г (96%) проміжної сполуки 39.

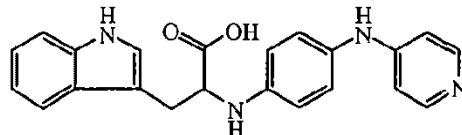
с) Одержання проміжної сполуки 40



Суміш проміжної сполуки 39 (0,139моль) та 4-бром піридину гідрохлорид (0,139моль) в оцтовій кислоті (450мл) перемішували при температурі 120°C протягом 3 годин, виливали на лід, підлужували концентрованим гідроксидом натрію та екстрагували DCM/MeOH (невелику кількість). Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO₄), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок (62,7г) очищували за допомогою колоночної хро-

матографії з кромасилом (20-45мкм) (елюент: DCM/MeOH/NH₄OH 93/7/0,5). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 22г (41%) проміжної сполуки 40.

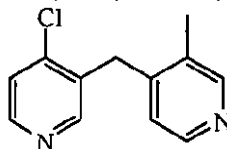
д) Одержання проміжної сполуки 41



Гідроксид літію, моногідрат (0,112моль) додавали порціями при температурі 0°C до розчину проміжної сполуки 40 (0,056моль) в MeOH (86мл) та воді (34,4мл) під струмом N₂. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім випарювали до ступеня висушування, що дало на виході 22г (кількісний вихід) проміжної сполуки 41.

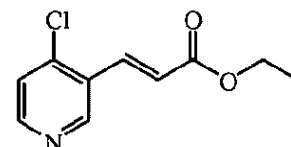
Приклад A22

1) Одержання проміжної сполуки 42



2,5н. розчин бутиллітія в гексані (3,4мл, 0,0081моль) додавали до розчину діізопропіламіну (0,85мл, 0,0088моль) у ТГФ (6мл) при температурі -78°C в атмосфері аргону. Суміш перемішували 30 хвилин при температурі -78°C. Додавали порціями 4-хлор-3-метилпіридин гідрохлорид (630мг, 0,0038моль) та суміш перемішували протягом 1 години при температурі -78°C. Диетилкарбонат (1,0мл, 0,0096моль) додавали по краплях, та суміш перемішували ще протягом 1 години при температурі -78°C, потім нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 2,5 годин. Реакцію зупиняли повільним додаванням води та екстрагували двічі з EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали сольовим розчином, висушували (MgSO₄), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: EtOAc/MeOH 100/0, потім 90/10). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 74мг (9%) проміжної сполуки 42.

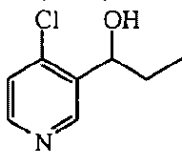
2) Одержання проміжної сполуки 43



Триетилфосфоноацетат (0,075мл, 0,00038моль) додавали по краплях до суміші гідриду натрію (10,6мг, 0,00044моль) у ТГФ (5мл) при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин, потім додавали по краплях розчин 4-хлор-3-піридинкарбоксальдегіду (50мг, 0,00035моль) у ТГФ (3мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, потім виливали у воду та екстрагували двічі з EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали со-

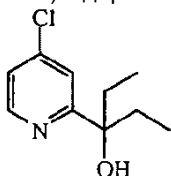
льовим розчином, висушували (MgSO_4), фільтрували, та розчинник випарювали, що дало на виході 77мг (88%) проміжної сполуки 43.

3) Одержання проміжної сполуки 44



2,5н. розчин бутиллітія в гексані (0,80мл, 0,0020моль) додавали до розчину діізопропиламіну (0,28мл, 0,0020моль) у ТГФ (2мол) при температурі -78°C в атмосфері аргону. Суміш перемішували протягом 10 хвилин при температурі -78°C , потім додавали по краплях розчин 4-хлорпіридину (219мг, 0,0019моль) у ТГФ (1мл). Суміш перемішували 1,25 години при температурі -78°C , потім додавали по краплях пропіонової альдегід (0,14мл, 0,0019моль). Суміш перемішували протягом 30 хвилин при температурі -78°C , та, нарешті, 4 години при кімнатній температурі, виливали у воду, та екстрагували з EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали сольовим розчином, висушували (MgSO_4), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: EtOAc/циклогексан 90/10). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 147мг (44%) проміжної сполуки 44.

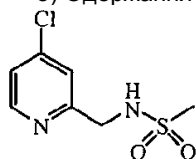
4) Одержання проміжної сполуки 45



Спосіб 2

3М розчину етилмагнійброміду в диетиловому ефірі (1,1мл, 0,0032моль) додавали до розчину метилового ефіру 4-хлор-2-піридинкарбонової кислоти (200мг, 0,0012моль) у ТГФ (4мол) при температурі -30°C в атмосфері аргону. Суміш нагрівали при температурі 75°C протягом 2 годин 30 хвилин, прохолоджували до температурі 0°C та реакцію зупиняли водою. Отриману суміш підлучували насиченим розчином бікарбонату натрію та екстрагували двічі з EtOAc. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували (MgSO_4), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: EtOAc/циклогексан 10/90). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 54мг (23%) проміжної сполуки 45 у вигляді масляної речовини коричневого кольору.

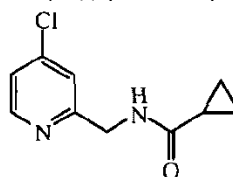
5) Одержання проміжної сполуки 46



Метансульфонілхлорид (98мкл, 0,0013моль)

додавали по краплях до розчину 4-хлор-2-піридинметанаміну (150мг, 0,0011моль) та триетиламіну (177мкл, 0,0013моль) в DCM (4мол) при температурі 0°C в атмосфері аргону. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакцію зупиняли насиченим розчином бікарбонату натрію та екстрагували двічі з DCM. Органічну фазу висушували (MgSO_4), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: EtOAc). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 82мг (35%) проміжної сполуки 46 у вигляді масляної речовини жовтогогарячого кольору.

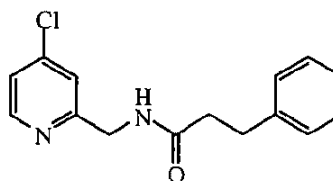
6) Одержання проміжної сполуки 47



Спосіб 7

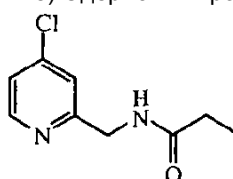
Циклопропанкарбонілхлорид (115мкл, 0,0013моль) додавали по краплях до розчину 4-хлор-2-піридинметанаміну (150мг, 0,0011моль) та триетиламіну (177мкл, 0,0013моль) в DCM (4мол) при температурі 0°C в атмосфері аргону. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Реакцію зупиняли насиченим розчином бікарбонату натрію та екстрагували двічі з DCM. Органічну фазу висушували (MgSO_4), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: EtOAc). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 85мг (38%) проміжної сполуки 47 у вигляді твердої речовини білих кольорів.

7) Одержання проміжної сполуки 48



Здійснювали процедуру як у способі 7 (див. Приклад A22/6), виходячи з 4-хлор-2-піридинметанаміну (150мг, 0,0011моль) та гідрогеннаміонхлориду (187мкл, 0,0013моль). Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: EtOAc). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 191мг (66%) проміжної сполуки 48 у вигляді твердої речовини жовтих кольорів.

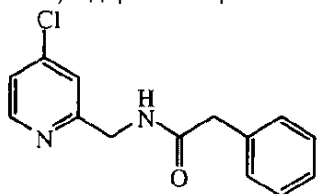
8) Одержання проміжної сполуки 49



Здійснювали процедуру як у способі 7 (див.

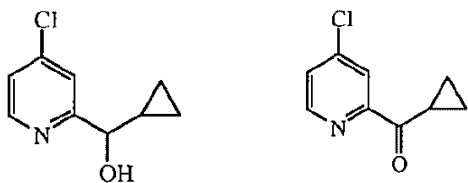
Приклад A22/6), виходячи з 4-хлор-2-піридинметанаміну (200мг, 0,0014моль) та пропіонілхлориду (146мкл, 0,0017моль). Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: EtOAc). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 126мг (45%) проміжної сполуки 49 у вигляді безбарвної масляної речовини.

9) Одержання проміжної сполуки 50



Здійснювали процедуру як у способі 7 (див. Приклад A22/6), виходячи з 4-хлор-2-піридинметанаміну (150мг, 0,0011моль) та фенілцетилхлориду (168мкл, 0,0013моль). Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: EtOAc). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 124мг (45%) проміжної сполуки 50 у вигляді твердої речовини білих кольорів.

10) Одержання проміжних сполук 51 та 52

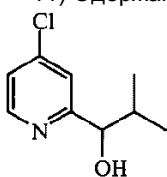


Проміжна сполука 51 та Проміжна сполука 52

Спосіб 1

До розчину 4-хлор-2-піридинкарбоксальдегіду (377мг, 0,0027моль) у ТГФ (4мол) при температурі 0°C в атмосфері аргону додавали по краплях 1,4М розчин циклопропилмагнійброміду в суміші толуол/ТГФ (75/25). Реакційну суміш перемішували при температурі 0°C протягом 1 години, видаляли сухий лід та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакцію зупиняли додаванням води та екстрагували двічі з EtOAc. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували (MgSO₄), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: циклогексан/EtOAc 80/20). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 193мг (39%) проміжної сполуки 51 та 29мг проміжної сполуки 52.

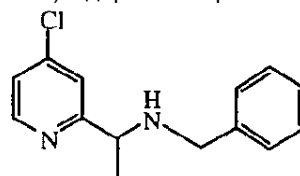
11) Одержання проміжної сполуки 53



Здійснювали процедуру як у способі 1 (див.

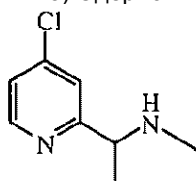
Приклад A22/10), виходячи з 4-хлор-2-піридинкарбоксальдегіду (300мг, 0,0021моль) та 2,0М розчин ізопропилмагній-хлориду в ТГФ (2,12мл, 0,0042моль). Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: циклогексан/EtOAc 80/20). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 165мг (42%) проміжної сполуки 53 у вигляді масляної речовини коричневого кольору.

12) Одержання проміжної сполуки 54



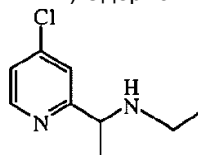
Здійснювали процедуру як у способі 6 (див. Приклад A13), виходячи з 1-(4-хлор-2-піридиніл)-етанону (298мг, 0,0019моль). Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: циклогексан/EtOAc 90/10). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 293мг (62%) проміжної сполуки 54 у вигляді масляної речовини жовтого кольору.

13) Одержання проміжної сполуки 55



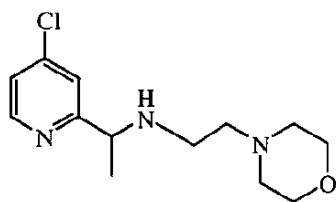
Здійснювали процедуру як у способі 6 (див. Приклад A13), виходячи з 1-(4-хлор-2-піридиніл)-етанону (100мг, 0,00064моль). Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: DCM/MeOH 85/15). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 50мг (45%) проміжної сполуки 55 у вигляді масляної речовини жовтого кольору.

14) Одержання проміжної сполуки 56



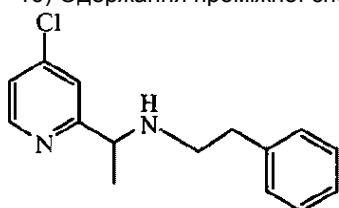
Здійснювали процедуру як у способі 6 (див. Приклад A13), виходячи з 1-(4-хлор-2-піридиніл)-етанону (100мг, 0,00064моль). Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: DCM/MeOH 90/10). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 30мг (25%) проміжної сполуки 56 у вигляді масляної речовини жовтого кольору.

15) Одержання проміжної сполуки 57



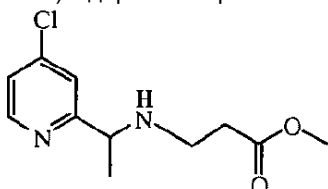
Здійснювали процедуру як у способі 6 (див. Приклад А13), виходячи з 1-(4-хлор-2-піридиніл)-етанону (157мг, 0,0010моль). Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: DCM/MeOH 95/5). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 134мг (49%) проміжної сполуки 57 у вигляді масляної речовини жовтого кольору.

16) Одержання проміжної сполуки 58



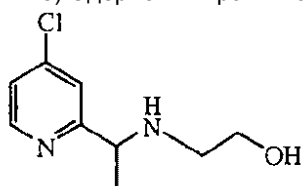
Здійснювали процедуру як у способі 6 (див. Приклад А13), виходячи з 1-(4-хлор-2-піридиніл)-етанону (200мг, 0,0013моль). Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: DCM/MeOH 95/5). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 281мг (66%) проміжної сполуки 58 у вигляді масляної речовини жовтого кольору.

17) Одержання проміжної сполуки 59



Здійснювали процедуру як у способі 6 (див. Приклад А13), виходячи з 1-(4-хлор-2-піридиніл)-етанону (200мг, 0,0013моль) та з додаванням триетиламіну (0,2мл). Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: EtOAc). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 80мг (25%) проміжної сполуки 59 у вигляді масляної речовини жовтого кольору.

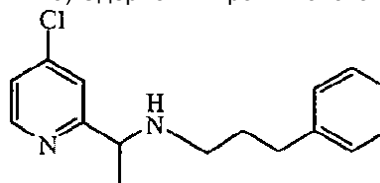
18) Одержання проміжної сполуки 60



Здійснювали процедуру як у способі 6 (див. Приклад А13), виходячи з 1-(4-хлор-2-піридиніл)-етанону (200мг, 0,0013моль). Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент:

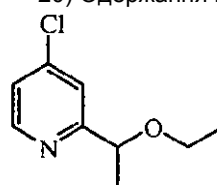
DCM/MeOH 95/5). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 176мг (68%) проміжної сполуки 60 у вигляді масляної речовини ясно-жовтого кольору.

19) Одержання проміжної сполуки 61



Здійснювали процедуру як у способі 6 (див. Приклад А13), виходячи з 1-(4-хлор-2-піридиніл)-етанону (200мг, 0,0013моль). Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: EtOAc). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 274мг (77%) проміжної сполуки 61 у вигляді масляної речовини жовтого кольору.

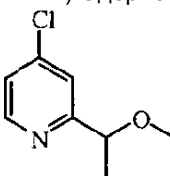
20) Одержання проміжної сполуки 62



Спосіб 3

Розчин 4-хлор- α -метил-2-піридинметанолу (200мг, 0,0013моль) у ТГФ (3мл) додавали по краплях до суміші гідриду натрію (60 ваг. % у мінеральній олії) (56мг, 0,0014моль) у ТГФ (1мл) при температурі 0°C в атмосфері аргону. Суміш нагрівали при температурі 70°C і перемішували 3 години, потім прохолоджували до температури 0°C, та додавали по краплях етилідид (0,102мл, 0,0013моль). Суміш нагрівали при температурі 70°C протягом 2 годин, прохолоджували до температури 0°C, виливали в охолоджену льодом воду та екстрагували двічі з DCM, та один раз із EtOAc. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO₄), фільтрували та випарювали розчинник. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: циклогексан/EtOAc 90/10). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 106мг (45%) проміжної сполуки 62 у вигляді масляної речовини коричневого кольору.

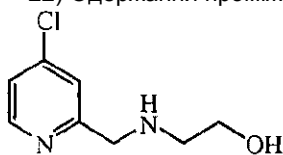
21) Одержання проміжної сполуки 63



Здійснювали процедуру як у способі 3 (див. Приклад А22/20), виходячи з 4-хлор- α -метил-2-піридинметанолу (200мг, 0,0013моль). Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: циклогексан/EtOAc 90/10). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 85мг (39%) проміжної сполуки 63 у вигляді масляної

речовини ясно-жовтого кольору.

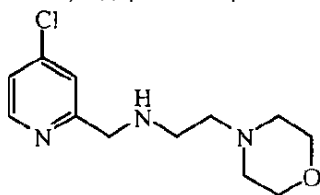
22) Одержання проміжної сполуки 64



Спосіб 4

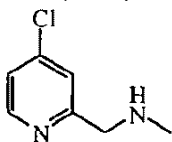
4-хлор-2-піридинметанол (400мг, 0,0028моль) розчиняли в хлороформі (24мол). Додавали тіонілхлорид (0,40мл, 0,0056моль) та DMF (2 краплі). Суміш перемішували 4 години при температурі 80°C. Розчинник випарювали. Залишок забирали в MeOH (18мл), та додавали етаноламін (1,38мл, 0,014моль). Суміш перемішували протягом 4 годин при температурі 80°C. Розчинник випарювали. Залишок виливали у воду та екстрагували з EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, висушували (MgSO₄), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: DCM/MeOH 85/15). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 310мг (60%) проміжної сполуки 64 у вигляді масляної речовини жовтогогарячого кольору.

23) Одержання проміжної сполуки 65



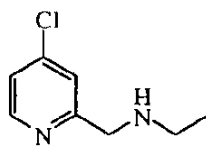
Здійснювали процедуру як у способі 4 (див. Приклад A22/22), виходячи з 2-морфолін-4-ілетиламіну (0,45мл, 0,0034моль) та 4-хлор-2-піридинметанолу (200мг, 0,0014моль). Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: DCM/MeOH 95/5). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 39мг (23%) проміжної сполуки 65 у вигляді масляної речовини жовтого кольору.

24) Одержання проміжної сполуки 66



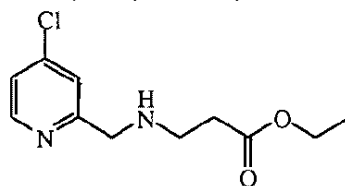
Здійснювали процедуру як у способі 4 (див. Приклад A22/22), виходячи з 33%-ого розчину метиламіну в EtOH (10мл) та 4-хлор-2-піридинметанолу (300мг, 0,0021моль). Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: DCM/MeOH/NH₄OH 85/15/1). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 130мг (40%) проміжної сполуки 66 що дало на виході жовтогогарячого кольору.

25) Одержання проміжної сполуки 67



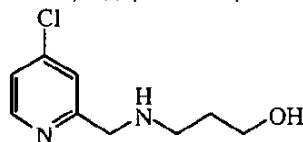
Здійснювали процедуру як у способі 4 (див. Приклад A22/22), виходячи з 2,0М розчину етиламіну в ТГФ (3,5мл, 0,0069моль) та 4-хлор-2-піридинметанолу (200мг, 0,0014моль). Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: DCM/MeOH 85/15). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 45мг (19%) проміжної сполуки 67 у вигляді масляної речовини жовтогогарячого кольору.

26) Одержання проміжної сполуки 68



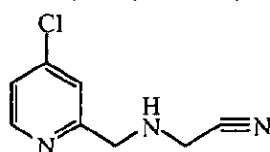
Здійснювали процедуру як у способі 4 (див. Приклад A22/22), виходячи з етилового ефіру 3-амінопропіонової кислоти (2,45г, 0,020моль) та 4-хлор-2-піридинметанолу (600мг, 0,0042моль). Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: DCM/MeOH 85/15). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 730мг (71%) проміжної сполуки 68 у вигляді масляної речовини жовтогогарячої кольору.

27) Одержання проміжної сполуки 69



Проміжну сполуку 68 (350мг, 0,0015моль) розчиняли в MeOH (5мол) та охолоджували до температури 0°C. Повільно додавали боргідрид натрію (300мг, 0,0078моль). Суміш перемішували при температурі 80°C протягом 9 годин. Реакцію зупиняли водою, та розчинник випарювали. Залишок екстрагували з EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, висушували (MgSO₄), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: DCM/MeOH 85/15). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 70мг (23%) проміжної сполуки 69 у вигляді безбарвної масляної речовини.

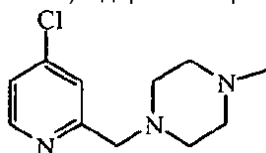
28) Одержання проміжної сполуки 70



Здійснювали процедуру як у способі 4 (див. Приклад A22/22), виходячи з аміноацетонітрилу

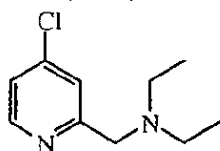
(1,2г, 0,013моль) та 4-хлор-2-піридинметанолу (500мг, 0,0034моль). Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: DCM/MeOH 95/5). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 160мг (25%) проміжної сполуки 70 у вигляді масляної рідини жовтогогарячого кольору.

29) Одержання проміжної сполуки 71



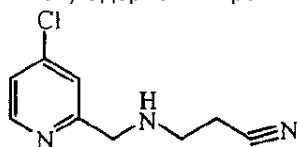
Здійснювали процедуру як у способі 4 (див. Приклад A22/22), виходячи з N-метилпіперазину (1,16мл, 0,010моль) та 4-хлор-2-піридинметанолу (300мг, 0,0021моль). Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: DCM/MeOH 95/5). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 325мг (69%) проміжної сполуки 71 у вигляді масляної речовини жовтого кольору.

30) Одержання проміжної сполуки 72



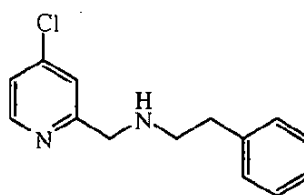
Здійснювали процедуру як у способі 4 (див. Приклад A22/22), виходячи з диетиламіну (1,45мл, 0,014моль) та 4-хлор-2-піридинметанолу (300мг, 0,0021моль). Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: DCM/MeOH 95/5). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 300мг (43%) проміжної сполуки 72 у вигляді масляної рідини жовтого кольору.

31) Одержання проміжної сполуки 73



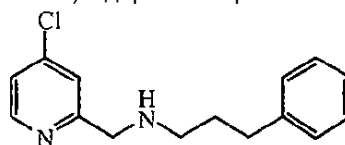
Здійснювали процедуру як у способі 4 (див. Приклад A22/22), виходячи з 3-амінопропіонітрилу (1,02мл, 0,014моль) та 4-хлор-2-піридинметанолу (500мг, 0,0034моль). Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: DCM/MeOH 95/5). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 180мг (27%) проміжної сполуки 73 у вигляді масляної речовини жовтого кольору.

32) Одержання проміжної сполуки 74



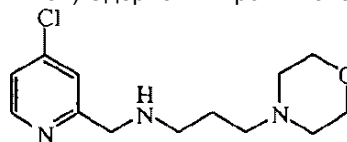
Здійснювали процедуру як у способі 4 (див. Приклад A22/22), виходячи з бензиламіну (0,52мл, 0,0042моль) та 4-хлор-2-піридинметанолу (300мг, 0,0021моль). Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: EtOAc). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 110мг (22%) проміжної сполуки 74 у вигляді безбарвної масляної речовини.

33) Одержання проміжної сполуки 75



Здійснювали процедуру як у способі 4 (див. Приклад A22/22), виходячи з 3-феніл-пропіламіну (470мг, 0,0035моль) та 4-хлор-2-піридинметанолу (300мг, 0,0021моль). Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: DCM/MeOH 85/15). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 90мг (17%) проміжної сполуки 75 у вигляді масляної речовини жовтогогарячого кольору.

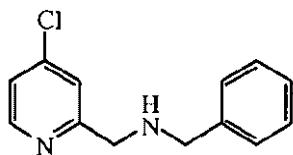
34) Одержання проміжної сполуки 76



Спосіб 5

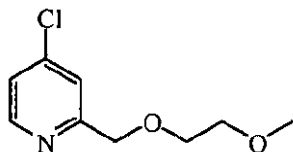
Суміш 4-хлор-2-піридинкарбоксальдегіду (200мг, 0,0014моль), N-(3-амінопропіл) морфоліну (224мг, 0,0015моль), паратолуолсульфокислоти (134мг, 0,00070моль) та 3Å молекулярних сит перемішували при кімнатній температурі в атмосфері аргону протягом 7 годин. Молекулярні сита відфільтровували, реакційну суміш охолоджували до температури 0°C, та повільно додавали боргідрид натрію (107мг, 0,0028моль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин, виливали у воду та екстрагували з DCM. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим розчином гідрокарбонату, висушували (MgSO₄), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: DCM/MeOH/NH₃ 85/15/3). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 230мг (60%) проміжної сполуки 76 у вигляді масляної речовини жовтого кольору.

35) Одержання проміжної сполуки 77



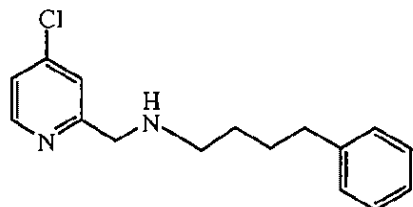
Здійснювали процедуру як у способі 4 (див. Приклад A22/22), виходячи з бензиламіну (0,46мл, 0,0042моль) та 4-хлор-2-піридинметанола (300мг, 0,0021моль). Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: EtOAc/циклогексан 50/50). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 240мг (50%) проміжної сполуки 77 у вигляді безбарвної масляної речовини.

36) Одержання проміжної сполуки 78



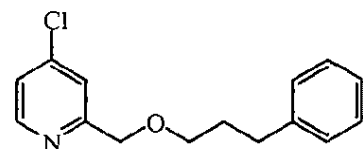
Здійснювали процедуру як у способі 3 (див. Приклад A22/20), виходячи із простого бромметилметилового ефіру (0,13мл, 0,0014моль) та 4-хлор-2-піридинметанола (200мг, 0,0014моль). Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: AcOEt/циклогексен 30/70). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 67мг (24%) проміжної сполуки 78 у вигляді масляної речовини жовтого кольору.

37) Одержання проміжної сполуки 79



Здійснювали процедуру як у способі 4 (див. Приклад A22/22), виходячи з 4-феніл-бутиламіну (0,55мл, 0,0035моль) та 4-хлор-2-піридинметанола (250мг, 0,0017моль). Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: DCM/MeOH 95/5). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 260мг (55%) проміжної сполуки 79 у вигляді масляної речовини жовтого кольору.

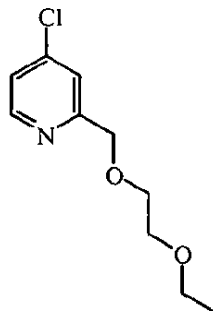
38) Одержання проміжної сполуки 80



Здійснювали процедуру як у способі 3 (див. Приклад A22/20), виходячи з (3-бромпропил)-бензолу (0,27мл, 0,0018моль) та 4-хлор-2-піридинметанола (200мг, 0,0014моль). Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: AcOEt/циклогексан 10/90). Чисті фракції збирали,

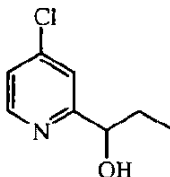
та розчинник випарювали, що дало на виході 57мг (16%) проміжної сполуки 80 у вигляді безбарвної масляної речовини.

39) Одержання проміжної сполуки 81



Здійснювали процедуру як у способі 3 (с22/20), виходячи з 1-бром-2-етоксietану (589мг, 0,0052моль) та 4-хлор-2-піридинметанола (500мг, 0,0034моль). Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: EtOAc/циклогексан 10/90). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 270мг (36%) проміжної сполуки 81 у вигляді безбарвної масляної речовини.

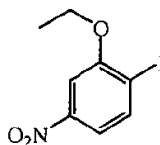
40) Одержання проміжної сполуки 82



Здійснювали процедуру як у способі 1 (див. Приклад A22/10), виходячи з 4-хлор-2-піридинкарбоксальдегіду (500мг, 0,0035моль). Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: EtOAc/циклогексан 50/50). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 136мг (22%) проміжної сполуки 82 у вигляді масляної речовини жовтого кольору.

Приклад A23

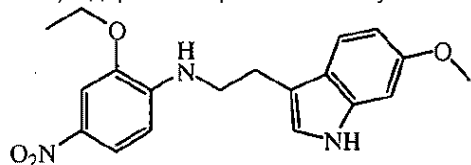
а) Одержання проміжної сполуки 83



37%-ий розчин соляної кислоти (14,3мол) додавали до розчину 2-етокси-4-нітро-бензоламіну (10,5г, 0,0577моль) в оцтовій кислоті (210мол), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім по краплях додавали розчин нітриту натрію (4,4 м, 0,0635моль) у воді (15мол), та суміш перемішували при температурі 0°C протягом 30 хвилин. Охолоджений розчин йодиду калію (19,2г, 0,1157моль) та йоду (7,3г, 0,0288моль) у воді (70мл) додавали по краплях при температурі 0°C. Суміш перемішували 30 хвилин при температурі 0°C та 16 годин при кімнатній температурі. Отриманий осад фільтрували, промивали водою та потім розчиняли в DCM. Органічний розчин промивали насиченим

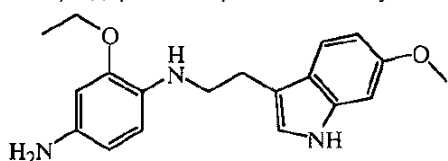
розчином гідрокарбонату натрію, висушували (MgSO_4), фільтрували, та розчинник випарювали, що дало на виході 13,7г (81%) проміжної сполуки 83 у вигляді твердої речовини жовтих кольорів.

b) Одержання проміжної сполуки 84



Суміш проміжної сполуки 83 (700мг, 0,0024моль), 6-метокситриптаміну (505мг, 0,0026моль), адукта дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]палладій(II) дихлор-метану (78мг, 0,00011моль), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцену (177мг, 0,00032моль) та натрію трет-бутоксиду (255мг, 0,0026моль) у ТГФ (95мол) нагрівали при температурі 100°C протягом 3 годин та при температурі 120°C протягом 1,5 годин. Після фільтрації через целіт випарювали розчинник, та залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: DCM). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 464мг (55%) проміжної сполуки 84 у вигляді твердої речовини жовтих кольорів.

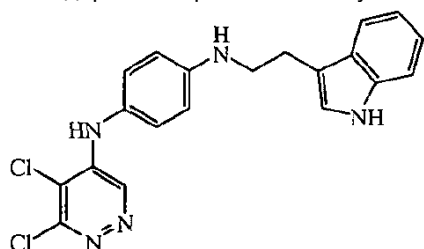
c) Одержання проміжної сполуки 85



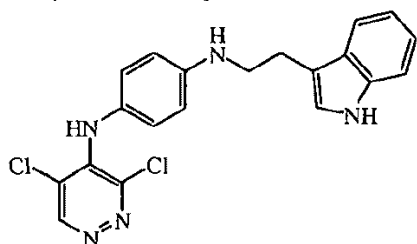
Суміш проміжної сполуки 84 (див. Приклад A23/b) (773мг, 0,0022моль) та нікелю Ренея (50%-ий рідкий розчин у воді) в етанолі (8,5мол) та ТГФ (6,8мл) перемішували при кімнатній температурі під 1 атмосферою водню протягом 24 годин. Після фільтрації через целіт розчинник випарювали, що дало на виході 697мг (98%) проміжної сполуки 85 у вигляді пінистої речовини фіолетового кольору.

Приклад A24

Одержання проміжних сполук 86 та 87



проміжна сполука 86

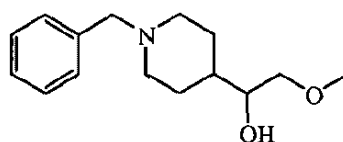


та проміжна сполука 87

Суміш 3,4,5-трихлор-піридазину (200мг, 0,0011моль), проміжної сполуки 2 (див. Приклад A1/b) (273мг, 0,0011моль) та діізопропиламіну (0,38мл, 0,0011моль) перемішували в 2-пропанолі (4,0мол) при температурі 80°C протягом 1 години. Розчинник випарювали та сиру суміш забирали в EtOAc. Органічний шар промивали насиченим розчином бікарбонату натрію та сольовим розчином, висушували (MgSO_4), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: EtOAc/циклогексан 50/50). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 179мг (41%) проміжної сполуки 86 та проміжної сполуки 87 як 1/1 суміш двох сполук піридазину.

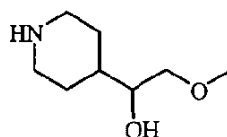
Приклад A25

a) Одержання проміжної сполуки 88



Суміш 4-оксираніл-1-(фенілметил)-піперидину (0,069моль) в MeOH (300мл) та NaOCH_3 (0,069моль) перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 6 годин. Розчинник випарювали, залишок забирали у воду та екстрагували з DCM. Органічний шар відокремлювали, висушували, відфільтровували та розчинник випарювали. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: DCM/MeOH 98/2, 90/10, 85/15). Фракції продукту збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 5,0г (29%) проміжної сполуки 88.

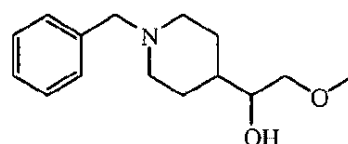
b) Одержання проміжної сполуки 89



Суміш проміжної сполуки 88 (див. Приклад A25/a) (0,02моль) в MeOH (100мол) гідрували з 10% Pd/C (1г) як каталізатор. Після поглинання H_2 (1екв.), каталізатор фільтрували та фільтрат випарювали, що дало на виході 3,18г (100%) проміжної сполуки 89.

Приклад A26

a) Одержання проміжної сполуки 90



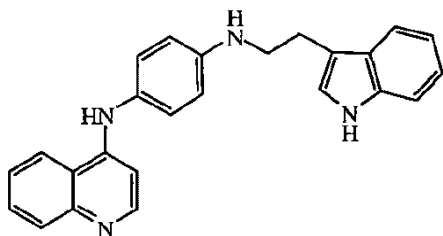
Здійснювали процедуру як у способі 5 (див. Приклад A22/34), виходячи з бензил-N-(2-аміноетил)карбамату гідрохлориду (475мл, 0,0020моль) та 4-хлор-2-піридинкарбоксалдегіду (265мг, 0,0019моль) та з додаванням триетиламіну (0,29мл, 0,0021моль). Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: DCM/MeOH

95/5). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 150мг (25%) проміжної сполуки 90 у вигляді безбарвної масляної речовини.

В. Одержання кінцевих сполук

Приклад В1

Одержання сполуки 1



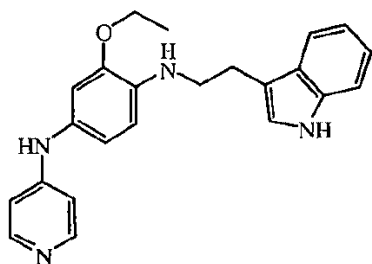
.HCl

(1:1,58)

Суміш 4-хлору-хіноліну (0,0009моль) та проміжної сполуки 2 (0,001моль) в 2-пропанолі (5мл) перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 6 годин, потім охолоджували до кімнатної температури. Розчинник випарювали. Залишок підлужували карбонатом калію (10%) та екстрагували з DCM. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок (0,38г) очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (10мкм) (елюент: DCM/MeOH/ NH_4OH 97/3/0,5). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали. Додавали 2-пропанол та HCl/2-пропанол. Суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім охолоджували до кімнатної температури. Осад фільтрували та висушували диетиловим ефіром, що дало на виході 0,09г (23%) сполуки 1, температура плавлення 170°C .

Приклад В2

Одержання сполуки 2

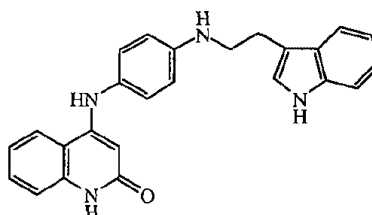


.HCl (1/1,81)

Суміш 4-бромпіридину, гідрохлориду (0,0044моль) та проміжної сполуки 4 (0,0044моль) в оцтовій кислоті (13мол) перемішували при температурі 110°C протягом 45 хвилин, потім охолоджували до кімнатної температури, виливали у воду з льодом, підлужували карбонатом калію та екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок (1,4г) очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (15-40мкм) (елюент: DCM/MeOH/ NH_4OH 93/7/0,5). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали. Залишок (0,38г) розчиняли в суміші 2-пропанол/простий диетиловий ефір та перетворювали в сіль соляної кислоти. Осад фільтрували та висушували, що дало на виході 0,385г (20%) сполуки 2, температура плавлення 150°C .

Приклад В3

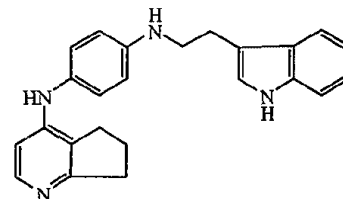
Одержання сполуки 3



Суміш 4-хлор-2(1H)-хінолінону (0,0011моль) та проміжної сполуки 2 (0,0016моль) перемішували при температурі 130°C протягом 5 годин, потім перемішували при температурі 160°C протягом ночі та охолоджували до кімнатної температури. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (35-70мкм) (елюент: DCM/MeOH/ NH_4OH 95/5/0,1). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали. Залишок (0,12г) збирали в ацетонітрил. Осад фільтрували та висушували, що дало на виході 0,045г (10%) сполуки 3, температура плавлення 238°C .

Приклад В4

Одержання сполуки 4

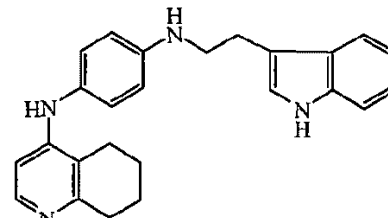


Суміш

4-хлор-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридину (0,0006моль) та проміжної сполуки 2 (0,0006моль) в оцтовій кислоті (2мол) перемішували при температурі 100°C протягом 30 хвилин та охолоджували до кімнатної температури. Додавали воду та потім гідроксид натрію (3N), та отриману суміш екстрагували з DCM. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), фільтрували, та розчинник випарювали. Отриманий залишок (0,233г) очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (10мкм) (DCM/MeOH/ NH_4OH 97/3/0,3). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 0,025г (11%) сполуки 4.

Приклад В5

Одержання сполуки 5



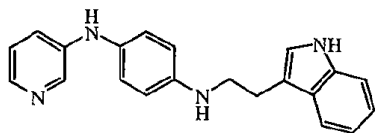
Суміш

4-хлор-5,6,7,8-тетрагідро-хіноліну (0,0009моль) та проміжної сполуки 2 (0,0009моль) в DMF (3мол) перемішували при температурі 100°C протягом 3 годин та потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш виливали у воду з льодом та гідроксидом натрію (3N) та екстрагували з DCM. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), фільтрували, та розчинник випарювали.

рювали. Отриманий залишок (0,49г) очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (5мкм) (DCM/MeOH/NH₄OH від 99/1/0,05 до 80/20/0,5). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 0,054г (16%) сполуки 5.

Приклад B6

Одержання сполуки 6

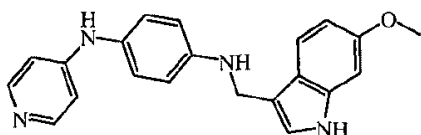


.HCl(1/1,67)

Алюмогідрид літію (0,0032моль) додавали порціями при температурі 0°C до суміші N-метокси-N-метил-1H-індол-3-ацетаміда (0,0032моль) у ТГФ (5мл) під струмом N₂. Суміш перемішували протягом 1 години. Додавали гідросульфат калію (5%). Суміш екстрагували простим диетиловим ефіром. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO₄), фільтрували, та розчинник випарювали. Ця суміш повинна використовуватися негайно. До отриманої суміші додавали проміжну сполуку 7 (0,0016моль), ціаноборгідрид (0,0022моль) на полімерному носії (Amberlite IRA-300 форма BH₃CN - ємність BH₃CN = 2,5/4,5ммоль/г смоли) та оцтову кислоту (декілька крапель) в MeOH (5мл). Суміш перемішували протягом 12 годин. Осад фільтрували та висушували. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (15-40мкм) (елюент: DCM/MeOH/NH₄OH 97/3/0,3). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали. Залишок (0,14г) збирали в HCl/2-пропанол. Осад фільтрували та висушували, що дало на виході 0,125г (29%) сполуки 6, температура плавлення 160°C.

Приклад B7

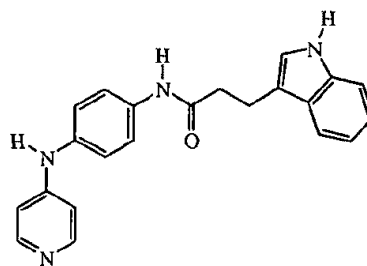
Одержання сполуки 7



Суміш N-4-піридиніл-1,4-бензолдіаміну (0,0016моль) та 6-метокси-1H-індол-3-карбоксальдегіду (0,0016моль) в MeOH (20мол) перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Додавали тетрагідроборат натрію (0,0016моль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, виливали на лід та екстрагували з DCM. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO₄), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок очищали двічі хроматографією на колонках з кромасилом (10мкм) (елюент: DCM/MeOH/NH₄OH 92/8/0,5, потім толуол/2-пропанол/NH₄OH 85/15/1). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали. Залишок повторно кристалізували з ацетонітрилу. Осад фільтрували та висушували, що дало на виході 0,131г (23%) сполуки 7, температура плавлення 145°C.

Приклад B8

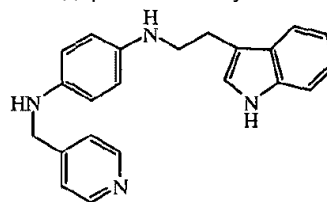
Одержання сполуки 8



Суміш 4-бромпіридину, гідрохлориду (0,0069моль) та проміжної сполуки 8 (0,008моль) в оцтовій кислоті (7мол) перемішували при температурі 120°C протягом 1 години, потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали воду. Суміш підлужували карбонатом калію та екстрагували двічі сумішшю DCM/MeOH (95/5). Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO₄), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (35-70мкм) (елюент: DCM/MeOH/NH₄OH 92/8/0,5). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 1,6г (65%) сполуки 8, температура плавлення 208°C.

Приклад B9

Одержання сполуки 9

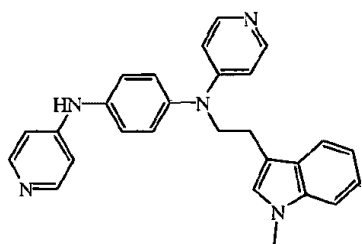


.C₂H₂O₄ (1:1,09)

4-Піридинкарбоксальдегід (0,0005моль), потім ціаноборгідрид (0,0004моль) на полімерному носії (Amberlite IRA-300 форма BH₃CN - ємність BH₃CN = 2,5/4,5ммоль/г смоли), потім оцтову кислоту (3 краплі) додавали до суміші проміжної сполуки 2 (0,0004моль) в MeOH (10мол). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Осад відфільтровували та промивали з MeOH. Фільтрат випарювали. Залишок (0,17г), що є сумішшю цільового сполуки 9 та відповідного невідновленого проміжного іміну, розчиняли в MeOH (20мол). Натрій тетрагідроборат (0,02г) додавали порціями. Суміш перемішували протягом 30 хвилин. Додавали воду. MeOH частково випарювали. Суміш екстрагували з EtOAc. Органічний шар промивали водою, висушували (MgSO₄), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок (0,05г) очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (10мкм) (елюент: DCM/MeOH/NH₄OH 98/2/0,4). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали. Залишок (0,034г) розчиняли в ацетоні та перетворювали в сіль щавлевої кислоти. Осад фільтрували та висушували, що дало на виході 0,036г (16%) сполуки 9, температура плавлення 132°C.

Приклад B10

Одержання сполуки 10

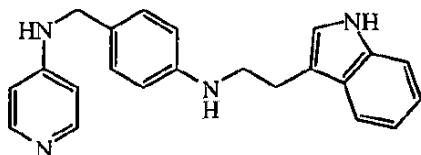


.HCl (1:1,92)

Суміш 4-бром-піридину, гідрохлориду (0,001моль) та проміжної сполуки 10 (0,0005моль) в оцтовій кислоті (2мл) перемішували при температурі 120°C протягом 1 години, потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали лід, потім 3N гідроксиду натрію. Суміш екстрагували двічі з DCM. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO₄), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (10мкм) (елюент: DCM/MeOH/NH₄OH 96/4/0,5). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали. Залишок (0,064г, 29%) розчиняли в суміші 2-пропанол/простий диетиловий ефір та перетворювали в сіль соляної кислоти. Осад фільтрували та висушували, що дало на виході 0,082г (29%) сполуки 10, температура плавлення >250°C.

Приклад В11

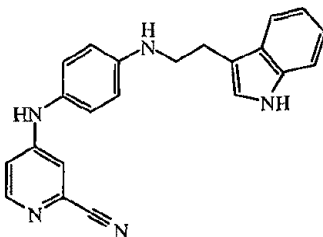
Одержання сполуки 11



Алюмогідрид літію (0,0145моль) додавали до суміші проміжної сполуки 13 (0,0036моль) у ТГФ (100мл). Суміш перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 годин, потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали EtOAc. Додавали мінімум води. Суміш фільтрували через целіт. Целіт промивали EtOAc. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO₄), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок (1,1г) очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (15-40мкм) (елюент: DCM/MeOH/NH₄OH 93/7/0,5). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали. Залишок (0,25г) повторно кристалізували із суміші ацетонітрил/простий диетиловий ефір. Осад фільтрували та висушували, що дало на виході 0,11г (12%) сполуки 11, температура плавлення 122°C.

Приклад В12

Одержання сполуки 86

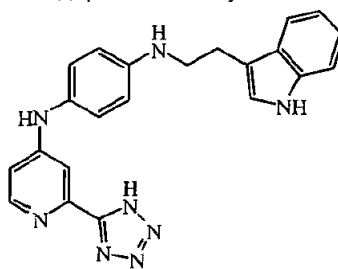


Суміш 4-хлор-2-піридинкарбонітрилу (154мг, 0,0011моль), проміжної сполуки 2 (280мг, 0,0011моль) та 5N розчину гідрохлориду в 2-

пропанолі (0,19мл, 0,0011моль) в DMF (2мл) перемішували в атмосфері аргону при температурі 0° протягом 24 годин, потім охолоджували до кімнатної температури та виливали у воду. Отриману суміш підлужували насиченим розчином бікарбонату натрію та екстрагували двічі з EtOAc. Органічний шар промивали послідовно насиченим розчином бікарбонату натрію та сольовим розчином, висушували (MgSO₄), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: EtOAc/циклогексан 50/50). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 130мг (33%) сполуки 86 у вигляді пінистої речовини бежевого кольору.

Приклад В13

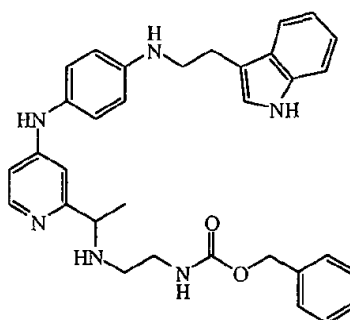
Одержання сполуки 87



Суміш сполуки 86 (110мг, 0,00031моль), азиду натрію (22мг, 0,00034моль) та броміду цинку (70мг, 0,00031моль) у воді (1мл) та 2-пропанолі (0,25мл) перемішували при температурі 105°C протягом 22 годин та потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали 0,25N розчину гідроксида натрію (3мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Осад фільтрували, промивали MeOH, ТГФ та 1-бутанолом. Органічний шар випарювали та отриману тверду речовину промивали MeOH та висушували, що дало на виході 26мг (21%) сполуки 87 у вигляді твердої речовини бежевих кольорів, температура плавлення 210°C.

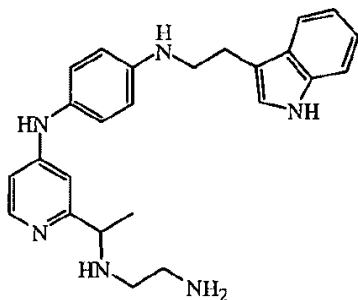
Приклад В14

Одержання сполуки 88



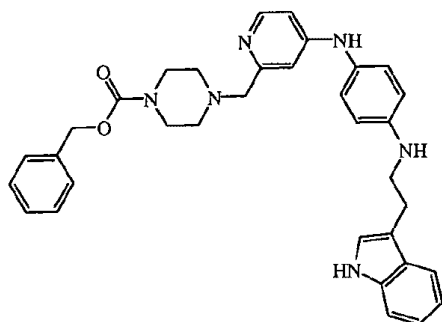
Здійснювали процедуру як у випадку сполуки 86 (спосіб В12), виходячи із проміжної сполуки 14 (254мг, 0,00076моль) та проміжної сполуки 2 (191мг, 0,00076моль). Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: DCM/MeOH/NH₄OH 95/5/0,2). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 139мг (30%) сполуки 88 у вигляді пінистої речовини сірого кольору.

Приклад В15
Одержання сполуки 89



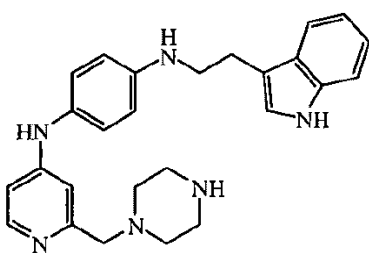
Суміш сполуки 88 (112мг, 0,00020моль) та паладію на вуглеці (10ваг.%) (43мг, 0,000040моль) в MeOH (1мол) та EtOH (4мол) перемішували при кімнатній температурі під 1 атмосферою водню протягом 26 годин. Після фільтрації через целіт випарювали розчинник, та залишок очищали хроматографією на колонках SCX. Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 27мг (33%) сполуки 89 у вигляді пінистої речовини сірого кольору.

Приклад В16
Одержання сполуки 90



Здійснювали процедуру як у випадку сполуки 86 (спосіб В12), виходячи із проміжної сполуки 15 (850мг, 0,0024моль) та проміжної сполуки 2 (561мг, 0,0022моль), нагріваючи суміш при температурі 120°C протягом 2 годин у мікрохвильовому приладі Biotage Initiator. Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: DCM/MeOH 95/5). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 680мг (56%) сполуки 90 у вигляді пінистої речовини коричневого кольору.

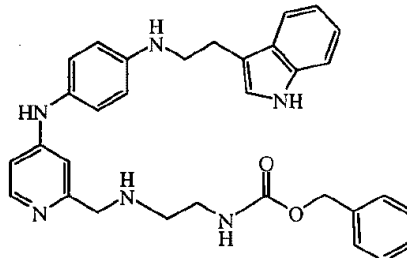
Приклад В17
Одержання сполуки 91



Сполуки 90 (200мг, 0,00036моль) розчиняли в EtOH (10мол) та MeOH (10мл). Додавали паладій на вуглеці (10ваг.%) (100мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню протягом 24 годин. Суміш фільтрували через целіт та

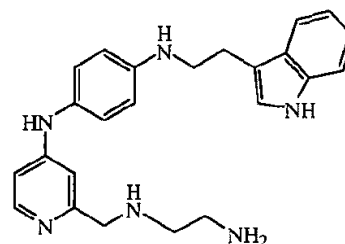
промивали MeOH. Розчинник випарювали, що дало на виході 140мг (92%) сполуки 91 у вигляді масляної речовини зеленого кольору.

Приклад В18
Одержання сполуки 92



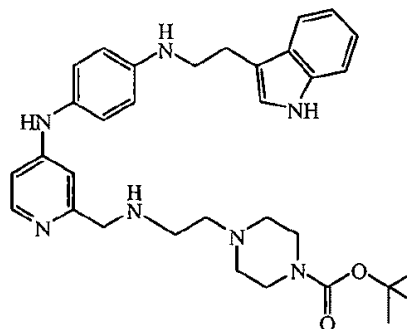
Здійснювали процедуру як у випадку сполуки 86, виходячи із проміжної сполуки 90 (150мг, 0,00047моль) та проміжної сполуки 2 (107мг, 0,00042моль), нагріваючи суміш при температурі 120°C протягом 80 хвилин у мікрохвильовому приладі Biotage Initiator. Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: DCM/MeOH 95/5). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 30мг (14%) проміжної сполуки 90 у вигляді масляної речовини зеленого кольору.

Приклад В19
Одержання сполуки 93



Сполуки 92 (23мг, 0,000043моль) розчиняли в EtOH (1мл) та MeOH (1мл). Додавали паладій на вуглеці (10ваг.%) (10мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню протягом 20 годин. Суміш фільтрували через целіт та промивали MeOH. Розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою хроматографії на колонках SCX, що дало на виході 18мг (100%) сполуки 93 у вигляді масляної речовини зеленого кольору.

Приклад В20
Одержання сполуки 24

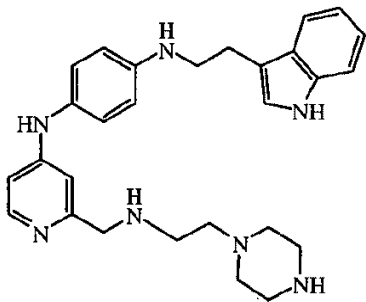


Здійснювали процедуру як у випадку сполуки 86, виходячи із проміжної сполуки 17 (200мг,

0,00056моль) та проміжної сполуки 2 (142мг, 0,00056моль), нагріваючи суміш при температурі 120°C протягом 50 хвилин у мікрохвильовому приладі Biotage Initiator. Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: DCM/MeOH/NH₄OH 85/15/1). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 35мг (11%) сполуки 94 у вигляді масляної речовини червоного кольору.

Приклад B21

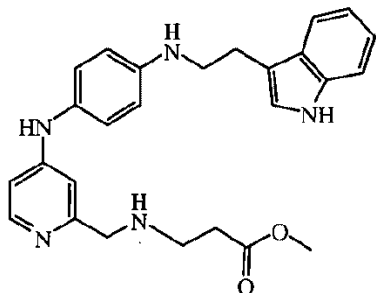
Одержання сполуки 95



Сполуки 94 (50мг, 0,000088моль) розчиняли в MeOH (3мол). Додавали 5N розчину гідрохлориду в 2-пропанолі (5мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин. Розчинник випарювали. Залишок виливали у воду та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію, висушували (MgSO₄), фільтрували, та розчинник випарювали, що дало на виході 15мг (36%) сполуки 95 у вигляді масляної речовини жовтого кольору.

Приклад B22

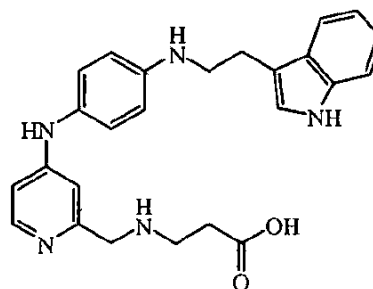
Одержання сполуки 96



Здійснювали процедуру як у випадку сполуки 86, виходячи із проміжної сполуки 18 (160мг, 0,00070моль) та проміжної сполуки 2 (160мг, 0,00064моль), нагріваючи суміш при температурі 120°C протягом 1 години на мікрохвильовому приладі Biotage Initiator. Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: DCM/MeOH/NH₄OH 85/15/1). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 100мг (35%) сполуки 96 у вигляді масляної речовини зеленого кольору.

Приклад B23

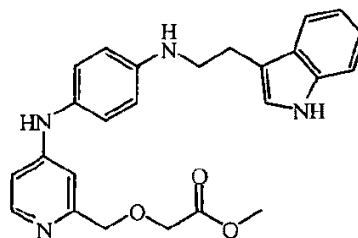
Одержання сполуки 97



Сполуки 96 (50мг, 0,00011моль) розчиняли в ТГФ (3мол). Додавали по краплях гідроксид літію (33мг, 0,00079моль) та воду (1 крапля). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Залишок виливали у воду та екстрагували з EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали 4N розчином гідроксида натрію. Органічний шар відокремлювали, промивали 3N розчином гідрохлориду, висушували (MgSO₄), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою хроматографії на колонках SCX, що дало на виході 20мг (41%) сполуки 97 у вигляді масляної речовини зеленого кольору.

Приклад B24

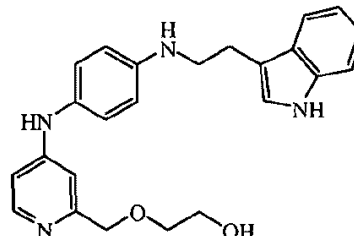
Одержання сполуки 98



Здійснювали процедуру як у випадку сполуки 86, виходячи із проміжної сполуки 19 (170мг, 0,00079моль) та проміжної сполуки 2 (180мг, 0,00071моль), нагріваючи суміш при температурі 120°C протягом 80 хвилин у мікрохвильовому приладі Biotage Initiator. Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: DCM/MeOH 85/15). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 224мг (73%) сполуки 98 у вигляді масляної речовини коричневого кольору.

Приклад B25

Одержання сполуки 99

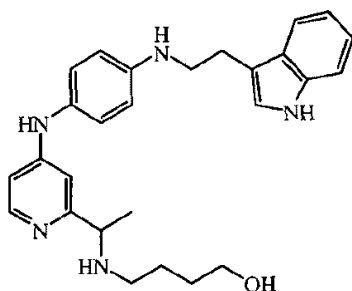


Сполуки 98 (100мг, 0,00023моль) розчиняли в MeOH (5мл) та охолоджували до температури 0°C. Повільно додавали боргидрид натрію (27мг, 0,00069моль). Суміш перемішували при температурі 80°C протягом 4 годин. Реакцію зупиняли водою, та розчинник випарювали. Залишок екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали,

промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію, висушували (MgSO_4), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: DCM/MeOH 85/15). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 40мг (43%) сполуки 99 у вигляді безбарвної масляної речовини.

Приклад B26

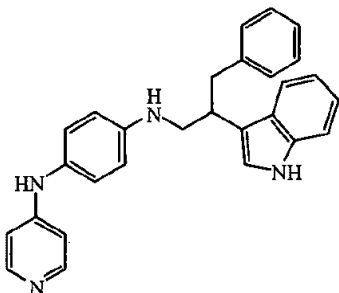
Одержання сполуки 100



Суміш проміжної сполуки 20 (107мг, 0,00047моль), проміжної сполуки 2 (118мг, 0,00047моль) та 5N розчину гідрохлориду в 2-пропанолі (0,12мл, 0,00072моль) в 1-метил-2-піролідиноні (2,3мл) перемішували в атмосфері аргону при температурі 120°C протягом 2 годин, потім прохолоджували до кімнатної температури та виливали у воду. Отриману суміш підлужували насиченим розчином бікарбонату натрію та екстрагували 3 рази з EtOAc. Органічний шар виділяли, промивали водою та сольовим розчином, висушували (MgSO_4), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (40-63мкм) (елюент: DCM/MeOH/ NH_4OH 90/10/0,5). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 61мг (26%) сполуки 100 у вигляді пінистої речовини бежевого кольору.

Приклад B27

Одержання сполуки 101

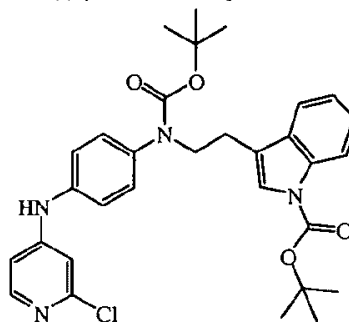


Алюмогідрид літію (6,5мг, 0,00017моль) додавали до суміші проміжної сполуки 21 (53мг, 0,00017моль) у ТГФ (1мл) при температурі 0°C в атмосфері аргону. Суміш перемішували 1 годину при температурі 0°C, реакцію зупиняли 5%-им розчином гідросульфату калію та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок солубілізували в MeOH (1мл) та додавали по краплях до суміші N-4-піридиніл-1,4-бензолдіаміну (32мг, 0,00017моль), ціаноборгідриду натрію (16мг, 0,0025моль), та оцтової кислоти

(1 крапля) в MeOH (0,5мл). Суміш перемішували протягом 20 годин при кімнатній температурі, виливали у воду та екстрагували двічі з EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію та сольовим розчином, висушували (MgSO_4), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: EtOAc/MeOH/ NH_4OH 90/10/0,3). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 25мг (34%) сполуки 101 у вигляді пінистої речовини бежевого кольору.

Приклад B28

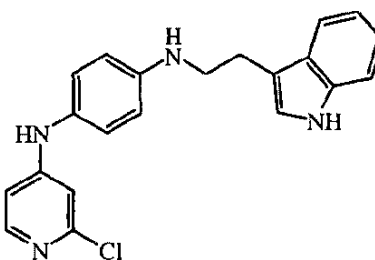
Одержання сполуки 102



Суміш проміжної сполуки 23 (500мг, 0,0011моль), 2-хлор-4-бромпіридину (213мг, 0,0011моль), 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантену (83мг, 0,00014моль), трет-бутоксиду натрію (264мг, 0,0028моль) у толуолі (7,5мл) дегазували в атмосфері аргону протягом 15 хвилин. Додавали адукт трис(добензилиденацетон)дипаладій(0) - хлороформ (46мг, 0,00044моль). Суміш нагрівали при температурі 100°C протягом 90 секунд у мікрохвильовому приладі Biotage Initiator. Суміш прохолоджували до кімнатної температури, потім виливали у воду та екстрагували двічі EtOAc. Органічний шар промивали двічі водою, один раз сольовим розчином, висушували (MgSO_4), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: EtOAc/циклогексан 30/70). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 254мг (41%) сполуки 102 у вигляді пінистої речовини бежевого кольору.

Приклад B29

Одержання сполуки 103

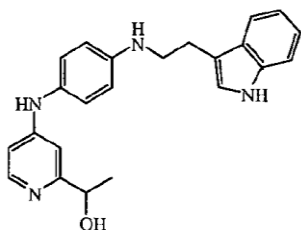


Сполуку 102 (70мг, 0,00012моль) розчиняли в 5N розчину гідрохлориду в 2-пропанолі (1,5мл). Додавали воду (2 краплі). Реакційну суміш пере-

мішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Реакцію зупиняли та суміш підлужували насиченим розчином бікарбонату натрію та екстрагували 3 рази з EtOAc. Органічний шар висушували ($MgSO_4$), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: EtOAc/циклогексан 50/50). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 33мг (76%) сполуки 103 у вигляді білої речовини білого кольору.

Приклад В30

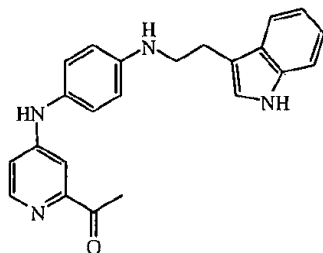
Одержання сполуки 104



Суміш 4-хлор- α -метил-2-піридинметанолу (170мг, 0,0011моль) та проміжної сполуки 2 (271мг, 0,0011моль) в оцтовій кислоті (2мол) перемішували в атмосфері аргону при температурі 120°C протягом 1 години, потім охолоджували до кімнатної температури та виливали у воду. Отриману суміш підлужували 4N розчином гідроксида натрію та екстрагували двічі EtOAc. Органічний шар промивали послідовно насиченим розчином бікарбонату натрію та сольовим розчином, висушували (MgSO₄), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: EtOAc/MeOH 80/20). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 190мг (47%) сполуки 104 у вигляді пінистої речовини бежевого кольору.

Приклад В31

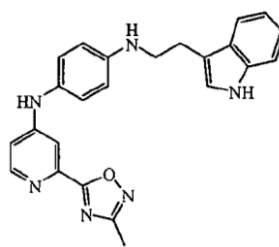
Одержання сполуки 105



Суміш сполуки 104 (106мг, 0,00029моль) та активованого оксиду марганцю (148мг, 0,0017моль) у хлороформі (4мол) перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Після фільтрації через целіт випарювали розчинник та залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: EtOAc). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 4мг (3%) сполуки 105 у вигляді твердої речовини жовтогарячих кольорів.

Приклад В32

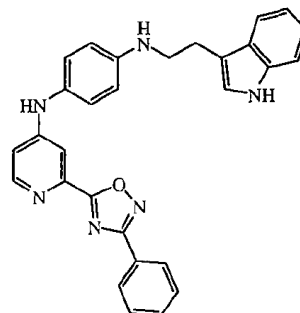
Одержання сполуки 106



Оксим ацетаміду (11мг, 0,00016моль) додавали при кімнатній температурі в атмосфері аргону до суміші активованих 4А молекулярних сит та гідриду натрію (3,72мг, 0,00016моль) у ТГФ (0,6мл). Реакційну суміш перемішували при температурі 70°C протягом 1,5 годин, потім прохолоджували до кімнатної температури. Додавали розчин сполуки 200 (50мг, 0,00013моль) у ТГФ (0,6мл). Реакційну суміш перемішували при температурі 70°C протягом 1 години. Реакцію зупиняли додаванням води та екстрагували двічі з EtOAc. Органічний шар висушували (MgSO₄), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: EtOAc/циклогексан 70/30). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 16мг (30%) сполуки 106 у вигляді масляної речовини жовтого кольору.

Приклад В33

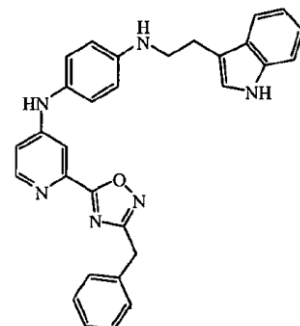
Одержання сполуки 107



Здійснювали процедуру як у випадку сполуки 106, виходячи з бензаїдоксиму (38мг, 0,00028моль) та сполуки 200 (90мг, 0,00023моль). Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: DCM/EtOAc 90/10). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 13мг (12%) сполуки 107 у формі твердої речовини жовтих кольорів, температура плавлення 170°C-174°C.

Приклад В34

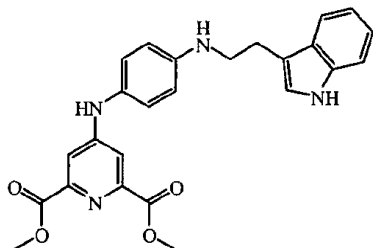
Одержання сполуки 108



Здійснювали процедуру як у випадку сполуки 106, виходячи з N'-Гідрокси-2-фенілетанімідаміду (42мг, 0,00028моль) та сполуки 200 (90мг, 0,00023моль). Після обробки залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: EtOAc/циклогексан 50/50). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 50мг (45%) сполуки 108 у формі твердої речовини жовтих кольорів, температура плавлення 159°C-161°C.

Приклад В35

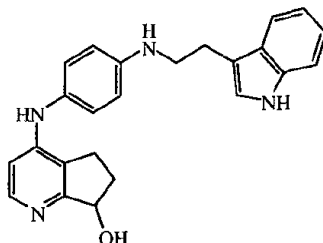
Одержання сполуки 109



Здійснювали процедуру як у випадку сполуки 86, виходячи з диметилового ефіру 4-хлор-2,6-піридиндикарбонової кислоти (228мг, 0,00099моль) та проміжної сполуки 2 (250мг, 0,00099моль), нагріваючи суміш при температурі 120°C протягом 2 годин у мікрохвильовому приладі Biotage Initiator. Після обробки залишок очищали хроматографією на силікагелі (40-63мкм) (елюент: ацетон/циклогексан від 30/70 до 60/40). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 30мг (7%) сполуки 109 у вигляді пінистої речовини жовтого кольору.

Приклад В36

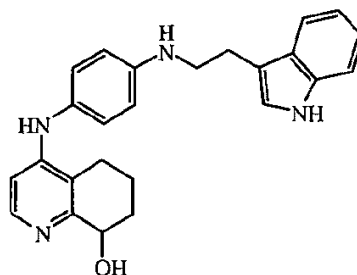
Одержання сполуки 110



Суміш проміжної сполуки 27 (0,0016моль) та проміжної сполуки 2 (0,0018моль) в оцтовій кислоті (35мл) перемішували при температурі 120°C у мікрохвильовій печі CEM Discover (P=300W) протягом 5 хвилин, потім проохолоджували до кімнатної температури. Додавали лід та гідроксид натрію. Суміш фільтрували через целіт. Целіт промивали сумішшю DCM/MeOH (95/5). Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO₄), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок (1г) очищували за допомогою колоночної хроматографії з кромасилом (15-40мкм) (елюент: DCM/MeOH/NH₄OH 95/5/0,5). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали. Залишок (0,3г) повторно кристалізували із суміші CH₃CN/MeOH. Осад фільтрували та висушували, що дало на виході 0,182г (29%) сполуки 110, температура плавлення 136°C.

Приклад В37

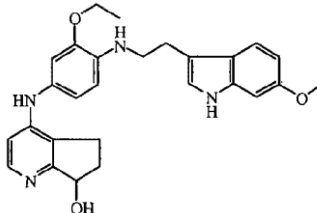
Одержання сполуки 111



Суміш проміжної сполуки 31 (0,0016моль) та проміжної сполуки 2 (0,0018моль) в оцтовій кислоті (3,5мл) перемішували в мікрохвильовій печі CEM Discover (P=300W) при температурі 120°C протягом 5 хвилин, потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали лід та концентрований NaOH. Суміш екстрагували двічі з DCM. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO₄), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок (0,9г) очищували за допомогою колоночної хроматографії з kromasil (10мкм) (елюент: DCM/MeOH/NH₄OH 93/7/0,5). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали. Залишок (0,2г) повторно кристалізували із суміші CH₃CN/MeOH/ацетон. Осад фільтрували та висушували, що дало на виході 0,137г (21%) сполуки 111, температура плавлення 104°C.

Приклад В38

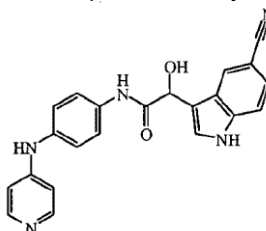
Одержання сполуки 112



Суміш проміжної сполуки 33 (0,0025моль) та проміжної сполуки 27 (0,0025моль) в оцтовій кислоті (2,7мол) перемішували в мікрохвильовій печі CEM Discover (P=300W) при температурі 118°C протягом 10 хвилин, потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали воду та 3N гідроксиду натрію. Суміш екстрагували з DCM. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO₄), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок (1,42г) очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (10мкм) (елюент: DCM/MeOH/NH₄OH 95/5/0,5). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали. Залишок (0,56г) збирали в 2-пропанон/CH₃CN. Осад фільтрували та висушували, що дало на виході 0,506г (35%) сполуки 112, температура плавлення 194°C.

Приклад В39

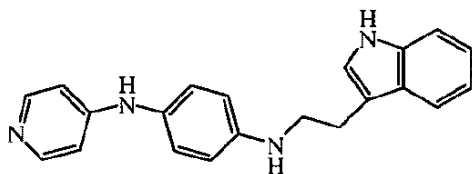
Одержання сполуки 113



Боргидрид літію (0,0026моль), потім MeOH (1мл) додавали порціями при температурі 0°C до розчину проміжної сполуки 35 (0,0002моль) у ТГФ (15мл) під струмом N₂. Суміш перемішували при температурі 0°C протягом 4 годин. Додавали боргидрид літію (15екв.). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали боргидрид літію (10екв.). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин та 30 хвилин. Додавали боргидрид літію (15екв.). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин та виливали у воду. MeOH та ТГФ випарювали. Додавали DCM. Суміш фільтрували, що дало на виході 0,01г першого завантаження сирого продукту. Фільтрат екстрагували з DCM. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO₄), фільтрували, та розчинник випарювали, що дало на виході 0,035г другого завантаження сирого продукту. Обидві фракції очищували за допомогою колоночної хроматографії з кромасилом (5мкм) (елюент: DCM/MeOH/NH₄OH від 95/5/0,5 до 85/15/1,5). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали, що дало на виході 0,056г (28%) сполуки 113, температура плавлення 154°C.

Приклад В41

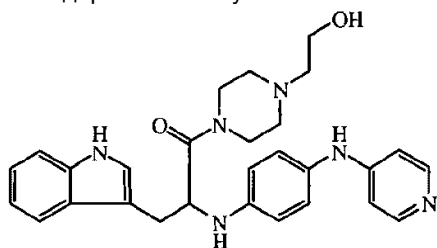
Одержання сполуки 36



Суміш 4-бром-піридину, гідрохлориду (0,034моль) та проміжної сполуки 2 (0,0374моль) в оцтовій кислоті (13мл) перемішували при температурі 110°C протягом 40 хвилин, потім охолоджували до кімнатної температури, виливали у воду з льодом та підлужували карбонатом калію. Додавали DCM. Суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім фільтрували через целіт. Фільтрат декантували. Целіт забирали в DCM/MeOH (95/5). Суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім фільтрували. Обидва фільтрати поєднували, висушували (MgSO₄), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок (16,8г) очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (20-45мкм) (елюент: DCM/MeOH/NH₄OH 92/8/0,5). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали. Залишок (4,2г) забирали в 2-пропанон. Осад фільтрували та висушували, що дало на виході 3,6г (32%) сполуки 36, температура плавлення 236°C.

Приклад В42

Одержання сполуки 115

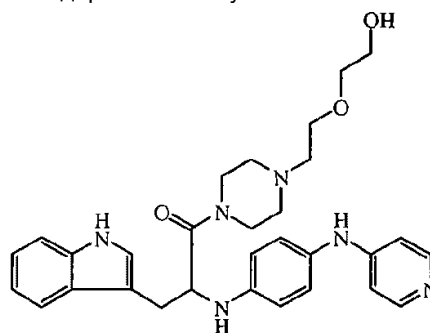


N-(2-гідроксиетил)піперазин (0,0019моль), EDC (0,0019моль), НОВТ (0,0019моль) та триети-

ламін (0,0019моль) додавали до розчину проміжної сполуки 41 (0,0013моль) в DCM/DMF 75/25 (20мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали карбонат калію 10%. Суміш екстрагували з DCM. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO₄), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок (0,32г) очищували за допомогою колоночної хроматографії з кромасилом (10мкм) (елюент: DCM/MeOH/NH₄OH 90/10/1). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 0,027г (4%) сполуки 115.

Приклад В43

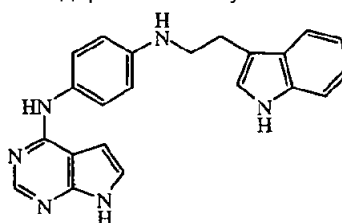
Одержання сполуки 116



1-[2-(2-гідроксиетокси)етил]піперазин (0,0019моль), EDCI (0,0019моль), НОВТ (0,0019моль) та триетиламін (0,0019моль) додавали до розчину проміжної сполуки 41 (0,0013моль) в DCM/DMF 75/25 (20мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали карбонат калію 10%. Суміш екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO₄), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок (0,38г) очищували за допомогою колоночної хроматографії з кромасилом (10мкм) (елюент: DCM/MeOH/NH₄OH 90/10/1). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 0,108г (16%) сполуки 116.

Приклад В44

Одержання сполуки 117

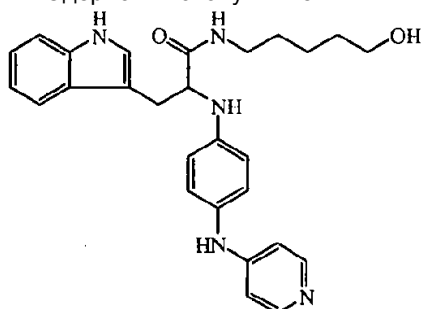


Суміш проміжної сполуки 2 (0,002моль) та 4-хлор-1Н-пірол[2,3-d]пиримідину (0,002моль) в оцтовій кислоті (5мл) перемішували в мікрохвильовій печі CEM Discover при температурі 140°C протягом 15 хвилин. Оцтову кислоту випарювали. Сирий продукт розчиняли в DCM. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO₄), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок (1г) очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (15-40мкм) (елюент: DCM/MeOH/NH₄OH 93/7/0,5). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали. Залишок (0,27г) повторно кристалізували з ацетонітрилу. Осад фільтрували та висушували, що дало на виході 0,233г (31%) сполуки 117,

температура плавлення 211°C.

Приклад В45

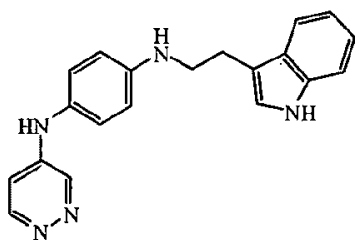
Одержання сполуки 118



5-Аміно-1-пентанол (0,0019моль), EDC (0,0019моль), НОВТ (0,0019моль), та триетиламін (0,0019моль) додавали до розчину проміжної сполуки 41 (0,0013моль) в DCM/DMF 75/25 (10мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали карбонат калію (10%). Суміш екстрагували з DCM. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок (0,38г) очищували за допомогою колоночної хроматографії з кромасилом (10мкм) (елюент: DCM/MeOH/ NH_4OH від 90/10/1 до 80/20/2). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 0,128г сполуки 118.

Приклад В46

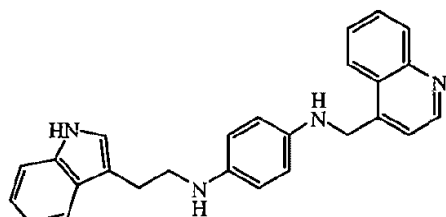
Одержання сполуки 119



Суміш проміжних сполук 86 й 87 (179мг, 0,00045моль) та 10%-ого паладію на вугліці (20мг) в EtOH перемішували при кімнатній температурі під 1 атмосферою водню протягом 16 годин. Після фільтрації через целіт випарювали розчинник. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-63мкм) (елюент: DCM/MeOH 9/1). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали, що дало на виході 70мг (47%) сполуки 119 у вигляді пінистої речовини жовтого кольору.

Приклад В47

Одержання сполуки 120

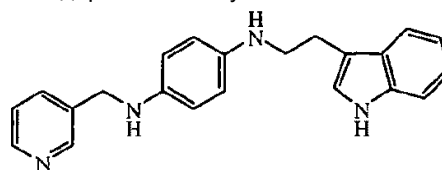


Суміш проміжної сполуки 2 (0,050мг,

0,000199моль), 4-хінолінкарбоксальдегіду (31мг, 0,000199моль) в MeOH перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі, потім охолоджували до кімнатної температури. Боргідрид натрію додавали порціями, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, гідролізували водою, екстрагували DCM, висушували над MgSO_4 та концентрували. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії з кромасилом (10мкм) (елюент: DCM/MeOH/ NH_4OH від 90/10/1 до 80/20/2). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали, що дало на виході 0,045г (45%) сполуки 120.

Приклад В48

Одержання сполуки 121



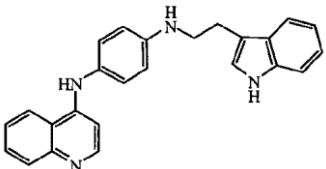
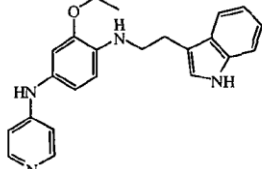
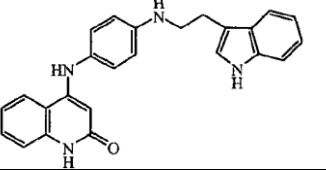
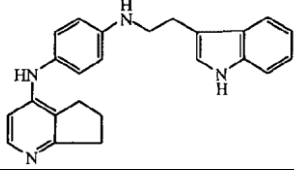
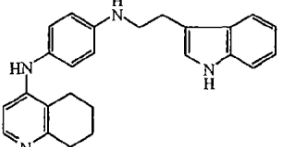
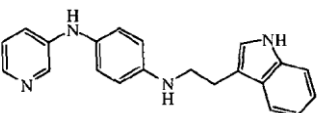
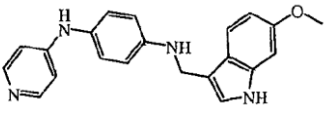
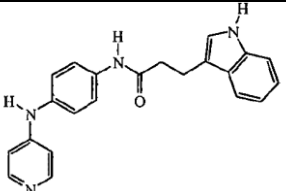
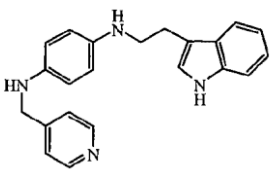
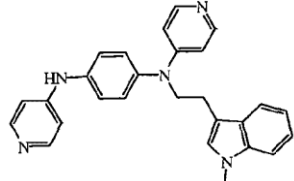
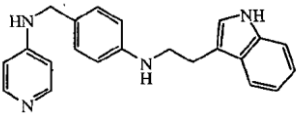
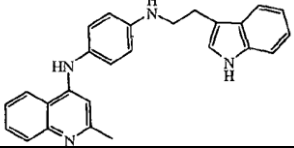
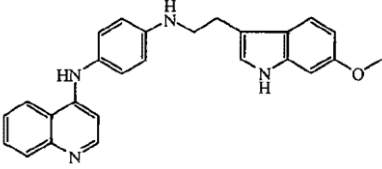
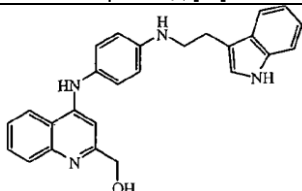
Суміш

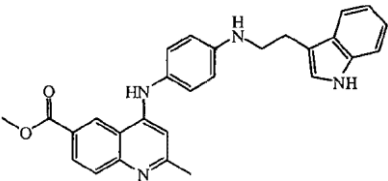
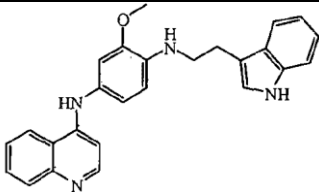
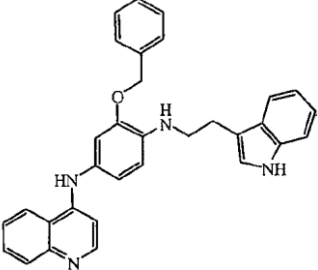
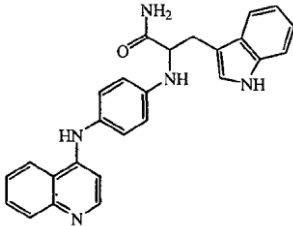
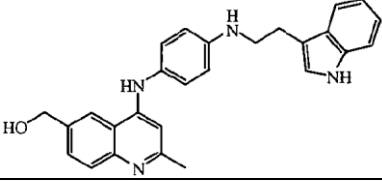
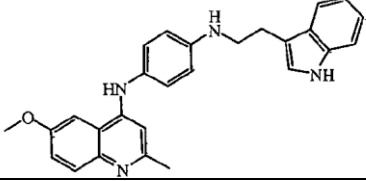
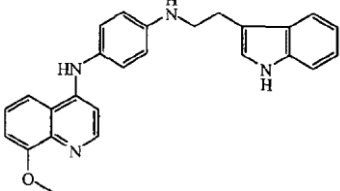
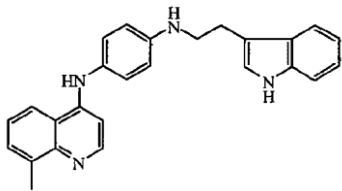
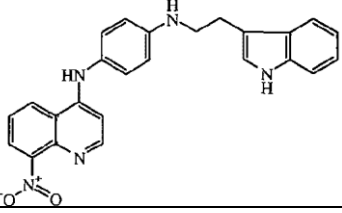
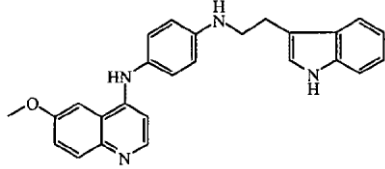
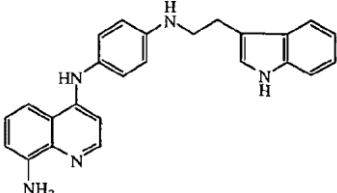
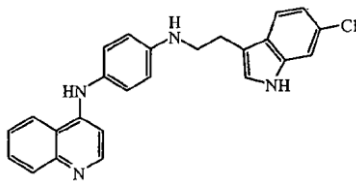
.2HCl

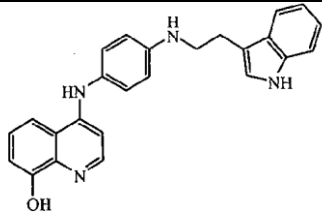
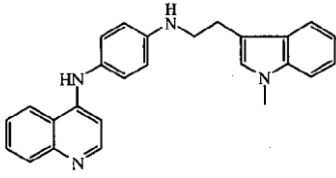
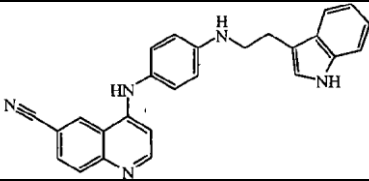
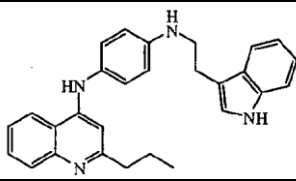
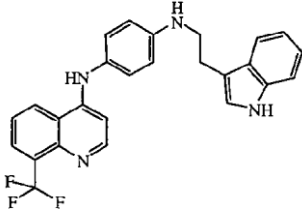
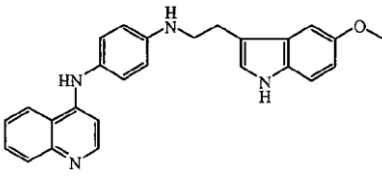
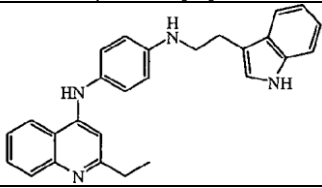
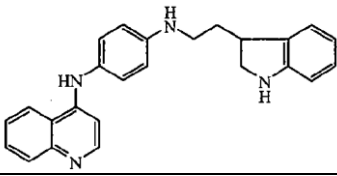
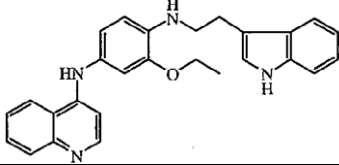
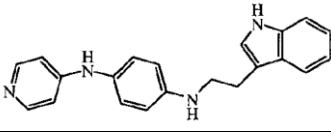
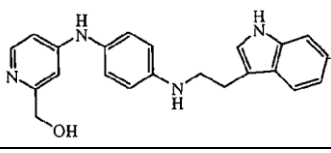
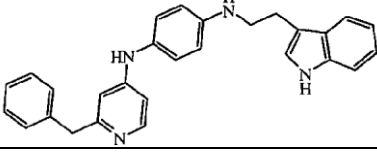
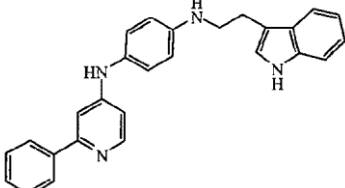
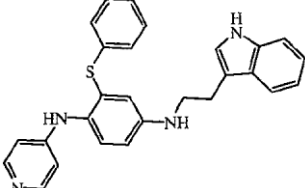
3-піридинкарбоксальдегіду (0,0028моль) та проміжної сполуки 2 (0,0028моль) в MeOH (20мл) перемішували й нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі, потім охолоджували до кімнатної температури. Тетрагідроборат натрію (0,0028моль) додавали порціями. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Додавали лід та воду. Суміш екстрагували з DCM. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), фільтрували, та розчинник випарювали. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (15-40мкм) (елюент: DCM/MeOH/ NH_4OH 97/3/0,2). Чисті фракції збирали, та розчинник випарювали. Залишок (0,4г) забирали сумішшю HCl/ізопропанол/простий диетиловий ефір. Осад фільтрували та висушували. Додавали лід та воду. Суміш підлужували 3N гідроксидом натрію. Суміш екстрагували з DCM. Залишок (0,3г) очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (15-40мкм) (елюент: толуол/ізопропанол/ NH_4OH 90/10/0,5). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали. Залишок (0,24г) забирали сумішшю ізопропанол/HCl/ізопропанол/ простий диетиловий ефір. Осад фільтрували та висушували, що дало на виході 0,23г (20%) сполуки 121, яку виділяли як сіль соляної кислоти, температура плавлення 130°C.

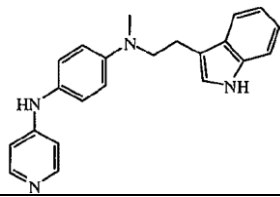
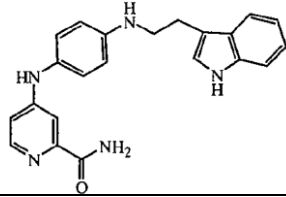
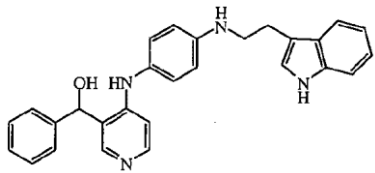
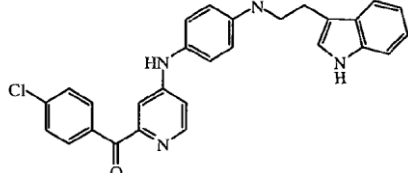
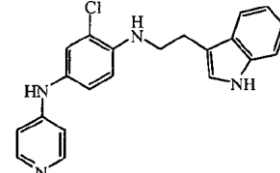
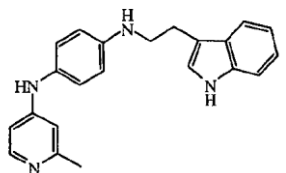
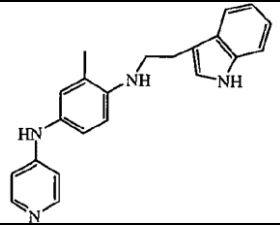
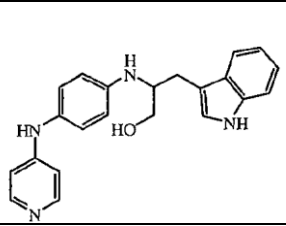
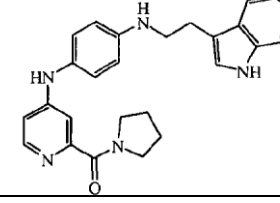
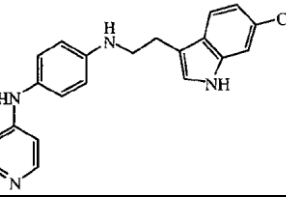
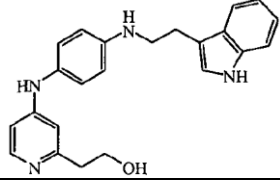
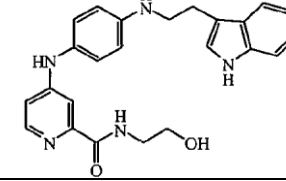
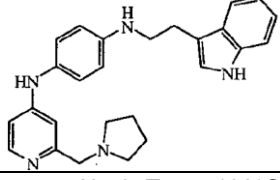
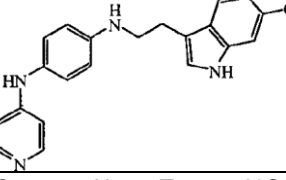
В Таблиці F-1 перераховані сполуки, які були отримані у відповідності з одним з наведених вище Прикладів. У таблицях використані наступні скорочення: $\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$ позначає трифторацетат, пром. спол. означає проміжна сполука, .HCl позначає сіль соляної кислоти, Т. пл. означає температуру плавлення, ms. означає мас-спектр.

Таблица F-1

	
.1,58 HCl; Сполука №1; Т. пл. 170°C	.1,81; Сполука №2; Т. пл. 150°C
Приклад [B1]	Приклад [B2]
	
Сполука №3; Т. пл. 238°3	Сполука №4; ms. 369
Приклад [B3]	Приклад [B4]
	
Сполука №5; ms. 383	.1,67 HCl; Сполука №6; Т. пл. 160°C
Приклад [B5]	Приклад [B6]
	
Сполука №7; Т. пл. 145°C	Сполука №8; Т. пл. 208°C
Приклад [B7]	Приклад [B8]
	
Сполука №9; Т. пл. 132°C	.1,92 HCl; Сполука №10; Т. пл. >250°C
Приклад [B9]	Приклад [B10]
	
Сполука №11; Т. пл. 122°C	.0,93 HCl; Сполука №12; Т. пл. 240°C
Приклад [B11]	Приклад [B1]
	
Сполука №13; Т. пл. 107°C	Сполука №14; Т. пл. 107°C
Приклад [B1]	Приклад [B1]

	
.0,81 HCl; Сполука №15; Т. пл. 168°C	Сполука №16; Т. пл. 100°C
Приклад [В]	Приклад [В]
	
Сполука №17; Т. пл. 99°C	.HCl . 0,5 C ₃ H ₈ O; Сполука №18; Т. пл. 189°C
Приклад [В]	Приклад [В]
	
Сполука №19; Т. пл. 127°C	.1,94 HCl; Сполука №20; Т. пл. 213°C
Приклад [В]	Приклад [В]
	
Сполука №21; Т. пл. 220°C	.0,76 HCl; Сполука №22; Т. пл. >250°C
Приклад [В]	Приклад [В]
	
Сполука №23; Т. пл. 107°C	Сполука №24; Т. пл. 125°C
Приклад [В]	Приклад [В]
	
.1,95 HCl; Сполука №25; Т. пл. 186°C	Сполука №26; Т. пл. 102°C
Приклад [В]	Приклад [В]

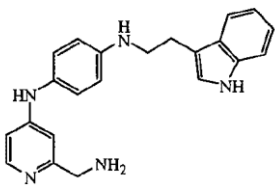
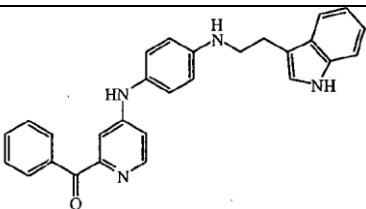
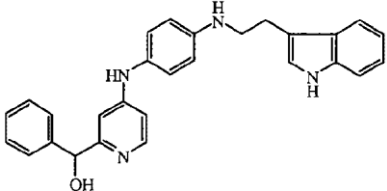
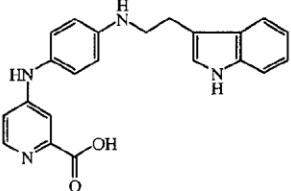
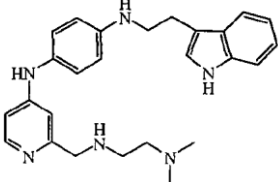
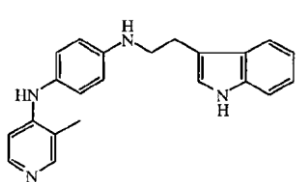
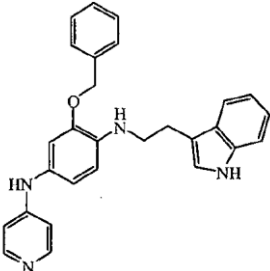
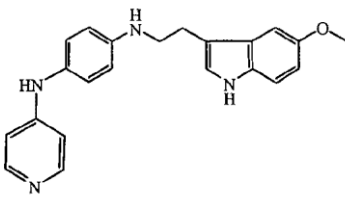
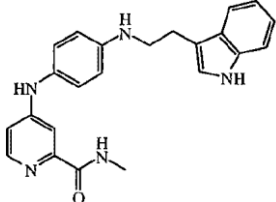
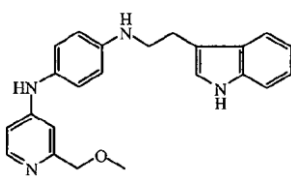
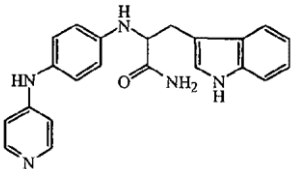
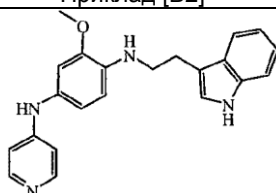
	
Сполука №27; Т. пл. 200°C Приклад [B1]	.1,79 HCl; Сполука №28; Т. пл. 184°C Приклад [B1]
	
Сполука №29; Т. пл. 206°C Приклад [B1]	.1,87 HCl; Сполука №30; Т. пл. 208°C Приклад [B1]
	
.1,7 HCl; Сполука №31; Т. пл. 188°C Приклад [B1]	Сполука №32; Т. пл. 103°C Приклад [B1]
	
.1,96 HCl; Сполука №33; Т. пл. 208°C Приклад [B1]	. 2,54 HCl; Сполука №34; Т. пл. 185°C Приклад [B1]
	
Сполука №35; ms. 423 Приклад [B1]	Сполука №36; Т. пл. 236°C Приклад [B41]
	
Сполука №37; Т. пл. 146°C Приклад [B2]	Сполука №38; Т. пл. 178°C Приклад [B2]
	
Сполука №39; Т. пл. 146 Приклад [B2]	.1,73 HCl; Сполука №40; Т. пл. 136°C Приклад [B2]

	
Сполука №41; Т. пл. 188°C Приклад [B2]	.1,94 HCl .1,76 H ₂ O; Сполука №42; Т. пл. 167°C Приклад [B2]
	
Сполука №43; Т. пл. 192°C Приклад [B2]	Сполука №44; Т. пл. 90°C Приклад [B2]
	
Сполука №45; Т. пл. 144°C Приклад [B2]	.1,5 H ₂ O .1,99 C ₂ H ₂ O ₄ ; Сполука №46; Т. пл. 119°C Приклад [B2]
	
Сполука №47; Т. пл. 184°C Приклад [B2]	Сполука №48; Т. пл. 93°C Приклад [B2]
	
Сполука №49; Т. пл. 118°C Приклад [B2]	Сполука №50; Т. пл. 162°C Приклад [B2]
	
.1,74 HCl; Сполука №51; Т. пл. 145°C Приклад [B2]	Сполука №52; Т. пл. 108°C Приклад [B2]
	
Сполука №53; Т. пл. 190°C Приклад [B2]	Сполука №54; Т. пл. 58°C Приклад [B2]

105

91027

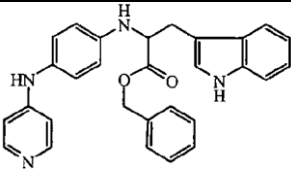
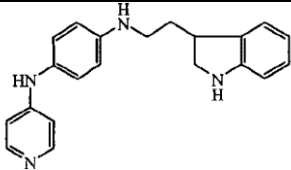
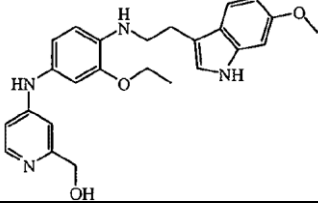
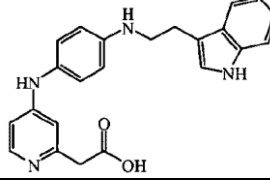
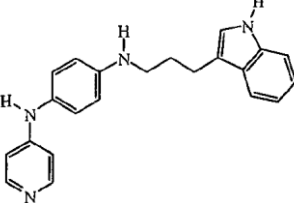
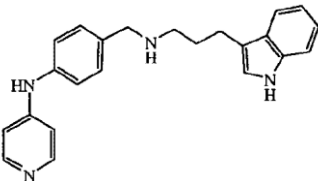
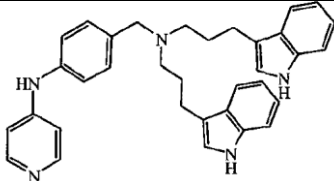
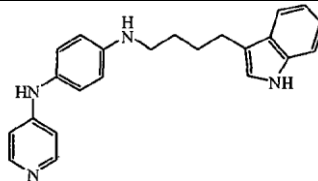
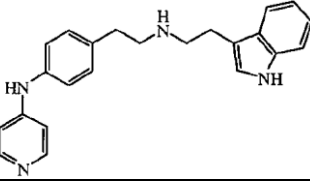
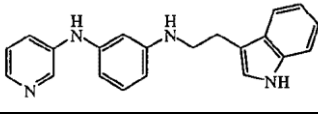
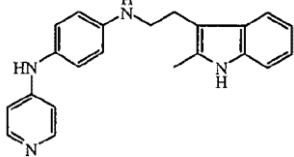
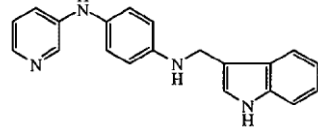
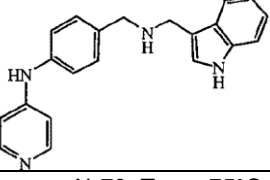
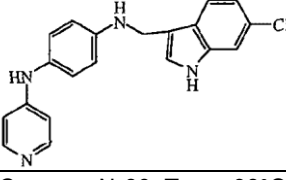
106

	
Сполука №55; Т. пл. 164°C	Сполука №56; Т. пл. 128°C
Приклад [B2]	Приклад [B2]
	
Сполука №57; Т. пл. 124°C	Сполука №58; Т. пл. 190°C
Приклад [B2]	Приклад [B2]
	
Сполука №59; Т. пл. 70°C	Сполука №60; Т. пл. 76°C
Приклад [B2]	Приклад [B2]
	
Сполука №61; Т. пл. 130°C	Сполука №62; Т. пл. 84°C
Приклад [B2]	Приклад [B2]
	
Сполука №63; Т. пл. 207°C	. 2,03 HCl; Сполука №64; Т. пл. 240°C
Приклад [B2]	Приклад [B2]
	
Сполука №65; Т. пл. 105°C	.1,79 HCl; Сполука №66; Т. пл. 162°C
Приклад [B2]	Приклад [B2]

107

91027

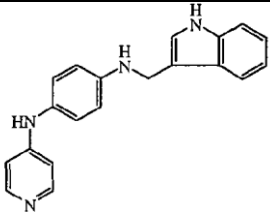
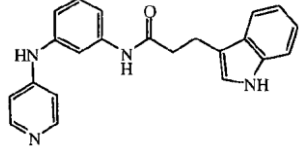
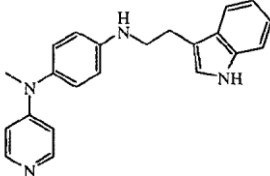
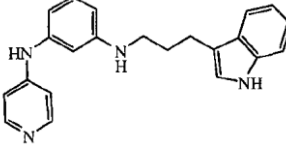
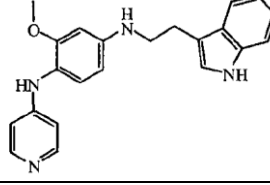
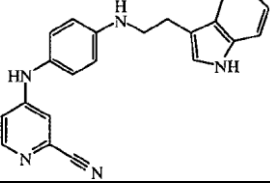
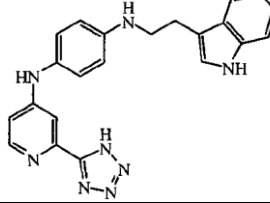
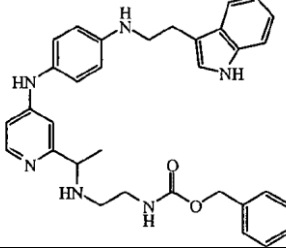
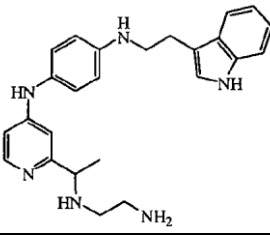
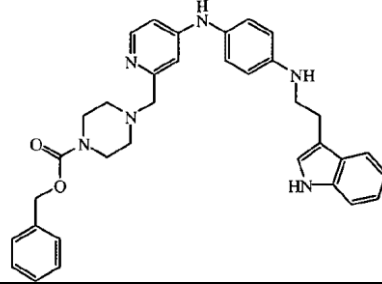
108

	
.1,61 C ₂ H ₂ O ₄ ; Сполука №67; Т. пл. 115°C Приклад [B2]	.3HCl .3 H ₂ O; Сполука №68; Т. пл. 198°C Приклад [B2]
	
Сполука №69 ; ms. 432 Приклад [B2]	Сполука №70; Т. пл. 149°C Приклад [B2]
	
Сполука №71; Т. пл. 170°C Приклад [B6]	Сполука №72; Т. пл. 102°C Приклад [B6]
	
Сполука №73; Т. пл. 80°C Приклад [B6]	Сполука №74; Т. пл. 119°C Приклад [B6]
	
Сполука №75; Т. пл. 110°C Приклад [B6]	.1,54 HCl; Сполука №76; Т. пл. 130°C Приклад [B6]
	
Сполука №77; Т. пл. 174°C Приклад [B6]	Сполука №78; Приклад [B7]
	
Сполука №79; Т. пл. 75°C Приклад [B7]	Сполука №80; Т. пл. 98°C Приклад [B7]

109

91027

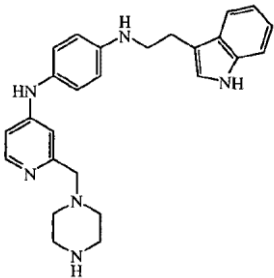
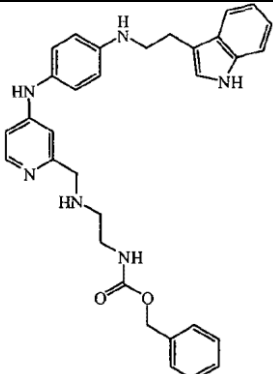
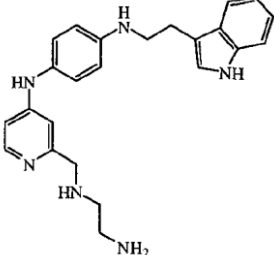
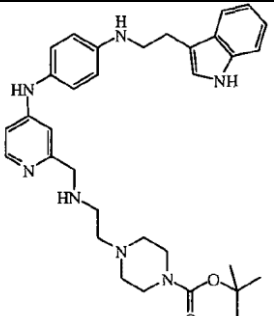
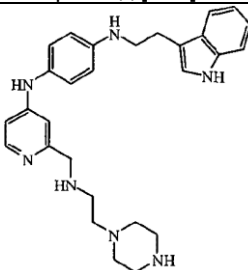
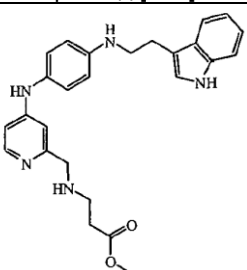
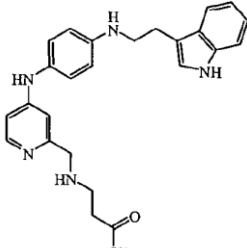
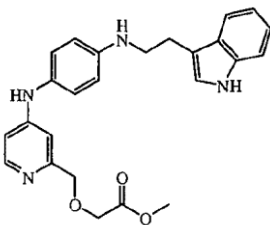
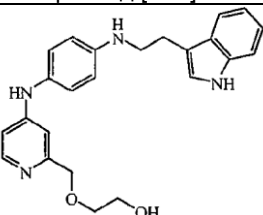
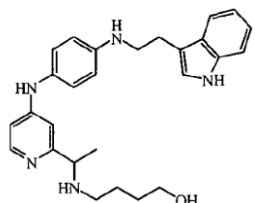
110

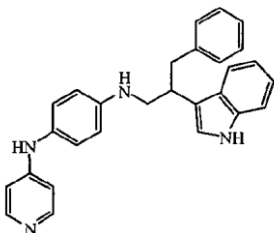
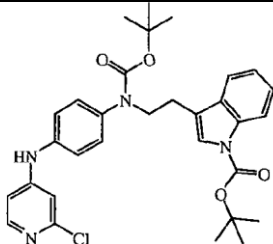
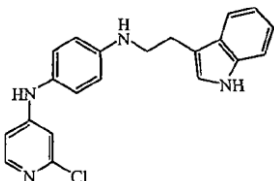
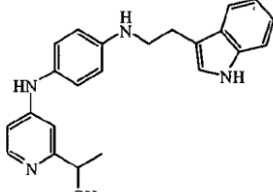
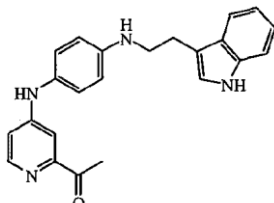
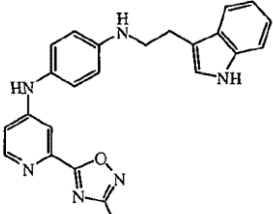
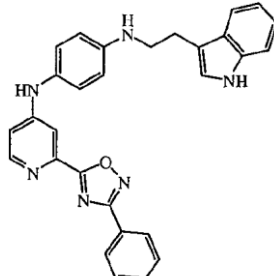
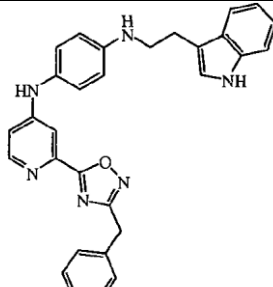
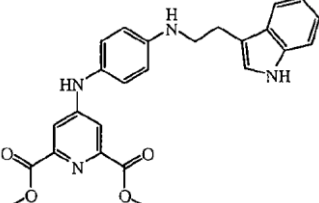
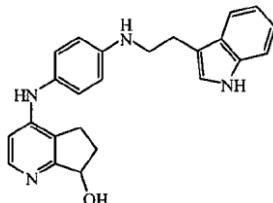
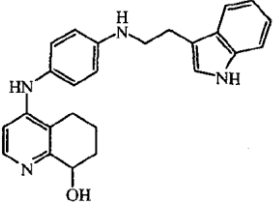
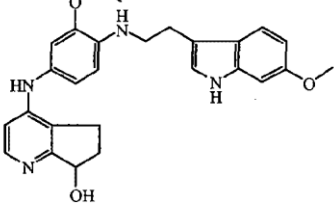
	
Сполука №81; Т. пл. 165°C Приклад [B7]	Сполука №82; Т. пл. 225°C Приклад [B8]
	
Сполука №83; Т. пл. 162°C Приклад [B8]	.1,85 HCl; Сполука №84; Т. пл. 210°C Приклад [B8]
	
Сполука №85; Т. пл. 110°C Приклад [B8]	Сполука №86; ms. 354 Приклад [B12]
	
Сполука №87; Т. пл. 210°C Приклад [B13]	Сполука №88; ms. 549 Приклад [B14]
	
Сполука №89; ms. 415 Приклад [B15]	Сполука №90; ms. 561 Приклад [B16]

111

91027

112

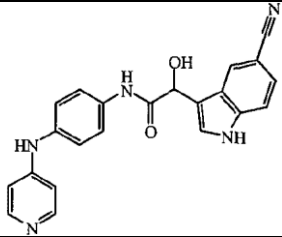
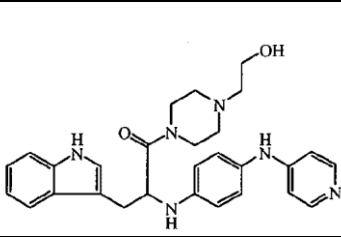
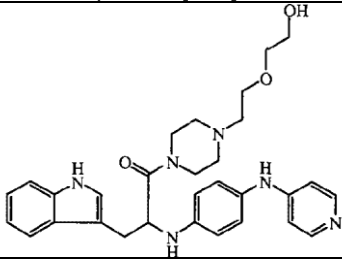
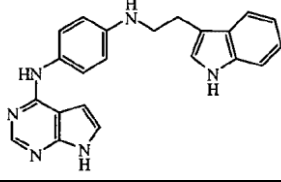
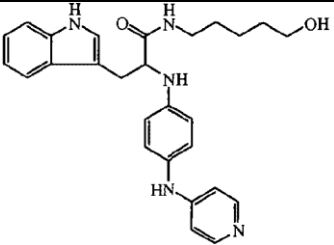
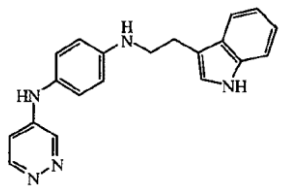
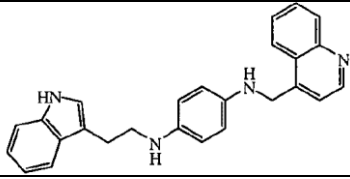
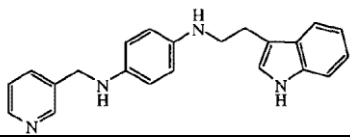
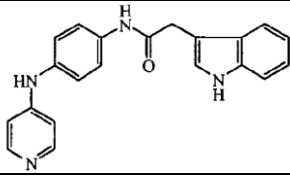
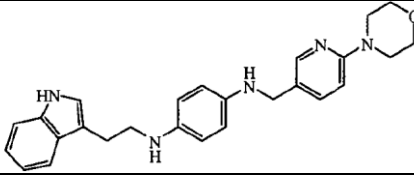
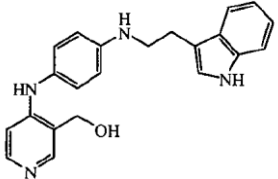
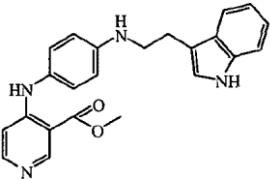
	
Сполука №91; ms. 427 Приклад [B17]	Сполука №92; ms. 535 Приклад [B18]
	
Сполука №93; ms. 401 Приклад [B19]	Сполука №94; ms. 570 Приклад [B20]
	
Сполука №95; ms. 470 Приклад [B21]	Сполука №96; ms. 444 Приклад [B22]
	
Сполука №97; ms. 430 Приклад [B23]	Сполука №98; ms. 431 Приклад [B24]
	
Сполука №99; ms. 403 Приклад [B25]	Сполука №100; ms. 444 Приклад [B26]

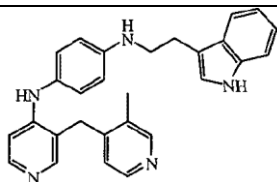
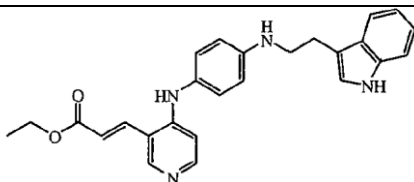
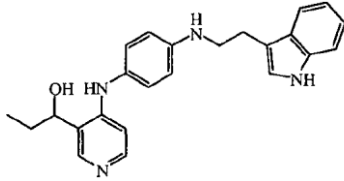
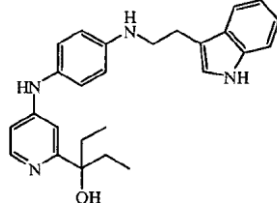
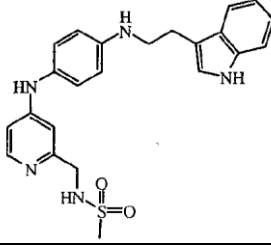
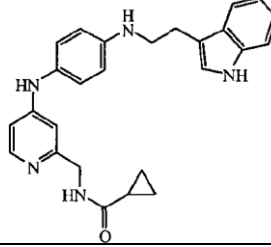
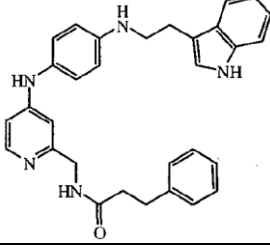
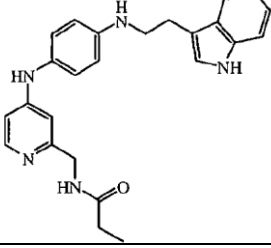
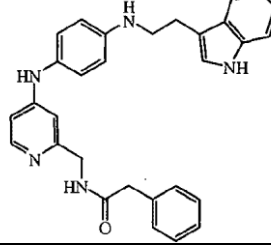
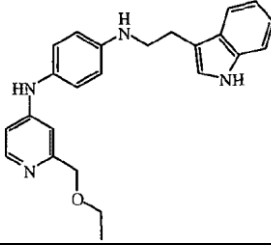
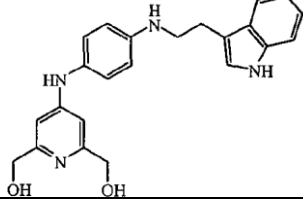
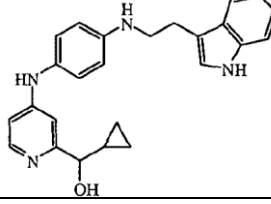
	
Сполука №101; ms. 419 Приклад [B27]	Сполука №102; ms. 563 Приклад [B28]
	
Сполука №103; ms. 363 Приклад [B29]	Сполука №104; ms. 373 Приклад [B30]
	
Сполука №105; ms. 371 Приклад [B31]	Сполука №106; ms. 411 Приклад [B32]
	
Сполука №107; Т. пл 170-174°C Приклад [B33]	Сполука №108; Т. пл. 169-161°C Приклад [B34]
	
Сполука №109; ms. 445 Приклад [B35]	Сполука №110; Т. пл. 136°C Приклад [B36]
	
Сполука №111; Т. пл. 104°C Приклад [B37]	Сполука №112; Т. пл. 194°C Приклад [B38]

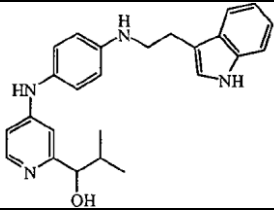
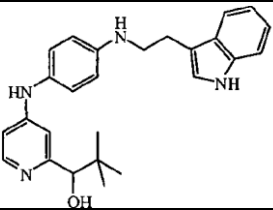
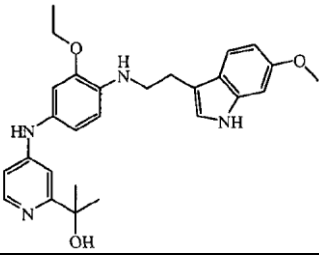
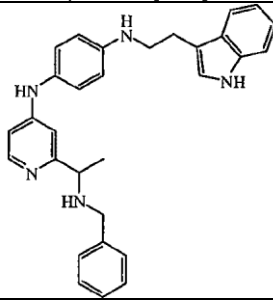
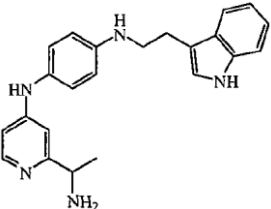
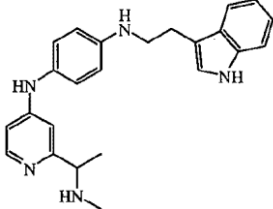
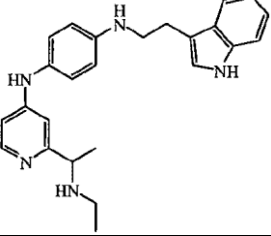
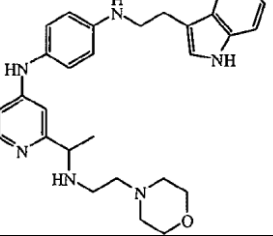
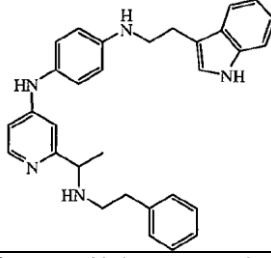
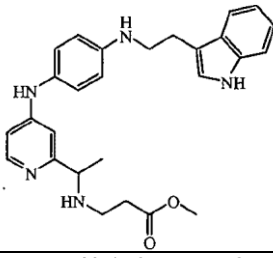
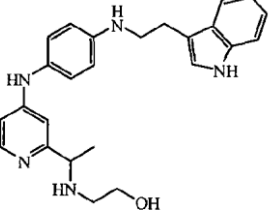
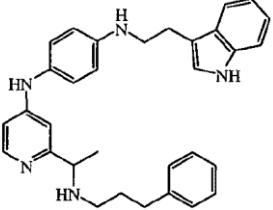
115

91027

116

	
Сполука №113; Т. пл. 154°C Приклад [B39]	Сполука №115; ms. 485 Приклад [B42]
	
Сполука №116; ms. 529 Приклад [B43]	Сполука №117; Т. пл. 211°C Приклад [B44]
	
Сполука №118; ms. 457 Приклад [B45]	Сполука №119; Приклад [B46]
	
Сполука №120; ms. 393 Приклад [B47]	. 2 HCl; Сполука №121; Т. пл. 130°C Приклад [B48]
	
Сполука №114; Т. пл. 230°C Приклад [B8]	Сполука №122; ms. 427 Приклад [B9]
	
Сполука №123; ms. 359 Приклад [B12]	Сполука №124; Т. пл. 149°C Приклад [B12]

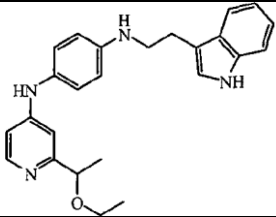
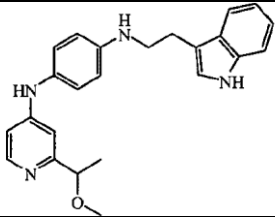
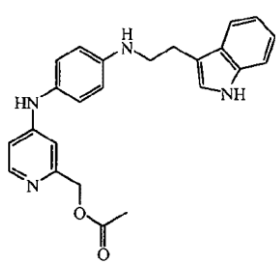
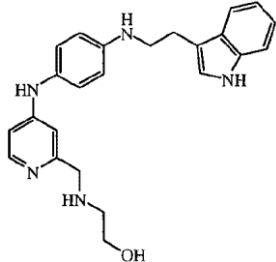
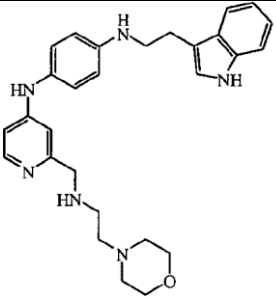
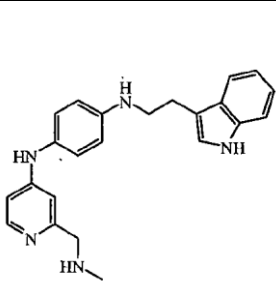
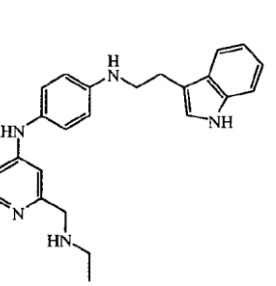
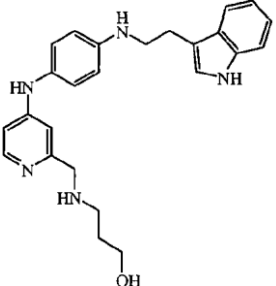
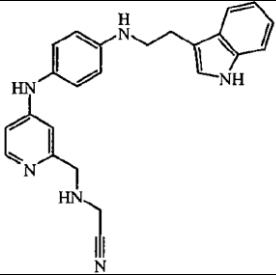
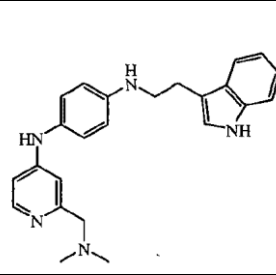
	
Сполука №125; ms. 434	Сполука №126; Т. пл. 86°C
Приклад [B12]; із пром. спол. 42	Приклад [B12]; із пром. спол. 43
	
Сполука №127; Т. пл. 78°C	Сполука №128; ms. 415
Приклад [B12]; із пром. спол. 44	Приклад [B12]; із пром. спол. 45
	
Сполука №129; ms. 436	Сполука №130; ms. 426
Приклад [B12]; із пром. спол. 46	Приклад [B12]; із пром. спол. 47
	
Сполука №131; ms. 490	Сполука №132; ms. 414
Приклад [B12]; із пром. спол. 48	Приклад [B12]; із пром. спол. 49
	
Сполука №133; ms. 476	Сполука №134; ms. 387
Приклад [B12]; із пром. спол. 50	Приклад [B12]
	
Сполука №135; Т. пл. 174-176°C	Сполука №136; Т. пл. 178-185°C
Приклад [B12]	Приклад [B12]; із пром. спол. 51

	
Сполука №137; ms. 401	Сполука №138; ms. 415
Приклад [B12]; із пром. спол. 53	Приклад [B12]
	
Сполука №139; ms. 461	Сполука №140; ms. 462
Приклад [B12]	Приклад [B12]; із пром. спол. 54
	
Сполука №141 ; ms. 372	Сполука №142; ms. 386
Приклад [B12]	Приклад [B12]; із пром. спол. 55
	
Сполука №143; ms. 400	Сполука №144; ms. 485
Приклад [B12]; із пром. спол. 56	Приклад [B12]; із пром. спол. 57
	
Сполука №145; ms. 476	Сполука №146; ms. 458
Приклад [B12]; із пром. спол. 58	Приклад [B12]; із пром. спол. 59
	
Сполука №147; ms. 416	Сполука №148; ms. 490
Приклад [B12]; із пром. спол. 60	Приклад [B12]; із пром. спол. 61

121

91027

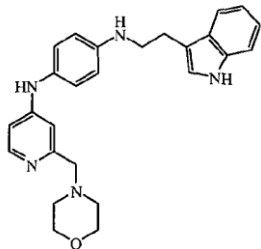
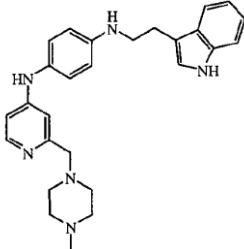
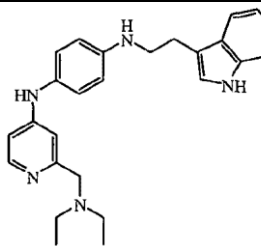
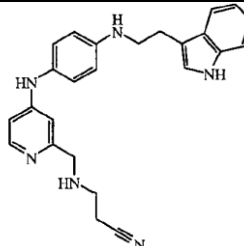
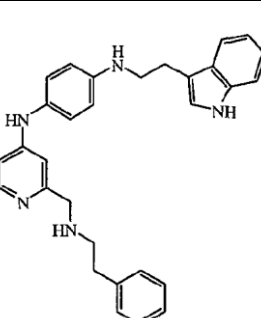
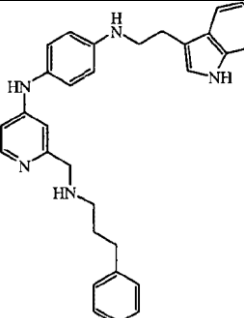
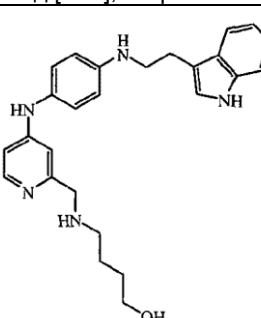
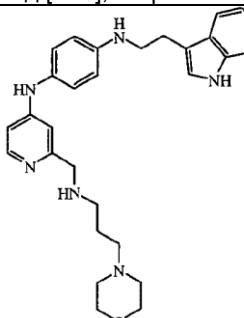
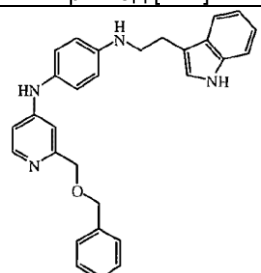
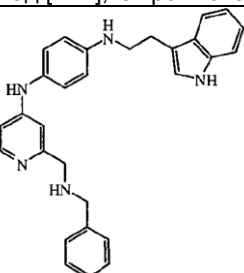
122

	
Сполука №149; ms. 401	Сполука №150; ms. 387
Приклад [B12]; із пром. спол. 62	Приклад [B12]; із пром. спол. 63
	
Сполука №151; ms. 401	Сполука №152; ms. 402
Приклад [B12]	Приклад [B12]; із пром. спол. 64
	
Сполука №153; ms. 471	Сполука №154; ms. 372
Приклад [B12]; із пром. спол. 65	Приклад [B12]; із пром. спол. 66
	
Сполука №155; ms. 386	Сполука №156; ms. 416
Приклад [B12]; із пром. спол. 67	Приклад [B12]; із пром. спол. 69
	
Сполука №157; ms. 397	Сполука №158; ms. 386
Приклад [B12]; із пром. спол. 70	Приклад [B12]

123

91027

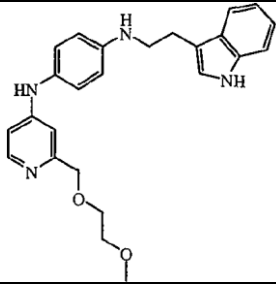
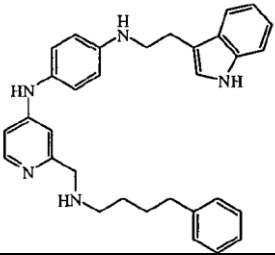
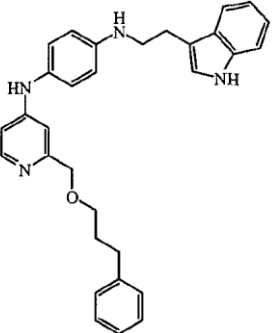
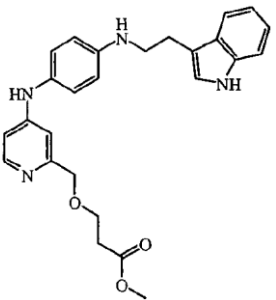
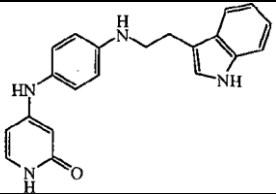
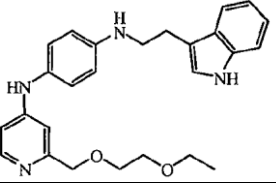
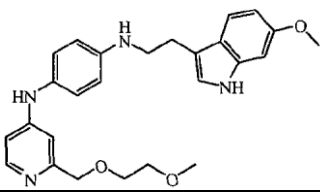
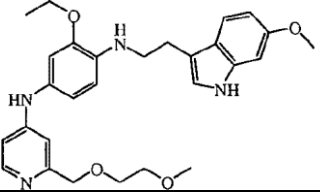
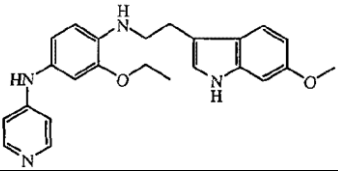
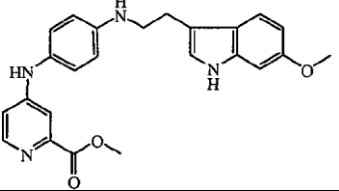
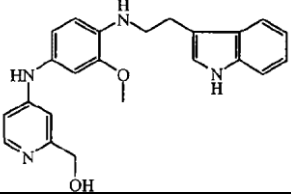
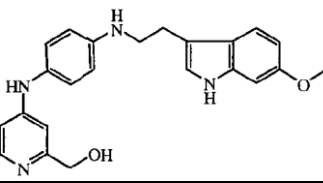
124

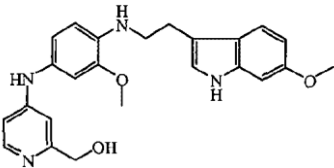
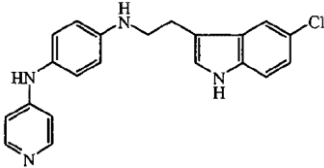
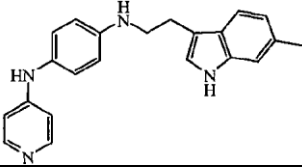
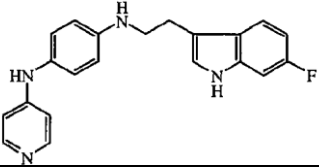
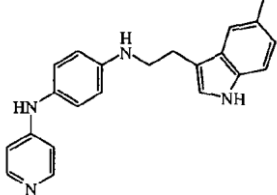
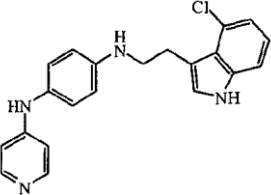
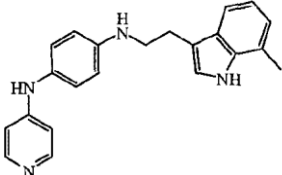
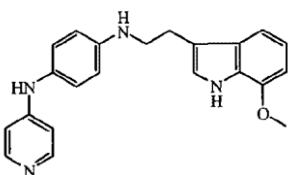
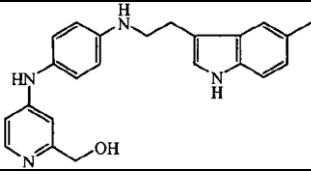
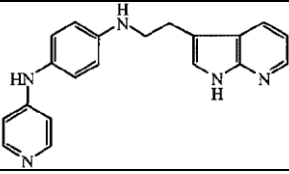
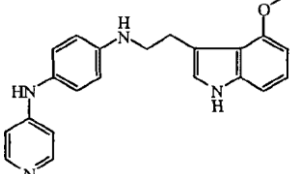
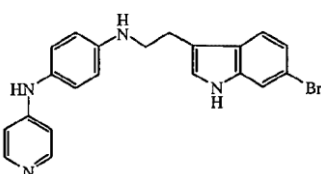
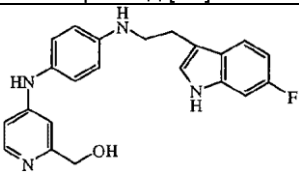
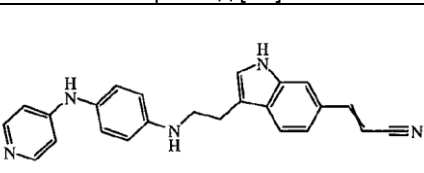
	
Сполука №159; ms. 428 Приклад [B12]	Сполука №160; ms. 441 Приклад [B12]; із пром. спол. 71
	
Сполука №161; ms. 414 Приклад [B12]; із пром. спол. 72	Сполука №162; ms. 411 Приклад [B12]; із пром. спол. 73
	
Сполука №163; ms. 462 Приклад [B12]; із пром. спол. 74	Сполука №164; ms. 476 Приклад [B12]; із пром. спол. 75
	
Сполука №165; ms. 430 Приклад [B12]	Сполука №166; ms. 485 Приклад [B12]; із пром. спол. 76
	
Сполука №167; ms. 449 Приклад [B12]	Сполука №168; ms. 448 Приклад [B12]; із пром. спол. 77

125

91027

126

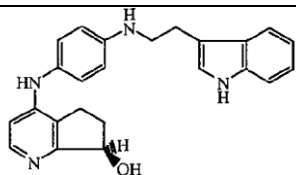
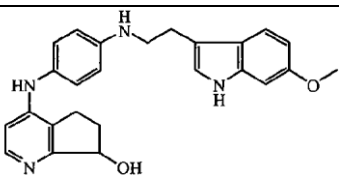
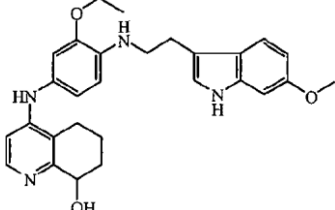
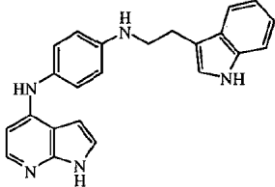
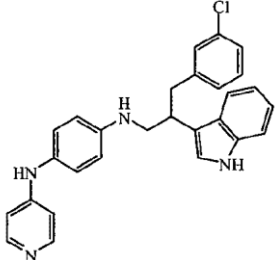
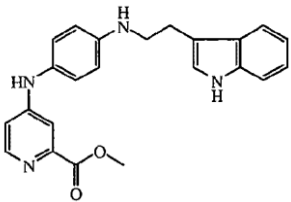
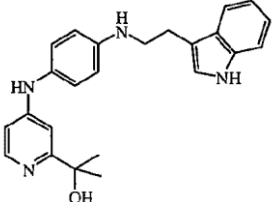
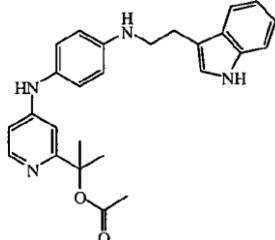
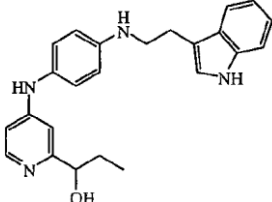
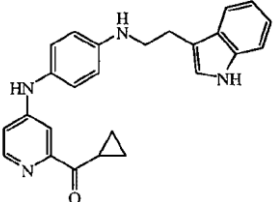
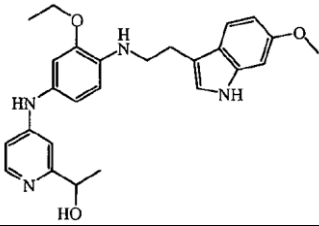
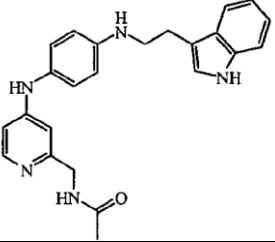
	
<p>Сполука №169; ms. 417 Приклад [B12]; із пром. спол. 78</p>	<p>Сполука №170; ms. 490 Приклад [B12]; із пром. спол. 79</p>
	
<p>Сполука №171; ms. 477 Приклад [B12]; із пром. спол. 80</p>	<p>Сполука №172; ms. 445 Приклад [B12]</p>
	
<p>Сполука №173; ms. 345 Приклад [B12]</p>	<p>Сполука №174; ms. 431 Приклад [B12]; із пром. спол. 81</p>
	
<p>Сполука №175; ms. 447 Приклад [B12]; із пром. спол. 78</p>	<p>Сполука №176; ms. 491 Приклад [B12]</p>
	
<p>Сполука №177; ms. 402 Приклад [B2]</p>	<p>Сполука №178; ms. 416 Приклад [B2]</p>
	
<p>Сполука №179; ms. 388 Приклад [B2]</p>	<p>Сполука №180; Т. пл. 190°C Приклад [B2]</p>

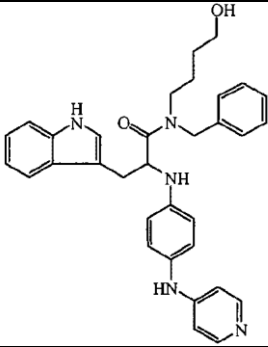
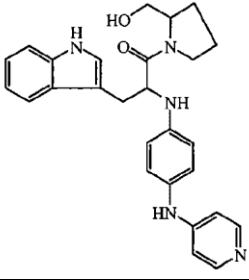
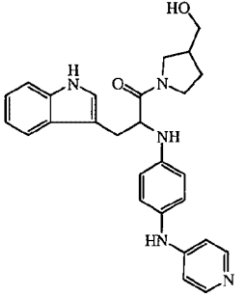
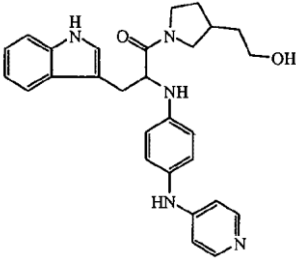
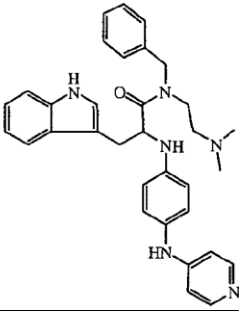
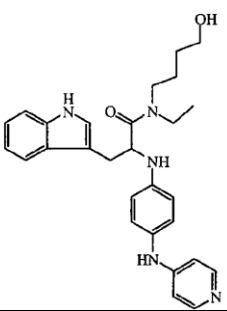
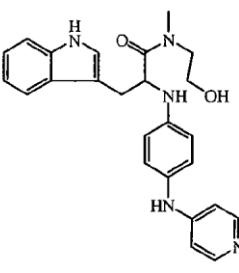
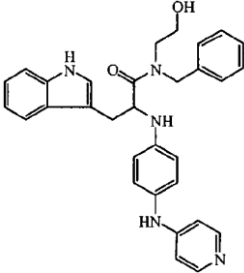
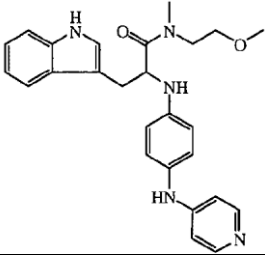
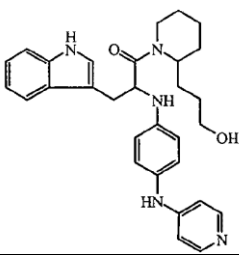
	
Сполука №181; Т. пл. 200°C Приклад [B2]	. 041 HCl; Сполука №182; Т. пл. 114°C Приклад [B2]
	
Сполука №183; Т. пл. 171°C Приклад [B2]	Сполука №184; Т. пл. 82°C Приклад [B2]
	
Сполука №185; Т. пл. 64°C Приклад [B2]	Сполука №186; Т. пл. 169°C Приклад [B2]
	
Сполука №187; Т. пл. 76°C Приклад [B2]	Сполука №188; Т. пл. 64°C Приклад [B2]
	
Сполука №189; Т. пл. 82°C Приклад [B2]	Сполука №190; Т. пл. 182°C Приклад [B2]
	
Сполука №191; Т. пл. 88°C Приклад [B2]	Сполука №192; Т. пл. 89°C Приклад [B2]
	
Сполука №193; Т. пл. 146°C Приклад [B2]	Сполука №194; E/Z суміш (80/20) Приклад [B2]

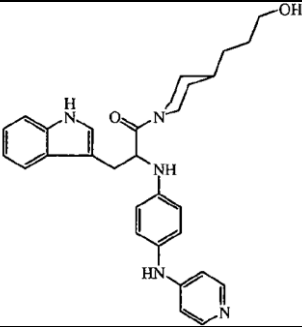
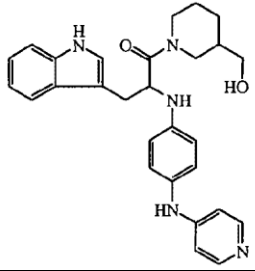
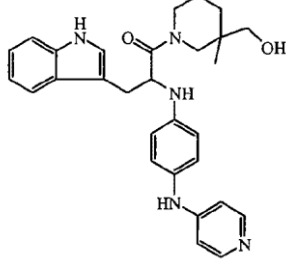
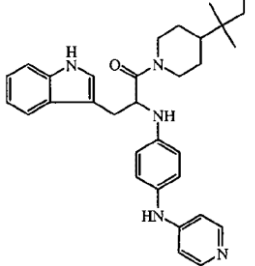
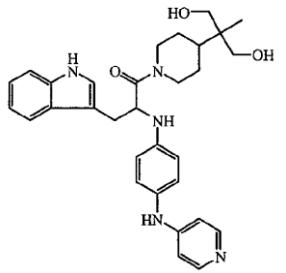
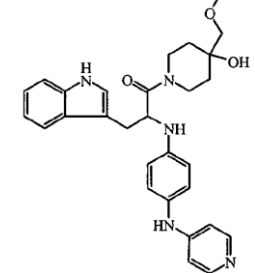
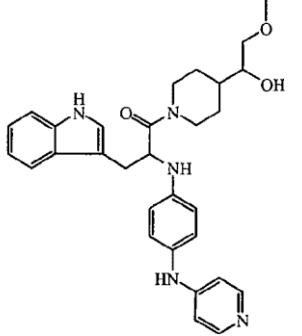
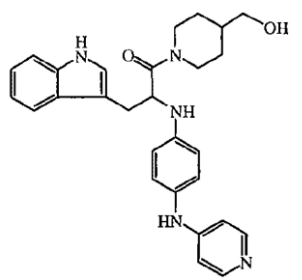
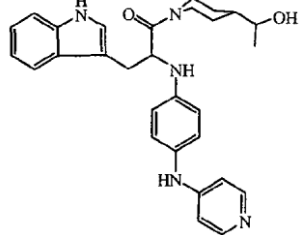
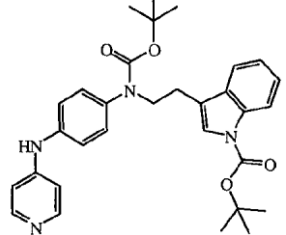
129

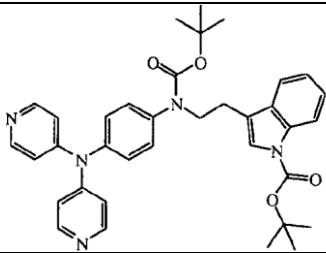
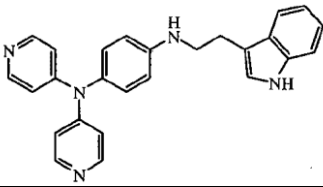
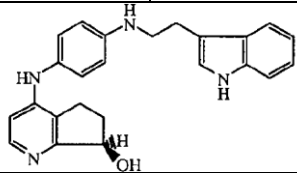
91027

130

	
Сполука №195; (A); Т. пл. 112°С	Сполука №196; Т. пл. 118°С
Приклад [B4]	Приклад [B4]
	
Сполука №197; Т. пл. 110°С	Сполука №198; ms. 368
Приклад [B5]	Приклад [B26]
	
Сполука №199; ms. 453	Сполука №200; Т. пл. 100-104°С
Приклад [B27]	Приклад [B30]
	
Сполука №201; ms. 387	Сполука №202; ms. 429
Приклад [B30]	Приклад [B30]
	
Сполука №203; ms. 387	Сполука №204; ms. 397
Приклад [B30]; із пром. спол. 82	Приклад [B30]; із пром. спол. 52
	
Сполука №205; Т. пл. 80-90°С	Сполука №206; ms. 400
Приклад [B30]; із пром. спол. 85	Приклад [B30]

	
Сполука №207; ms. 533 Приклад [B45]	Сполука №208; ms. 455 Приклад [B45]
	
Сполука №209; ms. 455 Приклад [B45]	Сполука №210; ms. 469 Приклад [B45]
	
Сполука №211; ms. 532 Приклад [B45]	Сполука №212; ms. 471 Приклад [B45]
	
Сполука №213; ms. 429 Приклад [B45]	Сполука №214; ms. 505 Приклад [B45]
	
Сполука №215; ms. 443 Приклад [B45]	Сполука №216; ms. 497 Приклад [B45]

	
Сполука №217; ms. 497 Приклад [B45]	Сполука №218; ms. 469 Приклад [B45]
	
Сполука №219; ms. 483 Приклад [B45]	Сполука №220; ms. 511 Приклад [B45]
	
Сполука №221; ms. 527 Приклад [B45]	Сполука №222; ms. 499 Приклад [B45]
	
Сполука №223; ms. 513 Приклад [B45]	Сполука №224; ms. 469 Приклад [B45]
	
Сполука №225; ms. 483 Приклад [B45]	Сполука №226; ms. 529 Приклад [B28]; із пром. спол. 23

	
Сполука №227; ms. 606	Сполука №228; Т. пл. 131-134°C
Приклад [B28]; із пром. спол. 23	Приклад [B29]; із Сполука. 227
	
Сполука №229; (B)	
Приклад [B4]	

С. Фармакологічний приклад:

Клітини U87MG являють собою людські клітини гліобластоми з диким типом p53. У цій лінії клітин MDM2 керує експресією p53.

Здатність сполук зберігати p53 у клітинах U87MG була обмірювана в тесті p53-фермент-зв'язаного імуносорбента. Тест p53 являє собою імуноферментний аналіз типу "сендвіч" з використанням двох поліклональних антитіл. Поліклональне антитіло, специфічне відносно білка p53, іммобілізували на поверхні пластикових лунок. Будь-який p53 у зразку, який тестується, зв'язується з іммобілізованим антитілом. Біотинільоване детекторне поліклональне антитіло також розпізнає білок p53 та зв'язується з будь-яким p53, що був захоплений поліклональним антитілом. Антитіло-детектор, у свою чергу, зв'язується стрептавідином, який кон'югується з пероксидазою хрому. Пероксидаза хрому каталізує перетворення хромогенного субстрату о-фенілендіаміну, інтенсивність якого пропорційна кількості білка p53, зв'язаного на планшеті. Кольоровий продукт реакції визначають кількісно, використовуючи спектрофотометр. Кількісну оцінку одержують побудовою стандартної кривої, використовуючи відомі концентрації очищених рекомбінантних HIS-мічених білків p53 (див. приклад С.1.).

Клітинна активність сполук формули (I) була визначена на пухлинних клітинах U87MG з використанням колориметричного тесту на токсичність або виживання клітин (див. приклад С.2).

С.1. p53 ELISA

Клітини U87MG (ATCC) культивували в мінімальному необхідному середовищі Дюльбекко (DMEM), доповненому 10%-ою ембріональною телячою сироваткою (FCS), 2мМ L-глутаміну, 1мМ пірувату натрію, 1,5 г/л бікарбонату натрію та гентаміцином при температурі 37°C у зволоженому термостаті з 5% CO₂.

Клітини U87MG висівали із щільністю 30,000 клітин на лунку в 96-ямкові планшети, культивували протягом 24 годин та обробляли сполукою протягом 16 годин при температурі 37°C у зволоженому термостаті. Після інкубації клітини промивали один раз буферизованим фосфатом

сольовим розчином та додавали 30мкл на лунку низькосолевого буфера RIPA (20мМ tris, рН 7,0, 0,5мМ EDTA, 1% Nonidet P40, 0,5% DOC, 0,05% SDS, 1г PMSF, 1мкг/мол апротиніну та 0,5мкг/мол лейпептину).

Планшети поміщали на лід на 30 хвилин для завершення лізису. Білок p53 детектували в лізатах при використанні сендвіч-тесту ELISA, описаного у цьому опису нижче.

Високозв'язуючі полістирольні 96-ямкові планшети EIA/RIA (Costar 9018) покривали іммобілізованим антитілом pAb12 (Roche 1413147) у концентрації 2мкг/мл у покривному буфері (0,1М NaHCO₃ рН 8,2), 50мкл на лунку. Антитіла залишали для адгезії протягом ночі при температурі 4°C. Планшети з покриттям промивали один раз буферизованим фосфатом сольовим розчином (PBS)/0,05% Tween 20 та додавали 300мкл буфера, що блокує (PBS, 1% бичачого сироваткового альбуміну (BSA)), та інкубували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Розведення очищеного рекомбінантного HIS-міченого білка p53, від 3 до 200нг/мол, готували в буфері, що блокує, та використовували як стандарт.

Планшети промивали двічі з PBS/0,05% Tween 20 та додавали буфер, що блокує, або стандарти в кількості 80мкл/лунка. До стандартів додавали 20мкл лізуючого буфера. Зразки додавали в інші лунки з розрахунку 20мкл лізату/лунка. Після інкубації протягом ночі при температурі 4°C планшети промивали двічі з PBS/0,05% Tween 20. Аліквоти по 100мкл вторинних поліклональних антитіл p53 (FL-393) (Tebubio, sc-6243) у концентрації 1мкг/мол у буфері, що блокує, додавали до кожної лунки та залишали на 2 години при кімнатній температурі. Планшети промивали три рази з PBS/0,05% Tween 20. Додавали антитіло-детектори анти-кролик HRP (sc-2004, Tebubio) у кількості 0,04мкг/мол в PBS/1% BSA та інкубували протягом 1 години при кімнатній температурі. Планшети промивали три рази з PBS/0,05% Tween 20 і додавали 100мкл субстратного буфера (субстратний буфер одержували незадовго до використання, додаючи 1 таблетку на 10мг о-фенілендіаміну (OPD) від Sigma та

125мкл 3% H_2O_2 до 25мл буфера OPD: 35мМ лимонної кислоти, 132мМ Na_2HPO_4 , р5,6). Через 5-10 хвилин кольорову реакцію зупиняли додаванням 50мкл стоп-буфера (1М H_2SO_4) на лунку. Поглинання при подвійних довжинах хвилі 450/655нм вимірювали, використовуючи мікроспектрофотометр для зчитування планшетів Biorad, та результати аналізували.

Для кожного експерименту паралельно готували контроль (не утримуючого лікарського засобу) та порожні проби (не містять ні клітин, ні лікарського засобу). Величини порожніх проб віднімали від контролю та зразків. Для кожного зразка величину р53 (в одиницях поглинання) виражали як відсоток від величини для р53 у контролі. Збереження величини вище 130% визначали як істотне. Тут ефекти сполук, що тестуються, виражали у вигляді найнижчої дози, що дає принаймні 130% величини в порівнянні з р53 у контролі (LAD) (див. таблицю F-2).

С.2. Тест на проліферацію

Всі сполуки, які тестувалися, розчиняли в диметилсульфоксиді, та подальші розведення готували в культуральному середовищі. Кінцеві концентрації диметилсульфоксиду ніколи не перевищували 0,1% (про./про.) у тесті на проліферацію клітин. Контролі містили клітини U87MG та ДМСО без сполуки, та порожні проби містили ДМСО, але не містили клітини.

Клітини U87MG були висіяні на планшети клітинної культури з 96 лунками в щільності 3000 клітин/лунка/100мкл. Через 24 години середовище заміняли, та сполуки та/або розчинник додавали до кінцевого обсягу 200мкл. Після 4 днів інкубації середовище заміняли на 200мкл свіжого середовища та оцінювали ріст клітин, використовуючи тест на основі МТТ. Для цього 25мкл розчину МТТ (0,5% МТТ лабораторної якості від Serva у буферизованому фосфатом сольовому розчині) додавали до кожної лунки, та клітини інкубували протягом 2 годин при температурі 37°C. Середовище потім ретельно відсмоктували та синій продукт МТТ-формази розчиняли, додаючи до кожної лунки 25мкл 0,1М гліцину та 100мкл ДМСО. Планшети збовтували протягом ще 10 хвилин на вібраторі для планшетів, після чого зчитували поглинання при 540нм мікроспектрофотометром для зчитування планшетів Biorad.

В ході експерименту результати для кожної експериментальної умови представлені у вигляді середнього з 3 лунок. З метою первісного сортування сполуки тестували в єдиній фіксованій концентрації $10^{-5}M$. Для активних сполук експерименти повторювали, щоб установити повні динамічні характеристики концентрації. Для кожного експерименту паралельно використовували контроль (не містять лікарського засобу) та порожні проби (не містять ні клітини, ні лікарський засіб). Величини порожніх проб віднімали з контролю та зразків. Для кожного зразка середнє значення відносно росту клітин (в одиницях поглинання) виражали як відсоток від середнього значення відносно росту клітин у випадку контролю. Якщо буде потреба обчислювали значення IC_{50} (концентрація лікарського засобу, необхідна для зменшення росту клі-

тин до 50% від контролю), використовуючи аналіз одиниці ймовірності для відсортованих даних (Finney, D. J., Probit Analyses, 2nd Ed. Chapter 10, Graded Responses, Cambridge University Press, Cambridge 1962). У цьому описі ефекти сполук, які тестували, виражали як pIC_{50} (значення негативно-го логарифма значення IC_{50}) (див. таблицю F-2).

Таблиця F-2

У Таблиці F-2

перераховані результати сполук, які були протестовані відповідно до прикладів С.1 та С.2

Номер сполуки	p53-elisa LAD	Проліферація клітин pIC_{50}
1	3,0E-08	>8,0
2	3,0E-07	7,2
3	>1,0E-05	5,3
4	3,0E-08	8,0
5	3,0E-08	
6	>1,0E-05	5,5
7	1,0E-05	5,7
8	>1,0E-05	5,3
9	>1,0E-05	
10	>1,0E-05	5,9
11	>1,0E-05	5,3
12	3,0E-07	7,9
13	1,0E-07	7,6
14	3,0E-07	7,4
15	>1,0E-05	7,3
16	>1,0E-05	7,4
17	>1,0E-05	6,2
18	1,0E-07	6,3
19	3,0E-07	6,7
20	3,0E-07	7,0
21	3,0E-08	8,0
22	1,0E-07	7,7
23	1,0E-06	6,4
24	1,0E-07	>8,0
25	>1,0E-05	7,4
26	3,0E-06	7,0
27	3,0E-06	7,1
28	>1,0E-05	6,7
29	3,0E-06	6,6
30	>1,0E-05	6,5
31	>1,0E-05	5,9
32	3,0E-06	6,8
33	>1,0E-05	7,2
34	>1,0E-05	7,3
35	1,0E-06	7,4
36	1,0E-06	6,7
37	3,0E-07	6,8
38	>1,0E-05	
39	1,0E-05	6,2
40	>1,0E-05	
41	>1,0E-05	
42	>1,0E-05	
43	>1,0E-05	
44	>1,0E-05	
45	>1,0E-05	6,0
46	1,0E-06	6,6
47	1,0E-05	6,8

48	1,0E-05	6,8
49	>1,0E-05	<5,0
50	3,0E-06	7,0
51	>1,0E-05	6,5
52	>1,0E-05	6,3
53	>1,0E-05	6,2
54	1,0E-06	6,9
55	3,0E-07	6,3
56	>1,0E-05	5,6
57	>1,0E-05	6,1
58	>1,0E-05	<5,0
59	1,0E-06	6,4
60	>1,0E-05	7,0
61	>1,0E-05	6,5
62	>1,0E-05	5,6
63	>1,0E-05	5,8
64	1,0E-06	6,4
65	>1,0E-05	<5,0
66	3,0E-07	7,2
67	>1,0E-05	5,9
68	>1,0E-05	5,6
69	1,0E-07	7,0
70	>1,0E-05	6,6
71	>1,0E-05	6,1
72	>1,0E-05	5,7
73	>1,0E-05	6,3
74	>1,0E-05	5,8
75	>1,0E-05	5,5
76	>1,0E-05	<5,0
77	>1,0E-05	5,5
78	>1,0E-05	5,0
79	>1,0E-05	5,6
82	>1,0E-05	<5,0
83	>1,0E-05	5,5
84	>1,0E-05	5,8
85	>1,0E-05	6,8
86	>1,00E-05	<5,0
87	>1,00E-05	<5,0
88	>1,00E-05	5,5
89	3,00E-06	5,4
90	>1,00E-05	5,6
91	>1,00E-05	5,6
92	>1,00E-05	5,5
93	>1,00E-05	<5,0
95	>1,00E-05	5,1
96	>1,00E-05	<5,0
97	1,00E-06	<5,0
98	>1,00E-05	5,4
99	1,00E-05	5,6
100	>1,00E-05	5,4
101	>1,00E-05	5,6
102	>1,00E-05	<5,0
103	1,00E-05	5,4
104	3,00E-06	5,5
105	>1,00E-05	5,1
106	>1,00E-05	5,8
107	>1,00E-05	
108	>1,00E-05	
109	1,00E-06	<5,0
110	1,00E-07	8,0
111	1,00E-07	7,1
112	1,00E-07	7,5

113	>1,00E-05	<5,0
114	>1,00E-05	<5,0
115	>1,00E-05	<5,0
116	>1,00E-05	<5,0
117	>1,00E-05	<5,0
118	>1,00E-05	<5,0
119	>1,00E-05	<5,0
120	>1,00E-05	5,3
121	>1,00E-05	<5,0
123		5,3
124		5,3
125	>1,00E-05	5,4
126	>1,00E-05	<5,0
127	>1,00E-05	5,1
128	>1,00E-05	5,5
129	3,00E-06	5,7
130	>1,00E-05	5,8
131	>1,00E-05	5,6
132	>1,00E-05	<5,0
134	>1,00E-05	5,9
135	1,00E-06	6,0
136	>1,00E-05	5,7
137	>1,00E-05	5,5
138	>1,00E-05	5,8
139	>1,00E-05	5,7
140	>1,00E-05	5,6
141	1,00E-05	5,4
142	3,00E-06	5,5
143	>1,00E-05	5,5
144		5,5
145		5,6
146	>1,00E-05	5,1
147	>1,00E-05	5,3
148	3,00E-07	5,5
149	>1,00E-05	5,7
150	1,00E-06	5,5
151	1,00E-06	<5,0
152	>1,00E-05	5,0
153	>1,00E-05	5,6
154	>1,00E-05	5,5
155	>1,00E-05	5,7
156	>3,00E-06	5,5
157	>1,00E-05	5,8
158	>1,00E-05	<5,0
159	>1,00E-05	5,5
160	>1,00E-05	6,4
161	>1,00E-05	6,0
162	>1,00E-05	5,5
163	>1,00E-05	5,5
164	>1,00E-05	5,6
165	3,00E-06	5,3
166	>1,00E-05	<5,0
167	>1,00E-05	5,4
168	>1,00E-05	5,7
169	>1,00E-05	6,4
170	3,00E-07	5,5
171	>1,00E-05	<5,0
172	>1,00E-05	<5,0
173	>1,00E-05	<5,0
174	>1,00E-05	
175	>1,00E-05	
176	3,00E-06	

177	3,00E-07	7,3
178	>1,00E-05	5,8
179	3,00E-06	6,6
180	>1,00E-05	6,2
181	3,00E-07	6,6
182	>1,00E-05	5,8
183	1,00E-05	6,3
184	>1,00E-05	6,0
185	3,00E-06	5,7
186	1,00E-06	6,0
187	1,00E-06	6,4
188	1,00E-06	6,1
189	>1,00E-05	5,5
190	>1,00E-05	5,4
191	>1,00E-05	5,5
192	1,00E-06	<5,0
193	3,00E-06	6,0
194	>1,00E-05	5,2
195	1,00E-06	7,1
196	>1,00E-05	6,7
197	1,00E-07	6,6
198	1,00E-06	5,9
199	>1,00E-05	5,7
201	>1,00E-05	5,5
202	>1,00E-05	5,5
203	>1,00E-05	5,5
204	>1,00E-05	5,1
205	3,00E-06	6,1
206	>1,00E-05	5,5
207	>1,00E-05	6,1
208	3,00E-06	<5,0
209	>1,00E-05	<5,0
210	>1,00E-05	<5,0
211	3,00E-07	7,2
212	>1,00E-05	5,8
213	3,00E-06	<5,0
214	1,00E-06	<5,0
215	>1,00E-05	5,5
216	1,00E-06	5,6
217	>1,00E-05	5,4

218	>1,00E-05	<5,0
219	>1,00E-05	5,4
220	3,00E-06	5,2
221	>1,00E-05	5,4
222	>1,00E-05	5,4
223	>1,00E-05	6,1
224	>1,00E-05	5,4
225	>1,00E-05	6,8
226	3,00E-06	5,5
227	>1,00E-05	5,1
228	1,00E-06	5,1
229	1,00E-07	7,0

D. Приклад композиції: Таблетки із плівковим покриттям

Одержання серцевини таблетки

Суміш 100г сполуки формули (I), 570г лактози та 200г крохмалю ретельно перемішували та потім зволожували розчином 5г додецилсульфату натрію та 10г полівінілпіролідону приблизно в 200мл води. Вологу порошкову суміш просіювали, висушували та знову просіювали. Потім додавали 100г мікрокристалічної целюлози та 15г гідрованої рослинної олії. Всі інгредієнти добре перемішували та пресували в таблетки, що дало на виході 10,000 таблеток, кожна з яких включала 10мг сполуки формули (I).

Покриття

До розчину 10г метилцелюлози в 75мл денатурованого етанолу додавали розчин 5г етилцелюлози в 150мл дихлорметані. Потім додавали 75мл дихлорметану та 2,5мол 1,2,3-пропантріолу. Розплавляли 10г поліетиленгліколю та розчиняли в 75мл дихлорметану. Останній розчин додавали до попереднього та потім додавали 2,5г октадеканоату магнію, 5г полівінілпіролідону та 30мл концентрованої колірної суспензії та усе разом гомогенізували. Серцевини таблеток покривали, таким чином, отриманою сумішшю в приладі для нанесення покриття.