



УКРАЇНА

(19) UA (11) 95281 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 249/08 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61P 25/00

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

(54) ТРИЗАМІЩЕНІ 1,2,4-ТРИАЗОЛИ

1

(21) a200811654

(22) 19.04.2007

(24) 25.07.2011

(86) PCT/EP2007/053829, 19.04.2007

(31) 06112754.4

(32) 19.04.2006

(33) EP

(46) 25.07.2011, Бюл.№ 14, 2011 р.

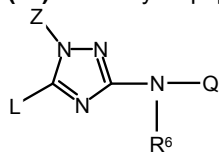
(72) ТЮРІНГ ЙОХАННЕС ВІЛЬГЕЛМУС ДЖОН Ф.,
NL/BE, МАКДОНАЛЬД ГРЕГОР ДЖЕЙМС, GB/BE,
ЛЕСАЖ АНН СІМОН ЖОЗЕФІН, BE, ЖУАНГ ВЕЙ,
CN/BE, ДЕ БРЮЙН МАРСЕЛ ФРАНС ЛЕОПОЛЬД,
BE, ВАН ДЕН КЕЙБУС ФРАНС АЛЬФОНС МАРІЯ,
BE, ВАН РООСБРУК ІВ ЕМІЛЬ МАРІЯ, BE, ДІНКЛО
ТЕОДУРУС, NL/BE, ДАФФІ ДЖЕЙМС ЕДВАРД
СТЮАРТ, GB

(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., BE

(56) CHEN CHEN ET AL: "1-Alkyl-3-amino-5-aryl-1H-
(1,2,4)triazole s: Novel synthesis via cyclization of N-
acyl-S-methylisothioureas with alkylhydrazines and
their potent corticotropin-releasing factor-1 (CRF1)
receptor antagonist activities" BIOORGANIC AND
MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 11, no. 24,
17 December 2001 (2001-12-17), pages 3165-3168,
XP002424880 ISSN: 0960-894XMAKARA GERGELY M ET AL: "Solid-phase
synthesis of 3-alkylamino-1,2,4-triazoles" ORGANIC
LETTERS, vol. 4, no. 10, 16 May 2002 (2002-05-16),
pages 1751-1754, XP002444540 ISSN: 1523-7060
EP1070708 A1 24.01.2001

WO2005012263 A 10.02.2005

(57) 1. Сполука формули (I):

включаючи всі її стереохімічно ізомерні форми, де
Z означає C₁₋₆-алкіл або C₁₋₆-алкіл, заміщений од-
ним або більше замісниками, незалежно вибрани-
ми з групи, що складається з гідрокси, ціано, C₁₋₆-
алкіл-O-, R¹R²N-C(=O)-, R⁷O-C(=O)-NR⁸-, R¹⁰O-

2

C(=O)-, R³-C(=O)-NR⁴-, HO-N-C(=NH)-, галогену,
оксо, полігалоген-C₁₋₆-алкілу і Het;Q означає феніл, піридиніл, індолініл, бензодіок-
соліл, 1,4-бензодіоксаніл, бензофураніл, 2,3-
дигідробензофураніл, ізоксазоліл, оксазоліл, тіа-
золіл, ізотіазоліл, піримідиніл або піридазиніл, де
кожен радикал необов'язково заміщений одним,
двома або трьома замісниками, причому кожен
незалежно вибирають з групи, що складається з
галогену, гідроксилу, ціано, C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкіл-
O-, C₁₋₆-алкілтіо, C₁₋₆-алкіл-O-C(=O)-, HO-C(=O)-C₁₋₆-
алкілу, Het, полігалоген-C₁₋₆-алкілу, HO-C₁₋₆-
алкілу, полігалоген-C₁₋₆-алкіл-O-, аміно, аміно-C₁₋₆-
алкілу, C₁₋₆-алкіл-S(=O)₂-, моно- або ді(C₁₋₆-
алкіл)аміно, форміламіно, C₁₋₆-алкіл-C(=O)-NR¹¹- і
R¹²R¹³N-C(=O)-;L означає C₁₋₆-алкіл, необов'язково заміщений од-
ним або, де можливо, двома або більше замісни-
ками, причому кожен незалежно вибирають з гру-
пи, що складається з галогену, C₁₋₆-алкіл-O-, C₁₋₆-
алкілтіо, C₁₋₆-алкіл-O-C(=O)-, полігалоген-C₁₋₆-
алкілу і полігалоген-C₁₋₆-алкіл-O-; абоозначає C₃₋₆-циклоалкіл, феніл, піримідиніл, піри-
диніл, піримідазоліл, піридазиніл, тетрагідропіра-
ніл, імідазотіазоліл, бензодіоксоліл, індолініл, ізоін-
долініл, бензофураніл, хінолініл, ізохінолініл,
бензоксазоліл, 5,6,7,8-тетрагідрохінолініл, 5,6,7,8-
тетрагідроізохінолініл, 2,3-дигідропіролопіридиніл,
фуропіридиніл, 2,3-дигідробензофураніл, бензоді-
оксаніл, дигідрофуропіридиніл, 7-азаіндолініл і 3,4-
дигідро-2H-1,4-бензоксазиніл; де кожен з вищезга-
даних радикалів необов'язково заміщений одним
або двома або більше замісниками, причому ко-
жен замісник незалежно вибирають з групи що
складається з галогену, гідроксилу, ціано, C₁₋₆-
алкілу, C₁₋₆-алкіл-O-, C₁₋₆-алкілтіо, C₁₋₆-алкіл-O-
C(=O)-, HO-C(=O)-C₁₋₆-алкілу, Het¹, полігалоген-C₁₋₆-
алкілу, HO-C₁₋₆-алкілу, полігалоген- C₁₋₆-алкіл-O-,
аміно, аміно- C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкіл-S(=O)₂-, моно-
або ді(C₁₋₆-алкіл)аміно, форміламіно, C₁₋₆-алкіл-
C(=O)-NR¹⁴-, R¹⁵R¹⁶N-C(=O)-, морфолінілу, CH₃O-
C₁₋₆-алкіл-NH-, HO-C₁₋₆-алкіл-NH-, бензилокси, C₃₋₆-
циклоалкілу, C₃₋₆-циклоалкіл-NH-, C₃₋₆-циклоалкіл-

(13) C2

(11) 95281

(19) UA

C_{1-6} -алкіл-NH-, полігалоген- C_{1-6} -алкіл- $C(=O)$ -NR¹⁴-, C_{1-6} -алкіл- $C(=O)$ - і C_{1-6} -алкіл-O- C_{1-6} -алкілу R¹ і R², кожен незалежно, означають водень, C_{1-6} -алкіл, C_{3-6} -циклоалкіл, C_{1-4} -алкіл-O- C_{1-6} -алкіл, Het², HO- C_{1-6} -алкіл, полігалоген- C_{1-6} -алкіл, C_{3-6} -циклоалкіл, заміщений C_{1-4} -алкілом, C_{3-6} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкіл, диметиламіно- C_{1-4} -алкіл або 2-гідроксициклопентан-1-іл;

або R¹ і R² разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічний радикал, вибраний з групи, що складається з піролідінілу, піперидинілу, піперазинілу, морфолінілу, тіоморфолінілу і піразолідинілу; де вищезгаданий гетероциклічний радикал необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, причому кожен незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, гідрокси, аміно, ціано, C_{1-6} -алкілу;

R³ означає водень, C_{1-6} -алкіл, C_{3-6} -циклоалкіл, Het³ або C_{1-6} -алкіл, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з гідрокси, ціано, C_{1-4} -алкіл-O- і Het⁴;

R⁴ і R⁸, кожен незалежно, означають водень, C_{1-6} -алкіл або C_{3-6} -циклоалкіл; де кожен з цих алкільних радикалів може бути заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з гідрокси, ціано і C_{1-4} -алкіл-O-;

R⁶ означає водень, C_{1-6} -алкіл або, коли Q означає феніл, R⁶ також може означати C_{2-6} -алкандііл, приєднаний до вищезгаданого фенільного циклу, утворюючи разом з атомом азоту, до якого він приєднаний, і вищезгаданим фенільним циклом конденсовану біциклічну систему, що містить 9-10 атомів циклу, таку як індолініл або тетрагідрокінолініл, причому кожен необов'язково заміщений трифторметилом;

R⁷ і R¹⁰, кожен незалежно, означають водень, C_{1-6} -алкіл або C_{3-6} -циклоалкіл; де кожен з цих алкільних радикалів може бути заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з гідрокси, ціано, C_{1-4} -алкіл-O-, Het⁴ і $NH_2-C(CH_3)=N$ -; R¹¹ і R¹⁴, кожен незалежно, означають водень, C_{1-6} -алкіл або C_{3-6} -циклоалкіл; де кожен з цих алкільних радикалів може бути заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з гідрокси, ціано і C_{1-4} -алкіл-O-;

R¹² і R¹³, кожен незалежно, означають водень, C_{1-6} -алкіл або C_{3-6} -циклоалкіл; де кожен з цих алкільних радикалів може бути заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з гідрокси, ціано або C_{1-4} -алкіл-O-; або R¹² і R¹³ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати гетероциклічний радикал, вибраний з групи, що складається з піролідінілу, піперидинілу, піперазинілу, морфолінілу, тіоморфолінілу і піразолідинілу; де вищезгаданий гетероциклічний радикал необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, причому кожен незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, гідрокси, аміно, ціано, C_{1-6} -алкілу або полігалоген- C_{1-6} -алкілу;

R¹⁵ і R¹⁶, кожен незалежно, означають водень, C_{1-6} -алкіл або C_{3-6} -циклоалкіл; де кожен з цих алкільних радикалів може бути заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з гідрокси, ціано і C_{1-4} -алкіл-O-; або R¹⁵ і

R¹⁶ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати гетероциклічний радикал, вибраний з групи, що складається з піролідінілу, піперидинілу, піперазинілу, морфолінілу, тіоморфолінілу і піразолідинілу; де вищезгаданий гетероциклічний радикал необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, причому кожен незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, гідрокси, аміно, ціано, C_{1-6} -алкілу і полігалоген- C_{1-6} -алкілу;

Het¹ і Het¹, кожен незалежно, означають піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл, морфолініл, імідазоліл, оксазоліл, оксадіазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, тіоморфолініл або піразоліл; де кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, причому кожен замісник незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, гідрокси, аміно, ціано, C_{1-6} -алкілу і полігалоген- C_{1-6} -алкілу;

Het² означає піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл, морфолініл, імідазоліл, оксазоліл, оксадіазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, тіоморфолініл, піразоліл або тетрагідрофураніл; де кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, причому кожен замісник незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, гідрокси, аміно, ціано, C_{1-6} -алкілу і полігалоген- C_{1-6} -алкілу;

Het³ означає піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл, морфолініл, імідазоліл, оксазоліл, оксадіазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, тіоморфолініл або піразоліл; де кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, причому кожен замісник незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, гідрокси, аміно, ціано, C_{1-6} -алкілу і полігалоген- C_{1-6} -алкілу;

Het⁴ означає піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл, морфолініл, імідазоліл, оксазоліл, оксадіазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, тіоморфолініл або піразоліл; де кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, причому кожен замісник незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, гідрокси, аміно, ціано або C_{1-6} -алкілу;

її N-оксид, фармацевтично прийнятна адитивна сіль, сольват або четвертинний амін;

за умови, що вищезгадана сполука не є N-(2-метоксифеніл)-1-метил-5-(2,4-дихлорфеніл)-1H-1,2,4-триазол-3-амін.

2. Сполука формули (I) за п. 1, включаючи усі її стереохімічно ізомерні форми, яка **відрізняється** тим, що:

Z означає C_{1-6} -алкіл або C_{1-6} -алкіл, заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, ціано, C_{1-6} -алкіл-O-, R¹R²N-C(=O)-, R⁷-O-C(=O)-NR⁸-, R¹⁰-O-C(=O)-, R³-C(=O)-NR⁴-, HO-N-C(=NH)-, галогену, оксо, полігалоген- C_{1-6} -алкілу і Het;

Q означає феніл, піридиніл, бензодіоксоліл, де кожен радикал необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, причому кожен незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, ціано, C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкіл-O-, полігалоген- C_{1-6} -алкілу, полігалоген- C_{1-6} -алкіл-O- і моно- або ді(C_{1-6} -алкіл)аміно;

L означає феніл, піридиніл, бензодіоксоліл, індолініл, хінолініл, 2,3-дигідропіролопіридиніл, фуropyридиніл, бензодіоксаніл, дигідрофуropyридиніл, 7-азаіндолініл, 3,4-дигідро-2H-1,4-бензоксазиніл; де кожен радикал необов'язково заміщений одним або двома або більше замісниками, причому кожен замісник незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, ціано, C₁₋₆-алкіла, C₁₋₆-алкіл-О-, полігалоген-C₁₋₆-алкілу, HO-C₁₋₆-алкілу, полігалоген-C₁₋₆-алкіл-О-, аміно-C₁₋₆-алкілу, моно- або ді(C₁₋₆-алкіл)аміно, R¹⁵R¹⁶N-C(=O)-, морфолінілу, CH₃O-C₁₋₆-алкіл-NH-, HO-C₁₋₆-алкіл-NH-, бензилокси, C₃₋₆-циклоалкілу, C₃₋₆-циклоалкіл-NH-, C₃₋₆-циклоалкіл-C₁₋₆-алкіл-NH-, полігалоген-C₁₋₆-алкіл-C(=O)-NR¹⁴-, C₁₋₆-алкіл-C(=O)- і C₁₋₆-алкіл-О-C₁₋₆-алкілу;

R¹ і R², кожен незалежно, означають водень, C₁₋₆-алкіл, C₃₋₆-циклоалкіл, C₁₋₄-алкіл-О-C₁₋₆-алкіл, Het², HO-C₁₋₆-алкіл, полігалоген-C₁₋₆-алкіл, C₃₋₆-циклоалкіл, заміщений C₁₋₄-алкілом, C₃₋₆-циклоалкіл-C₁₋₆-алкіл, диметиламіно-C₁₋₄-алкіл або 2-гідроксициклопентан-1-іл;

або R¹ і R² разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічний радикал, вибраний з групи, що складається з піролідинілу і морфолінілу;

R³ означає водень, C₁₋₆-алкіл, C₃₋₆-циклоалкіл або Het³;

R⁴ і R⁸, кожен незалежно, означає водень або C₁₋₆-алкіл;

R⁶ означає водень або, коли Q означає феніл, R⁶ також може означати C₂₋₆-алкандііл, приєднаний до вищезгаданого фенільного циклу, утворюючи разом з атомом азоту, до якого він приєднаний, і вищезгаданим фенільним циклом індолініл, заміщений трифторметилом;

R⁷ і R¹⁰, кожен незалежно, означають C₁₋₆-алкіл або C₃₋₆-циклоалкіл;

R¹¹ і R¹⁴, кожен незалежно, означають водень або C₁₋₆-алкіл;

R¹⁵ і R¹⁶, кожен незалежно, означають водень або C₁₋₆-алкіл; або

R¹⁵ і R¹⁶ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати піролідиніл;

Het і Het¹, кожен незалежно, означають оксазоліл, необов'язково заміщений C₁₋₆-алкілом;

Het² означає тетрагідрофураніл;

Het³ означає оксазоліл;

її N-оксид, фармацевтично прийнятна адитивна сіль, сольват або четвертинний амін.

3. Сполука формули (I) за п. 1, включаючи усі її стереохімічно ізомерні форми, яка **відрізняється** тим, що:

Z означає C₁₋₆-алкіл, заміщений гідрокси, R¹R²N-C(=O)-, R³-C(=O)-NR⁴-;

Q означає феніл, піридиніл або бензодіоксоліл, де кожен радикал необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, причому кожен незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкіл-О-, полігалоген-C₁₋₆-алкілу, полігалоген-C₁₋₆-алкіл-О- і моно- або ді(C₁₋₆-алкіл)аміно;

L означає феніл, піридиніл, бензодіоксоліл, індолініл, 2,3-дигідропіролопіридиніл, фуropyридиніл, бензодіоксаніл, дигідрофуropyридиніл, 7-

азаіндолініл або 3,4-дигідро-2H-1,4-бензоксазиніл; де кожен радикал необов'язково заміщений одним або двома або більше замісниками, причому кожен замісник незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкіл-О-, HO-C₁₋₆-алкілу, моно- або ді(C₁₋₆-алкіл)аміно, C₃₋₆-циклоалкілу, C₃₋₆-циклоалкіл-NH-, C₃₋₆-циклоалкіл-C₁₋₆-алкіл-NH- і C₁₋₆-алкіл-О-C₁₋₆-алкілу;

R¹ і R², кожен незалежно, означають водень, C₁₋₆-алкіл або C₃₋₆-циклоалкіл;

R³ означає C₁₋₆-алкіл;

R⁴ означає водень або C₁₋₆-алкіл;

R⁶ означає водень;

її N-оксид, фармацевтично прийнятна адитивна сіль, сольват або четвертинний амін.

4. Сполука формули (I) за п. 1, включаючи всі її стереохімічно ізомерні форми, яка **відрізняється** тим, що

Z означає гідрокси-C₂₋₃-алкіл або R¹R²N-C(=O)-C₁₋₃-алкіл;

Q означає феніл або піридиніл; де кожен радикал необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, причому кожен незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкіл-О-, полігалоген-C₁₋₆-алкілу, полігалоген-C₁₋₆-алкіл-О- і моно- або ді(C₁₋₆-алкіл)аміно або 2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-5-ілу;

L означає феніл, піридиніл, індолініл, 2,3-дигідропіролопіридиніл, бензодіоксаніл, дигідрофуropyридиніл, 7-азаіндолініл або 3,4-дигідро-2H-1,4-бензоксазиніл; де кожен радикал необов'язково заміщений одним або двома або більше замісниками, причому кожен замісник незалежно вибирають з групи, що складається з фтору, хлору, C₁₋₂-алкілу, C₁₋₂-алкіл-О-, моно- або ді(C₁₋₂-алкіл)аміно, циклопропілу, циклопропіл-NH-, циклопропілметил-NH- і метил-О-метилу;

R¹ і R², кожен незалежно, означають водень, C₁₋₂-алкіл або C₃₋₅-циклоалкіл;

R⁶ означає водень;

її N-оксид, фармацевтично прийнятна адитивна сіль, сольват або четвертинний амін.

5. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Z вибирають з групи, що складається з гідроксietiлу, 2-гідроксипропілу, ізопропілметил-NH-C(=O)-, метил-NH-C(=O)-метилу, етил-NH-C(=O)-метилу, диметиламіно-C(=O)-етилу, піролідиніл-C(=O)-етилу, ізопропіламіно-C(=O)-метилу і ізоксазолкарбоксамідпропілу, де вищезгаданий ізоксазолний цикл необов'язково заміщений метилом.

6. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Q є 2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-5-ілом.

7. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що L вибирають з групи, що складається з фенілу, піридинілу або 1,4-бензодіоксанілу; де вищезгаданий L необов'язково заміщений одним або більше метильними або етиламінозамісниками.

8. Сполука формули (I), включаючи всі її стереохімічно ізомерні форми, вибрана з групи, що складається з:

(S)-5-[2-(етиламіно)-4-піридиніл]-α-метил-3-[(3,4,5-трифторфеніл)аміно]-1H-1,2,4-триазол-1-етанолу, 3-[(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)аміно]-N,N-диметил-5-(4-піридиніл)-1H-1,2,4-триазол-1-пропанаміду,

3-[(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)аміно]-N-етил-5-(2-метил-4-піридиніл)-1H-1,2,4-триазол-1-ацетаміду,
 3-[(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)аміно]-N,N-диметил-5-(2-метил-4-піридиніл)-1H-1,2,4-триазол-1-пропанаміду,
 N-(циклопропілметил)-3-[(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)аміно]-5-(2-метил-4-піридиніл)-1H-1,2,4-триазол-1-ацетаміду,
 5-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-N-метил-3-[[3-(трифторметил)феніл]аміно]-1H-1,2,4-триазол-1-ацетаміду,
 5-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-N-(1-метилетил)-3-[[3-(трифторметил)феніл]аміно]-1H-1,2,4-триазол-1-ацетаміду,
 5-(4-піридиніл)-3-[[3-(трифторметил)феніл]аміно]-1H-1,2,4-триазол-1-етанолу,
 5-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-3-[[3-(трифторметил)феніл]аміно]-1H-1,2,4-триазол-1-етанолу,
 5-(2-хлор-4-піридиніл)-3-[[3-(трифторметил)феніл]аміно]-1H-1,2,4-триазол-1-етанолу,
 N,N-диметил-5-(4-піридиніл)-3-[[3-(трифторметил)феніл]аміно]-1H-1,2,4-триазол-1-пропанаміду,
 5-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-N,N-диметил-3-[[3-(трифторметил)феніл]аміно]-1H-1,2,4-триазол-1-пропанаміду,
 5-метил-N-[3-[5-(4-піридиніл)-3-[[3-(трифторметил)феніл]аміно]-1H-1,2,4-триазол-1-іл]пропіл]-3-ізоксазолкарбоксаміду,

її N-оксид, фармацевтично прийнятна адитивна сіль, сольват або четвертинний амін.

9. Сполука за будь-яким з пп. 1-8 для застосування як лікарський засіб.

10. Застосування сполуки (формули I) для отримання лікарського засобу для запобігання або лікування або профілактики психотичних порушень, порушень відносно інтелектуального погіршення або захворювань чи станів, в разі яких корисна модуляція нікотинного $\alpha 7$ -рецептора, де сполукою є сполука за будь-яким з пп. 1-8, включаючи сполуку N-(2-метоксифеніл)-1-метил-5-(2,4-дихлорфеніл)-1H-1,2,4-триазол-3-амін.

11. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій і, як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-8, включаючи сполуку N-(2-метоксифеніл)-1-метил-5-(2,4-дихлорфеніл)-1H-1,2,4-триазол-3-амін.

12. Спосіб отримання композиції за п. 11, який **відрізняється** тим, що фармацевтично прийнятний носій ретельно змішують з терапевтично ефективною кількістю сполуки за будь-яким з пп. 1-8, включаючи сполуку N-(2-метоксифеніл)-1-метил-5-(2,4-дихлорфеніл)-1H-1,2,4-триазол-3-амін.

13. Продукт, що містить

(а) сполуку формули (I), і

(б) агоніст нікотинного $\alpha 7$ -рецептора,

у вигляді комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування при запобіганні або лікуванні захворювань, при яких корисна модуляція нікотинного $\alpha 7$ -рецептора.

Даний винахід відноситься до похідних 3-анілін-5-арилтриазола і їх аналогів або їх фармацевтично прийнятних солей, способам їх отримання, фармацевтичним композиціям, що їх містять і їх застосуванню у терапії. Даний винахід, зокрема, відноситься до позитивних алостеричних модуляторів нікотинних рецепторів ацетилхоліну, таким як позитивні алостеричні модулятори, що мають здатність підсилювати ефективність агоністів нікотинного рецептора.

У ЕР 1044970 описуються 3-алкіламіно-1,2,4-триазили у якості лігандів нейропептидного Y-рецептора. У статті Makara G.M. і ін. (Organic Letters (2002), том 4 (10), сс. 1751-1754) описується твердофазовий синтез 3-алкіламіно-1,2,4-триазолів і наводиться приклад неважкого синтезу N-(4-метоксифеніл)-1-метил-5-(4-метилфеніл)-1H-1,2,4-триазол-3-аміна [реєстраційний номер по CAS: 433710-55-5] і відсутні дані відносно потенційних терапевтичних застосувань цієї сполуки, зокрема, про її застосування у якості позитивного алостеричного модулятора нікотинного $\alpha 7$ -рецептора ацетилхоліну.

Chen Chen та ін. у Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 11 (2001), сс.3165-3168, описують синтез 1-алкіл-3-аміно-5-арил-1H-[1,2,4]триазолів, зокрема, N-(2-метоксифеніл)-1-метил-5-(2,4-дихлорфеніл)-1H-1,2,4-триазол-3-

аміна, і їх застосування у якості антагоніста кортикотропінвільняючого фактора-1 (CRF1).

Холінергічні рецептори звичайно зв'язуються з ацетилхоліном (ACh) ендogenousного нейромедіатора, таким чином ініціюючи відкриття іонних каналів. ACh-рецептори центральної нервової системи у ссавців можуть бути підрозділені на мускаринові (mAChR) і нікотинні (nAChR) підтипи, що базуються на агоністичних активностях мускарину і нікотину, відповідно. Нікотинними рецепторами ацетилхоліну є керовані лігандами іонні канали, включаючи п'ять субодиниць. Члени сімейства генів з nAChR-субодиницею підрозділяли на дві групи, що базуються на їх амінокислотних послідовностях; одна група містить так звані β -субодиниці, а друга група містить α -субодиниці. Показано, що три типи α -субодиниць, $\alpha 7$, $\alpha 8$ і $\alpha 9$, утворюють функціональні рецептори, коли експресуються індивідуально, і, таким чином, передбачають утворення гомоолігомерних пентамерних рецепторів.

Розроблена модель алостеричного перехідного стану nAChR, яка включає, щонайменше, стан спокою, активований стан і «десенсібілізований» стан закритого каналу, процес, за рахунок якого рецептори стають нечутливими до агоніста. Різні ліганди nAChR можуть стабілізувати конформаційний стан рецептора, з яким вони бажано зв'язані.

ні. Наприклад, агоністи ACh і (-)-нікотина, відповідно, стабілізують активний і десенсибілізований стани.

Зміни активності нікотинних рецепторів залучені в ряд захворювань. Деякі з них, наприклад, астеничний бульбарний параліч і аутосомно-домінантна нічна епілепсія лобової долі (ADNFLE), асоціюються із зменшеннями активності нікотинної трансмісії, або внаслідок зменшення кількості рецепторів, або внаслідок збільшення десенсибілізації.

Також було передбачено, що зменшення у випадку нікотинних рецепторів опосередковують когнітивні розлади, що спостерігаються при захворюваннях, таких як хвороба Альцгеймера і шизофренія.

Ефекти нікотину з тютюну також опосередковані нікотинними рецепторами і, оскільки дія нікотину повинна стабілізувати рецептори в десенсибілізованому стані, активність нікотинних рецепторів, що збільшується, може зменшувати бажання палити.

Сполуки, які зв'язуються з nAChR, пропонуються для лікування ряду порушень, включаючи послаблену холінергічну функцію, як, наприклад, дефіцит відносно навчання, когнітивний розлад, дефіцит уваги або втрата пам'яті. Вважають, що модуляція активності нікотинного $\alpha 7$ -рецептора корисна у випадку ряду захворювань, включаючи хворобу Альцгеймера, деменцію, асоційовану з тільцями Леві, порушення гіперактивності відносно дефіциту уваги, занепокоєння, шизофренію, маніакальний синдром, маніакальну депресію, хворобу Паркінсона, хворобу Хантінгтона, хворобу Туретта, травму головного мозку або інші неврологічні, дегенеративні або психіатричні порушення, при яких відбувається втрата холінергічних синапсів, включаючи порушення біологічного ритму організму при перельоті через декілька часових поясів, згубну звичку до нікотину, біль.

Проте, обробка агоністами нікотинного рецептора, які впливають на той же самий сайт, як і ACh, є проблематичною, тому що ACh не лише активує, але також і блокує активність рецептора за рахунок процесів, які включають десенсибілізацію і неконкуруючу блокаду. Крім того, виявляється, що пролонгована активація викликає персистуючу інактивацію. Отже, вважають, що агоністи ACh можуть знижувати активність, а також підсилювати її.

Десенсибілізація нікотинних рецепторів, взагалі, і у випадку конкретної вказівки на нікотинний $\alpha 7$ -рецептор, обмежує тривалість дії використовуваного агоніста.

Авторами даного винаходу несподівано виявлено, що деякі нові сполуки можуть збільшувати ефективність агоністів нікотинних рецепторів ацетилхоліну (nAChR). Сполуки, що мають такий тип дії (надалі згадувані як «позитивні алостеричні модулятори»), ймовірно, мають бути особливо придатні для лікування станів, пов'язаних із зниженнями нікотинної трансмісії. У терапевтичному плані, такі сполуки повинні відновлювати нормальну міжнейронну комунікацію без погіршення тимчасового профілю активації. Крім того, вважа-

ють, що позитивні алостеричні модулятори не викликають тривалої інактивації рецепторів, як це може відбуватись при пролонгованому вживанні агоністів.

Позитивні nAChR-модулятори згідно даного винаходу придатні для лікування або профілактики психотичних порушень, порушень відносно інтелектуального погіршення або захворювань або станів, у випадку яких корисна модуляція нікотинного $\alpha 7$ -рецептора.

Даний винахід відноситься до похідних 3-анілін-5-арилтриазола, що має властивості позитивного алостеричного модулятора, зокрема, властивість підвищення ефективності агоністів нікотинного $\alpha 7$ -рецептора. Даний винахід, далі, відноситься до способів їх отримання і фармацевтичним композиціям, що їх містять. Даний винахід також відноситься до застосування похідних 3-анілін-5-арилтриазола для отримання лікарського засобу з метою лікування або профілактики психотичних порушень, порушень відносно інтелектуального погіршення або захворювань або станів, при яких корисна модуляція нікотинного $\alpha 7$ -рецептора.

Сполуки згідно даного винаходу відрізняються структурно від сполук відомого рівня техніки і фармакологічно своєю активністю в якості позитивних алостеричних модуляторів нікотинного $\alpha 7$ -рецептора ацетилхоліну.

Даний винахід відноситься до сполуки формули (I):



включаючи усі її стереохімічно ізомерні форми, де

Z означає C_{1-6} -алкіл або C_{1-6} -алкіл, заміщений одним або більше є замісниками, незалежно обраними з групи, що складається з гідрокси, ціано, C_{1-6} -алкіл-О-, $\text{R}^1\text{R}^2\text{N-C(=O)-}$, $\text{R}^7\text{-O-C(=O)-NR}^8$ -, $\text{R}^{10}\text{-O-C(=O)-}$, $\text{R}^3\text{-C(=O)-NR}^4$ -, HO-N-C(=NH)- , галогену, оксо, полігалоген- C_{1-6} -алкіла і Het;

Q означає феніл, піридиніл, індолініл, бензодіоксоліл, 1,4-бензодіоксаніл, бензофураніл, 2,3-дигідробензофураніл, ізоксазоліл, оксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піримідиніл або піридазиніл, де кожен радикал необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, причому кожен незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, гідроксила, ціано, C_{1-6} -алкіла, C_{1-6} -алкіл-О-, C_{1-6} -алкілтіо, C_{1-6} -алкіл-О-C(=O)-, HO-C(=O)-C_{1-6} -алкіла, Het, полігалоген- C_{1-6} -алкіла, HO-C_{1-6} -алкіла, полігалоген- C_{1-6} -алкіл-О-, аміно, аміно- C_{1-6} -алкіла, C_{1-6} -алкіл-S(=O)₂-, моно- або ді(C_{1-6} -алкіл)аміно, форміламіно, C_{1-6} -алкіл-C(=O)-NR¹¹- і $\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{N-C(=O)-}$;

L означає C_{1-6} -алкіл, необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, причому кожен незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, C_{1-6} -алкіл-О-, C_{1-6} -алкілтіо, C_{1-6} -алкіл-О-C(=O)-, полігалоген- C_{1-6} -алкіла і полігалоген- C_{1-6} -алкіл-О-; або означає C_{3-6} -циклоалкіл, феніл, піримідиніл, піридиніл, пірими-

дазоліл, піридазиніл, тетрагідропіраніл, імідазотіазоліл, бензодіоксоліл, індолініл, ізоіндолініл, бензофураніл, хінолініл, ізохінолініл, бензоксазоліл, 5,6,7,8-тетрагідрохінолініл, 5,6,7,8-тетрагідрізохінолініл, 2,3-дигідропіролопиридиніл, фуropіридиніл, 2,3-дигідробензофураніл, бензодіоксаніл, дигідрофуropіридиніл, 7-азаіндолініл і 3,4-дигідро-2H-1,4-бензоксазиніл; де кожен з вищезгаданих радикалів необов'язково заміщений одним або двома або більше є замісниками, причому кожен замісник незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, гідроксила, ціано, C₁₋₆-алкіла, C₁₋₆-алкіл-О-, C₁₋₆-алкілтіо, C₁₋₆-алкіл-О-C(=O)-, HO-C(=O)-C₁₋₆-алкіла, Het¹, полігалоген-C₁₋₆-алкіла, HO-C₁₋₆-алкіла, полігалоген-C₁₋₆-алкіл-О-, аміно, аміно-C₁₋₆-алкіла, C₁₋₆-алкіл-S(=O)₂-, моно- або ді(C₁₋₆-алкіл)аміно, форміламіно, C₁₋₆-алкіл-C(=O)-NR¹⁴-, R¹⁵R¹⁶N-C(=O)-, морфолініла, CH₃O-C₁₋₆-алкіл-NH-, HO-C₁₋₆-алкіл-NH-, бензилокси, C₃₋₆-циклоалкіла, C₃₋₆-циклоалкіл-NH-, C₃₋₆-циклоалкіл-C₁₋₆-алкіл-NH-, полігалоген-C₁₋₆-алкіл-C(=O)-NR¹⁴-, C₁₋₆-алкіл-C(=O)- і C₁₋₆-алкіл-О-C₁₋₆-алкіла;

R¹ і R², кожен, незалежно, означають водень, C₁₋₆-алкіл, C₃₋₆-циклоалкіл, C₁₋₄-алкіл-О-C₁₋₆-алкіл, Het², HO-C₁₋₆-алкіл, полігалоген-C₁₋₆-алкіл, C₃₋₆-циклоалкіл, заміщений C₁₋₄-алкілом, C₃₋₆-циклоалкіл-C₁₋₆-алкіл, диметиламіно-C₁₋₄-алкіл або 2-гідроксициклопентан-1-іл;

або R¹ і R² разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічний радикал, обраний з групи, що складається з пірролідиніла, піперидиніла, піперазиніла, морфолініла, тіоморфолініла і піразолідиніла; де вищезгаданий гетероциклічний радикал необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, причому кожен незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, гідрокси, аміно, ціано і C₁₋₆-алкіла;

R³ означає водень, C₁₋₆-алкіл, C₃₋₆-циклоалкіл, Het³ або C₁₋₆-алкіл, заміщений одним або більше замісниками, обраними з групи, що складається з гідрокси, ціано, C₁₋₄-алкіл-О- і Het⁴;

R⁴ і R⁵, кожен, незалежно, означають водень, C₁₋₆-алкіл або C₃₋₆-циклоалкіл; де кожен з цих алкільних радикалів може бути заміщений одним або більше замісниками, обраними з групи, що складається з гідрокси, ціано і C₁₋₄-алкіл-О-;

R⁶ означає водень, C₁₋₆-алкіл, або, коли Q означає феніл, R⁶ також може означати C₂₋₆-алкандііл, приєднаний до вищезгаданого фенільного циклу, утворюючи разом з атомом азоту, до якого він приєднаний, і вищезгаданим фенільним циклом конденсовану біциклічну систему, що містить 9-10 атомів циклу, таку як індолініл або тетрагідрохінолініл, причому кожен необов'язково заміщений трифторметилом;

R⁷ і R¹⁰, кожен, незалежно, означають водень, C₁₋₆-алкіл або C₃₋₆-циклоалкіл; де кожен з цих алкільних радикалів може бути заміщений одним або більше замісниками, обраними з групи, що складається з гідрокси, ціано, C₁₋₄-алкіл-О-, Het⁴ і NH₂-C(CH₃)=N-;

R¹¹ і R¹⁴, кожен, незалежно, означають водень, C₁₋₆-алкіл або C₃₋₆-циклоалкіл; де кожен з цих алкільних радикалів може бути заміщений одним або

більше замісниками, обраними з групи, що складається з гідрокси, ціано і C₁₋₄-алкіл-О-;

R¹² і R¹³, кожен, незалежно, означають водень, C₁₋₆-алкіл або C₃₋₆-циклоалкіл; де кожен з цих алкільних радикалів може бути заміщений одним або більше замісниками, обраними з групи, що складається з гідрокси, ціано і C₁₋₄-алкіл-О-; або R¹² і R¹³ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати гетероциклічний радикал, обраний з групи, що складається з пірролідиніла, піперидиніла, піперазиніла, морфолініла, тіоморфолініла і піразолідиніла; де вищезгаданий гетероциклічний радикал необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, причому кожен незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, гідрокси, аміно, ціано, C₁₋₆-алкіла або полігалоген-C₁₋₆-алкіла;

R¹⁵ і R¹⁶, кожен, незалежно, означають водень, C₁₋₆-алкіл або C₃₋₆-циклоалкіл; де кожен з цих алкільних радикалів може бути заміщений одним або більше замісниками, обраними з групи, що складається з гідрокси, ціано і C₁₋₄-алкіл-О-; або R¹⁵ і R¹⁶ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати гетероциклічний радикал, обраний з групи, що складається з пірролідиніла, піперидиніла, піперазиніла, морфолініла, тіоморфолініла і піразолідиніла; де вищезгаданий гетероциклічний радикал необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, причому кожен незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, гідрокси, аміно, ціано, C₁₋₆-алкіла і полігалоген-C₁₋₆-алкіла;

Het і Het¹, кожен, незалежно, означають піперидиніл, піперазиніл, пірролідиніл, морфолініл, імідазоліл, оксазоліл, оксадіазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, тіоморфолініл або піразоліл; де кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, причому кожен замісник незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, гідрокси, аміно, ціано, C₁₋₆-алкіла і полігалоген-C₁₋₆-алкіла;

Het² означає піперидиніл, піперазиніл, пірролідиніл, морфолініл, імідазоліл, оксазоліл, оксадіазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, тіоморфолініл, піразоліл або тетрагідрофураніл; де кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, причому кожен замісник незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, гідрокси, аміно, ціано, C₁₋₆-алкіла і полігалоген-C₁₋₆-алкіла;

Het³ означає піперидиніл, піперазиніл, пірролідиніл, морфолініл, імідазоліл, оксазоліл, оксадіазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, тіоморфолініл або піразоліл; де кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, причому кожен замісник незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, гідрокси, аміно, ціано, C₁₋₆-алкіла і полігалоген-C₁₋₆-алкіла;

Het⁴ означає піперидиніл, піперазиніл, пірролідиніл, морфолініл, імідазоліл, оксазоліл, оксадіазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, тіоморфолініл або піразоліл; де кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, причому кожен замісник незалежно вибирають з

групи, що складається з галогену, гідрокси, аміно, ціано або C_{1-6} -алкіла;

його N-оксид, фармацевтично прийнятна адитивна сіль, сольват або четвертинний амін;

за умови, що сполука не є N-(2-метоксифеніл)-1-метил-5-(2,4-дихлорфеніл)-1H-1,2,4-триазол-3-амін.

Даний винахід відноситься, особливо, до сполуки формули (I):



включаючи всі її стереохімічно ізомерні форми, де

Z означає C_{1-6} -алкіл або C_{1-6} -алкіл, заміщений одним або більше замісниками, незалежно обраними з групи, що складається з гідрокси, ціано, C_{1-6} -алкіл-O-, $R^1R^2N-C(=O)-$, $R^7-O-C(=O)-NR^8-$, $R^{10}-O-C(=O)-$ і $R^3-C(=O)-NR^4-$;

Q означає феніл, піридиніл, індолініл, бензодіоксоліл, 1,4-бензодіоксаніл, бензофураніл, 2,3-дигідробензофураніл, ізоксазоліл, оксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піримідиніл або піридазиніл, де кожен радикал необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, причому кожен незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, гідроксила, ціано, C_{1-6} -алкіла, C_{1-6} -алкіл-O-, C_{1-6} -алкілтій, C_{1-6} -алкіл-O-C(=O)-, -, HO-C(=O)- C_{1-6} -алкіла, Het, полігалоген- C_{1-6} -алкіла, HO- C_{1-6} -алкіла, полігалоген- C_{1-6} -алкіл-O-, аміно, аміно- C_{1-6} -алкіла, C_{1-6} -алкіл-S(=O)₂-, моно- або ді(C_{1-6} -алкіл)аміно, форміламіно, C_{1-6} -алкіл-C(=O)-NR¹¹- і $R^{12}R^{13}N-C(=O)-$;

L означає C_{1-6} -алкіл, необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, причому кожен незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, C_{1-6} -алкіл-O-, C_{1-6} -алкілтій, C_{1-6} -алкіл-O-C(=O)-, полігалоген- C_{1-6} -алкіла і полігалоген- C_{1-6} -алкіл-O-; або означає C_{3-6} -циклоалкіл, феніл, піримідиніл, піридиніл, піридазоліл, піридазиніл, тетрагідропіраніл, імідазотіазоліл, бензодіоксоліл, індолініл, ізоіндолініл, бензофураніл, хінолініл, ізохінолініл, бензоксазоліл, 5,6,7,8-тетрагідрохінолініл, 5,6,7,8-тетрагідрізохінолініл, 2,3-дигідропіролопіридиніл, фуropyридиніл або 2,3-дигідробензофураніл; де кожен з вищезгаданих радикалів необов'язково заміщений одним або двома або більше замісниками, причому кожен замісник незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, гідроксила, ціано, C_{1-6} -алкіла, C_{1-6} -алкіл-O-, C_{1-6} -алкілтій, C_{1-6} -алкіл-O-C(=O)-, HO-C(=O)- C_{1-6} -алкіла, Het¹, полігалоген- C_{1-6} -алкіла, HO- C_{1-6} -алкіла, полігалоген- C_{1-6} -алкіл-O-, аміно, аміно- C_{1-6} -алкіла, C_{1-6} -алкіл-S(=O)₂-, моно- або ди(C_{1-6} -алкіл)аміно, форміламіно, C_{1-6} -алкіл-C(=O)-NR¹⁴- і $R^{15}R^{16}N-C(=O)-$;

R^1 і R^2 , кожен, незалежно, означають водень, C_{1-6} -алкіл, C_{3-6} -циклоалкіл, C_{1-4} -алкіл-O- C_{1-6} -алкіл або Het², або R^1 і R^2 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічний радикал, обраний з групи, що складається з піролідиніла, піперидиніла, піперазиніла, морфолініла,

тіоморфолініла і піразолідиніла; де вищезгаданий гетероциклічний радикал необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, причому кожен незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, гідрокси, аміно, ціано, C_{1-6} -алкіла і полігалоген- C_{1-6} -алкіла;

R^3 означає водень, C_{1-6} -алкіл, C_{3-6} -циклоалкіл, Het³ або C_{1-6} -алкіл, заміщений одним або більше замісниками, обраними з групи, що складається з гідрокси, ціано, C_{1-4} -алкіл-O- і Het⁴;

R^4 і R^8 , кожен, незалежно, означають водень, C_{1-6} -алкіл або C_{3-6} -циклоалкіл, де кожен з цих алкільних радикалів може бути заміщений одним або більше замісниками, обраними з групи, що складається з гідрокси, ціано і C_{1-6} -алкіл-O-;

R^6 означає водень, C_{1-6} -алкіл, або, коли Q означає феніл, R^6 також може означати C_{2-6} -алкандііл, приєднаний до вищезгаданого фенільного циклу, утворюючи разом з атомом азоту, до якого він приєднаний, і вищезгаданим фенільним циклом конденсовану біциклічну систему, що містить 9-10 атомів циклу, таку як індолініл або тетрагідрохінолініл;

R^7 і R^{10} , кожен, незалежно, означають водень, C_{1-6} -алкіл або C_{3-6} -циклоалкіл, де кожен з цих алкільних радикалів може бути заміщений одним або більше замісниками, обраними з групи, що складається з гідрокси, ціано, C_{1-4} -алкіл-O- і Het⁴;

R^{11} і R^{14} , кожен, незалежно, означають водень, C_{1-6} -алкіл або C_{3-6} -циклоалкіл, де кожен з цих алкільних радикалів може бути заміщений одним або більше замісниками, обраними з групи, що складається з гідрокси, ціано і C_{1-4} -алкіл-O-;

R^{12} і R^{13} , кожен, незалежно, означають водень, C_{1-6} -алкіл або C_{3-6} -циклоалкіл, де кожен з цих алкільних радикалів може бути заміщений одним або більше замісниками обраними з групи, що складається з гідрокси, ціано або C_{1-4} -алкіл-O-, або R^{12} і R^{13} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати гетероциклічний радикал обраний з групи, що складається з піролідиніла, піперидиніла, піперазиніла, морфолініла, тіоморфолініла і піразолідиніла, де вищезгаданий гетероциклічний радикал необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, причому кожен незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, гідрокси, аміно, ціано, C_{1-6} -алкіла або полігалоген- C_{1-6} -алкіла;

R^{15} і R^{16} , кожен, незалежно, означають водень, C_{1-6} -алкіл або C_{3-6} -циклоалкіл, де кожен з цих алкільних радикалів може бути заміщений одним або більше замісниками обраними з групи, що складається з гідрокси, ціано і C_{1-4} -алкіл-O-, або R^{15} і R^{16} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати гетероциклічний радикал, обраний з групи, що складається з піролідиніла, піперидиніла, піперазиніла, морфолініла, тіоморфолініла і піразолідиніла, де вищезгаданий гетероциклічний радикал необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, причому кожен незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, гідрокси, аміно, ціано, C_{1-6} -алкіла і полігалоген- C_{1-6} -алкіла;

Het і Het¹, кожен, незалежно, означають піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл, морфолініл,

імідазоліл, оксазоліл, оксадіазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, тіоморфолініл або піразоліл; де кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, причому кожен замісник незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, гідрокси, аміно, ціано, C_{1-6} -алкіла і полігалоген- C_{1-6} -алкіла;

Het² означає піперидиніл, піперазиніл, пірролідиніл, морфолініл, імідазоліл, оксазоліл, оксадіазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, тіоморфолініл або піразоліл; де кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, причому кожен замісник незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, гідрокси, аміно, ціано, C_{1-6} -алкіла і полігалоген- C_{1-6} -алкіла;

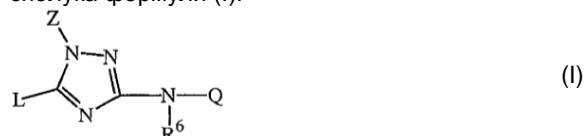
Het³ означає піперидиніл, піперазиніл, пірролідиніл, морфолініл, імідазоліл, оксазоліл, оксадіазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, тіоморфолініл або піразоліл; де кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, причому кожен замісник незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, гідрокси, аміно, ціано, C_{1-6} -алкіла і полігалоген- C_{1-6} -алкіла;

Het⁴ означає піперидиніл, піперазиніл, пірролідиніл, морфолініл, імідазоліл, оксазоліл, оксадіазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, тіоморфолініл або піразоліл; де кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, причому кожен замісник незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, гідрокси, аміно, ціано або C_{1-6} -алкіла;

його N-оксиду, фармацевтично прийнятної адитивної солі, сольвату або четвертинного аміну;

за умови, що вищезгадана сполука не є N-(2-метоксифеніл)-1-метил-5-(2,4-дихлорфеніл)-1H-1,2,4-триазол-3-амін і N-(4-метоксифеніл)-1-метил-5-(4-метилфеніл)-1H-1,2,4-триазол-3-амін.

Окремою сполукою згідно даного винаходу є сполука формули (I):



включаючи усі її стереохімічно ізомерні форми, де

Z означає C_{1-6} -алкіл або C_{1-6} -алкіл, заміщений одним або більше замісниками, незалежно обраними з групи, що складається з гідрокси, ціано, C_{1-6} -алкіл-O-, $R^1R^2N-C(=O)-$, $R^7-O-C(=O)-NR^8-$, $R^{10}-O-C(=O)-$, $R^3-C(=O)-NR^4-$, $HO-N-C(=NH)-$, галогену, оксо, полігалоген- C_{1-6} -алкіла і Het;

Q означає феніл, піридиніл, бензодіоксоліл, де кожен радикал необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, причому кожен незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, ціано, C_{1-6} -алкіла, C_{1-6} -алкіл-O-, полігалоген- C_{1-6} -алкіла, полігалоген- C_{1-6} -алкіл-O- і моно- або ді(C_{1-6} -алкіл)аміно;

L означає феніл, піридиніл, бензодіоксоліл, індолініл, хінолініл, 2,3-дигідропірролопіридиніл, фуropyридиніл, бензодіоксаніл, дигідрофуropyридиніл, 7-азайндолініл, 3,4-дигідро-2H-1,4-бензоксазиніл; де кожен радикал необов'язково заміщений одним або двома або більше замісниками,

причому кожен замісник незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, ціано, C_{1-6} -алкіла, C_{1-6} -алкіл-O-, полігалоген- C_{1-6} -алкіла, $HO-C_{1-6}$ -алкіла, полігалоген- C_{1-6} -алкіл-O-, аміно- C_{1-6} -алкіла, моно- або ді(C_{1-6} -алкіл)аміно, $R^{15}R^{16}N-C(=O)-$, морфолініла, CH_3O-C_{1-6} -алкіл-NH-, $HO-C_{1-6}$ -алкіл-NH-, бензилокси, C_{3-6} -циклоалкіла, C_{3-6} -циклоалкіл-NH-, C_{3-6} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкіл-NH-, полігалоген- C_{1-6} -алкіл- $C(=O)-NR^{14}-$, C_{1-6} -алкіл- $C(=O)-$ і C_{1-6} -алкіл-O- C_{1-6} -алкіла;

R^1 і R^2 , кожен, незалежно, означають водень, C_{1-6} -алкіл, C_{3-6} -циклоалкіл, C_{1-4} -алкіл-O- C_{1-6} -алкіл, Het², $HO-C_{1-6}$ -алкіл, полігалоген- C_{1-6} -алкіл, C_{3-6} -циклоалкіл, заміщений C_{1-4} -алкілом, C_{3-6} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкіл, диметиламіно- C_{1-4} -алкіл або 2-гідроксициклопентан-1-іл;

або R^1 і R^2 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічний радикал, обраний з групи, що складається з пірролідиніла і морфолініла;

R^3 означає водень, C_{1-6} -алкіл, C_{3-6} -циклоалкіл або Het³;

R^4 і R^8 , кожен, незалежно, означають водень або C_{1-6} -алкіл;

R^6 означає водень або, коли Q означає феніл, R^6 також може означати C_{2-6} -алкандііл, приєднаний до вищезгаданого фенільного циклу, утворюючи разом з атомом азоту, до якого він приєднаний, і вищезгаданим фенільним циклом індолініл, заміщений трифторметилом;

R^7 і R^{10} , кожен, незалежно, означають C_{1-6} -алкіл або C_{3-6} -циклоалкіл;

R^{11} і R^{14} , кожен, незалежно, означають водень або C_{1-6} -алкіл;

R^{15} і R^{16} , кожен, незалежно, означають водень або C_{1-6} -алкіл; або R^{15} і R^{16} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати пірролідиніл;

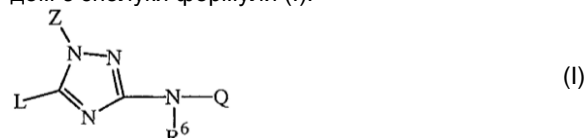
Het і Het¹, кожен, незалежно, означають оксазоліл, необов'язково заміщений C_{1-6} -алкілом;

Het² означає тетрагідрофураніл;

Het³ означає оксазоліл;

його N-оксид, фармацевтично прийнятна адитивна сіль, сольват або четвертинний амін.

Конкретніше, сполуками згідно даного винаходу є сполуки формули (I):



включаючи всі їх стереохімічно ізомерні форми, де

Z означає C_{1-6} -алкіл, заміщений гідрокси, $R^1R^2N-C(=O)-$, $R^3-C(=O)-NR^4-$;

Q означає феніл, піридиніл або бензодіоксоліл, де кожен радикал необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, причому кожен незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, C_{1-6} -алкіла, C_{1-6} -алкіл-O-, полігалоген- C_{1-6} -алкіла, полігалоген- C_{1-6} -алкіл-O- і моно- або ді(C_{1-6} -алкіл)аміно;

L означає феніл, піридиніл, бензодіоксоліл, індолініл, 2,3-дигідропірролопіридиніл, фуropyридиніл, бензодіоксаніл, дигідрофуropyридиніл, 7-

азаіндолініл або 3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазиніл; де кожен радикал необов'язково заміщений одним або двома або більше замісниками, причому кожен замісник незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, C_{1-6} -алкіла, C_{1-6} -алкіл-О-, НО- C_{1-6} -алкіла, моно- або ді(C_{1-6} -алкіл)аміно, C_{3-6} -циклоалкіла, C_{3-6} -циклоалкіл-NH-, C_{3-6} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкіл-NH- і C_{1-6} -алкіл-О- C_{1-6} -алкіла;

R^1 і R^2 , кожен, незалежно, означають водень, C_{1-6} -алкіл або C_{3-6} -циклоалкіл;

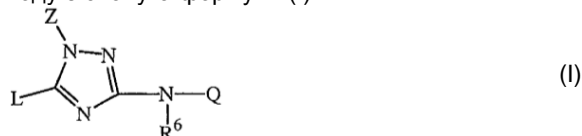
R^3 означає C_{1-6} -алкіл;

R^4 означає водень або C_{1-6} -алкіл;

R^6 означає водень;

їх N-оксид, фармацевтично прийнятна адитивна сіль, сольват або четвертинний амін.

Ще конкретніше, сполуку згідно даного винаходу є сполука формули (I):



включаючи усі його стереохімічно ізомерні форми, де

Z означає гідрокси- C_{2-3} -алкіл або $R^1R^2N-C(=O)-C_{1-3}$ -алкіл;

Q означає феніл або піридиніл; де кожен радикал необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, причому кожен незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, C_{1-6} -алкіла, C_{1-6} -алкіл-О-, полігалоген- C_{1-6} -алкіла, полігалоген- C_{1-6} -алкіл-О- і моно- або ді(C_{1-6} -алкіл)аміно, або 2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-5-іла;

L означає феніл, піридиніл, індолініл, 2,3-дигідропіролопіридиніл, бензодіоксаніл, дигідрофуропіридиніл, 7-азаіндолініл або 3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазиніл; де кожен радикал необов'язково заміщений одним або двома або більше замісниками, причому кожен замісник незалежно вибирають з групи, що складається з фтору, хлору, C_{1-2} -алкіла, C_{1-2} -алкіл-О-, моно- або ді(C_{1-2} -алкіл)аміно, циклопропіла, циклопропіл-NH-, циклопропілметил-NH- і метил-О-метила;

R^1 і R^2 , кожен, незалежно, означають водень, C_{1-2} -алкіл або C_{3-5} -циклоалкіл;

R^6 означає водень;

його N-оксид, фармацевтично прийнятну адитивну сіль, сольват або четвертинний амін.

Відповідно до окремого втілення даного винаходу, Z вибирають з групи, що складається з гідроксиетилу, 2-гідроксипропілу, ізопропілметил-NH- $C(=O)-$, метил-NH- $C(=O)-$ метила, етил-NH- $C(=O)-$ метила, диметиламіно- $C(=O)-$ етила, пірролідініл- $C(=O)-$ етила, Ізопропіламіно- $C(=O)-$ метила і ізоксазолкарбоксамідпропіла, де вищезгаданий ізоксазолний цикл необов'язково заміщений метилом.

Відповідно до іншого окремого втілення даного винаходу, Q означає 2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл.

Відповідно до іншого окремого втілення даного винаходу, L вибирають з групи, що складається з фенілу, піридиніла або 1,4-бензодіоксаніла; де вищезгаданий L необов'язково заміщений одним

або більше метильними або етиламіно-замісниками. Особливо, L вибирають з 1,4-бензодіоксаніла і піридиніла; усі з вищезгаданих радикалів, конкретніше, 4-піридиніл, заміщені одним метильним або одним етиламіно-замісником.

Прикладами сполук згідно даного винаходу є:

- (S)-5-[2-(етиламіно)-4-піридиніл]- α -метил-3-[(3,4,5-трифторфеніл)аміно]-1Н-1,2,4-триазол-1-етанол,

- 3-[(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)аміно]-N,N-диметил-5-(4-піридиніл)-1Н-1,2,4-триазол-1-пропанамід,

- 3-[(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)аміно]-N-етил-5-(2-метил-4-піридиніл)-1Н-1,2,4-триазол-1-ацетамід,

- 3-[(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)аміно]-N,N-диметил-5-(2-метил-4-піридиніл)-1Н-1,2,4-триазол-1-пропанамід,

- N-(циклопропілметил)-3-[(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)аміно]-5-(2-метил-4-піридиніл)-1Н-1,2,4-триазол-1-ацетамід,

включаючи усі їх стереохімічно ізомерні форми, N-оксиди, фармацевтично прийнятні адитивні солі, сольвати або четвертинні аміни. Іншими прикладами сполук згідно даного винаходу є:

- 5-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-N-метил-3-[[3-(трифторметил)феніл]аміно]-1Н-1,2,4-триазол-1-ацетамід,

- 5-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-N-(1-метилетил)-3-[[3-(трифторметил)феніл]аміно]-1Н-1,2,4-триазол-1-ацетамід,

- 5-(4-піридиніл)-3-[[3-(трифторметил)феніл]аміно]-1Н-1,2,4-триазол-1-етанол,

- 5-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-3-[[3-(трифторметил)феніл]аміно]-1Н-1,2,4-триазол-1-етанол,

- 5-(2-хлор-4-піридиніл)-3-[[3-(трифторметил)феніл]аміно]-1Н-1,2,4-триазол-1-етанол,

- N,N-диметил-5-(4-піридиніл)-3-[[3-(трифторметил)феніл]аміно]-1Н-1,2,4-триазол-1-пропанамід,

- 5-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-N,N-диметил-3-[[3-(трифторметил) феніл]аміно]-1Н-1,2,4-триазол-1-пропанамід,

- 5-метил-N-[3-[5-(4-піридиніл)-3-[[3-(трифторметил)феніл]аміно]-1Н-1,2,4-триазол-1-іл]пропіл]-3-ізоксазолкарбоксамід,

включаючи всі їх стереохімічно ізомерні форми, N-оксиди, фармацевтично прийнятні адитивні солі, сольвати або четвертинні аміни.

Як зазначається у даному контексті вище або надалі, C_{1-4} -алкіл як група або частина групи, означає насичені вуглеводневі радикали з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що мають 1-4 атомів вуглецю, такі як метил, етил, пропіл, 1-метилетил, бутіл; C_{1-6} -алкіл як група або частина групи, означає насичені вуглеводневі радикали з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що мають 1-6 атомів вуглецю, такі як групи, описані для C_{1-4} -алкіла, і пентил, гексил, 2-метилбутіл і тому подібне; C_{3-6} -циклоалкіл є загальним терміном для циклопропіла, циклобутила, циклопентила і циклогексила.

Радикал L або Q, як описано вище для сполук формули (I), може бути приєднаний до залишку молекули згідно з формулою (I) по будь-якому атому вуглецю або гетероатому циклу, відповідно. Наприклад, коли L означає піридиніл, він може являти собою 2-піридиніл, 3-піридиніл або 4-піридиніл.

Лінії, накреслені в циклічних системах, вказують, що зв'язок може бути приєднаний до будь-якого відповідного атома циклу. Коли циклічна система є біциклічною системою, зв'язок може бути приєднаний до будь-якого відповідного атома циклу одного з двох циклів.

Як зазначається в даному контексті раніше, термін (=O) означає карбонільний залишок, коли приєднаний до атома вуглецю, сульфоксидний залишок, коли приєднаний до атома сірки, і сульфонільний залишок, де два з вищезгаданих термінів приєднані до атома сірки.

Термін «галоген» означає фтор, хлор, бром і йод. Як зазначається раніше і надалі, полігалоген- C_{1-6} -алкіл, як група або частина групи, означає моно- або полігалогензаміщений C_{1-6} -алкіл, наприклад, метил з одним або більше атомами фтору, наприклад, дифторметил або трифторметил, 1,1-дифторетил і тому подібне. У випадку, коли більше ніж один атоми галогену приєднані до алкільної групи, у межах визначення полігалоген- C_{1-4} -алкіла або полігалоген- C_{1-6} -алкіла, причому вони можуть бути однаковими або різними.

Мають на увазі, що гетероцикли, вказані в наведених вище визначеннях і надалі, включають усі їх можливі ізомерні форми, наприклад, пірроліл також включають 2H-пірроліл; триазоліл включає 1,2,4-триазоліл і 1,3,4-триазоліл; оксадіазоліл включає 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл і 1,3,4-оксадіазоліл; тіадіазоліл включає 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл і 1,3,4-тіадіазоліл; піраніл включає 2H-піраніл і 4H-піраніл; бензодіоксаніл включає 1,4- і 1,3-бензодіоксаніл; тетрагідрокінолініл включає 1,2,3,4-тетрагідрокінолініл і 5,6,7,8-тетрагідрокінолініл.

Коли будь-яка змінна зустрічається більше ніж один раз, у будь-якому компоненті, кожне визначення є незалежним.

Повинно бути зрозуміло, що деякі із сполук формули (I) і їх N-оксиди, адитивні солі, сольвати, четвертинні аміни і стереохімічно ізомерні форми можуть містити один або більше центрів хіральності і існують у вигляді стереохімічно ізомерних форм.

Термін «стереохімічно ізомерні форми», як зазначається раніше або надалі, означає всі можливі стереоізомерні форми, які можуть мати сполуки формули (I) і їх N-оксиди, адитивні солі, четвертинні аміни або фізіологічно функціональні похідні. За винятком інакше вказаного або згаданого, хімічна назва сполук означає суміш усіх можливих стереохімічно ізомерних форм, причому вищезгадані суміші містять усі діастереомери і енантіомери основної молекулярної структури, а також кожна з індивідуальних ізомерних форм згідно з формулою (I) і їх N-оксидів, солей, сольватів, четвертинних амінів, по суті, вільна, тобто асоційова-

на з менше ніж 10%, бажано, менше, ніж 5%, особливо, менше ніж 2%, і, більш бажано, менше ніж 1% інших ізомерів. Мають на увазі, що стереохімічно ізомерні форми сполук формули (I) входять у рамки даного винаходу.

Для терапевтичного застосування, солі сполук формули (I) є такими, де протиіон є фармацевтично прийнятним. Проте, солі кислот і основ, які не є фармацевтично прийнятними, також можуть знаходити застосування, наприклад, при отриманні або очищенні фармацевтично прийнятної сполуки. Усі солі, чи фармацевтично прийнятні чи ні, входять у рамки даного винаходу.

Мають на увазі, що фармацевтично прийнятні адитивні солі кислот і основ, як вказано раніше або надалі, включають терапевтично активні нетоксичні адитивні солеві форми з кислотами і основами, які здатні утворювати сполуки формули (I). Фармацевтично прийнятні адитивні солі кислот можна без зусиль отримати обробкою основної форми такою відповідною кислотою. Відповідні кислоти включають, наприклад, неорганічні кислоти, такі як галогенводневі кислоти, наприклад, соляна кислота або бромводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота і тому подібні кислоти; або органічні кислоти, такі як, наприклад, оцтова кислота, пропанова кислота, гідроксиоцтова кислота, молочна кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота (тобто, етандіова кислота), маленова кислота, бурштинова кислота (тобто, бутандіова кислота), малеїнова кислота, фумарова кислота, яблучна кислота, винна кислота, лимонна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, цикламенова кислота, саліцилова кислота, п-аміносаліцилова кислота, памоева кислота і тому подібні кислоти. І навпаки, вищезгадані солеві форми обробкою відповідною основою можна перетворювати на вільну основну форму.

Сполуки формули (I), що містять кислий протон, також можна перетворювати на їх нетоксичні адитивні солеві форми з металом або аміном обробкою відповідними органічними і неорганічними основами. Відповідні основні солеві форми включають, наприклад, солі амонія, солі лужних і лужноземельних металів, наприклад, солі літію, натрію, калія, магнію, кальцію і тому подібні, солі з органічними основами, наприклад, з первинними, вторинними і третинними аліфатичними і ароматичними амінами, такими як метиламін, етиламін, пропіламін, ізопропіламін, чотири ізомери бутиламіну, диметиламін, діетиламін, діетаноламін, дипропіламін, діізопропіламін, ді-n-бутиламін, піролідин, піперидин, морфолін, триметиламін, триетиламін, трипропіламін, хінуклідин, піридин, хінолін і ізохінолін; бензатин, N-метил-D-глюкамін, солі гідрабаміна, і солі з амінокислотами, такими як, наприклад, аргінін, лізин і тому подібні. І навпаки, солеві форми обробкою кислотою можна перетворювати на вільні кислотні форми.

Термін «сольвати» відноситься до гідратів і алкоголятів, які можуть утворювати сполуки формули (I), а також їх солі.

Термін «четвертинний амін», як зазначається раніше, означає четвертинні амонієві солі, які здатні утворювати сполуки формули (I) взаємодією основного атома азоту сполуки формули (I) і відповідного кватернізуючого агента, такого як, наприклад, необов'язково заміщений алкілгалогенід, арилгалогенід або арилалкілгалогенід, наприклад, метилйодид або бензилйодид. Також можна використовувати інші реагенти з придатним чином видаляємими групами, як наприклад алкілтрифторметансульфонати, алкілметансульфонати і алкіл-р-толуолсульфонати. Четвертинний амін має позитивно заряджений атом азоту. Фармацевтично прийнятні протиіони включають, наприклад, хлор, бром, йод, трифторацетат і ацетат. Обраний протиіон можна отримати, використовуючи колонки з іонообмінною смолою.

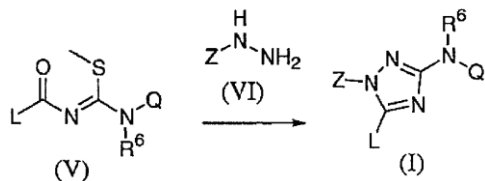
Мають на увазі, що N-оксидні форми сполук згідно даного винаходу включають сполуки формули (I), де один або декілька третинних атомів азоту окислено до так званого N-оксида.

Деякі із сполук формули (I) також можуть існувати в їх таутомерній формі. Мають на увазі, що такі форми, хоча детально і не вказані у наведеній вище формулі, входять у рамки даного винаходу.

Отримання сполук

Сполуки згідно даного винаходу зазвичай можна отримати шляхом послідовності стадій, кожна з яких відома кваліфікованому фахівцеві у даній галузі. Особливо, сполуки згідно даної патентної заявки можна отримати відповідно до одного або більше з наступних способів отримання. На наступних схемах, і за винятком інакше вказаного, використовували усі змінні, як описано у формулі (I).

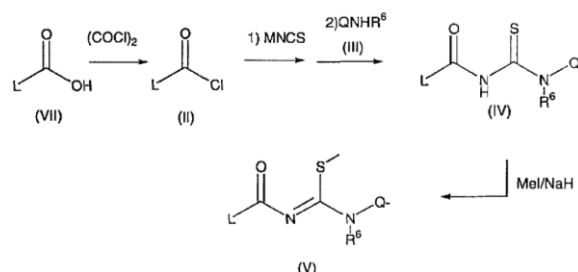
Схема 0



Сполуки згідно даного винаходу можна отримати будь-яким з декількох стандартних способів синтезу, які зазвичай використовувалися кваліфікованим фахівцем у галузі органічної хімії, і, як правило, їх отримують відповідно до схеми 0, перетворенням похідного метилового ефіру N-ацилкарбомімідатіонової кислоти загальної формули (V) на 1,2,4-триазолі формули (I), використовуючи відповідний гідразин (VI), за відомих умов. Це перетворення зазвичай здійснювали у протонному розчиннику, такому як метанол або вищий спирт, і потребує температури між кімнатною температурою і температурою 150°C. У конкретному втіленні, вищим спиртом є третинний бутиловий спирт і температура реакції складає від 70°C до 120°C, найбільш бажано, 100°C. Для цих реакцій, де гідразин (VI) використовували у вигляді солі з

HCl, бажане додавання стехіометричної кількості основи. Вищезгадана основа може бути неорганічною основою, такою як ацетат калія або карбонат калія, більш бажано, проте, вищезгадана основа є третинним аміном, таким як діізопропілетиламін або тому подібне (схема 0).

Схема 1

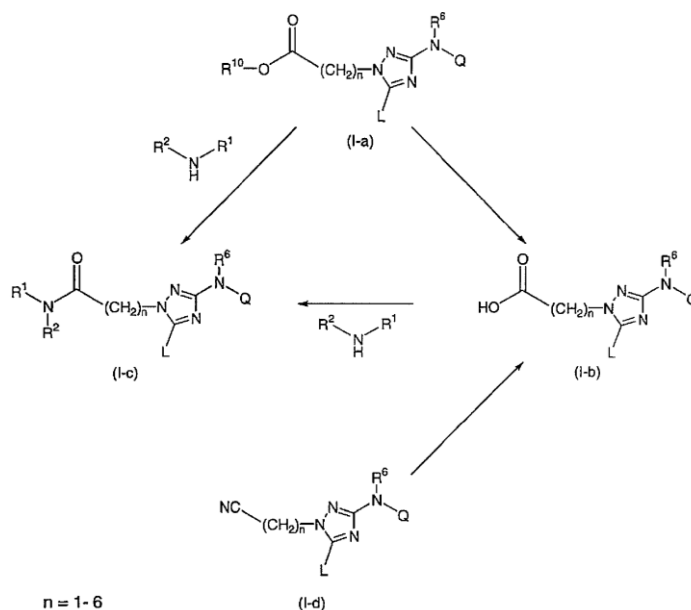


Загальний проміжний продукт (V) у синтезі тризаміщених триазолів згідно даного винаходу зазвичай отримують згідно протоколу, який складається з 3 синтетичних перетворень (схема 1), виходячи з ацилхлорида загальної формули (II). Хлорангідрид кислоти (II) можна отримати обробкою карбонової кислоти (VII) надлишком оксалілхлорида, необов'язково у присутності ДМФА у якості каталізатора, при підвищеній температурі, зокрема, при температурі кипіння. Вищезгадане перетворення також можна здійснювати у присутності органічного розчинника, такого як дихлорметан або тому подібне. На першій стадії, ацилюючий агент, такий як ацилхлорид (II), змішаний або симетричний ангідрид, ацилфторид і тому подібне, вводили у взаємодію з тіоціанатом одновалентного катіона (MNCS на схемі 1), таким як, наприклад, тіоціанат калія або тіоціанат амонія, з отриманням відповідного ацилізотіоціаната. Цю взаємодію, як правило, проводять, використовуючи ацетон у якості розчинника, і при температурі від 0°C до 70°C, бажано, при кімнатній температурі.

Проміжний продукт ацилізотіоціанат не виділяють, а обробляють в подібному реакційному середовищі відповідним аміном (III), отримуючи N-ацилтіосечовину загальної формули (IV). Цю реакцію перетворення зазвичай проводять при температурі від 0°C до 70°C, бажано, при кімнатній температурі.

На кінцевій стадії, S-метилування N-ацилтіосечовини приводить до похідного метилового ефіру N-ацилкарбомімідатіонової кислоти загальної формули (V). Це завершальне перетворення вимагає присутності сильної основи, бажано, сильної неорганічної основи, такої як NaNH, і воно повинне проводитися в апротонному розчиннику, такому як, наприклад, ДМФА, ТГФ і тому подібне, при температурі в діапазоні від -70°C до кімнатної температури, бажано, при температурі 0°C.

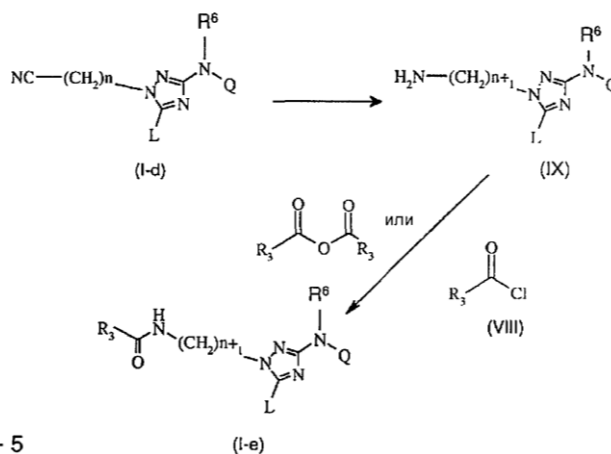
Схема 2



Сполуку загальної формули (I-a) можна гідролізувати до карбонової кислоти загальної формули (I-b). Це перетворення можна проводити використанням водного розчину сильної кислоти, як, наприклад, водний розчин HCl, у присутності органічного співрозчинника, що змішується з водою, такого як ТГФ, метанол або, більш бажано, 1,4-діоксан. Типова температура реакції знаходиться в діапазоні між кімнатною температурою і 100°C, бажано, складає 50°C. Альтернативно, вищезгаданий гідроліз можна проводити за допомогою обмилення, зазвичай, у присутності основи у вигляді гідроксиду, такого як LiOH або NaOH або тому подібної, у розчинювальній суміші з води і органічного співрозчинника, що змішується з водою, такого як ТГФ, метанол, 1,4-діоксан або їх суміші. Далі, конверсію карбонової кислоти в амід формули (I-c) проводять, використовуючи відомі з рівня техніки способи, такі як, наприклад, обробка

за допомогою первинного або вторинного аміну, як описано вище, у присутності HBTU (О-бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметилуронійгексафторфосфат) або EDCI, в апротонному розчиннику, подібному CH₂Cl₂, або, більш бажано, у полярному апротонному розчиннику, подібному ДМФА, у присутності добавки основи у вигляді аміну, такого як діізопропілетиламін. У деяких випадках може бути переважним використання HOBt у якості добавки. У конкретному здійсненні даного винаходу, коли n=1 у сполуці загальної формули (I-a), утворення амід (I-e) можна досягти, виходячи безпосередньо зі сполуки (I-a), введенням його у взаємодію з аміном R¹-NH-R² у протонному розчиннику, такому як етанол або тому подібного. Цю взаємодію можна здійснювати при температурі від 20°C до 160°C, залежно від природи аміну. Зазвичай температура, що застосовується, складає 80°C (схема 2).

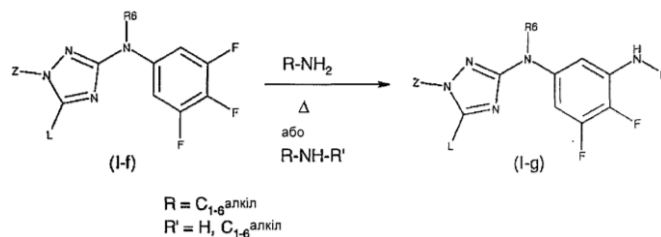
Схема 3



Альтернативно, коли Z включає ціаногрупу, нітрil загальної формули (I-d) можна відновлювати до первинного аміна загальної формули (IX), використовуючи умови, відомі з рівня техніки, такі як, наприклад, газоподібний водень у присутності прийнятного гетерогенного каталізатора, такого як нікель Ренея, у розчинювальній системі, подібній до метанол-аміак і ТГФ. При ацилюванні аміну за-

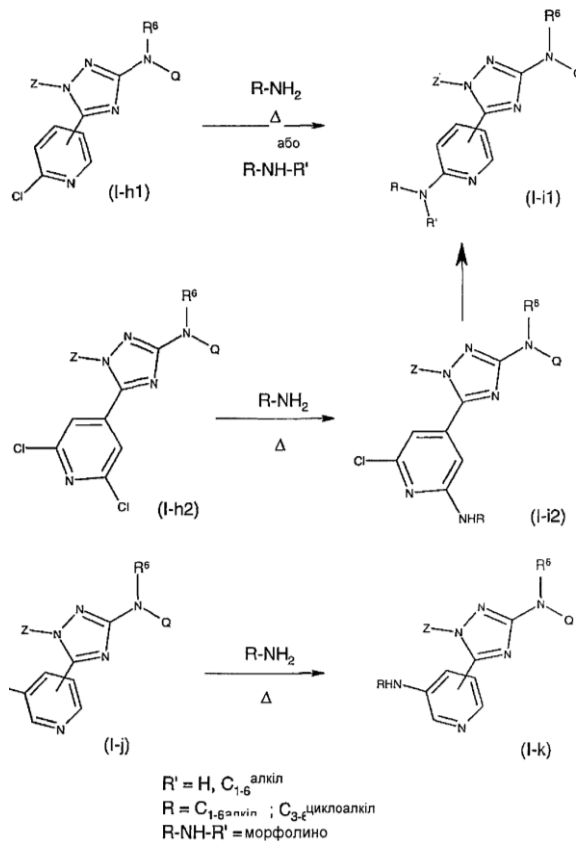
гальної формули (IX) за допомогою ацилюючого агента (VIII), такого як, наприклад, 3-ізоксазолкарбонілхлорид або ангідрид, у присутності основи у вигляді аміну, такого як триетиламін, у прийнятному розчиннику, такому як, наприклад, ТГФ або CH_2Cl_2 , отримують ациламіни формули (I-e) (схема 3).

Схема 4



Нуклеофільне ароматичне заміщення атома фтору в положенні 3 трифторованого анілінотриазола загальної формули (I-f) можна здійснювати шляхом розчинення сполуки (I-f) в спиртовому розчиннику, такому як етанол або тому подібному, у присутності первинного або вторинного алкіламіну R-NH_2 або $\text{R-NH-R}'$, і шляхом нагрівання при високих температурах, таких як 160°C , у мікрохвильовій печі, з отриманням кінцевої сполуки (I-g) (схема 4).

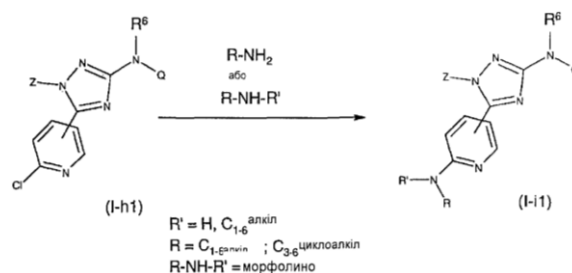
Схема 5



Синтез (цикло)алкіламінопіридинів загальної формули (I-i1) або (I-i2) можна здійснювати оброб-

кою відповідного хлорпіридинільного попередника (I-h1) або (I-h2) за допомогою первинного (цикло)алкіламіну R-NH_2 у спиртовому розчиннику, такому як етанол або 1-бутанол або тому подібному, необов'язково у присутності співрозчинника, такого як ТГФ або тому подібного, і при нагріванні при високих температурах, бажано, в діапазоні від 140°C до 160°C у мікрохвильовій печі, або при температурі $160-180^\circ\text{C}$ в автоклаві. Вищезгадане перетворення можна здійснювати в м'яких умовах (нижча температура), виходячи з дихлорпіридинільної сполуки (I-h2), і особливо є сприятливим, коли нуклеофільність алкіламіну є низькою, такою, як у випадку циклопропіламіна. Атом хлору, що залишається, можна видаляти каталітично, в атмосфері водню і при використанні Pd/C у якості каталізатора, у присутності неорганічної основи, такої як ацетат калія, або основи у вигляді аміну, такої як триетиламін, або тому подібне (схема 5). Коли сполукою-мішенню є 3-алкіламінопіридин загальної формули (I-k), можна переважно вибрати відповідний 3-фторпіридин загальної формули (I-j) у якості вихідної речовини. При вищезгаданому перетворенні потрібне нагрівання сполуки (I-j) у присутності надлишкової кількості алкіламіну R-NH_2 у спиртовому розчиннику, такому як етанол, при температурі від 150°C до 200°C , такий як температура 180°C (схема 5).

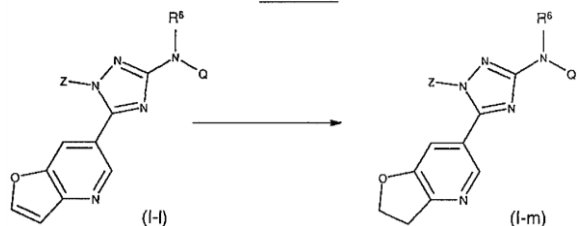
Схема 5a



В альтернативному втіленні даного винаходу, (цикло)алкіламінопіридини загальної формули (I-i1) можна отримати з відповідного хлорпіридинільного попередника (I-h1) і відповідного первинного

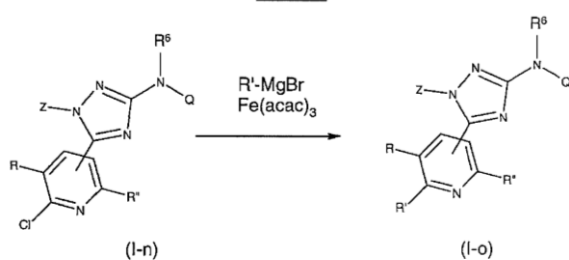
або вторинного алкіламіну $R-NH_2$ або $R-NH-R'$, використовуючи катализатори на основі перехідного металу. Зокрема, в умовах Buchwald-Hartwig, при використанні $Pd_2(dba)_3$ і бідентатного фосфінового ліганда, такого як BINAP або тому подібного, у присутності сильної неорганічної основи, такої як трет-бутоксид калія або натрію, в ТГФ у якості розчинника, можна отримати сполуки загальної формули (I-11). Типова температура реакції знаходиться в діапазоні від $100^\circ C$ до $130^\circ C$, яку можна досягти шляхом нагрівання реакційної суміші в мікрохвильовій печі (схема 5а).

Схема 6



Піридодігідрофуран (I-m) можна отримати шляхом каталітичного гідрювання піридофуранового попередника (I-1) при використанні Pd/C у якості катализатора, в ацетоні у якості розчинника, або тому подібне (схема 6).

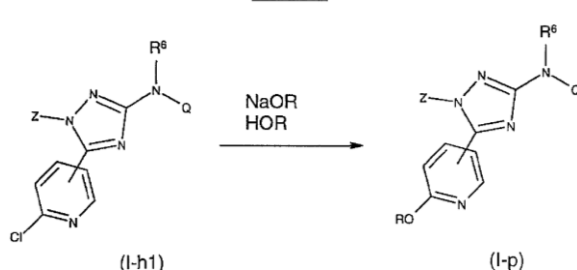
Схема 7



$R = H, F, Cl$; $R' = C_{1-6} \text{ алкил}, C_{3-6} \text{ циклоалкил}$; $R'' = H, C_{1-6} \text{ алкил}, OC_{1-6} \text{ алкил}$

Алкіл- або циклоалкілзаміщені піридини загальної формули (I-o) можна необов'язково отримати обробкою 2-хлорпіридинільного попередника (I-n) надлишком (3-15 екв.) реактиву Грин'єра, $R'-MgBr$, у присутності каталітичної кількості $Fe(acac)_3$, у розчинювальній системі, що містить 85% ТГФ і 15% NMP. Вищезгадане перетворення можна здійснювати при температурі в діапазоні від $0^\circ C$ до $50^\circ C$, більш бажано, при температурі $0-25^\circ C$ (схема 7).

Схема 8

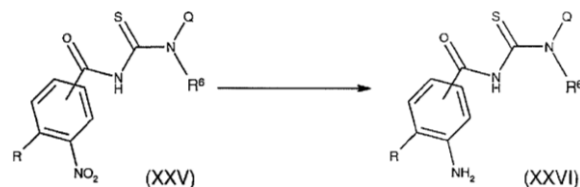


$R = C_{1-6} \text{ алкил}$

Синтез 2-алкоксипохідного піридину (I-p) можна здійснювати обробкою відповідного хлорпіри-

динільного попередника (I-h1) алкоксидом натрію $NaOR$ у спиртовому розчиннику HOR , наприклад, етанолі, коли $R=Et$, і нагрівання при високих температурах, бажано, при температурі $100-130^\circ C$, у трубці високого тиску або мікрохвильовій печі (схема 8). Альтернативно, можна переважно використовувати трет-бутоксид калія у якості основи.

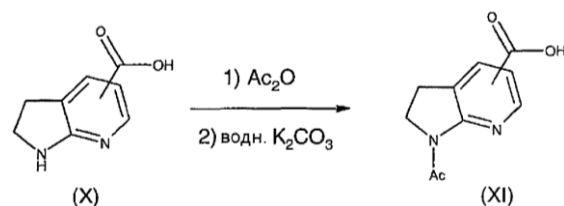
Схема 9



$R = H, F, OC_{1-6} \text{ алкил}$

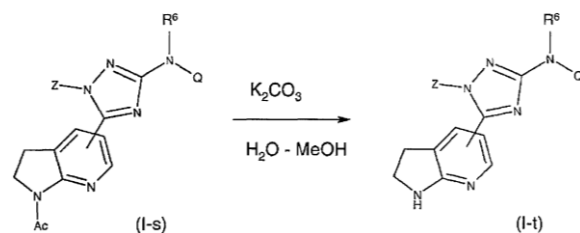
Аніліноацетилтіосечовину загальної формули (XXV) можна отримати каталітичним гідрюванням нітрофенільного попередника (XXVI), використовуючи Pd/C у якості катализатора, у присутності тіофену і оксиду ванадію у ТГФ у якості розчинника, або тому подібне (схема 9).

Схема 10



Ацетилзащищений азаїндолін загальної формули (XI) можна отримати нагріванням попередника загальної формули (X) в оцтовому ангідриді, потім обробкою неорганічною основою, такою як карбонат калія або тому подібній, у водному середовищі, бажано, у присутності органічного співрозчинника, такого як ТГФ або тому подібного, при температурі від $25^\circ C$ до $80^\circ C$, бажано, при температурі $50^\circ C$ (схема 10).

Схема 11



Азаїндолін загальної формули (I-t) можна отримати обробкою ацетилзащищеного попередника загальної формули (I-s) неорганічною основою, такою як карбонат калія або тому подібній, у водному середовищі, бажано, у присутності органічного співрозчинника, такого як метанол або тому подібного, при температурі від $25^\circ C$ до $80^\circ C$, бажано, при температурі $70^\circ C$ (схема 11).

Схема 12

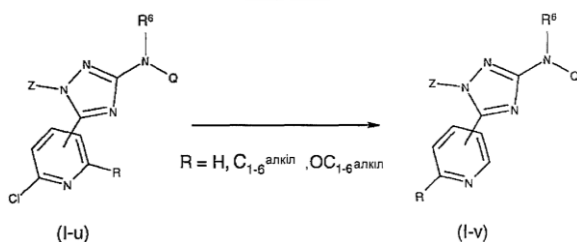
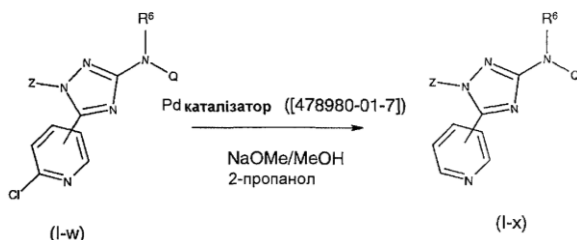
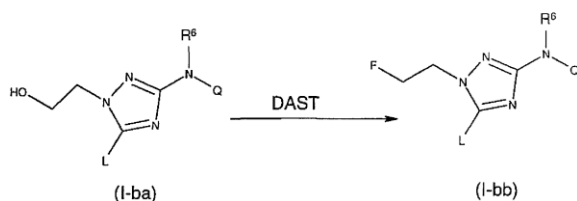


Схема 12a



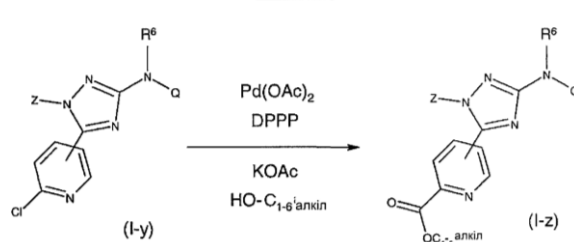
Піридоотриазол загальної формули (I-v) можна отримати каталітичним гідруванням хлорпіридинільного попередника (I-u), використовуючи Pd/C у якості каталізатора, у присутності тіофену і неорганічної основи, такої як ацетат калія або тому подібної, або основи у вигляді аміну, такої як триетиламін або тому подібної, у розчиннику, подібному до метанолу або ТГФ або тому подібному (схема 12). Альтернативно, коли або в разі замісника Z або в разі замісника Q містяться функціональні групи, які несумісні з умовами каталітичного гідрування, піридин загальної формули (I-x) можна отримати з хлорпіридину загальної формули (I-w) обробкою карбеноїдними каталізаторами, такими як каталізатор на основі Pd, [1,3-біс[2,6-біс(1-метилетил)феніл]-2-імідазолідиніліден]хлор(η,3-2-пропеніл)паладій ([478980-01-7]), у присутності сильної основи, такої як метоксид натрію, у суміші протонних розчинників, таких як метанол і 2-пропанол або тому подібних. Вищезгадану взаємодію можна здійснювати при підвищеній температурі, такий як температура 120°C, у мікрохвильовій печі (схема 12a).

Схема 13



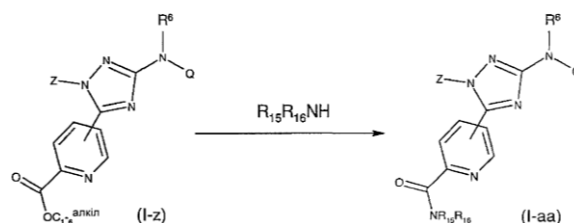
Фторалкілну сполуку загальної формули (I-bb) можна отримати з відповідної гідроксильної сполуки (I-ba) обробкою фторуючим агентом, таким як DAST ((N-етилетанаміно)трифторсірка), у галогенованому розчиннику, такому як дихлорметан або тому подібне, при температурі від 0°C до 25°C (схема 13).

Схема 14



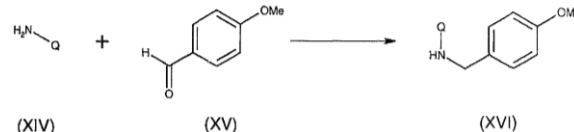
Алкілкарбоксилат загальної формули (I-z) можна отримати з хлорпіридиніла загальної формули (I-y) реакцією введення CO. Прийнятними умовами є використання ацетату паладію у присутності ліганда, такого як 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропан (DPPP), в атмосфері CO, при тиску, рівному 50 атм., і неорганічної основи, такої як ацетат калія або тому подібне. Для реакції, далі, потрібний полярний розчинник, такий як ТГФ і тому подібне, і відповідний спиртовий співрозчинник. Коли C₁₋₆-алкілом є метил, співрозчинником може бути метанол. Реакція якнайкраще протікає при високій температурі, такий як температура 150°C (схема 14).

Схема 15



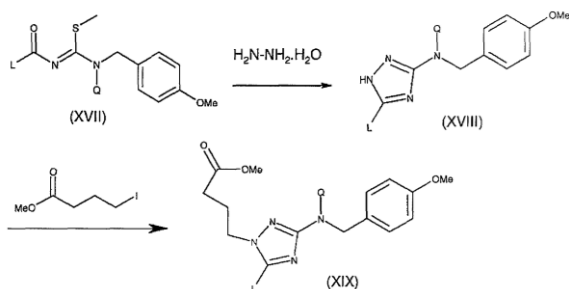
Синтез алкіламінокарбонілпіридинів загальної формули (I-aa) можна здійснити обробкою відповідного алкоксикарбонілпіридинового попередника (I-z) (цикло)алкіламіном R₁₅R₁₆NH, в полярному апротонному розчиннику, такому як ТГФ або тому подібне, і при нагріванні при високих температурах, бажано, при температурах у діапазоні від 80°C до 120°C, у мікрохвильовій печі (схема 15).

Схема 16



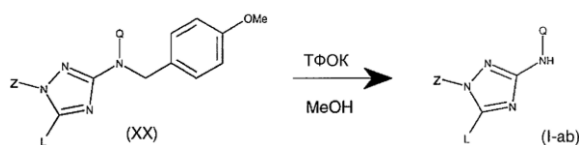
Захищений параметоксибензілом (PMB) вторинний амін загальної формули (XVI) можна отримати відновним амінуванням, використовуючи анілін загальної формули (XIV) і параметоксибензальдегід (XV), в атмосфері водню і в присутності прийнятного каталізатора, такого як паладій-навуїллі. Реакція найбільш переважно протікає у присутності розчину тіофену і в протонному розчиннику, такому як метанол або тому подібне (схема 16).

Схема 17



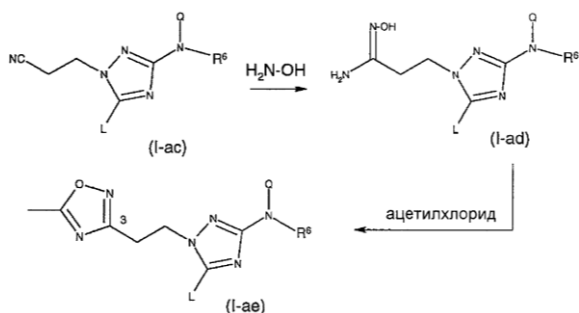
Триазол загальної формули (XVIII) можна отримати обробкою попередника загальної формули (XVII) гідразингідратом, у протонному розчиннику, такому як трет-бутанол, при температурі від 70°C до 100°C. Дизаміщений триазол загальної формули (XVIII) можна алкілювати, використовуючи сильну основу, таку як гідрид натрію, у полярному апротонному розчиннику, такому як ТГФ або тому подібне, і відповідний алкілюючий агент. Для отримання триазолу загальної формули (XIX), алкілюючим агентом може бути метил-4-йодбутират і температура реакції складає 20°C (схема 17). Попередник загальної формули (XVII) отримують відповідно до схеми 1 при використанні вторинного аміну загальної формули (XVI).

Схема 18



Триазол загальної формули (I-ab) можна отримати каталізуємим кислотою видаленням параметоксибензильної (PMB) захисної групи в триазолі загальної формули (XX). Вищезгадане зняття захисту якнайкраще здійснювали, використовуючи ТФОК і протонний співрозчинник, такий як метанол або тому подібне (схема 18).

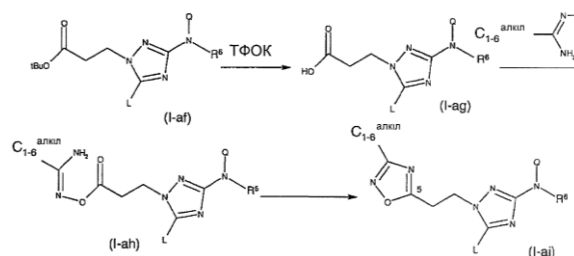
Схема 19



1,2,4-оксадіазол загальної формули (I-ae), зв'язаний у положенні 3 з триазольним ядром, можна отримати у 2 стадії, з відповідного нітрилу загальної формули (I-ac). Перша стадія включає утворення аміноксима загальної формули (I-ad). Цього можна досягти обробкою нітрилу (I-ac) за допомогою гідроксиламінідгідрохлориду, у присутності неорганічної основи, такої як гідроксид натрію або тому подібне, у водному середовищі, бажано, у присутності органічного співрозчинника, що змішується з водою, такого як етанол або тому

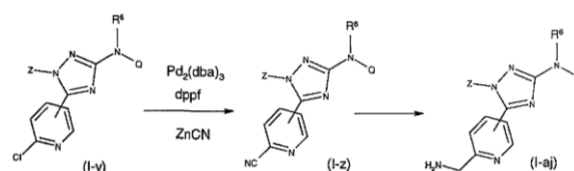
подібне. Друга стадія включає циклізацію, з отриманням оксадіазолу загальної формули (I-ae), використовуючи прийнятний електрофіл, такий як оцтовий ангідрид або, більш бажано, ацетилхлорид, у полярному протонному розчиннику, такому як ТГФ або тому подібне, у присутності основи у вигляді аміну, такої як діізопропілетиламін. Вищезгадане перетворення якнайкраще здійснювали при використанні мікрохвильового нагріву, при температурі в діапазоні від 120°C до 170°C, бажано, при температурі 150°C (схема 19).

Схема 20



1,2,4-оксадіазол загальної формули (I-ai), зв'язаний у положенні 5 з триазольним ядром, можна отримати у 3 стадії, з відповідного трет-бутилкарбоксилата загальної формули (I-af). Перша стадія включає видалення трет-бутильної складноєфірної групи у сполучі (I-af), з отриманням карбонової кислоти загальної формули (I-ag). Це може бути здійснено обробкою сполучі (I-af) при використанні трифтороцтової кислоти у якості розчинника, при кімнатній температурі. Друга стадія включає конденсацію з амідоксимом, отримуючи проміжний продукт загальної формули (I-ah). Це може бути здійснено, використовуючи реагент конденсації, такий як діізопропілкарбодіїмід (DIC) або тому подібне, у присутності каталізатора ацилювання, такого як гідроксибензотриазол (HOBt) або тому подібне. Прийнятними розчинниками є дихлорметан і ДМФА або їх суміші. Це перетворення може бути здійснене в діапазоні температур від -10°C до 25°C. Третя стадія включає циклізацію, з отриманням оксадіазолу загальної формули (I-ai). Прийнятним способом є використання дегідратуючого агента, такого як DIC або тому подібне, у полярному апротонному розчиннику, такому як ацетонітрил або тому подібне. Вищезгадане перетворення якнайкраще здійснювали, використовуючи мікрохвильовий нагрів, при температурі в діапазоні від 120°C до 170°C, бажано, при температурі 150°C (схема 20).

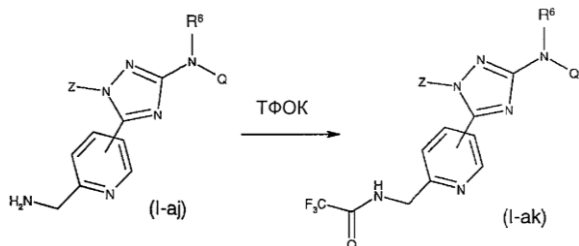
Схема 21



Ціанопіридин загальної формули (I-z) можна отримати з хлорпіридиніла загальної формули (I-y). Прийнятними умовами є використання ціаниду цинку і цинкового пилу, при каталізі за допомогою $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, у присутності ліганда, такого як dppf (1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен). Для здійс-

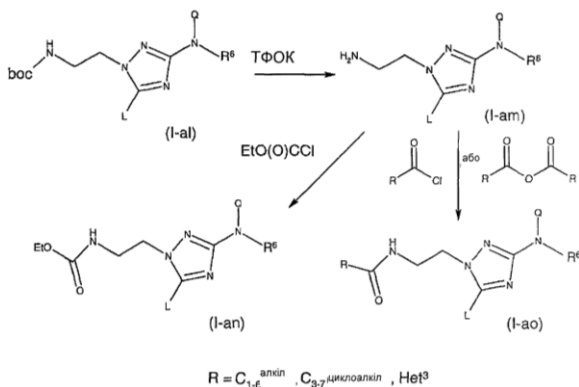
нення реакції, далі, потрібний полярний розчинник, такий як DMA або тому подібне, і якнайкраще її здійснювали при підвищеній температурі, такий як температура 100°C, у мікрохвильовій печі. Нітрил загальної формули (I-z) можна перетворити на амін загальної формули (I-aj), використовуючи атмосферу водню. Прийнятним каталізатором є нікель Ренея, і реакцію якнайкраще здійснювали в розчинювальній суміші, що містить метанол і аміак (схема 21).

Схема 22



Трифторацетильовану сполуку загальної формули (I-ak) можна отримати шляхом нагрівання первинного аміну загальної формули (I-aj) у трифтороцтовій кислоті (схема 22).

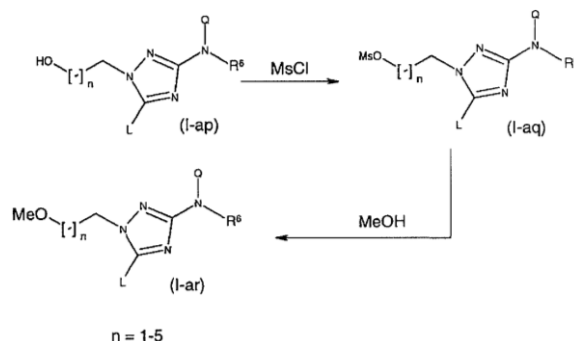
Схема 23



$R = C_{1-6} \text{ алкил}, C_{3-7} \text{ циклоалкил}, \text{Het}^3$

Етилкарбамат загальної формули (I-an) можна отримати в 2 стадії, із захищеного аміну загальної формули (I-a1). На першій стадії, захисну групу Вос (трет-бутоксикарбоніл) видаляють обробкою сполуки (I-a1) надлишком трифтороцтової кислоти і прийнятним органічним співрозчинником, таким як дихлорметан або тому подібне. На другій стадії, амін загальної формули (I-am) вводили у взаємодію з етилхлорформіатом, у присутності основи у вигляді аміну, такої як триетиламін або тому подібної, у розчиннику, такому як дихлорметан або тому подібному. Вищезгадану взаємодію якнайкраще здійснювали при температурі від 0°C до 25°C. Амід загальної формули (I-ao) також можна отримати за допомогою аміну загальної формули (I-am). Це перетворення включає обробку аміну (I-am) ацилюючим агентом, таким як оцтовий ангідрид, коли R=метил, або хлорангідрид кислоти, у присутності основи у вигляді аміну, такої як триетиламін або тому подібної, у галогенованому розчиннику, такому як дихлорметан. Необов'язково використовували каталізатор ацилювання, такий як диметиламінопіридин (DMAPI) або тому подібне (схема 23).

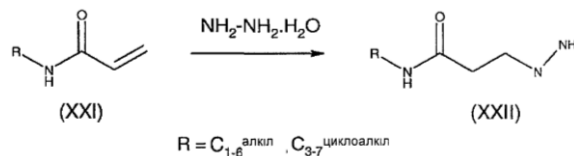
Схема 24



$n = 1-5$

Метоксисилкілтриаколи загальної формули (I-ar) можна отримати в 2 стадії, з відповідних гідроксисилкілтриаколів загальної формули (I-ap). На першій стадії, гідроксильну групу перетворюють на відповідну групу, що видаляється, таку як мезилат загальної формули (I-aq). Конкретніше, спирт (I-ar) обробляли мезилхлоридом у присутності основи у вигляді аміну, такого як триетиламін або тому подібне, у галогенованому розчиннику, такому як дихлорметан або тому подібне, при кімнатній температурі. На другій стадії, мезилат (I-aq) обробляли у метанолі у присутності каталітичної кількості карбонової кислоти, такий як оцтова кислота або тому подібне, і нагрівали при підвищених температурах у мікрохвильовій печі. Оптимальна температура реакції знаходиться в діапазоні 140-180°C, бажано, температура складає 160°C (схема 24).

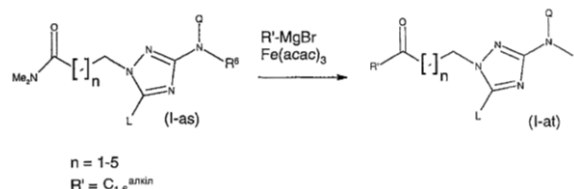
Схема 25



$R = C_{1-6} \text{ алкил}, C_{3-7} \text{ циклоалкил}$

Гідразин загальної формули (XXII) можна отримати з акриламідної сполуки загальної формули (XXI) обробкою еквімолярною або надлишковою кількістю гідразингідрата у прийнятному протонному розчиннику, такому як метанол або тому подібне (схема 25).

Схема 26

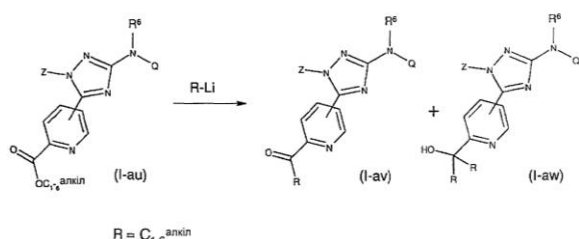


$n = 1-5$

$\text{R}' = C_{1-6} \text{ алкил}$

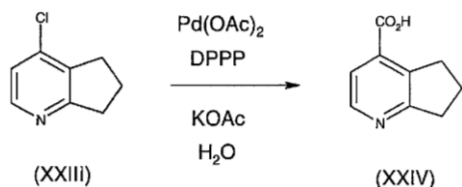
Діалкілкетони загальної формули (I-at) можна отримати обробкою диметиламідного попередника загальної формули (I-as) надлишком (15 екв.) реактиву Гриньяра, $\text{R}'\text{-MgBr}$, у присутності каталітичної кількості $\text{Fe}(\text{acac})_3$, у розчинючій системі, що містить 85% ТГФ і 15% NMP. Вищезгадане перетворення можна здійснювати при температурі в діапазоні від 0°C до 50°C, більш бажано, при температурі від 0°C до 25°C (схема 26).

Схема 27



Суміш кетону загальної формули (I-av) і карбінолу загальної формули (I-aw) можна отримати із складного ефіру загальної формули (I-au). Перетворення включає обробку сполуки (I-au) надлишком алкіллітієвого реагенту в апротонному розчиннику, такому як ТГФ або тому подібне, при низькій температурі, бажано, при температурі -78°C (схема 27).

Схема 28



Карбонова кислота (XXIV) може бути отримана з хлорпіридиніла (XXIII) реакцією введення CO. Прийнятними умовами є використання ацетату паладію у присутності ліганда, як наприклад 1,3-біс(дифенілфосфіно) пропан (DPPP), в атмосфері CO при тиску 50 атм., і неорганічної основи, як наприклад ацетат калія або тому подібне. Для здійснення реакції, далі, потрібна вода і полярний органічний співрозчинник, такий як ТГФ і тому подібне. Реакція найкраще протікає при високій температурі, такий як 150°C (схема 28).

Фармакологія

Виявлено, що сполуки згідно даного винаходу є позитивними алостеричними модуляторами нікотинного $\alpha 7$ -рецептора. Нікотинний $\alpha 7$ -рецептор ($\alpha 7$ nAChR) належить до надсімейства цис-петлі іонотропних, керованих лігандами іонних каналів, яке включає сімейства 5-HT₃, GABA_A і рецептора гліцину. Він активується ацетилхоліном і його продуктом розпаду холіном і головною особливістю $\alpha 7$ nAChR є його швидка десенсibilізація при постійній присутності агоніста. Він є другим найбільше широко поширеним підтипом нікотинного рецептора в головному мозку і є важливим регулявальником вивільнення багатьох нейромедіаторів. Він має дискретний розподіл в окремих структурах головного мозку з релевантністю відносно асоційованих з увагою і когнітивних процесів, як наприклад гіпокамп і префронтальний кортекс, і бере активну участь у багатьох психіатричних і неврологічних порушеннях у людей.

Генетична ознака його асоціації з шизофренією виявляється у формі міцного зв'язку між маркером шизофренії (розлад сенсорного воротного механізму) і $\alpha 7$ -локусом у 15q13-14 і поліморфізмів в області корового промотора $\alpha 7$ -гена.

Патологічні дані свідчать про втрату $\alpha 7$ -імунореактивності і α -Btx-зв'язування у випадку

гіпокампу, фронтального і поясного кортекса головного мозку хворих на шизофренію, у випадку хвороби Паркінсона і хвороби Альцгеймера і паравентрикулярному ядрі і повторних злиттях ядер у випадку аутизму.

Фармакологічні дані, такі як виражена звичка до паління у хворих на шизофренію в порівнянні з нормальними людьми, інтерпретують як спробу пацієнтів до самолікування для компенсації дефіциту нікотинергічної $\alpha 7$ -трансмисії. Тимчасову нормалізацію дефектів у сенсорному воротному механізмі (інгібування препенульсації PPI), у разі як тваринних моделей, так і людини, після введення нікотину і тимчасове відновлення нормального сенсорного воротного механізму у хворих на шизофренію, коли холінергічна активність переднього мозку низька (наприклад, сон фази 2), обидва, інтерпретують як результат тимчасової активації нікотинного $\alpha 7$ -рецептора з подальшою десенсibilізацією.

Таким чином, є придатний аргумент для припущення, що активація $\alpha 7$ nAChR може надавати терапевтично корисні дії на ряд (психіатричних і неврологічних) порушень центральної нервової системи (ЦНС).

Як вже зазначалося, $\alpha 7$ nAChR швидко десенсibilізується при постійній присутності природного нейромедіатора ацетилхоліну, а також екзогенних лігандов, таких, як нікотин. У десенсibilізованому стані рецептор залишається пов'язаним з лігандами, але функціонально неактивний. Це майже не є проблемою у випадку природних нейромедіаторів, таких, як ацетилхолін і холін, оскільки вони є субстратами для механізмів дуже сильного розпаду (ацетилхолінестераза) і кліренсу (транспортер холіну). Ці нейромедіаторні механізми розпад/кліренс, ймовірно, підтримують баланс між активувемими і десенсibilізованими $\alpha 7$ nAChR у фізіологічно придатному діапазоні. Проте, зрозуміло, що синтетичні агоністи, які не є субстратами для природних механізмів розпаду і кліренсу, повинні мати потенційну лабільність як для надстимуляції, так і також відносно зрушення рівноваги популяції $\alpha 7$ nAChR у напрямку до постійно десенсibilізованого стану, який є небажаним при порушеннях, у випадку яких грають роль дефіцити відносно експресії або функції $\alpha 7$ nAChR. Агоністи внаслідок своєї природи повинні мати мішенню ACh-зв'язуючу «кишеню», яка у високій мірі зберігається за рахунок різних підтипів нікотинного рецептора, приводячи до потенціалу відносно побічних реакцій внаслідок неспецифічної активації інших підтипів нікотинного рецептора. Отже, для уникнення цих потенційних лабільностей альтернативної терапевтичної стратегії у відношенні c-7-агонізма потрібно підсилювати реактивність рецептора до природних агоністів за допомогою позитивного алостеричного модулятора (PAM). PAM визначають як агент, що зв'язується з сайтом, окремим від сайту зв'язування агоніста, і, отже, припускають, що не має агоністичних або десенсibilізуючих властивостей, але підсилює реактивність $\alpha 7$ nAChR до природного нейромедіатора. Значення цієї стратегії полягає в тому, що для даної кількості нейромедіатора «розміри» відповіді

c-7 nAChR збільшуються у присутності РАМ співвідносно до рівня трансмісії, можливої при його відсутності. Так, у разі порушень, при яких є дефіцит білка $\alpha 7$ nAChR, може бути корисним індуковане РАМ збільшення нікотинергічної $\alpha 7$ -трансмісії. Оскільки РАМ залежить від присутності природного трансмітера, потенціал відносно надстимуляції обмежений механізмами розпада/кліренса в разі природного трансмітера.

Відповідно до об'єкту даного винаходу, він відноситься до способів лікування, які включають введення або позитивного алостеричного модулятора у якості єдиної активної речовини, таким чином модулюючи активність агоністів ендogenousного нікотинового рецептора, таких, як ацетилхолін або холін, або введення позитивного алостеричного модулятора разом з агоністом нікотинового рецептора. У конкретній формі цього аспекту винаходу, спосіб лікування включає лікування за допомогою позитивного алостеричного модулятора нікотинового $\alpha 7$ -рецептора, як описується в даному контексті, і агоніста або часткового агоніста нікотинового $\alpha 7$ -рецептора. Приклади відповідних сполук з агоністичною активністю відносно нікотинового $\alpha 7$ -рецептора включають:

- моногідроклорид 4-бромфенілового ефіру 1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбонової кислоти (SSR180711A);

- (-)-спіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,5'-оксазолідин]-2'-он;

- 3-[(2,4-диметокси)бензиліден]анабазеїндигідроклорид (GTS-21);

- [N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл]-4-хлорбензамід-гідроклорид] (PNU-282987).

Позитивні nAChR-модулятори згідно даного винаходу придатні для лікування або профілактики психотичних порушень, порушень відносно інтелектуального погіршення або захворювань або станів, у випадку яких модуляція активності нікотинового $\alpha 7$ -рецептора є корисною. Конкретним аспектом способу згідно даного винаходу є спосіб лікування порушення відносно навчання, когнітивного розладу, дефіциту уваги або втрати пам'яті, причому вважають, що модуляція активності нікотинового $\alpha 7$ -рецептора має бути корисною у випадку ряду захворювань, включаючи хворобу Альцгеймера, деменцію, що асоціюється з тільцями Леві, порушення гіперактивності відносно дефіциту уваги, страх, шизофренію, маніакальний синдром, маніакальну депресію, хворобу Паркінсона, синдром Хантінгтона, хворобу Туретта, травму головного мозку або інші неврологічні, дегенеративні або психіатричні порушення, при яких відбувається втрата холінергічних синапсів, включаючи порушення біологічного ритму організму при перельоті через декілька часових поясів, згубну звичку до нікотину, біль.

Зважаючи на вищеописані фармакологічні властивості, сполуки за формулою (I), або їх будь-яка підгрупа, їх N-оксиди, фармацевтично прийнятні адитивні солі, четвертинні аміни і стереохімічно ізомерні форми, можуть бути використані у якості лікарського засобу. Зокрема, сполуки згідно даного винаходу можуть бути використані для отримання

лікарського засобу в цілях лікування або профілактики психотичних порушень, порушень відносно інтелектуального погіршення або захворювань або станів, у випадку яких модуляція нікотинового $\alpha 7$ -рецептора є корисною.

Зважаючи на корисність сполук за формулою (I), надається спосіб лікування теплокровних тварин, включаючи людей, що страждають, або спосіб запобігання теплокровних тварин, включаючи людей, від страждання, від захворювань, у разі яких модуляція нікотинового $\alpha 7$ -рецептора є корисною, як наприклад шизофренія, маніакальний синдром і маніакальна депресія, страх, хвороба Альцгеймера, порушення відносно навчання, когнітивний розлад, дефіцит уваги, втрата пам'яті, деменція, що асоціюється з тільцями Леві, порушення гіперактивності відносно дефіциту уваги, хвороба Паркінсона, синдром Хантінгтона, хвороба Туретта, травма головного мозку, порушення біологічного ритму організму при перельоті через декілька часових поясів, згубну звичку до нікотину і біль. Вищезгадані способи включають введення, тобто, системне або локальне введення, бажано, пероральне введення, ефективною кількістю сполуки формули (I), включаючи всі її стереохімічно ізомерні форми, й N-оксидну форму, фармацевтично прийнятну адитивну сіль, сольват або четвертинний амін, теплокровним тваринам, включаючи людей.

Фахівцеві в даній галузі зрозуміло, що терапевтично ефективною кількістю позитивних алостеричних модуляторів (РАМ) згідно даного винаходу є кількість, достатня для модуляції активності нікотинового $\alpha 7$ -рецептора, і що ця кількість змінюється, між іншим, залежно від типу захворювання, концентрації сполуки в готовій лікарській формі і стану пацієнта. Взагалі, кількість РАМ, що вводиться у якості терапевтичного агенту для лікування захворювань, в разі яких модуляція нікотинового $\alpha 7$ -рецептора є корисною, як наприклад шизофренія, маніакальний синдром і маніакальна депресія, страх, хвороба Альцгеймера, порушення відносно навчання, когнітивний розлад, дефіцит уваги, втрата пам'яті, деменція, що асоціюється з тільцями Леві, порушення гіперактивності відносно дефіциту уваги, хвороба Паркінсона, синдром Хантінгтона, хвороба Туретта, травма головного мозку, порушення біологічного ритму організму при перельоті через декілька часових поясів, згубну звичку до нікотину і біль має бути визначена залежно від випадку штатним лікарем.

Взагалі, прийнятною дозою є така, яка призводить до концентрації РАМ на ділянці лікування в діапазоні від 0,5 нМ до 200 мкМ, і, більш звично, від 5 нМ до 50 мкМ. Для досягнення цих концентрацій в цілях лікування, пацієнтові, що потребує лікування має бути введена кількість сполуки, ймовірно, від 0,01 мг/кг до 2,50 мг/кг маси тіла, особливо, від 0,1 мг/кг до 0,50 мг/кг маси тіла. Кількість сполуки згідно даного винаходу, також визначаємої в даному контексті як активний інгредієнт, яка необхідна для досягнення терапевтичного ефекту, повинна, зрозуміло, варіюватися залежно від випадку, змінюючись залежно від конкретної сполуки, шляху введення, віку і стану реципієнта і

конкретного порушення або захворювання, що піддається лікуванню. Спосіб лікування також може включати введення активного інгредієнта в режимі між одним і чотирма прийомами на добу. У разі цих способів лікування, сполуки згідно даного винаходу переважно використовували для отримання готової до прийому лікарської форми. Як описується в даному контексті вище, прийнятні фармацевтичні готові лікарські форми готують відомими способами, використовуючи добре відомі і легкодоступні інгредієнти.

Даний винахід також відноситься до композицій для запобігання або лікування захворювань, в разі яких модуляція нікотинного $\alpha 7$ -рецептора є корисною, як наприклад шизофренія, маніакальний синдром і маніакальна депресія, страх, хвороба Альцгеймера, порушення відносно навчання, когнітивний розлад, дефіцит уваги, втрата пам'яті, деменція, що асоціюється з тільцями Леві, порушення гіперактивності відносно дефіциту уваги, хвороба Паркінсона, синдром Хантінгтона, хвороба Туретта, травма головного мозку, порушення біологічного ритму організму при перельоті через декілька часових поясів, згубну звичку до нікотину і біль. Вищезгадані композиції включають терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) і фармацевтично прийнятний носій або розчинник.

Хоча можливе введення активного інгредієнта індивідуально, бажаним є введення його у вигляді фармацевтичної композиції. Відповідно, даний винахід відноситься, далі, до фармацевтичної композиції, що включає сполуку згідно даного винаходу разом з фармацевтично прийнятним носієм або розчинником. Носій або розчинник має бути «прийнятним» у сенсі сумісності з іншими інгредієнтами композиції і нешкідливим для його реципієнта.

Фармацевтичні композиції згідно даного винаходу можуть бути отримані будь-якими способами, добре відомими у фармації, наприклад, використовуючи способи, описані Gennaro і ін. Remington's Pharmaceutical Sciences (18 видання, Mack Publishing Company, 1990, див. головним чином частина 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture). Терапевтично ефективна кількість конкретної сполуки, в основній формі або у формі аддитивної солі, у якості активного інгредієнта комбінують при ретельному змішуванні з фармацевтично прийнятним носієм, який може мати велику різноманітність форм залежно від форми препарату, бажаного для введення. Ці фармацевтичні композиції знаходяться бажано в унітарній лікарській формі, прийнятній, бажано, для системного введення, такого, як пероральне, трансдермальне або парентеральне введення; або локального введення, такого як за допомогою інгаляції, назального спрею, очних крапель або через крем, гель, шампунь або тому подібне. Наприклад, при приготуванні композицій у пероральній лікарській формі, може бути використане будь-яке із звичайних фармацевтичних середовищ, таке, як, наприклад, вода, гліколи, масла, спирти і тому подібне, в разі пероральних рідких препаратів, таких як суспензії, сиропи, еліксири і розчини; або тверді носії, такі як крохмалі, цукри, каолін, змашувальні

речовини, зв'язуючі речовини, дезінтегруючі агенти і тому подібне, в разі порошків, пілюль, капсул і пігулок. Унаслідок легкості їх введення, таблетки і капсули є найбільш сприятливою пероральною разовою лікарською формою, у випадку якої, очевидно, використовували тверді фармацевтичні носії. У разі парентеральних композицій, носій зазвичай включає стерильну воду, щонайменше, більшою частиною, хоча можуть бути включені інші інгредієнти, наприклад, для сприяння розчинності. Можуть бути приготовані, наприклад, розчини для ін'єкцій, в разі яких носій включає сольовий розчин, розчин глюкози або суміш сольового розчину і розчину глюкози. Також можуть бути приготовані суспензії, що ін'єктуються, в разі яких можуть бути використані відповідні рідкі носії, суспендуючі агенти, і тому подібне. У композиціях, придатних для підшкірного введення, носій обов'язково включає агент, що підсилює penetрацію, і придатний змочувач, необов'язково комбіновані з придатними добавками будь-якої природи в незначних кількостях, причому добавки не провокують яких-небудь значних шкідливих дій на шкіру. Вищезгадані добавки можуть сприяти введенню в шкіру та/або можуть бути корисними для отримання бажаних композицій. Ці композиції можна вводити різними шляхами, наприклад, у вигляді трансдермального пластиру, у вигляді краплі, що наноситься точково, або у вигляді мазі.

Це особливо сприятливо для отримання вищезгаданих фармацевтичних композицій в уніфікованій разовій лікарській формі для легкості їх введення і одноманітності дозування. Уніфікована разова лікарська форма, як використовується в описі і формулі винаходу даного контексту, відноситься до фізично дискретних одиниць, придатних у вигляді унітарних доз, причому кожна одиниця містить обумовлену кількість активного інгредієнта, розраховану для досягнення бажаного терапевтичного ефекту, у поєднанні з потрібним фармацевтичним носієм. Прикладами таких уніфікованих разових лікарських форм є таблетки (включаючи таблетки з насінком або таблетки з покриттям), капсули, пілюлі, пакетовані порошки, облатки, розчини або суспензії для ін'єкцій, доза однієї чайної ложки, доза однієї столової ложки і тому подібне, і їх сегреговані множини.

Сполуки згідно даного винаходу можна використовувати для системного введення, такого як пероральне, підшкірне або парентеральне введення; або локального введення, такого як за допомогою інгаляції, назального спрею, очних крапель або у вигляді крему, гелю, шампуня або тому подібне. Сполуки бажано вводили перорально. Точне дозування і частота введення залежать від використання конкретної сполуки формули (I), конкретного стану, який піддавали лікуванню, важкості стану, який піддавали лікуванню, віку, маси тіла, статі, міри порушення і загального фізичного стану конкретного пацієнта, а також від іншого медикаментозного лікування індивідуума, яке може проводитися, що добре відоме кваліфікованому фахівцеві у даній галузі. Крім того, очевидно, що вищезгадану ефективну добову кількість можна зменшувати або збільшувати залежно від відповіді

суб'єкта, що піддається лікуванню та/або залежно від оцінки лікаря, що прописує сполуки згідно даного винаходу.

Сполуки формули (I) також можна використовувати в комбінації з іншими звичайними агоністами нікотинного $\alpha 7$ -рецептора, такими як, наприклад: моногідроклорид 4-бромфенілового ефіру 1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбонової кислоти (SSR180711A); (-)-спіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,5'-оксазолідин]-2'-он; 3-[(2,4-диметокси)бензиліден]анабазеіндігідроклорид (GTS-21); або [N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл]-4-хлорбензамідгідроклорид] (PNU-282987). Таким чином, даний винахід також відноситься до комбінації сполуки формули (I) і агоніста нікотинного $\alpha 7$ -рецептора. Таку комбінацію можна використовувати як лікарський засіб. Даний винахід також відноситься до продукту, що містить (а) сполуку формули (I) і (б) агоніст нікотинного $\alpha 7$ -рецептора, у вигляді комбінованого лікарського засобу для спільного, роздільного або послідовного використання в разі лікування захворювань, де корисна модуляція нікотинного $\alpha 7$ -рецептора. Різні лікарські засоби можна комбінувати в одному препараті разом з фармацевтично прийнятними носіями.

Експериментальна частина

Надалі, термін «ТГФ» («THF») означає тетрагідрофуран, «EtOAc» означає етилацетат, «DIPE» означає діізопропіловий ефір, «CH₂Cl₂» означає дихлорметан, «HOAc» означає оцтову кислоту, «KOAc» означає ацетат калія, «HBTU» означає 1-[біс(диметиламіно) метилен]-1Н-бензотриазолігексафторфосфат(1-)-3-оксид, «DMFA» означає N,N-диметилформамід, «DIPEA» означає N-етил-N-(1-метилетил)-2-пропанамін, «CH₃CN» означає ацетонітрил, «CH₃OH» означає метанол, «Na₂CO₃» означає динатрієву сіль вугільної кислоти, «NaNH» означає гідрид натрію, «NH₄HCO₃» означає моноамонієву сіль вугільної кислоти, «NH₄OAc» означає амонієву сіль оцтової кислоти, «CH₃NH₂» означає метанамін, «NH₄Cl» означає хлорид амонія, «NaHCO₃» означає мононатрієву сіль вугільної кислоти, «t-BuOH» означає 2-бутил-2-пропанол, «HOBT» означає 1-гідрокси-1Н-бензотриазол, «EDCI» означає N'-(етилкарбоніміділ)-N,N-диметил-1,3-пропандіамін-моногідроклорид, «ТФОК» («TFA») означає трифтороцтову кислоту, «Pd(OAc)₂» означає ацетат паладію, «Et₃N» означає триетиламін, «Pd₂(dba)₃» означає трис[μ-(1,2-η):4,5-η)-(1E,4E)-1,5-дифеніл-1,4-пентадієн-3-он]]дипаладій, «CH₃MgBr» означає метилмагнійбромід, «Et₂O» означає діетиловий ефір.

Ряд сполук очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з оберненими фазами, використовуючи один з нижченаведених способів (що вказуються у складеній методиці як спосіб А і спосіб В).

Спосіб А, ВЕРХ

Продукт очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (Shandon Hyperprep® C18 BDS (основний дезактивований діоксид кремнію), 8 мкм, 250 г, внутрішній діаметр 5 см). Використовували три рухливі фази (фаза А

0,25%-й розчин NH₄HCO₃ у воді; фаза В: CH₃OH; фаза С: CH₃CN). Спочатку, 75% А і 25% В, при об'ємній швидкості потоку 40 мл/хв, утримували протягом 0,5 хвилини. Потім, використовували градієнт 50% В і 50% С протягом 41 хвилини, при об'ємній швидкості потоку 80 мНхв. Після цього, використовували градієнт 100% С протягом 20 хвилин, при об'ємній швидкості потоку 80 мл/хв, і утримували протягом 4 хвилин.

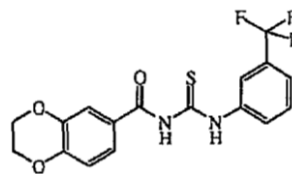
Спосіб В, ВЕРХ

Продукт очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (Shandon Hyperprep® C18 BDS (основний дезактивований діоксид кремнію), 8 мкм, 250 г, внутрішній діаметр 5 см). Використовували три рухливі фази (фаза А: 90% 0,5%-го розчину NH₄OAc у воді + 10% CH₃CN; фаза В: CH₃OH; фаза С: CH₃CN). Спочатку, 75% А і 25% В, при об'ємній швидкості потоку 40 мл/хв, утримували протягом 0,5 хвилини. Потім, використовували градієнт 50% В і 50% С протягом 41 хвилини, при об'ємній швидкості потоку 80 мл/хв. Після цього, використовували градієнт 100% С протягом 20 хвилин, при об'ємній швидкості потоку 80 мл/хв, і утримували протягом 4 хвилин.

А. Отримання проміжних продуктів

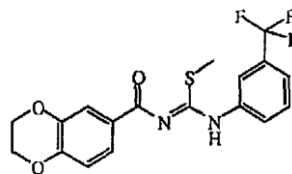
Приклад А1

а) Отримання проміжного продукту 1



Суміш амонієвої солі тіоціанової кислоти (0,0164 моль) у 2-пропанолі (50 мл) перемішували при кімнатній температурі. Потім, у вигляді порцій, додавали 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбонілхлорид (0,015 моль). Реакційну суміш кип'ятили протягом 15 хвилин. Потім до реакційної суміші по краплях додавали 3-(трифторметил)бензоламін (0,0125 моль) у 2-пропанолі (достатню кількість) при температурі кипіння із зворотним холодильником. Реакційну суміш перемішували при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Після цього реакційну суміш виливали у суміш льоду і Na₂CO₃ (достатня кількість). Осад фільтрували і висушували, отримуючи 4,90 г (вихід 100%) проміжного продукту 1.

б) Отримання проміжного продукту 2

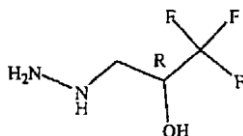


Взаємодію здійснювали у потоці азоту. Розчин 60%-го NaN (0,014 моль) у ТГФ (150 мл) перемішували на крижаній бані. Потім, у вигляді порцій, додавали проміжний продукт 1 (0,0125 моль). Реакційну суміш перемішували протягом наступних 30 хвилин при температурі 0°C. Потім до реакційної суміші додавали по краплях йодметан (0,014 ммоль) у ТГФ (достатня кількість). Реакційну суміш

залишали нагріватися до кімнатної температури. Реакційну суміш розкладали за допомогою води, і органічний розчинник випаровували. Водний концентрат екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 . Відокремлений органічний шар сушили, фільтрували і розчинник випаровували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 99/1$ і $98/2$). Фракції продукту збирали і розчинник випаровували, отримуючи 4,95 г (вихід 100%) проміжного продукту 2.

Приклад А2

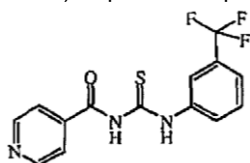
Отримання проміжного продукту 3



Гідразин ($\times \text{H}_2\text{O}$) (25 г) перемішували у герметично закритій пробірці при температурі 70°C. Повільно додавали (шприц) (2Р)-2-(трифторметил)оксиран (2,0 г, 0,018 моль) в гідразині при температурі 60°C. Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при температурі 60°C. Розчинник випаровували (знижений тиск; 9 мм $\text{Hg}/50^\circ\text{C}$). Утворюється тверда речовина білого кольору. Додавали толуол і знову випаровували (при температурі 50°C), отримуючи 2,6 г проміжного продукту 3 (сирий, використовувався як такий на наступний реакційний етап).

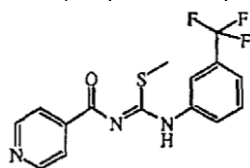
Приклад А3

а) Отримання проміжного продукту 4



Суміш амонієвої солі тіоціанової кислоти (0,081 моль) у 2-пропаноні (120 мл) перемішували протягом 1 години. Потім додавали 4-піридинкарбонілхлориддгхлорид (0,074 моль). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин при температурі кипіння зі зворотним холодильником. Після цього по краплях додавали 3-(трифторметил) бензоламін (0,062 моль) у 2-пропаноні (достатня кількість) при температурі кипіння зі зворотним холодильником і реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом наступних 30 хвилин. Реакційну суміш виливали в суміш льоду і Na_2CO_3 . Осад фільтрували і потім висушували, отримуючи 9,28 г (вихід 46%) забрудненого проміжного продукту 4, який використовували як такий при подальших взаємодіях.

b) Отримання проміжного продукту 5

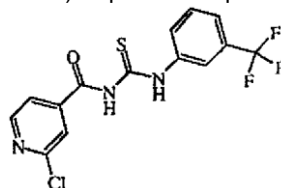


Взаємодію здійснювали у потоці азоту. Розчин 60%-го NaH (0,03 моль) у ТГФ (300 мл) перемішували на крижаній бані. Потім, у вигляді порцій, додавали проміжний продукт 4 (0,027 моль). Реак-

ційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при температурі 0°C. Потім до реакційної суміші додавали по краплях йодметан (0,03 ммоль) у ТГФ (достатня кількість). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури. Після цього реакційну суміш виливали у воду і ТГФ випаровували. Концентрат екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 . Відокремлений органічний шар сушили, відфільтровували і розчинник випаровували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 99/1$ і $98/2$) Фракції продукту збирали і розчинник випаровували, отримуючи 4 г (вихід 44%) забрудненого проміжного продукту 5, який використовували як такий у подальших взаємодіях.

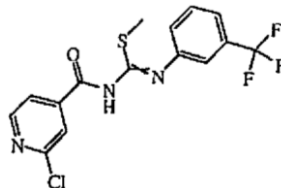
Приклад A5

а) Отримання проміжного продукту 10



Амонієву сіль тіоціанової кислоти (0,0873 моль) перемішували у 2-пропаноні (150 мл) при кімнатній температурі. У вигляді порцій, додавали 2-хлор-4-піридинкарбонілхлорид (0,080 моль) і суміш перемішували протягом 30 хвилин. По краплях додавали розчин 3-(трифторметил) бензоламіна (0,0727 моль) у невеликій кількості 2-пропанона, і реакційну суміш перемішували протягом 4 годин. Розчинник випаровували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: гексан/EtOAc = від 90/10 до 50/50). Фракції продукту збирали і розчинник випаровували до отримання осаду. Цей осад фільтрували і висушували, отримуючи 12,630 г (вихід 48,3%) проміжного продукту 10.

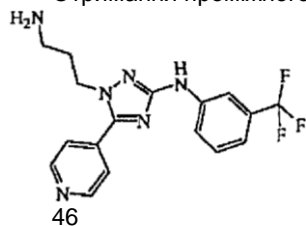
b) Отримання проміжного продукту 11



Взаємодію здійснювали у потоці азоту. Перемішували розчин 60%-го NaH (0,0410 моль) у ТГФ (достатня кількість) протягом 30 хвилин, весь час охолоджуючи на крижаній бані. По краплях додавали розчин проміжного продукту 10 (0,0342 моль) у ТГФ (достатня кількість). Отриману реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при температурі 0°C. Додавали по краплях йодметан (0,0342 ммоль) у ТГФ (достатня кількість). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Реакцію гасили додаванням води. Органічний розчинник випаровували. Водний концентрат екстрагували за допомогою EtOAc. Використовуваний для екстракції розчинник випаровували. Залишок перемішували з DIPE, фільтрували і висушували, отримуючи 10,977 г (вихід 85,9%) проміжного продукту 11.

Приклад А6

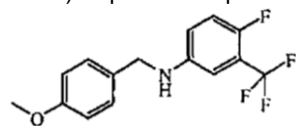
Отримання проміжного продукту 12



Суміш сполуки 64 (0,0006 моль) у суміші $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ (40 мл) гідрували при температурі 14°C при використанні нікелю Ренея (каталітичні кількості) у якості каталізатора. Після поглинання водню (2 екв.), каталізатор відфільтровували і розчинник, що міститься у фільтраті, випаровували, отримуючи 0,2 г (вихід 100%) проміжного продукту 12, який використовували, як такий, на наступній реакційній стадії, без подальшого очищення.

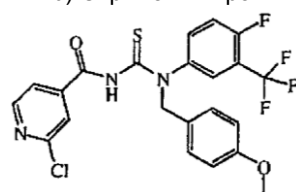
Приклад A7

а) Отримання проміжного продукту 13



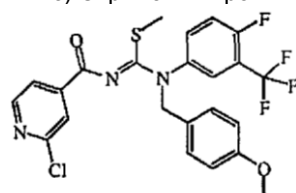
Суміш 4-фтор-3-(трифторметил)бензоламіна (0,055 моль) і 4-метоксибензальдегіда (7,5 г) у CH_3OH (200 мл) вводили у взаємодію при використанні 10%-го Pd/C (1 г) у якості каталізатора у присутності розчину тіофену (1 мл; 4%-й розчин у DIPE). Після поглинання водню (1 екв.), каталізатор фільтрували і фільтрат випаровували, отримуючи 16,45 г (вихід 100%) проміжного продукту 13.

б) Отримання проміжного продукту 14



Суміш амонієвої солі тиоціанової кислоти (0,07 моль) у 2-пропаноні (100 мл) перемішували при кімнатній температурі. Додавали 2-хлор-4-піридинкарбонілхлорид (0,063 моль) і суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Додавали проміжний продукт 13 (0,06 моль) і суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Суміш виливали на лід і потім екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 . Відокремлений органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували і розчинник випаровували. До залишку додавали толуол і розчинник випаровували, отримуючи 29,8 г (вихід 100%) проміжного продукту 14.

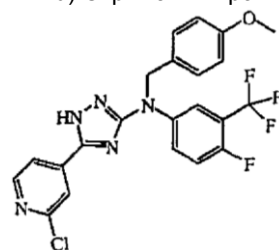
с) Отримання проміжного продукту 15



Суміш 60%-го NaNH (0,07 моль) у ТГФ (200 мл) перемішували в атмосфері азоту на крижаній бані.

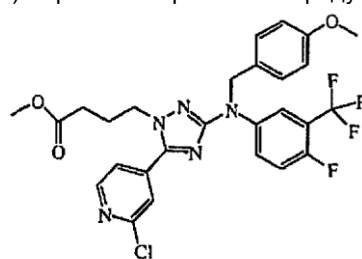
Додавали проміжний продукт 14 (0,06 моль) і суміш перемішували протягом 1 години при температурі 0°C . Потім додавали йодметан (10 г, 0,07 моль) і крижану баню відстоювали. Додавали воду і реакційну суміш випаровували. До залишку додавали воду і цю суміш екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 . Відокремлений органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували і розчинник випаровували, отримуючи 30,7 г (вихід 100%) проміжного продукту 15.

д) Отримання проміжного продукту 16



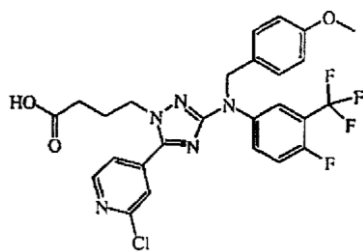
Суміш проміжного продукту 15 (0,06 моль) і гідрозинмоногідрата (0,12 моль) в $t\text{-BuOH}$ (200 мл) перемішували і кип'ятили із зворотним холодильником протягом 1 години. Розчинник випаровували і залишок обробляли водою. Суміш екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 . Відокремлений органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували і розчинник випаровували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: спочатку, 1% CH_3OH в CH_2Cl_2 , потім, 2% CH_3OH в CH_2Cl_2). Чисті фракції збирали і розчинник випаровували, отримуючи 15 г (вихід 52%) проміжного продукту 16.

е) Отримання проміжного продукту 17



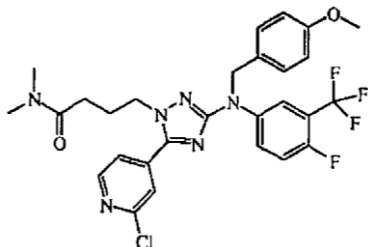
Взаємодію здійснювали в атмосфері азоту. 60%-й NaNH (0,0057 моль) суспендували в ТГФ (40 мл) при кімнатній температурі. У вигляді порцій, додавали проміжний продукт 16 (0,0041 моль). Через 20 хвилин повільно додавали метиловий ефір 4-йодмасляної кислоти (0,0136 моль) і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 тижня. Потім суміш гасили насиченим розчином NH_4Cl і цю суміш екстрагували за допомогою EtOAc (2 рази). Відокремлений органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували і розчинник випаровували. Залишок очищали на колонці Biotage 40M SiO_2 , елюючи сумішшю від 20% EtOAc /гептан до 30% EtOAc /гептан, і нарешті, 50% EtOAc /гептан (найбільша кількість продукту елюється між 25% і 35%). Дві фракції збирали (чистий згідно ТСХ, 30% EtOAc /гептан). Розчинники обох фракцій випаровували, отримуючи 1,54 г небажаного регіоізомера і 0,638 г проміжного продукту 17.

ф) Отримання проміжного продукту 18



Розчин проміжного продукту 17 (0,0013 моль) і літійгідроксидмоногідрата (0,0062 моль) у ТГФ (20 мл), CH_3OH (5 мл) і воді (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Суміш гасили 1N розчином HCl і осад збирали фільтрацією, промивали водою і CH_3CN , і потім висушували, отримуючи 0,7 г проміжного продукту 18 у вигляді безбарвної твердої речовини.

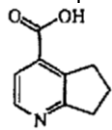
г) Отримання проміжного продукту 19



До розчину проміжного продукту 18 (0,00125 моль) у ДМФА (10 мл) додавали N-метилметанамінгідроклорид (0,00250 моль), HOBT (0,00375 моль), EDCI (0,00375 моль) і DIPEA (0,00500 моль). Отриманий реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш гасили 1N розчином HCl і екстрагували за допомогою EtOAc . Органічну фазу відокремлювали, промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 (2 рази) і сушили (Na_2SO_4), фільтрували і відфільтрований розчинник випаровували, отримуючи 0,550 г проміжного продукту 19 у вигляді безбарвного масла.

Приклад A8

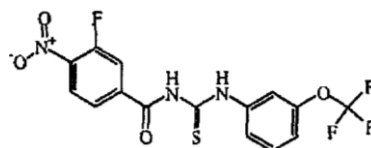
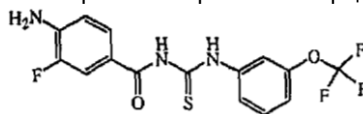
Отримання проміжного продукту 21



Суміш 4-хлор-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридину (0,0520 моль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,1 г), 1,3-біс(диф-фосфіно)пропана (0,4 г) і KOAc (10 г) у ТГФ (100 мл) і воді (20 мл) перемішували при тиску 50 атм. CO протягом 16 годин при температурі 150°C . Суміш випаровували і додавали воду. Осад фільтрували і висушували, отримуючи 9,20 г (вихід 100%) проміжного продукту 21.

Приклад A9

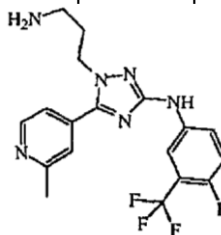
Отримання проміжного продукту 22



Суміш (0,036 моль) у ТГФ (300 мл) гідрували при кімнатній температурі при використанні 5%-го Pd/C і 0,5% V_2O_5 (4 г) у якості каталізатора, у присутності розчину тіофену (1 мл; 4%-й розчин у DIPE). Після поглинання водню (3 екв.), каталізатор фільтрували і фільтрат випаровували, отримуючи маслянистий залишок. Це масло кристалізували з 2-пропанолу. Осад фільтрували і висушували, отримуючи 8,0 г (вихід 60%) проміжного продукту 22.

Приклад A10

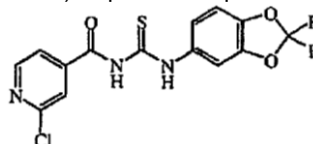
Отримання проміжного продукту 23



Розчин сполуки 25 (0,0054 моль) в суміші $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ (50 мл) гідрували при температурі 14°C при використанні нікеля Ренея (1/4 ложки) у якості каталізатора. Після поглинання водню (2 екв.), каталізатор фільтрували і фільтрат випаровували. Потім додавали воду. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc . Відокремлений органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували і розчинник випаровували, отримуючи 0,87 г проміжного продукту 23.

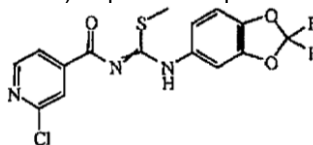
Приклад A11

а) Отримання проміжного продукту 24



2-хлор-4-піридинкарбонілхлорид (0,16 ммоль) по краплях додавали до перемішуваної суміші амонієвої солі тіоціанової кислоти (0,175 моль) у 2-пропаноні (250 мл) при кімнатній температурі і отриману суміш перемішували протягом 2 годин. Додавали 2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-5-амін (25 г, 0,145 моль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім суміш виливали на лід. Осад фільтрували і висушували, отримуючи проміжний продукт 24, який використовували як такий на наступній реакційній стадії.

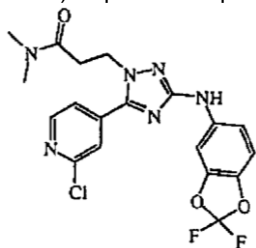
б) Отримання проміжного продукту 25



Взаємодію здійснювали у потоці азоту. 60%-й NaNH (0,16 моль) перемішували в ТГФ (500 мл) на крижаній бані. Додавали проміжний продукт 24 (0,145 моль) і суміш перемішували протягом 2 годин.

дин при температурі 0°C. Додавали йодметан (0,16 моль) і реакційну суміш залишали взаємодіяти при кімнатній температурі. Реакційну суміш розкладали водою. Розчинник випаровували. До суміші додавали воду. Цю суміш екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 . Відокремлений органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували і розчинник випаровували. Залишок перемішували в DIPE. Осад фільтрували і висушували, отримуючи 30,4 г (вихід 54%) проміжного продукту 25.

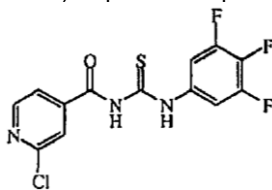
с) Отримання проміжного продукту 26



Проміжний продукт 25 (0,0036 моль) розчиняли в 2-метил-2-пропанолі (60 мл) і до розчину додавали 3-гідразино-N,N-диметилпропанамід (0,0072 моль). Реакційну суміш перемішували і кип'ятили із зворотним холодильником протягом 5 годин. Розчинник випаровували. Залишок спочатку очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (система флеш-очистки Biotage; градієнт $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ = від 100/0 до 90/10). Бажані фракції збирали і розчинник випаровували. Залишок кристалізували з суміші $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DIPE}$, отримуючи 0,69 г проміжного продукту 26.

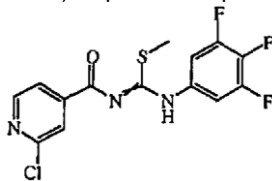
Приклад A12

а) Отримання проміжного продукту 27



Амонієву сіль тіоціанової кислоти (0,14 моль) перемішували в AcOH (180 мл) при кімнатній температурі. Додавали 2-хлор-4-піридинкарбонілхлорид (0,11 моль) і суміш перемішували протягом 2 годин. Додавали 3,4,5-трифторбензоламін (0,1 моль) і реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Потім суміш виливали на лід. Осад фільтрували і висушували, отримуючи 24,32 г (вихід 70%) проміжного продукту 27.

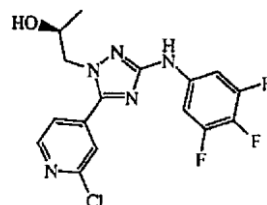
б) Отримання проміжного продукту 28



60%-й NaN (0,075 моль) перемішували в ТГФ (500 мл) на крижаній бані, в атмосфері азоту. Додавали проміжний продукт 27 (0,07 моль) і потім суміш перемішували протягом 2 годин при температурі 0°C. Додавали йодметан (0,075 моль) і крижану баню відстоювали. Додавали воду і суміш

випаровували. До залишку додавали воду і цю суміш екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 . Відокремлений органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували і розчинник випаровували. Залишок перемішували в Et_2O . Осад фільтрували і висушували, отримуючи 17,51 г (вихід 70%) проміжного продукту 28.

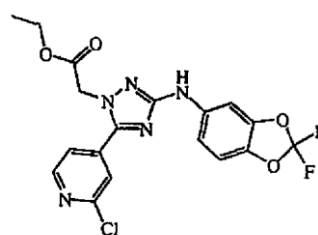
с) Отримання проміжного продукту 29



Суміш проміжного продукту 28 (0,0083 моль) (2S)-1-гідразино-2-пропанолу (0,0167 моль) і 2-метил-2-пропанолу (50 мл) перемішували і кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2 годин. Потім розчинник випаровували і до залишку додавали воду. Суміш екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 . Відокремлений органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували і розчинник випаровували. Залишок кристалізували з CH_2Cl_2 . Осад фільтрували і висушували, отримуючи 2,06 г (вихід 65%) проміжного продукту 29.

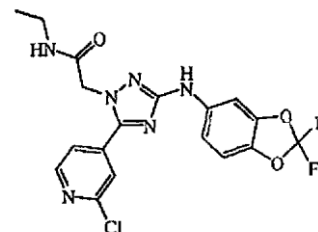
Приклад A13

а) Отримання проміжного продукту 30



Суміш проміжного продукту 25 (0,0182 моль), гідрохлорида етилового ефіру 2-гідразинілоцтової кислоти (1:1) (0,0364 моль) і 2-метил-2-пропанолу (75 мл) в DIPEA (0,0364 моль) перемішували і кип'ятили із зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували, осад фільтрували і висушували, отримуючи 2,98 г (вихід 37%) проміжного продукту 30.

б) Отримання проміжного продукту 31

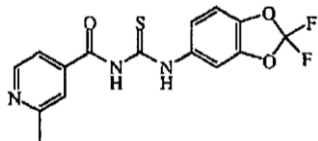


Суспензію проміжного продукту 30 (0,0159 моль) в етанаміні (2 М розчин у CH_3OH) (80 мл) нагрівали при температурі 70°C протягом 3 годин. Суміш спочатку ставала гомогенною і потім випадав осад. Цей осад збирали шляхом фільтрації, промивали етанолом і потім DIPE, і після цього

висушували, отримуючи 4,94 г проміжного продукту 31.

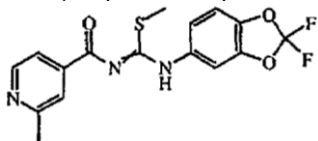
Приклад A14

а) Отримання проміжного продукту 32



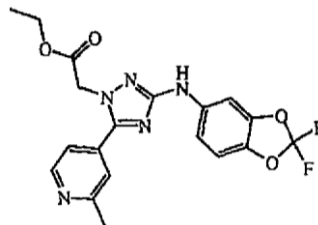
2-метил-4-піридинкарбонілхлорид (0,1160 моль) розчиняли в 2-пропанолі (400 мл) при кімнатній температурі, додавали амонієву сіль тіоціанової кислоти (0,1300 моль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім повільно додавали 2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-5-амін (0,1160 моль) за допомогою краплинної воронки. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім гасили водою (100 мл), екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 (3 рази по 100 мл), об'єднану органічну фазу сушили (MgSO_4), фільтрували і розчинник випаровували. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт: гептан/ EtOAc = від 70/30 до 50/50). Фракції продукту збирали і розчинник випаровували, отримуючи 6,5 г проміжного продукту 32.

б) Отримання проміжного продукту 33



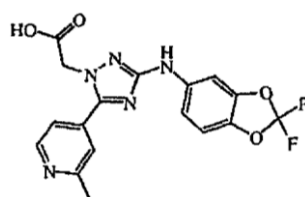
Розчин 60% NaN у парафіні (0,018 моль) перемішували в ТГФ (100 мл) на крижаній бані, в атмосфері азоту. Додавали проміжний продукт 32 (0,0171 моль) і суміш перемішували протягом 1 години при температурі 0°C . Додавали йодметан (0,018 моль) і крижану баню відстоювали. Потім розчинник випаровували і до залишку додавали воду. Цю суміш екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 . Відокремлений органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували і розчинник випаровували, отримуючи 4,5 г проміжного продукту 33, який використовували як такий у наступній взаємодії.

в) Отримання проміжного продукту 34



Проміжний продукт 33 (0,0167 моль) розчиняли в 2-метил-2-пропанолі (150 мл). Потім додавали гідрохлорид етилового ефіру 2-гідразинілоцтової кислоти (1:1) (0,0334 моль) і DIPEA (0,0334 моль). Реакційну суміш перемішували і кип'ятили із зворотним холодильником протягом 4 годин. Розчинник випаровували. Залишок використовували без подальшого очищення, отримуючи проміжний продукт 34.

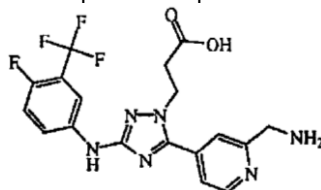
д) Отримання проміжного продукту 35



Суміш проміжного продукту 34 (0,0123 моль) і LiOH (0,01332 моль) у ТГФ (16 мл), CH_3OH (5 мл) і воді (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім розчинники випаровували і залишок обробляли за допомогою 20 мл HCl (1 N розчин). Осад фільтрували і висушували, отримуючи 0,940 г (вихід 100%) проміжного продукту 35.

Приклад A15

Отримання проміжного продукту 36

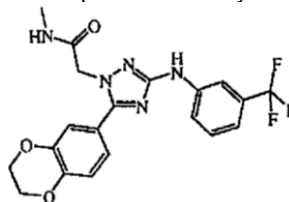


Розчин сполуки 30 (0,0001 моль) в ТФОК (5 мл) струшували протягом ночі при температурі 40°C . Потім розчинник випаровували, отримуючи проміжний продукт 36 у вигляді солі ТФОК.

В. Отримання сполук

Приклад B1

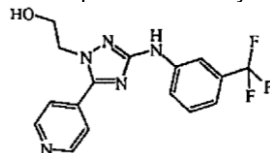
Отримання сполуки 1



В ємність високого тиску вводили суміш сполуки 63 (0,000446 моль) в суміші $\text{CH}_3\text{NH}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (20 моль) і цю суміш перемішували протягом 16 годин при температурі 180°C . Розчинник випаровували. Залишок очищали за допомогою ВЕРХ за способом В. Бажані фракції продукту збирали і розчинник випаровували. До залишку додавали водний розчин Na_2CO_3 (1,5 мл) і CH_2Cl_2 . Суміш фільтрували через фільтр Extrelute. Розчинник, що міститься у фільтраті, випаровували. Залишок висушували, отримуючи 0,096 г (вихід 50%) сполуки 1.

Приклад B2

Отримання сполуки 2

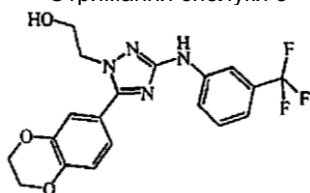


Суміш проміжного продукту 5 (0,012 моль) і 2-гідразиніоетанолмоногідрохлориду (0,012 моль) в етанолі (100 мл) перемішували при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 2 годин. Потім розчинник випаровували і отриманий залишок очищали за допомогою ВЕРХ за способом А. Фракції продукту збирали і розчинник випаровували.

ровували. Залишок висушували, отримуючи 0,076 г сполуки 2.

Приклад В3

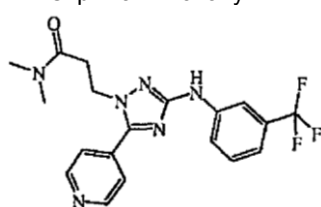
Отримання сполуки 3



Суміш проміжного продукту 2 (0,0075 моль) і 2-гідразинетанолмоногідрохлорида (0,0075 моль) в етанолі (100 мл) перемішували при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчинник випаровували. Реакційну суміш кристалізували з CH_3CN . Осад фільтрували і висушували, отримуючи 1,249 г (вихід 41%) сполуки 3.

Приклад В4

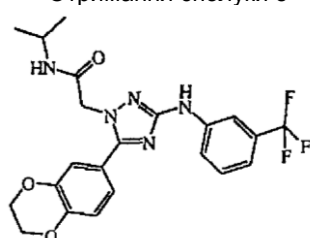
Отримання сполуки 4



Суміш сполуки 65 (0,000242 моль), N-метилметанамінгідрохлорида (0,000242 моль) і HBTU (0,000363 моль) в DIPEA (0,0009687 моль) і CH_2Cl_2 (10 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випаровували. Залишок очищали за допомогою ВЕРХ за способом А. Фракції продукту збирали і розчинник випаровували. Залишок висушували, отримуючи 0,003 г (вихід 3%) сполуки 4.

Приклад В5

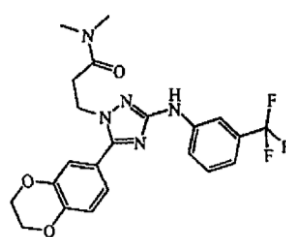
Отримання сполуки 5



У ємність високого тиску вводили суміш сполуки 63 (0,00089 моль) і 2-пропанаміна (1 г) в ТГФ (20 мл) і суміш нагрівали протягом 16 годин при температурі 175°C . Розчинник випаровували. Залишок очищали за допомогою ВЕРХ за способом А. Фракції продукту збирали і розчинник випаровували, отримуючи 0,084 г (вихід 20%) сполуки 5.

Приклад В6

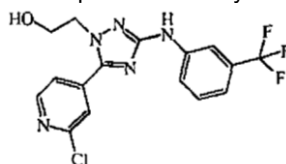
Отримання сполуки 6



Суміш сполуки 67 (0,00023 моль), N-метилметанамінгідрохлорида (0,00046 моль) і DIPEA (0,00092 моль) в ДМФА (5 мл) перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Додавали HBTU (0,00035 моль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при температурі 80°C . Розчинник випаровували. Залишок розподіляли між водним розчином Na_2CO_3 (1 мл) і CH_2Cl_2 . Суміш зневоднювали при використанні Extrelute. Розчинник, що міститься у фільтраті, випаровували. Залишок очищали за допомогою ВЕРХ за способом А. Фракції продукту збирали і розчинник випаровували, отримуючи 0,062 г (вихід 58%) сполуки 6.

Приклад В7

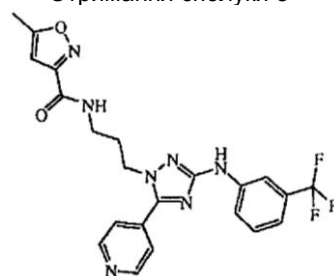
Отримання сполуки 7



Суміш проміжного продукту 11 (0,0094 моль) і 2-гідразинетанолмоногідрохлорида (0,0112 моль) у 2-метил-2-пропанолі (60 мл) перемішували і кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2 годин, потім залишали стояти протягом ночі при кімнатній температурі і отриманий осад фільтрували, промивали DIPE, потім висушували, отримуючи 2,31 г (вихід 64%) сполуки 7.

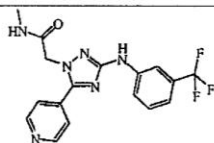
Приклад В8

Отримання сполуки 8



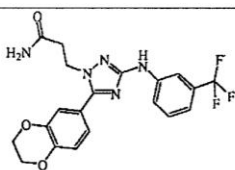
Суміш проміжного продукту 12 (0,000552 моль), 5-метил-3-ізоксазолкарбонілхлорида (0,000552 моль) і Et_3N (0,001104 моль) в CH_2Cl_2 (5 мл) перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Розчинник випаровували. Потім до залишку додавали водний розчин Na_2CO_3 (1 мл) і CH_2Cl_2 . Суміш фільтрували через фільтр Extrelute і розчинник, що міститься у фільтраті, випаровували. Залишок очищали за допомогою ВЕРХ за способом А. Фракції продукту збирали і розчинник випаровували. Залишок висушували, отримуючи 0,097 г (вихід 37%) сполуки 8.

Нижче перераховані сполуки, які отримували відповідно до одного з вищезгаданих прикладів.



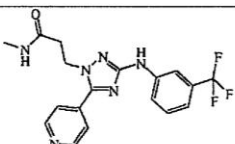
Сполука 9

методика згідно із загальним протоколом, описаним у прикладі В4, з використанням суміші $\text{CH}_3\text{NH}_2/\text{ТГФ}$ (2 М) і CH_2Cl_2 у якості розчинника



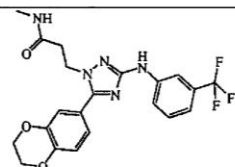
Сполука 10

методика згідно із загальним протоколом, описаним у прикладі В4, з використанням NH_4Cl і ДМФА у якості розчинника



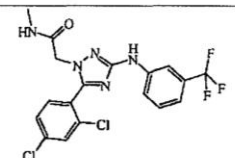
Сполука 11

методика згідно із загальним протоколом, описаним у прикладі В4, з використанням суміші $\text{CH}_3\text{NH}_2/\text{ТГФ}$ і CH_2Cl_2 у якості розчинника



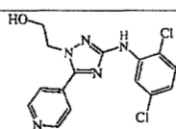
Сполука 12

методика згідно із загальним протоколом, описаним у прикладі В4, з використанням суміші $\text{CH}_3\text{NH}_2/\text{ТГФ}$ (2 М) і ДМФА у якості розчинника



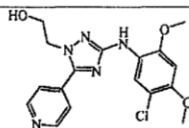
Сполука 13

методика згідно із загальним протоколом, описаним у прикладі В4, з використанням суміші $\text{CH}_3\text{NH}_2/\text{ТГФ}$ (2 М) і CH_2Cl_2 у якості розчинника



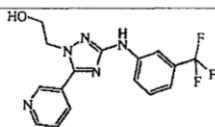
Сполука 14

методика згідно із загальним протоколом, описаним у прикладі В3



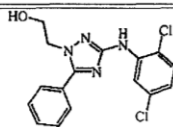
Сполука 15

методика згідно із загальним протоколом, описаним у прикладі В7, з використанням етанолу у якості розчинника. Чистий продукт отримували за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 99/1$ і $90/10$)



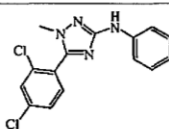
Сполука 16

методика згідно із загальним протоколом, описаним у прикладі В2



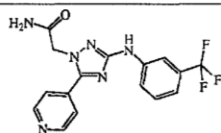
Сполука 17

методика згідно із загальним протоколом, описаним у прикладі В3



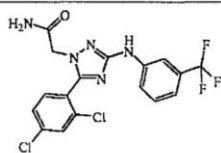
Сполука 18

методика згідно із загальним протоколом, описаним у прикладі В2, з використанням метилгідрозину. Чистий продукт отримували шляхом перекристалізації з 2-пропанолу



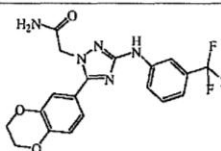
Сполука 19

методика згідно із загальним протоколом, описаним у прикладі В5, при температурі 180°C



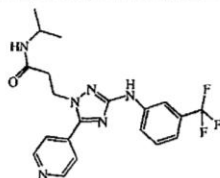
Сполука 20

методика згідно із загальним протоколом, описаним у прикладі В5, з використанням суміші ТГФ/ NH_4OH / CH_3OH у якості розчинника, при температурі 150°C



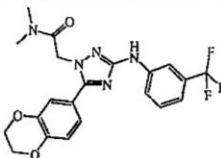
Сполука 21

методика згідно із загальним протоколом, описаним у прикладі В1, з використанням $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ у якості розчинника



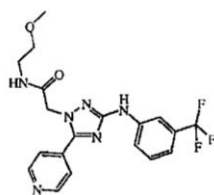
Сполука 22

методика згідно із загальним протоколом, описаним у прикладі В6, з надлишком пропанаміна



Сполука 23

методика згідно із загальним протоколом, описаним у прикладі В5, з використанням N-метилметанамінгідрохлорида, при температурі 200°C

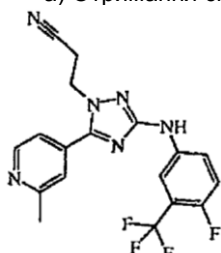


Сполука 24

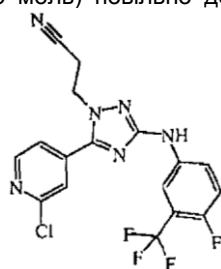
методика згідно із загальним протоколом, описаним у прикладі В5, з використанням 2-метоксіетанаміна

Приклад В9

а) Отримання сполуки 25

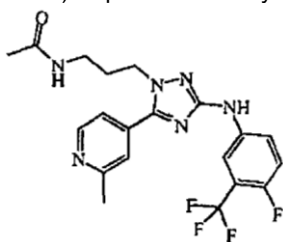


CH_3MgBr (0,015 моль) повільно додавали до



суміші сполуки: (0,00575 моль), ацетилацетонату заліза (III) (0,00575 моль) і 1-метил-2-пірролідинона (5 мл) у ТГФ (30 мл) при температурі 0°C , в атмосфері азоту. Після завершення додавання, реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і суміш перемішували протягом 1 години. Потім суміш гасили водою. Суміш екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 . Відокремлений органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували і розчинник випаровували. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (флеш-зразок, елюент: CH_2Cl_2 /(10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), спочатку 100/0, потім 50/50, потім 0/100). Бажані фракції збирали і розчинник випаровували. Продукт осаджували додаванням ізопропілового ефіру. Осад фільтрували і висушували, отримуючи 2,80 г сполуки 25.

б) Отримання сполуки 27

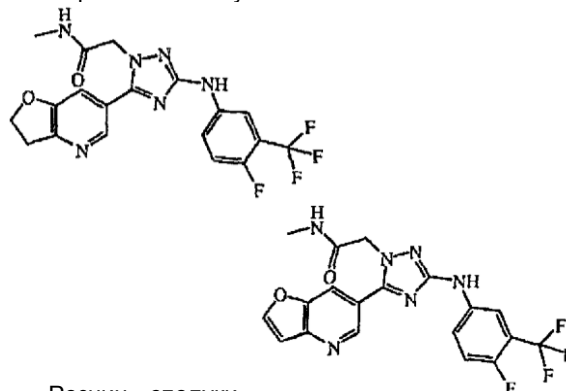


Розчин проміжного продукту 23 (0,0008 моль) у CH_2Cl_2 (20 мл) охолоджували до температури

0°C . До розчину додавали ангідрид оцтової кислоти (0,0009 моль), Et_3N (0,077 г, 0,0008 моль) і N,N-диметил-4-піридинамін (0,002 г). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 1 години. Потім суміш гасили водою і водну суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3 рази по 30 мл), сушили (MgSO_4), фільтрували і розчинник випаровували. Залишок кристалізували з DIPE. Кристали фільтрували, отримуючи 0,0401 г сполуки 27.

Приклад В10

Отримання сполуки 28

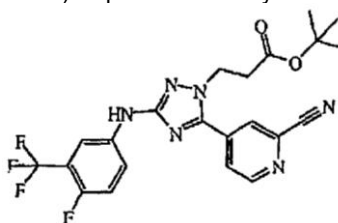


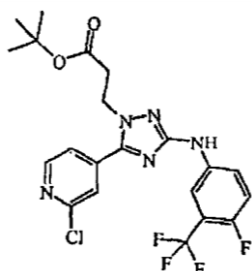
Розчин сполуки

(0,00043 моль) у CH_3OH (40 мл) гідрували при використанні 10%-го Pd/C (0,1 г) у якості каталізатора. Після поглинання водню (1 екв.), каталізатор фільтрували і фільтрат випаровували. Залишок очищали за допомогою ВЕРХ за способом А. Фракції продукту збирали і розчинник випаровували, отримуючи 0,087 г сполуки 28.

Приклад В11

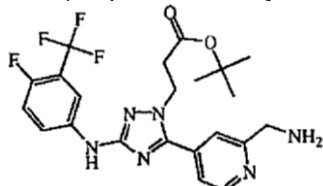
а) Отримання сполуки 29





Суміш сполуки: (0,001 моль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,025 г), DPPF (0,0001 моль), Hg_2Zn (0,0002 моль) і ціаниду цинку (0,0009 моль) в диметилацетаміді (5 мл) нагрівали протягом 60 хвилин при температурі 100°C , використовуючи мікрохвильову енергію. Суміш випаровували насухо і залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії, використовуючи від CH_2Cl_2 до 10% CH_3OH у CH_2Cl_2 у якості елюенту. Фракції продукту випаровували і обробляли сумішшю DIPE/гексан. Фільтрація і висушування приводили до не зовсім білого кольору порошку, отримуючи 0,3594 г (вихід 75%) сполуки 29.

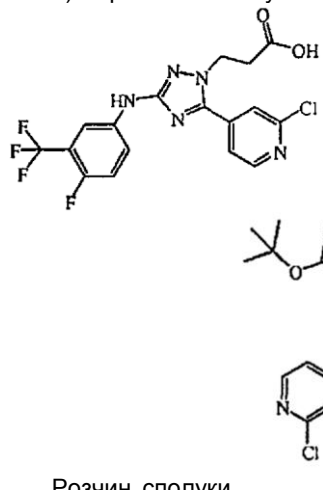
б) Отримання сполуки 30



Суміш сполуки 29 (0,0007 моль) і нікель Ренея (каталізатор) у 7N розчині $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (40 мл) гідрували за допомогою водню (31 мл) протягом 1 дня при температурі 14°C . Каталізатор фільтрували, розчинник випаровували і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, з використанням градієнта від CH_2Cl_2 до 10% $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (7N) в CH_2Cl_2 у якості елюенту. Фракції продукту випаровували, отримуючи 0,1567 г (вихід 48%; кристали білого кольору) сполуки 30.

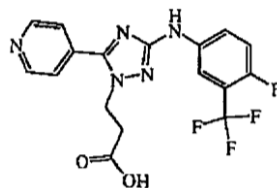
Приклад В12

а) Отримання сполуки 31



Розчин сполуки струшували протягом 45 хвилин при температурі 40°C , після чого розчинник випаровували, отримуючи сполуку 31.

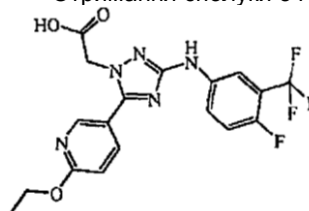
б) Отримання сполуки 32



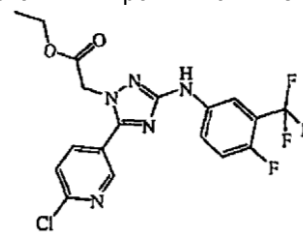
Суміш сполуки 31 (0,0023 моль) у ТГФ (50 мл) гідрували при використанні 10% Pd/C (0,3 г) у якості каталізатора, у присутності розчину тіофену (0,1 мл; 4%-й розчин в DIPE) і EtsN (1 мл). Після поглинання водню (1 екв.), каталізатор фільтрували і фільтрат випаровували, отримуючи 0,76 г сполуки 32.

Приклад В13

Отримання сполуки 34



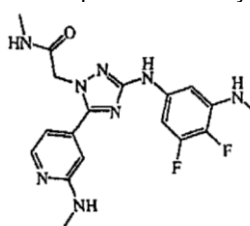
Взаємодію здійснювали в мікрохвильовій печі.



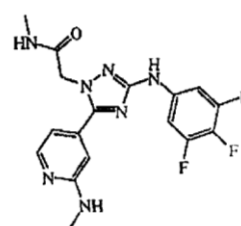
Суміш сполуки (0,00068 моль) у 21%-м розчині NaOEt в етанолі (2 мл) і етанолу (3 мл) нагрівали протягом 30 хвилин при температурі 100°C . Розчинник випаровували. Залишок обробляли водою, потім підкислювали за допомогою концентрованої HCl і отриманий осад фільтрували, промивали водою і висушували, отримуючи 0,25 г (вихід 80%) сполуки 34 у вигляді гідрохлориду (HCl).

Приклад В14

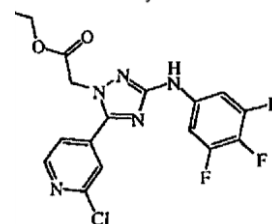
Отримання сполук 35 і 36



Сполука 35



Сполука 36

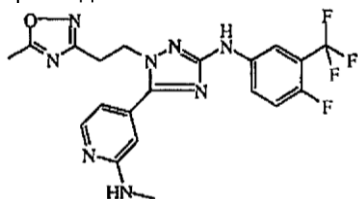


Розчин сполуки (0,00122 моль) і метанаміна (2 г) в етанолі (20 мл) нагрівали протягом 24 годин при температурі 160°C у мікрохвильовій печі. Розчинник випарову-

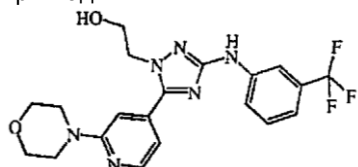
вали і залишок очищали за допомогою ВЕРХ за способом В. Дві групи фракцій продукту збирали і розчинник, що міститься в них, випаровували. Залишок з першої групи фракцій продукту висушували, отримуючи 0,018 г (вихід 4%) сполуки 35. Залишок з другої групи фракцій обробляли водним розчином Na_2CO_3 .

Додавали CH_2Cl_2 . Отриманий осад фільтрували і висушували, отримуючи 0,151 г (вихід 32%) сполуки 36.

Сполуку 37 отримували так само, як описано в прикладі В14:

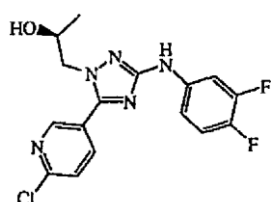
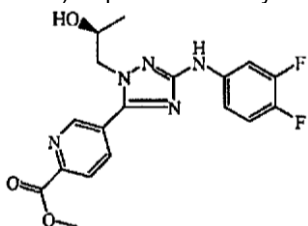


Сполуку 38 отримували так само, як описано в прикладі В14:



Приклад В15

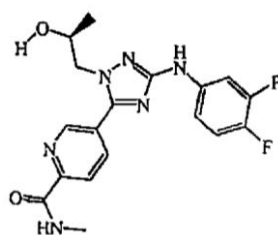
а) Отримання сполуки 40



Розчин сполуки

(0,00082 моль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 2 (0,011 г), 1,3-пропандіілбіс[дифенілфосфіна] (0,041 г) і CH_3COOK (0,5 г) в ТГФ (30 мл) і CH_3OH (10 мл) піддавали взаємодії протягом 16 годин в атмосфері CO (50 атм.) при температурі 100°C . Реакційну суміш випаровували і залишок розчиняли в CH_2Cl_2 . Цей розчин промивали водою. Органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували і розчинник випаровували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH_2Cl_2 + 5% CH_3OH). Фракції продукту збирали і розчинник випаровували, отримуючи 0,3 г (вихід 94%) сполуки 40 (S-енантіомер).

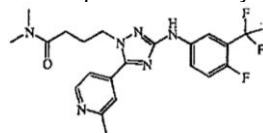
б) Отримання сполуки 41



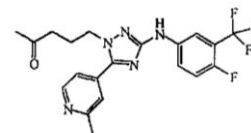
Сполуки 40 (0,0005 моль) розчиняли в 2М розчині CH_3NH_2 в ТГФ (8 мл) і розчин розділяли у 2 пробірки для мікрохвильової обробки. Реакційну суміш перемішували при мікрохвильовому випромінюванні протягом 2 годин при температурі 100°C . Реакційну суміш концентрували випаровуванням. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 95/5$). Фракцію продукту концентрували випаровуванням, отримуючи 0,158 г (вихід 80%) сполуки 41.

Приклад В16

Отримання сполук 42 і 43



Сполука 42

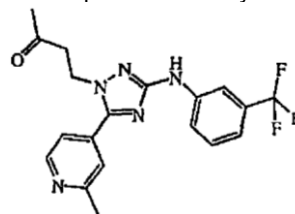


Сполука 43

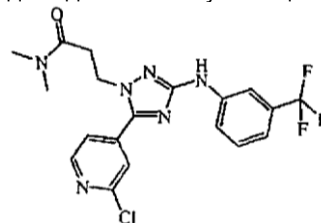
Ацетилацетонат заліза (III) (0,0001 моль) і 1-метил-2-пірролідинон (0,5 мл) додавали до розчину сполуки 68 (0,0008 моль) в ТГФ (8 мл). Цю суміш охолоджували до температури 0°C в атмосфері азоту. Потім повільно додавали 3 М розчин CH_3MgBr в Et_2O (0,0049 моль). Через 10 хвилин, суміш гасили за допомогою CH_3OH (1 мл) і насиченого розчину NH_4Cl . Потім суміш екстрагували за допомогою EtOAc (2 рази) і об'єднаних органічних шарів промивали водою, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і розчинник випаровували. Залишок очищали за допомогою ВЕРХ за способом А. Дві різні фракції збирали і розчинник випаровували, отримуючи 0,143 г (тверда речовина білого кольору) сполуки 42 і 0,105 г (тверда речовина білого кольору) сполуки 43.

Приклад В17

Отримання сполуки 47



Взаємодію здійснювали у потоці азоту. Суміш

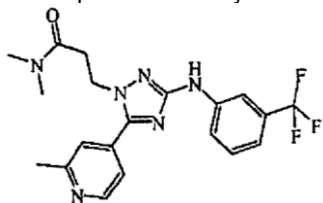


сполуки (0,0023 моль) і ацетилацетонату заліза (III) (0,0002 моль) у ТГФ (12 мл) і 1-метил-2-пірролідинона (3 мл) пе-

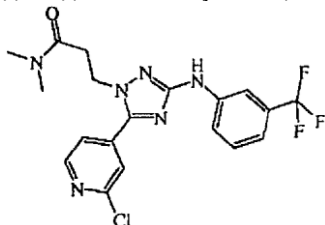
ремішували на крижаній бані. Додавали 3М розчин CH_3MgBr в Et_2O (10 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин при температурі 0°C . Додавали CH_3OH (5 мл) і потім розчинник випаровували. Залишок обробляли водою і CH_2Cl_2 . Цю суміш фільтрували через дікаліт. Фільтрат відокремлювали. Відокремлений органічний шар сушили (MgO_4), фільтрували і розчинник випаровували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, від 0/100 до 90/10). Фракції продукту збирали і розчинник випаровували, отримуючи 0,156 г сполуки 47.

Приклад В18

Отримання сполуки 48



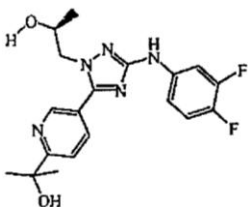
Взаємодію здійснювали у потоці азоту. Суміш



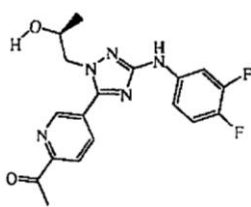
сполуки Cl (0,0023 моль) і ацетилацетонату заліза (III) (0,0002 моль) в ТГФ (12 мл) і 1-метил-2-пірролідінона (3 мл) перемішували на крижаній бані. До реакційної суміші по краплях (повільно) додавали 3 М розчин CH_3MgBr в Et_2O (лише 5 мл) і потім негайно додавали CH_3OH (5 мл). Розчинник випаровували. Залишок обробляли водою (3 мл) і CH_2Cl_2 . Цю суміш фільтрували через дикаліт. Розчинник, що міститься у фільтраті, випаровували. Залишок обробляли за допомогою DIPE. Суміш 2 рази промивали водою. Відокремлений органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували і розчинник випаровували. Залишок перекристалізовували з DIPE, осад фільтрували і висушували, отримуючи 0,608 г (вихід 63%) сполуки 48.

Приклад В19

Отримання сполук 49 і 50



Сполука 49



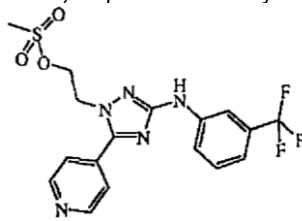
Сполука 50

Сполуку 40 (0,001 моль) перемішували в ТГФ (20 мл) в атмосфері азоту і суміш охолоджували до температури -78°C . По краплях додавали 1,6 М в розчин метиллітію в Et_2O (3,2 мл) при температурі -78°C і реакційну суміш перемішували протягом 1 години при температурі -78°C . Потім охолоджуючу баню відстоювали і реакційну суміш

перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Потім цю суміш виливали в насичений розчин NH_4Cl і отриману суміш перемішували протягом 15 хвилин. Шари розділяли. Органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували і розчинник випаровували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 95/5$). Бажані фракції збирали і розчинник випаровували, отримуючи 0,112 г сполуки 49 і 0,165 г сполуки 50.

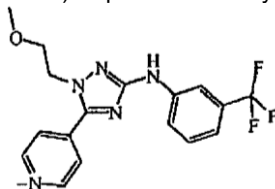
Приклад В20

а) Отримання сполуки 51



Сполуку 2 (0,0115 моль) в Et₃N (0,023 моль) і CH₂Cl₂ (200 мл) перемішували при кімнатній температурі. Потім по краплях додавали метансульфонілхлорид (0,0117 моль) в CH₂Cl₂ (достатня кількість). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі і потім промивали водою. Відокремлений органічний шар сушили, фільтрували і розчинник випаровували. Залишок очищали на сілікагелі при використанні фільтру Шатта (елюент: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) = 99/1, 98/2, 97/3 і 96/4). Фракції продукту збирали і розчинник випаровували, отримуючи 2,93 г (вихід 60%) сполуку 51.

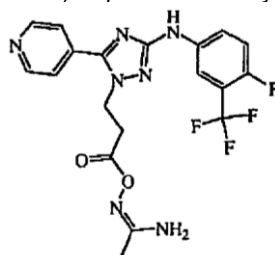
b) Отримання сполуки 52



Суміш сполуки 51 (0,00234 моль) в CH_3OH (5 мл), H_2O (1 мл) і HOAc (1 крапля) перемішували протягом 45 хвилин при температурі 160°C під впливом мікрохвильового випромінювання. Розчинник випаровували. Залишок очищали за допомогою ВЕРХ за способом А. Фракції продукту збирали і розчинник випаровували. Залишок висушували, отримуючи 0,107 г (вихід 13%) сполуки 52.

Приклад В21

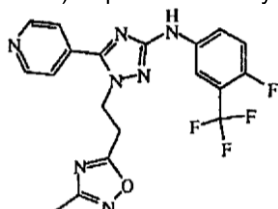
а) Отримання сполуки 53



Суміш сполуки 32 (0,0019 моль) і (1Z) -N'-гідроксипіримідаміда (0,0023 моль) в CH_2Cl_2 (14,3 мл; ч.д.а) і ДМФА (1,6 мл; ч.д.а) перемішували при температурі -10°C . Потім додавали НОБt (0,31 г,

0,0023 моль) і N,N'-метантетраїлбіс-2-пропанамін (0,29 г, 0,0023 моль) і суспензію перемішували протягом 15 хвилин при температурі -10°C. Потім реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі (через 30 хвилин - розчин, а потім випадає осад). Цей осад фільтрували і промивали за допомогою CH_2Cl_2 і DIPE, отримуючи 0,385 г сполуки 53.

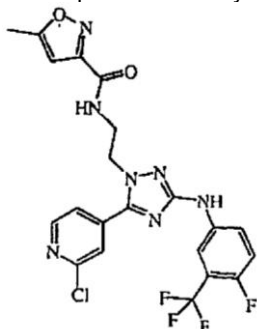
б) Отримання сполуки 69



Суміш сполуки 53 (0,0006 моль), N,N'-метантетраїлбіс-2-пропанаміна (0,0013 моль) і Sn3sp (10 мл) перемішували в мікрохвильовій печі при температурі 150°C протягом 40 хвилин. Після випаровування реакційної суміші, залишок очищали на колонці з силікагелі (елюент: CH_2Cl_2 з 5% CH_3OH). Чисті фракції збирали і розчинник випаровували. Твердий залишок висушували (вакуум, при температурі 70°C), отримуючи 0,144 г сполуки 69.

Приклад B22

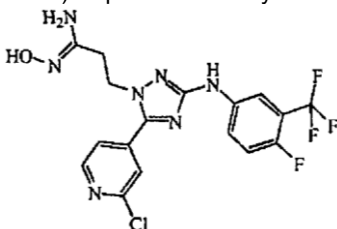
Отримання сполуки 54



Суміш сполуки: (0,00250 моль), 5-метил-3-ізоксазолкарбонілхлорида (0,00250 моль) і Et_3N (0,00225 моль) в CH_2Cl_2 (50 мл) перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили водним розчином Na_2CO_3 . Цю суміш екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 . Відокремлений органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували і розчинник випаровували. До осаду деякої кількості продукту додавали DIPE. Осад фільтрували і висушували, отримуючи 0,30 г сполуки 54.

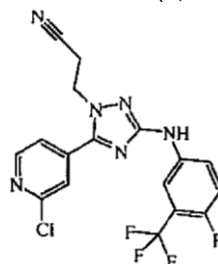
Приклад B23

а) Отримання сполуки 55



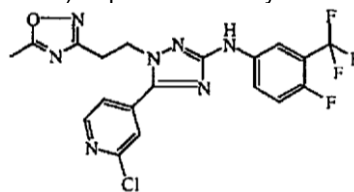
Гідроксиламінігдрохлорид (0,011 моль) перемішували в етанолі (20 мл) і потім по краплях до-

давали розчин NaOH (0,011 моль) у воді (10 мл).



Сполуку (0,0056 моль), у вигляді порцій додавали до суміші, потім додавали етанол (20 мл). Реакційну суміш перемішували і кип'ятили із зворотним холодильником протягом 4 годин, потім охолоджували до кімнатної температури і отриманий осад фільтрували, промивали сумішшю вода/етанол (1/1) і висушували (вакуум, при температурі 70°C), отримуючи 2 г (вихід 80%) сполуки 55.

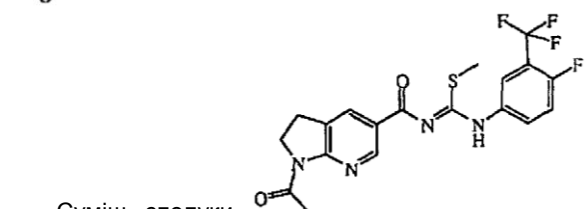
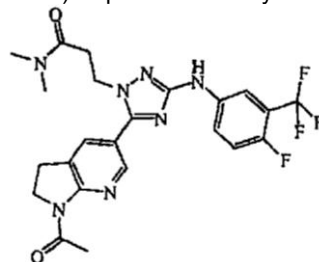
б) Отримання сполуки 56



Суміш сполуки 55 (0,00338 моль), ацетилхлориду (0,00338 моль) і DIPEA (0,0068 моль) в ТГФ (40 мл) перемішували, потім розділяли на 8 пробірок. Реакційну суміш нагрівали протягом 30 хвилин при температурі 150°C у мікрохвильовій печі. Реакційну суміш (8 пробірок) об'єднували. Розчинник випаровували. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 , промивали 10%-м водним розчином Na_2CO_3 , потім сушили (MgSO_4), фільтрували і розчинник випаровували. Залишок очищали на силікагелі при використанні фільтру Шотта (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ = 95/5). Фракції продукту збирали і розчинник випаровували, отримуючи 1,2 г (вихід 75%) сполуки 56.

Приклад B24

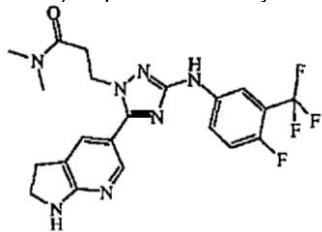
а) Отримання сполуки 57



Суміш сполуки (0,00068 моль) і 3-гідразино-N,N-диметилпропанаміда (0,00136 моль) в трет-БуОН (50 мл) перемішували і кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчинник випаровували і залишок обробляли водою. Цю суміш екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 . Відокремле-

ний органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували і розчинник випаровували. Залишок очищали на силікагелі при використанні фільтру Шотта (елюент: 1% CH_3OH в CH_2Cl_2 і потім 2% CH_3OH в CH_2Cl_2). Чисті фракції збирали і розчинник випаровували, отримуючи 0,065 г сполуки 57.

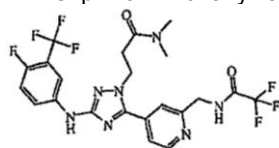
b) Отримання сполуки 58



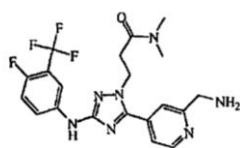
Суміш сполуки 57 (0,0001 моль), K_2CO_3 (0,0007 моль), води (1 мл) і CH_3OH (1 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник випаровували і додавали CH_3OH (1 мл), і перемішували протягом 2 годин при температурі 70°C . Цю суміш випаровували і додавали 1 мл води і CH_2Cl_2 . Суміш фільтрували при використанні фільтру Extrelute і фільтрат випаровували. Залишок очищали за допомогою ВЕРХ за способом А. Чисті фракції збирали і розчинник випаровували. Залишок висушували, отримуючи 0,017 г (вихід 28%) сполуки 58.

Приклад В25

Отримання сполук 59 і 60



Сполука 59

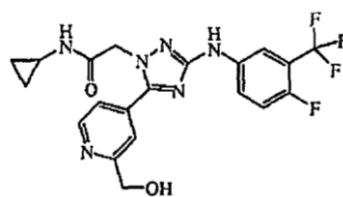


Сполука 60

НВТУ (0,00021 моль) додавали до розчину проміжного продукту 36 (0,0001 моль) в N-метилметанаміні (5 мл, 5,6 М розчин в етанолі). Через 15 хвилин додавали додаткову кількість НВТУ (0,00021 моль). Суміш випаровували насухо і залишок повторно розчиняли в 10%-м розчині Na_2CO_3 . Цю суміш, 3 рази по 50 мл, екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні шари сушили (Na_2SO_4), фільтрували і випаровували насухо. Залишок очищали за допомогою ВЕРХ за способом В, отримуючи 2 фракції: фракцію 1 і фракцію 2. Розчинник фракції 2 випаровували, отримуючи 0,0027 г (вихід 5%) сполуки 59. Фракцію 1 повторно піддавали кислотно-лужній екстракції при використанні 1 N розчину HCl , NaHCO_3 і CH_2Cl_2 у якості органічного розчинника. Повторно екстрагований розчин CH_2Cl_2 сушили (Na_2SO_4), фільтрували і розчинник випаровували, отримуючи тверду речовину білого кольору, із отриманням 0,0009 г (вихід 2%) сполуки 60.

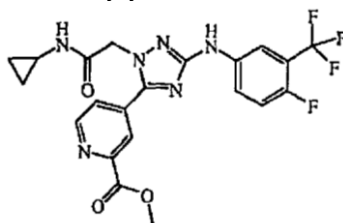
Приклад В26

a) Отримання сполуки 61



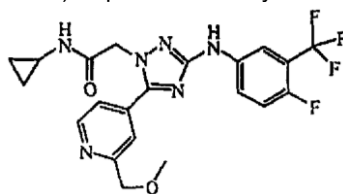
Сполука

формули



(0,0001 моль) розчиняли в суміші $\text{CH}_3\text{OH}/\text{ТГФ}$ (1:1) (4 мл) і охолоджували до температури 0°C . Додавали $\text{CaCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,0005 моль), потім NaBH_4 (0,0004 моль). Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури. Через 2 години, додавали насичений розчин NH_4Cl і продукт екстрагували за допомогою EtOAc (2 рази) і промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і фільтрат випаровували. Залишок очищали за допомогою Biotage 25M (елюент: CH_2Cl_2 - 10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). Фракції продукту збирали і розчинник випаровували, отримуючи 0,012 г сполуки 61.

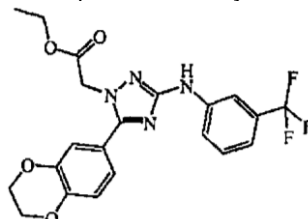
b) Отримання сполуки 62



До суспензії сполуки 61 (0,0004 моль) і Et_3N (0,0014 моль) в ТГФ (4 мл) при кімнатній температурі додавали метансульфонілхлорид (0,0007 моль). Суспензію розчиняли і через 15 хвилин по краплях додавали 30%-й розчин NaOCH_3 в CH_3OH (0,5 мл), причому забарвлення розчину ставало помаранчевим. Суміш гасили водою і екстрагували за допомогою EtOAc (2 рази), об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином і сушили (Na_2SO_4), фільтрували і фільтрат випаровували. Залишок очищали за допомогою ВЕРХ за способом А. Фракції продукту збирали і розчинник випаровували, отримуючи 90 міліграм сполуки 62.

Приклад В27

Отримання сполуки 63

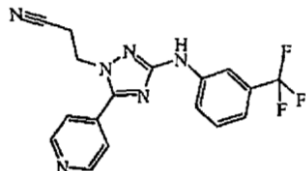


Суміш проміжного продукту 2 (0,0071 моль) і моногідрохлорида етилового ефіру гідразинооцтової кислоти (0,0071 моль) в 2-метил-2-пропанолі (100 мл) перемішували протягом 2 годин при тем-

пературі кипіння із зворотним холодильником. Розчинник випаровували. Залишок очищали за допомогою ВЕРХ за способом А. Фракції продукту збирали і розчинник випаровували, отримуючи 0,400 г сполуки 63.

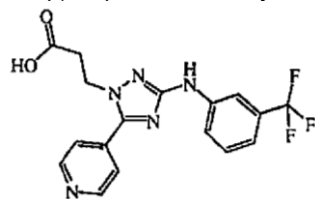
Приклад В28

а) Отримання сполуки 64



Суміш проміжного продукту 5 (0,03 моль) і 3-гідразінопропаннітрила (0,03 моль) в етанолі (200 мл) перемішували при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчинник випаровували. Залишок очищали на силікагелі при використанні фільтру Шотта (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 98/2, 97/3$ і $96/4$). Фракції продукту збирали і розчинник випаровували. Залишок кристалізували з CH_3CN . Осад фільтрували і висушували, отримуючи 1,10 г (вихід 10%) сполуки 64.

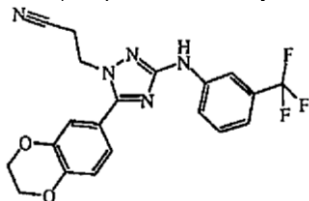
р) Отримання сполуки 65



Суміш сполуки 64 (0,0031 моль) у 6N розчині HCl у 2-пропанолі (25 мл) і HOAc (25 мл) перемішували при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 4 годин. Розчинник випаровували. Залишок перемішували в 2-пропанолі. Осад фільтрували і висушували, отримуючи 1,09 г (вихід 85%) сполуки 65 у вигляді гідрохлориду (HCl).

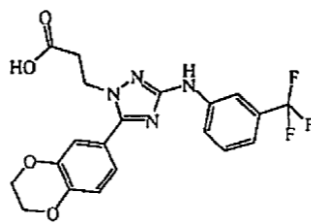
Приклад В29

а) Отримання сполуки 66



Суміш проміжного продукту 2 (0,00835 моль) і 3-гідразінопропаннітрила (0,00835 моль) в етанолі (100 мл) перемішували і кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчинник випаровували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 99/1$ і $98/2$). Фракції продукту збирали і розчинник випаровували, отримуючи 3,44 г (вихід 99%) сполуки 66.

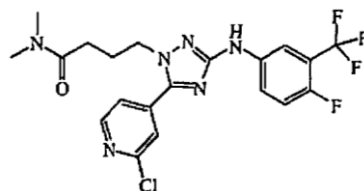
б) Отримання сполуки 67



Суміш сполуки 66 (0,0041 моль) в 6N водному розчині HCl (25 мл) і HOAc (25 мл) перемішували і кип'ятили із зворотним холодильником протягом 4 годин. Розчинник випаровували. Залишок перемішували в 2-пропанолі. Осад фільтрували і висушували (продукт містить 2 моль NH_4Cl). Залишок обробляли водою і потім нейтралізували водним розчином NaHCO_3 до $\text{pH}=7$. Осад фільтрували і висушували, отримуючи 0,435 г сполуки 67.

Приклад В30

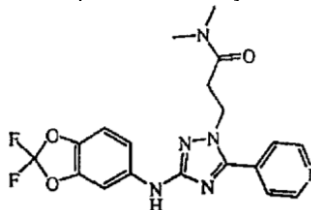
Отримання сполуки 68



Суміш проміжного продукту 19 (0,0009 моль) у ТФОК (10 мл) і CH_3OH (0,5 мл) перемішували протягом 4 годин. Потім реакційну суміш виливали в насичений розчин NaHCO_3 /лід з твердим NaHCO_3 . Цю суміш екстрагували за допомогою EtOAc (2 рази). Відокремлений органічний шар промивали насиченим розчином NaHCO_3 і насиченим соловим розчином, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і розчинник випаровували. Залишок очищали на колонці Biotage 25M (елюент: CH_2Cl_2 - 5% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). Фракції продукту збирали і розчинник випаровували, отримуючи 0,4 г сполуки 68.

Приклад В31

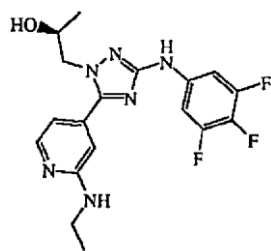
Отримання сполуки 33



Суміш проміжного продукту 26 (0,0110 моль) і Et_3N у ТГФ гідрували при використанні 10% Pd/C у якості каталізатора у присутності розчину тіофену (1 мл; 4% розчин в DIPE). Після поглинання водню (1 екв.), каталізатор фільтрували і фільтрат концентрували випаровуванням. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 , промивали водою. Органічний шар відокремлювали, сушили над MgSO_4 , фільтрували і фільтрат концентрували випаровуванням. Залишок кристалізували з CH_3OH , фільтрували і висушували, отримуючи 3,13 г (вихід 68%) сполуки 33.

Приклад В32

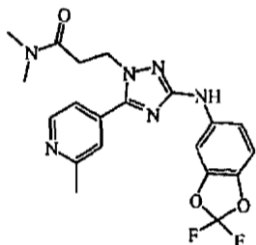
Отримання сполуки 39



Взаємодію здійснювали при температурі 140°C протягом 32 годин. Суміш проміжного продукту 29 (0,0123 моль) і етанаміна (10 г) в етанолі (50 мл) концентрували випаровуванням. Залишок очищали на силікагелі за допомогою колонкової хроматографії (елюент: CH_2Cl_2 + 5% CH_3OH). Фракції продукту збирали і розчинник випаровували. Залишок кристалізували з CH_3CN , фільтрували і висушували, отримуючи 2,971 г (вихід 60%) сполуки 39.

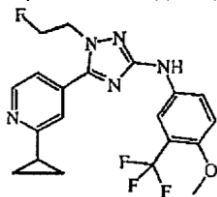
Приклад В33

Отримання сполуки 45



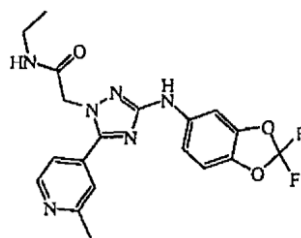
Проміжний продукт 26 (0,0130 моль) розчиняли в ТГФ (75 мл), додавали 1-метил-2-пірролідинон (15 мл), потім ацетилацетонат заліза (III) (0,0013 моль) в атмосфері азоту і отриману суміш охолоджували на крижаній бані. Повільно додавали CH_3MgBr (0,0520 моль, 3 М розчин в Et_2O). Через 10 хвилин, по краплях додавали CH_3OH (30 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин, потім концентрували випаровуванням. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 , промивали водою, фільтрували через декаліт. Органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували, потім концентрували шляхом випаровування. Залишок очищали на силікагелі за допомогою колонкової хроматографії (елюент: від CH_2Cl_2 до CH_2Cl_2 + 5% CH_3OH). Фракцію продукту концентрували шляхом випаровування. Залишок кристалізували з CH_3OH , фільтрували і висушували, отримуючи 0,843 г сполуки 45.

Сполуки 44 отримували так само, як описано в прикладі В33, виходячи з проміжного продукту, отриманого відповідно до схеми 13.



Приклад В34

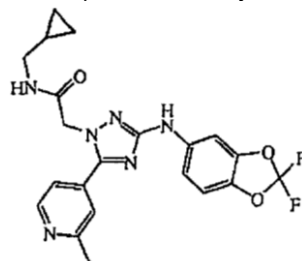
Отримання сполуки 46



Розчин проміжного продукту 31 (0,0113 моль) і ацетилацетонату заліза (III) (0,0011 моль) в 1-метил-2-пірролідиноні (8 мл) і ТГФ (120 мл) охолоджували на крижаній бані, в атмосфері азоту. Дуже повільно додавали CH_3MgBr (22 мл) (екзотермічна реакція), так, щоб внутрішня температура не перевищувала 8°C. Суміш коричневого кольору гасили приблизно 6 мл CH_3OH , весь час охолоджуючи на крижаній бані. Потім додавали насичений розчин NH_4Cl і суміш екстрагували за допомогою EtOH (3 рази). Водну фазу підлужували за допомогою 1N розчину NaOH (pH дорівнює приблизно 10) і екстрагували за допомогою EtOAc (2 рази). Об'єднані етилацетатні фракції промивали розбавленим 1N розчином NaOH (pH дорівнює приблизно 10) і насиченим сольовим розчином. Після випаровування органічного розчинника, залишок кристалізували з EtOH і невеликої кількості ТГФ. Осад фільтрували і висушували (0,916 г). Залишок очищали за допомогою ВЕРХ за способом В. Під час випаровування розчинника продукт кристалізувався. Продукт фільтрували, промивали за допомогою EtOH і DIPE, отримуючи сполуку 46 у вигляді твердої речовини білого кольору.

Приклад В35

Отримання сполуки 26

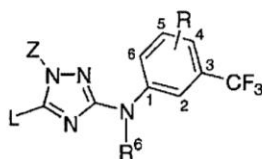


Суміш проміжного продукту 35 (0,0004 моль), циклопропанметанамінгідрохлориду (1:1) (0,0008 моль), HOBT (0,0012 моль), EDCI (0,0012 моль) і DIPEA (0,002 моль) в ДМФА (3 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш виливали у воду і суміш екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 . Відокремлений органічний шар промивали 1N розчином NaOH , сушили (MgSO_4), фільтрували і розчинник випаровували. Залишок кристалізували з CH_2Cl_2 . Кристали фільтрували і висушували, отримуючи 0,067 г (вихід 39%) сполуки 26.

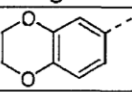

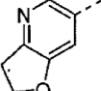

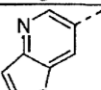

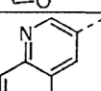

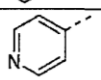
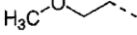
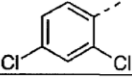
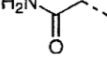
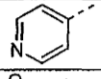
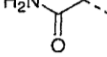
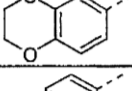
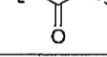
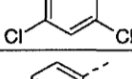
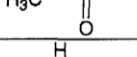
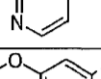
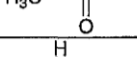
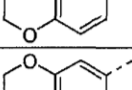
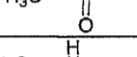
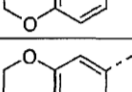
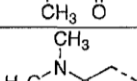
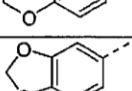
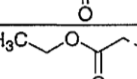
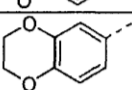
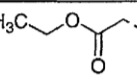
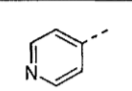
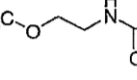
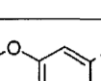
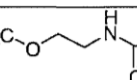
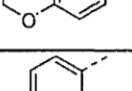
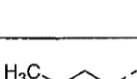
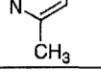
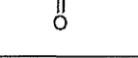
У таблицях 1-5 перераховані всі сполуки, що отримані відповідно до загальних схем і типових методик, вказаних вище. У колонці «Отримання» вказуються номери загальних схем і номери деяких сполук, відповідно до яких отримана відповідна сполука. У вищезгаданій колонці також вказується сольова форма відповідної сполуки.

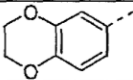
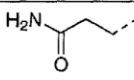

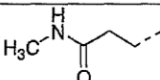
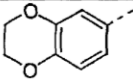
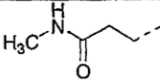

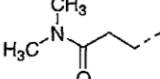
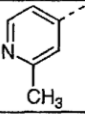
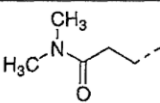
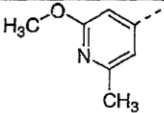
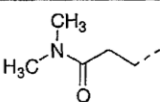
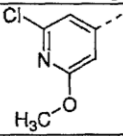
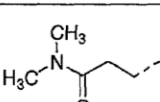
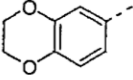
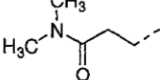

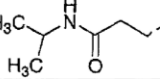

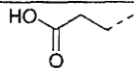
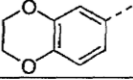
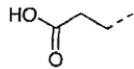

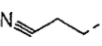
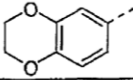
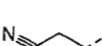

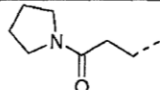

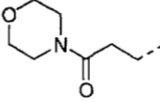

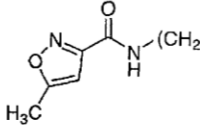


Таблиця 1

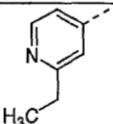

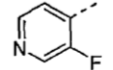
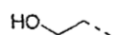
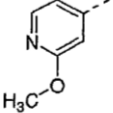
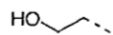
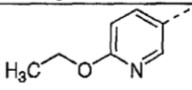

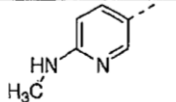

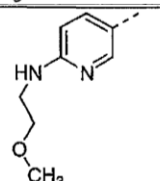

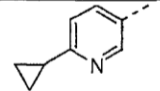

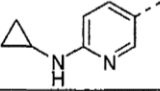

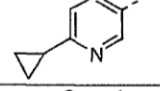

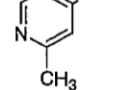

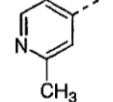
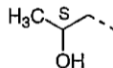
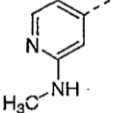
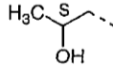
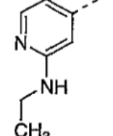
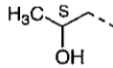
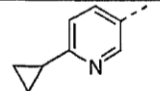
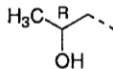
Сполуки, що отримані згідно даним прикладам

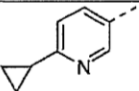
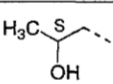
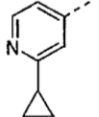
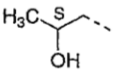
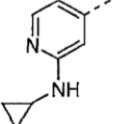
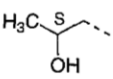
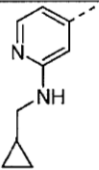
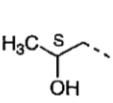
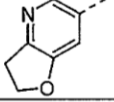
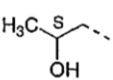
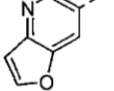
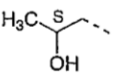
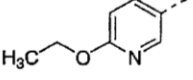
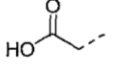
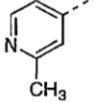
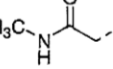
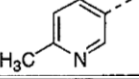
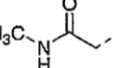
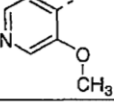
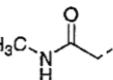
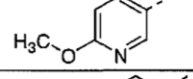
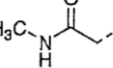
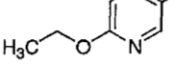
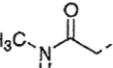
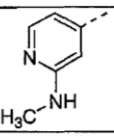
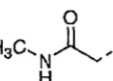
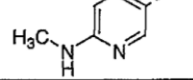
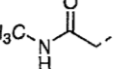
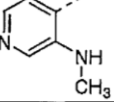
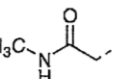


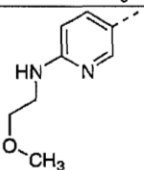
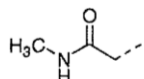
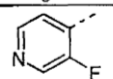
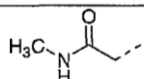
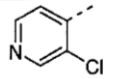
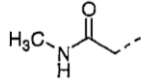
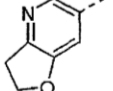
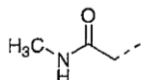
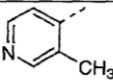
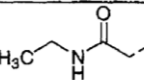
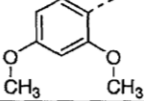
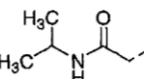
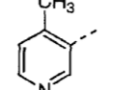
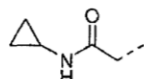
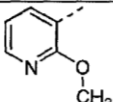
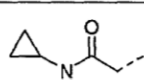
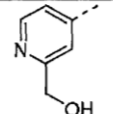
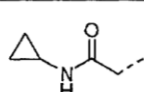
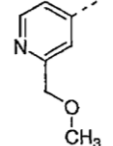
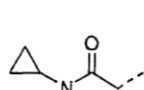
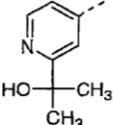
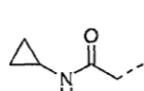
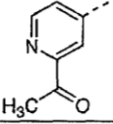
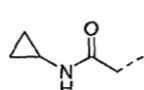
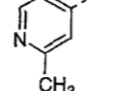
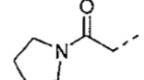
Спол №	Отримання	L	Z	--R	--R ⁶
16	0,1			-	--H
2	0,1			-	--H
70	0,1,7			-	--H
71	0,1,7			-	--H
7	0,1			-	--H
72	0,1,8			-	--H
73	0,1,8			-	--H
74	0,1,8			-	--H
75	0,1, 5a			-	--H
76	0,1,7			-	--H
77	0,1, 5a			-	--H
38	0,1, 5a			-	--H


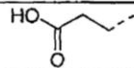
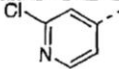
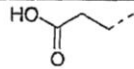
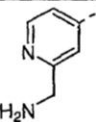
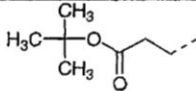
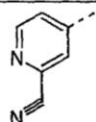
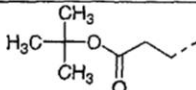

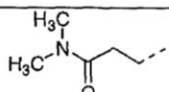
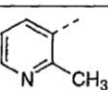
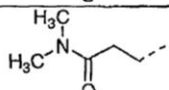
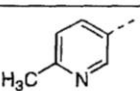
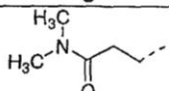
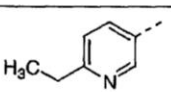
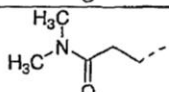
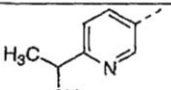
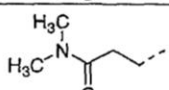
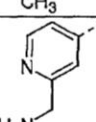
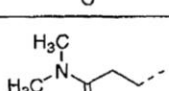
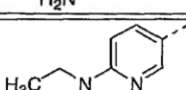
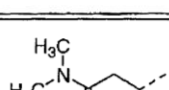
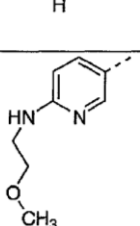
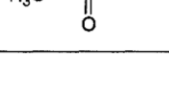
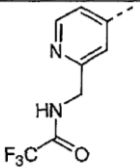
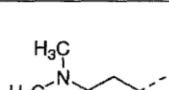
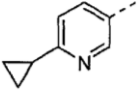
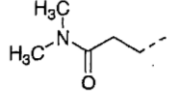
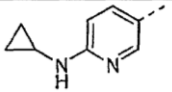
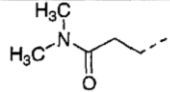
3	0,1			-	--H
78	0,1,6			-	--H
79	0,1			-	--H
80	0,1			-	--H
52	0,1, 24			-	--H
20	0,1,2			-	--H
19	0,1,2			-	--H
21	0,1,2			-	--H
13	0,1			-	--H
9	0,1,2			-	--H
1	0,1,2			-	--H
5	0,1,2			-	--H
23	0,1,2			-	--H
81	0,1			-	--H
63	0,1			-	--H
24	0,1,2			-	--H
82	0,1,2			-	--H
47	0,1, 26			-	--H

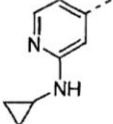
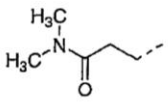
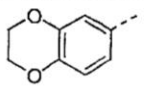
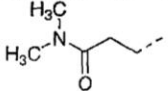
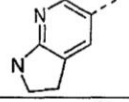
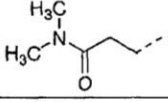
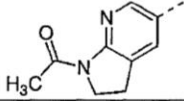
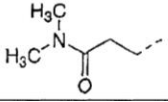

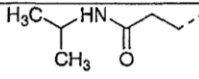

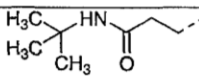

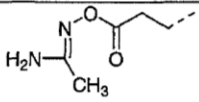
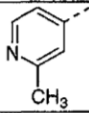
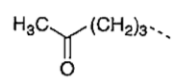
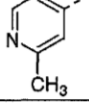
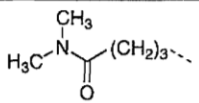
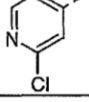
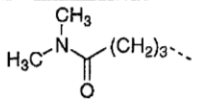

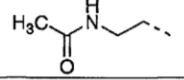
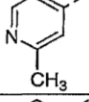
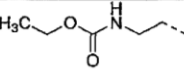
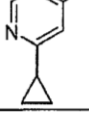
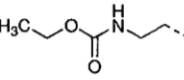
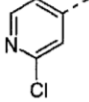
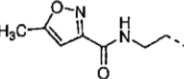
10	0,1,2			-	--H
11	0,1,2			-	--H
12	0,1,2			-	--H
4	0,1,2			-	--H
48	0,1,7			-	--H
83	0,1,7			-	--H
84	0,1			-	--H
6	0,1,2			-	--H
22	0,1,2			-	--H
65	0,1 .HCl			-	--H
67	0,1			-	--H
64	0,1			-	--H
66	0,1			-	--H
85	0,1,2			-	--H
86	0,1,2 0.5 HCl			-	--H
8	0,1,3			-	--H
87	0,1			4-F	--H

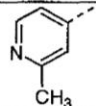
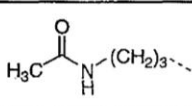
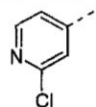
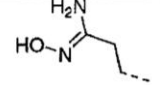

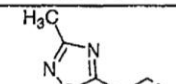

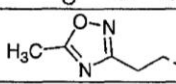
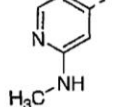
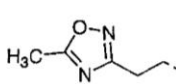
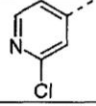
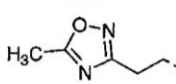
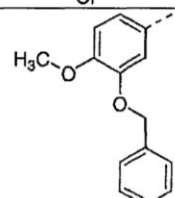
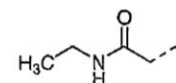

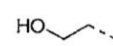
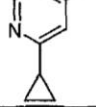

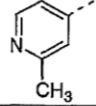
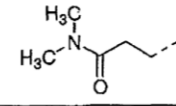

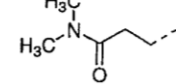
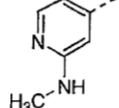
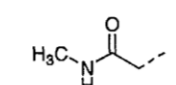
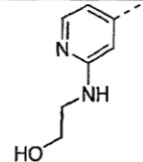
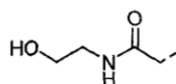
88	0,1,7			4-F	--H
89	0,1			4-F	--H
90	0,1,8			4-F	--H
91	0,1,8			4-F	--H
92	0,1,5			4-F	--H
93	0,1,5			4-F	--H
94	0,1,7			4-F	--H
95	0,1,5			4-F	--H
96	0,1,7,13			4-F	--H
25	0,1,7			4-F	--H
97	0,1,7			4-F	--H
98	0,1,5			4-F	--H
99	0,1,5			4-F	--H
100	0,1,7 .HCl.H ₂ O			4-F	--H

101	0,1,7			4-F	--H
102	0,1,7			4-F	--H
103	0,1,5a			4-F	--H
104	0,1,5			4-F	--H
105	0,1,6			4-F	--H
106	0,1			4-F	--H
34	0,1,2,8 .HCl			4-F	--H
107	0,1,2,7			4-F	--H
108	0,1,2,7			4-F	--H
109	0,1,2,8			4-F	--H
110	0,1,2,8			4-F	--H
111	0,1,2,8			4-F	--H
112	0,1,2,5			4-F	--H
113	0,1,2,5			4-F	--H
114	0,1,2,5			4-F	--H

115	0,1,2			4-F	--H
116	0,1,2			4-F	--H
117	0,1,2			4-F	--H
28	0,1,2,6			4-F	--H
118	0,1,2			4-F	--H
119	0,1,2			4-F	--H
120	0,1,2			4-F	--H
121	0,1,2			4-F	--H
61	0,1,2,14, B26a			4-F	--H
62	0,1,2,14, B26a,B26b			4-F	--H
122	0,1,14, 27			4-F	--H
123	0,1,14,27			4-F	--H
124	0,1,2,7			4-F	--H

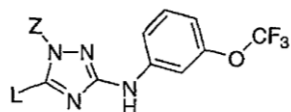
32	0,1,12			4-F	--H
31	0,1			4-F	--H
30	0,1,2,21			4-F	--H
29	0,1,2,21			4-F	--H
125	0,1,12			4-F	--H
126	0,1			4-F	--H
127	0,1,7			4-F	--H
128	0,1,7			4-F	--H
129	0,1,7			4-F	--H
60	0,1,2,21			4-F	--H
130	0,1,5			4-F	--H
131	0,1,5			4-F	--H
59	0,1,2,21,22			4-F	--H
132	0,1,7			4-F	--H
133	0,1,5			4-F	--H

134	0,1,5			4-F	--H
135	0,1			4-F	--CH ₃
58	0,1,10,11			4-F	--H
57	0,1,10			4-F	--H
136	25,0,1			4-F	--H
137	0,1			4-F	--H
53	0,1, 12, 20			4-F	--H
43	16,17,1,2, 18,7			4-F	--H
42	16,17,1,2, 18,7			4-F	--H
68	16,17,1,2, 18			4-F	--H
138	0,1,23,12			4-F	--H
139	0,1,23,7			4-F	--H
140	0,1,23,7			4-F	--H
54	0,1,23			4-F	--H

27	0,1,7,3			4-F	--H
55	0,1,19		 смесь E/Z	4-F	--H
69	0,1,12,20			4-F	--H
141	0,1,19,12a			4-F	--H
37	0,1,19,5			4-F	--H
56	0,1,19			4-F	--H
142	0,1,2			5-Br	--H
143	0,1			4-OCH ₃	--H
44	0,1,13,7			4-OCH ₃	--H
144	0,1,7			4-OCH ₃	--H
145	0,1			4-OCH ₃	--H
146	0,1,2,5			5-OCH ₃	--H
147	0,1,2			5-OCH ₃	--H

Таблиця 2

Сполуки, отримані згідно прикладам

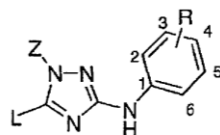


Спол. №	Отримання	L	Z
148	0,1,7		
149	0,1,5		
150	0,1,7		
151	0,1,7 HCl		
152	0,1,13,7		
153	0,1,2,5		
154	0,1,2		
155	0,1,2,7		
156	0,1,2		
157	0,1,2		
158	0,1,2		
159	0,1,2		
160	0,1,2		
161	0,1,2		

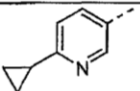

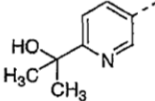
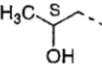
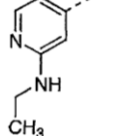
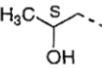
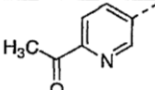
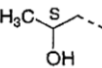
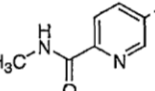
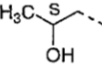
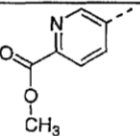
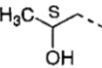
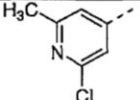
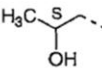
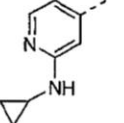
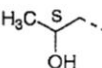
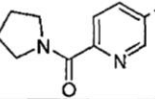
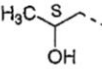
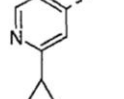
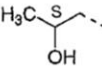
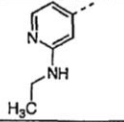
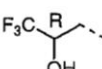
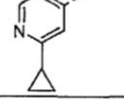

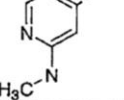
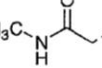
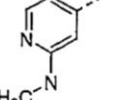
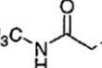
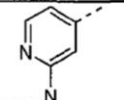
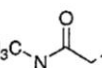
162	0,1,2		
163	0,1,2		
164	0,1,2,7		
165	0,1,2		
166	0,1,2		
167	0,1,9		
168	0,1, 12		

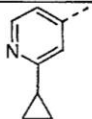
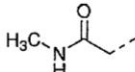
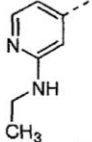
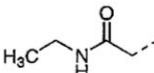
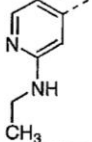
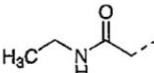

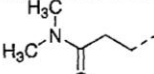

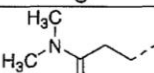
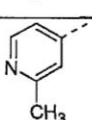
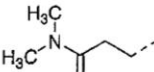
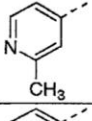
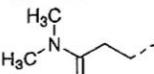
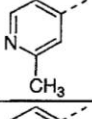
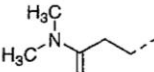
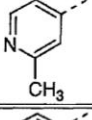
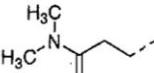
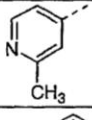
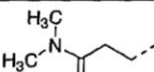
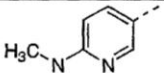
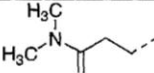
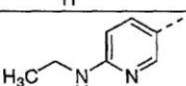
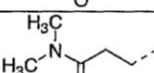
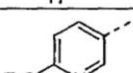
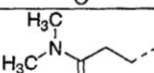
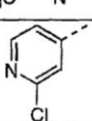
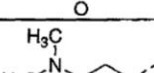
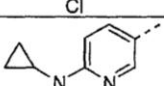
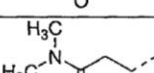
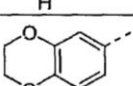
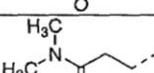
Таблиця 3

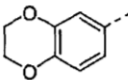
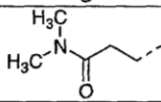
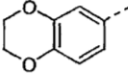
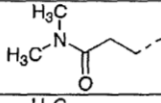
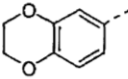
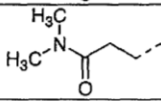
Сполуки, отримані згідно прикладам



Спол №	Отримання	L	Z	R
18	0,1		-CH ₃	-
17	0,1		HO-CH ₂ -CH ₂ -	2-Cl, 5-Cl
14	0,1		HO-CH ₂ -CH ₂ -	2-Cl, 5-Cl
15	0,1		HO-CH ₂ -CH ₂ -	2-OCH ₃ , 4-OCH ₃ , 5-Cl
169	0,1,7		HO-CH ₂ -CH ₂ -	4-F
170	0,1,8		HO-CH ₂ -CH ₂ -	4-F

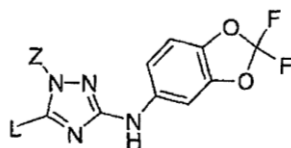
171	0,1,7			4-F
49	0,1,14,27			3-F, 4-F
39	0,1,5			3-F, 4-F, 5-F
50	0,1,4,27			3-F, 4-F
41	0,1,14,15			3-F, 4-F
40	0,1, 14			3-F, 4-F
172	0,1			3-F, 4-F, 5-F
173	0,1,5a			3-F, 4-F, 5-F
174	0,1,14,15			3-F, 4-F
175	0,1,7			3-F, 4-F
176	A2,0,1,5a			3-F, 4-F
177	0,1,13,7			3-F, 5-F
178	0,1,2,5			3-F, 5-F
36	0,1,2,5,4			3-F, 4-F, 5-F
35	0,1,2,5,4			3-NHCH ₃ , 4-F, 5-F

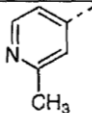
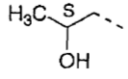
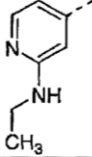
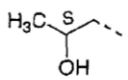
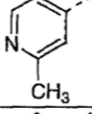
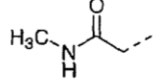
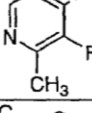
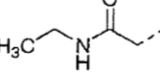
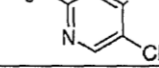
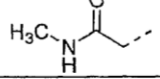
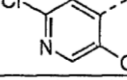
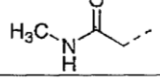
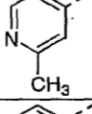
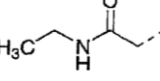

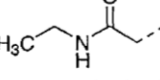
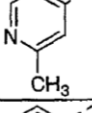
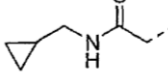
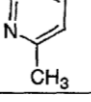
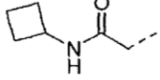
179	0,1,7,2			3-F, 5-F
180	0,1,2,5			3-F, 4-F, 5-F
181	0,1,2,5,4			3-NH(CH ₂ CH ₃), 4-F, 5-F
182	0,1			4-OCH ₃
183	0,1			3-CN
184	0,1,7			3-CH ₃ , 4-F
185	0,1,7			3-F, 4-F
186	0,1,7			3-CN, 4-F
187	0,1,7			3-OCH ₃ , 4-F
188	0,1,7			3-OCH ₃ , 4-F, 5-F
189	0,1,5			2-F, 4-F, 5-F
190	0,1,5			2-F, 4-F, 5-F
191	0,1			3-F, 4-F
192	0,1			3-CH ₃ , 4-F
193	0,1,5			2-F, 4-F, 5-F
194	0,1			3-F

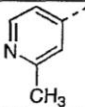
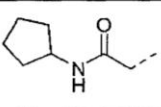
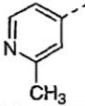
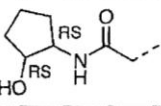
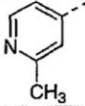
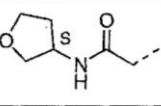

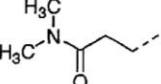
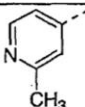
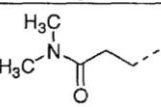
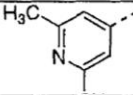
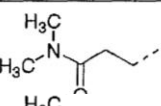

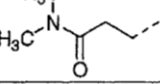
195	0,1			3-Cl
196	0,1			2-Cl, 5-OCH ₃
197	0,1			2-OCH ₃ , 5-Cl

Таблиця 4

Сполуки, отримані згідно прикладам

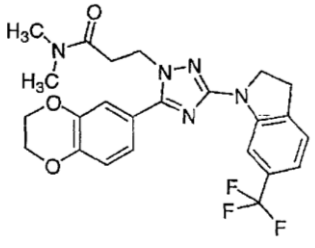
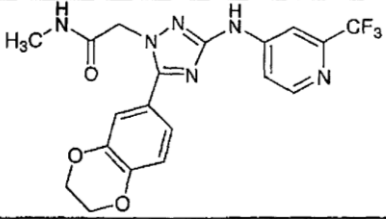


Спол. №	Отримання	L	Z
198	0,1,7		
199	0,1,5		
200	0,1,2,7		
201	0,1,2,7		
202	0,1,2,7		
203	0,1,2		
46	0,1,2,7		
204	28,0,1,2		
26	0,1,2		
205	0,1,2		

206	0,1,2		
207	0,1,2		
208	0,1,2		
33	0,1		
45	0,1,7		
209	0,1,7		
210	0,1		

Таблиця 5

Сполуки, отримані згідно прикладам

Спол. №	Отримання	Структура
211	0,1	
212	0,1	

С. Ідентифікація сполук

Для визначення характеристик сполук згідно даного винаходу за допомогою рідинної хроматографії-мас-спектрометрії (LCMS) використовували наступні способи.

Загальна методика А

ВЕРХ-градієнт забезпечували системою Alliance HT 2790 (Waters), що включає насос, що складається з чотирьох частин, з апаратом для дегазації, автоматичний аплікатор зразків, термостат колонки (встановлений при температурі 40°C),

детектор з діодною матрицею (DAD) і колонку, як описується нижче в разі відповідних способів. Потік з колонки розділявся в детекторі мас-спектрометра (MS). MS-детектор виконаний з джерелом іонізації електронним розпилюванням. Мас-спектри отримували шляхом сканування від 100 до 1000 протягом 1 секунди, використовуючи час витримки 0,1 секунди. Напруга капілярної голки складала 3 кВ, і температуру джерела підтримували при 140°C. Азот використовували у якості газа-розпилювача. Збір даних здійснювали за до-

помогою системи даних Waters-Micromass Mass-Lynx-Openlynx.

Загальна методика В

ВЕРХ-градієнт забезпечували насосом Waters 1512, детектором з діодною матрицею Waters (DAD), автоматичним аплікатором зразків Gilson 215 і колонкою, як описується нижче в разі відповідних способів. Потік з колонки розділявся в детекторі мас-спектрометра. Іонізацію здійснювали або електронним розпилюванням, або шляхом хімічної іонізації при атмосферному тиску (APCI) залежно від типу сполуки. У разі типових умов електронного розпилювання використовували напругу капілярної голки 3,5 кВ і конусну напругу 25 В. Температуру джерела підтримували при температурі в діапазоні 120-150°C (точну температуру визначали залежно від сполуки). У разі типових умов APCI використовували струм коронного розряду 17 мкА і конусну напругу 25 В. Температуру джерела підтримували в діапазоні 140-160°C (точну температуру визначали залежно від сполуки). Температура десольватації складала 350°C. Мас-спектри отримували шляхом сканування від 100 до 650 або 1000, коли вимагалось, наприклад, протягом 1 секунди, використовуючи час витримки 0,1 секунди. Азот використовували у якості газу-розпилювача.

Загальна методика С

LC-градієнт забезпечували системою Acquity UPLC (Waters), що включає бінарний насос, автоматичний аплікатор зразків, термостат колонки (встановлений при температурі 55°C), детектор з діодною матрицею (DAD) і колонку, як описується нижче в разі відповідних способів. Потік з колонки розділявся в детекторі мас-спектрометра (MS). MS-детектор виконаний з джерелом іонізації електронним розпилюванням. Мас-спектри отримували шляхом сканування від 100 до 1000 протягом 0,18 секунди, використовуючи час витримки 0,02 секунди. Напруга капілярної голки складала 3,5 кВ, і температуру джерела підтримували при 140°C. Азот використовували у якості газу-розпилювача. Збір даних здійснювали за допомогою системи даних Waters-Micromass Mass-Lynx-Openlynx.

Загальна методика D

ВЕРХ-градієнт забезпечували модулем Agilent 1100 (Waters), що включає насос, детектор з діодною матрицею (DAD) (використовували довжину хвилі 220 нм), термостат колонки і колонку, як описується нижче в разі відповідних способів. Потік з колонки розділявся в Agilent MSD Series G1946C і G1956A. MS-детектор виконаний з джерелом іонізації електронним розпилюванням при атмосферному тиску. Мас-спектри отримували шляхом сканування від 100 до 1000. Напруга капілярної голки складала 2500 В у разі способу іонізації з утворенням позитивних іонів і 3000 В у разі способу іонізації з утворенням негативних іонів. Напруга фрагментації складала 50 В. Температуру газу, що висушує, підтримували при 350°C при потоці 10 л/хв.

C.1 LCMS - Методика 1

На додаток до загальної методики А: ВЕРХ з оберненими фазами здійснювали при використанні Chromolith (4,6×25 мм) при об'ємній швидкості

потoku 3 мл/хв. Використовували три рухливі фази (рухлива фаза А: 95% 25 мМ ацетату амонію + 5% ацетонітрила; рухлива фаза В: ацетонітрил; рухлива фаза С: метанол) для отримання градієнтної умови: від 96% А, 2% В і 2% С до 49% В і 49% С протягом 0,9 хвилини, до 100% В протягом 0,3 хвилини і витримка протягом 0,2 хвилини. Використовували об'єм 2 мкл, що вводився. Конусна напруга складала 10 В у разі способу іонізації з утворенням позитивних іонів і 20 В у разі способу іонізації з утворенням негативних іонів.

C.2 LCMS - Методика 2

На додаток до загальної методики А: ВЕРХ з оберненими фазами здійснювали при використанні колонки Xterra MS C18 (3,5 мкм; 4,6×100 мм) при об'ємній швидкості потоку 1,6 мл/хв. Використовували дві рухливі фази (рухлива фаза А: 70% метанолу + 30% H₂O; рухлива фаза В: 0,1% мурашиної кислоти в H₂O/метанол у співвідношенні 95:5) для отримання градієнтної умови: від 100% В до 5% В + 95% А протягом 12 хвилин. Використовували об'єм 10 мкл, що вводився. Конусна напруга складала 10 В в разі способу іонізації з утворенням позитивних іонів і 20 В в разі способу іонізації з утворенням негативних іонів.

C.3 LCMS - Методика 3

На додаток до загальної методики А: ВЕРХ з оберненими фазами здійснювали при використанні колонки Xterra MS C18 (3,5 мкм; 4,6×100 мм) при об'ємній швидкості потоку 1,6 мл/хв. Використовували три рухливі фази (рухлива фаза А: 95% 25 мМ ацетату амонію + 5% ацетонітрила; рухлива фаза В: ацетонітрил; рухлива фаза С: метанол) для отримання градієнтної умови: від 100% А до 50% В і 50% С протягом 6,5 хвилин, до 100% В протягом 1 хвилини, 100% В протягом 1 хвилини і повторне урівноваження за допомогою 100% А протягом 1,5 хвилин. Використовували об'єм 10 мкл, що вводився. Конусна напруга складала 10 В в разі способу іонізації з утворенням позитивних іонів і 20 В в разі способу іонізації з утворенням негативних іонів.

C.4 LCMS - Методика 4

На додаток до загальної методики А: ВЕРХ з оберненими фазами здійснювали при використанні колонки Xterra MS C18 (3,5 мкм; 4,6×100 мм) при об'ємній швидкості потоку 1,6 мл/хв. Використовували три рухливі фази (рухлива фаза А: 95% 25 мМ ацетату амонію + 5% ацетонітрила; рухлива фаза В: ацетонітрил; рухлива фаза С: метанол) для отримання градієнтної умови: від 100% А до 1% А, 49% В і 50% С протягом 6,5 хвилин, до 1% А і 99% В протягом 1 хвилини і збереження цих умов протягом 1 хвилини і повторне урівноваження за допомогою 100% А протягом 1,5 хвилин. Використовували об'єм 10 мкл, що вводився. Конусна напруга складала 10 В в разі способу іонізації з утворенням позитивних іонів і 20 В в разі способу іонізації з утворенням негативних іонів.

C.5 LCMS - Методика 5

На додаток до загальної методики В: ВЕРХ з оберненими фазами здійснювали при використанні колонки Waters Xterra MS, 5 мкм C18, (4,6×100 мм; плюс захисний картридж) при об'ємній швидкості потоку 2 мл/хв. Використовували дві рухливі

фази (рухлива фаза А: вода з 10 мМ бікарбонату амонія; рухлива фаза В: ацетонітрил) для отримання градієнтної умови: від 95% А до 95% В при об'ємній швидкості потоку 2 мл/хв протягом 3,5 хвилин і витримка протягом 2 хвилин. Зазвичай використовували об'єми, що вводилися, від 2 мкл до 7 мкл включно.

C.6 LCMS - Методика 6

На додаток до загальної методики А: Термостат колонки встановлювали при температурі 60°C. ВЕРХ з оберненими фазами здійснювали при використанні колонки Xterra MS C18 (3,5 мкм; 4,6×100 мм) при об'ємній швидкості потоку 1,6 мл/хв. Використовували три рухливі фази (рухлива фаза А: 95% 25 мМ ацетату амонія + 5% ацетонітрила; рухлива фаза В: ацетонітрил; рухлива фаза С: метанол) для отримання градієнтної умови: від 100% А до 50% В і 50% С протягом 6,5 хвилин, до 100% В протягом 0,5 хвилини і збереження цих умов протягом 1 хвилини і повторне урівноваження за допомогою 100% А протягом 1,5 хвилин. Використовували об'єм 10 мкл, що вводився. Конусна напруга складала 10 В в разі способу іонізації з утворенням позитивних іонів і 20 В в разі способу іонізації з утворенням негативних іонів.

C.7 LCMS - Методика 7

На додаток до загальної методики А: ВЕРХ з оберненими фазами здійснювали при використанні колонки Xbridge C18 (3,5 мкм; 4,6×100 мм) при об'ємній швидкості потоку 1,6 мл/хв. Використовували дві рухливі фази (рухлива фаза А: 70% метанол + 30% H₂O; рухлива фаза В: 0,1% мурашиної кислоти в H₂O/метанол у співвідношенні 95:5) для отримання градієнтної умови: від 100% В до 5% В + 95% А протягом 12 хвилин. Використовували об'єм 10 мкл, що вводився. Конусна напруга складала 10 В в разі способу іонізації з утворенням позитивних іонів і 20 В в разі способу іонізації з утворенням негативних іонів.

C.8 LCMS - Методика 8

На додаток до загальної методики С: UPLC з оберненими фазами здійснювали при використанні колонки C18 на основі з'єднаного містковим зв'язком діоксиду кремнію з етилсилоксаном (1,7 мкм; 2,1×50 мм) при об'ємній швидкості потоку 0,8 мл/хв. Використовували дві рухливі фази (рухлива фаза А: 0,1% мурашиної кислоти в H₂O/метанол у співвідношенні 95:5; рухлива фаза В: метанол) для отримання градієнтної умови: від 95% А до 5% А, 95% В протягом 1,3 хвилин і витримка протягом 0,2 хвилини. Використовували об'єм 0,5 мкл, що вводився. Конусна напруга складала 10 В в разі способу іонізації з утворенням позитивних іонів і 20 В в разі способу іонізації з утворенням негативних іонів.

C.9 LCMS - Методика 9

На додаток до загальної методики D: ВЕРХ з оберненими фазами здійснювали при використан-

ні колонки YMC ODS-AQ S-5 мкм, 12 нм (2,0×50 мм) при об'ємній швидкості потоку 0,8 мл/хв. Використовували дві рухливі фази (рухлива фаза А: вода з 0,1% ТФОК; рухлива фаза В: ацетонітрил з 0,05% ТФОК) для отримання градієнтної умови: від 90% А і 10% В до 100% В протягом 3,4 хвилин і витримка протягом 0,1 хвилини. Використовували типові об'єми 2 мкл, що вводилися. Температура колонки складала 50°C.

C.10 LCMS - Методика 10

На додаток до загальної методики D: ВЕРХ з оберненими фазами здійснювали при використанні колонки YMC-Pack ODS-AQ, 50×2,0 мм, 5 мкм, при об'ємній швидкості потоку 0,8 мл/хв. Використовували дві рухливі фази (рухлива фаза А: вода з 0,1% ТФОК; рухлива фаза В: ацетонітрил з 0,05% ТФОК). Спочатку протягом 0,8 хвилини підтримували 90% А і 10% В. Зatem використовували градієнт до 20% А і 80% В протягом 3,7 хвилин і витримували протягом 3 хвилин. Використовували типові об'єми 2 мкл, що вводилися. Температура термостата складала 50°C. (MS-полярність: позитивна).

C.11 LCMS - Методика 11

На додаток до загальної методики D: ВЕРХ з оберненими фазами здійснювали при використанні колонки YMC-Pack ODS-AQ, 50×2,0 мм, 5 мкм, при об'ємній швидкості потоку 0,8 мл/хв. Використовували дві рухливі фази (рухлива фаза А: вода з 0,1% ТФОК; рухлива фаза В: ацетонітрил з 0,05% ТФОК). Спочатку протягом 1 хвилини підтримували 100% А. Зatem використовували градієнт до 40% А і 60% В протягом 4 хвилин і витримували протягом 2,5 хвилин. Використовували типові об'єми 2 мкл, що вводилися. Температура термостата складала 50°C. (MS-полярність: позитивна).

Температури плавлення

Температури плавлення визначали за допомогою пристрою DSC823e (Mettler-Toledo), приладу для визначення температури плавлення Buchi або цифрового приладу для визначення температури плавлення WRS-2A (Shanghai Precision and Scientific Instrument Co. Ltd). Значення є або максимальними значеннями, або інтервалами плавлення, і їх отримували з експериментальними похибками, які зазвичай пов'язані з цим аналітичним методом.

Оптичне обертання

Оптичне обертання вимірювали, використовуючи поляриметр. $[\alpha]_D^{20}$ показує оптичне обертання, вимірюване при використанні світла з довжиною хвилі D-лінії натрію (589 нм) при температурі 20°C. MeOH використовували як розчинник. Протяжність ячейки складає 1 дм. Нижче вказана дійсна величина концентрації розчину, який використовували для вимірювання оптичного обертання.

Таблиця 6а

Дані LCMS – (MH)⁺ і температури плавлення

Сполука №	R _t	(MH) ⁺	Методика	Температура плавлення (°C)
18	2,35	319	5	193,0-194,0°C
64	1,04	359	1	155,9-157,1°C
82	0,99	478	1	166,3-168,3°C
87	5,08	368	4	171,1°C
73	5,67	380	4	165,4°C
183	4,27	367	4	150,3°C
168	5,52	421	4	178,4°C
182	4,42	362	4	194,3°C
33	5,27	417	4	216,4°C
81	5,73	435	6	149,2°C
75	5,69	393	4	164,2°C
74	6,20	408	4	159,0°C
38	5,63	435	4	167,4°C
48	5,54	419	4	169,1°C
136	5,55	437	4	217,7°C
194	2,66	412	9	114,3-116,30°C
72	5,63	380	4	160,0°C
77	5,57	435	4	145,6°C
70	5,61	378	4	167,9°C
80	5,72	400	4	182,0°C
195	2,83	428	9	н.в.
90	5,75	398	4	177,1°C
78	5,35	392	4	173,1°C
79	5,42	390	4	158,8°C
112	5,20	424	4	259,6°C
211	3,28	488	9	н.в.
197	3,01	458	9	н.в.
71	5,86	392	4	177,1°C
76	5,78	390	4	152,9°C
84	6,34	469	4	177,7°C
196	3,04	458	9	134,7-136,7°C
94	5,85	408	4	168,0°C
171	5,07	340	4	169,8°C
127	7,40	437	7	185,4°C
128	5,84	451	4	177,2°C
129	6,08	465	4	176,3°C
192	5,54	403	4	149,0°C
143	4,93	380	4	240,4°C
185	5,12	387	4	181,3°C
83	6,10	449	4	187,2°C
187	4,76	399	4	137,3°C

138	5,13	409	4	174,3°C
125	5,44	423	4	190,0°C
184	5,00	383	4	158,8°C
186	н.в.	н.в.	-	203,9°C
139	н.в.	н.в.	-	160,5°C
135	4,70	494	10	113,1-115,1°C
175	5,68	372	4	131,4°C
27	5,35	437	4	171,2°C
132	5,99	463	4	177,3°C
111	5,05	439	6	236,2°C
100	5,36	422	6	204,6°C
150	6,11	420	4	125,5°C
107	5,21	409	4	265,0°C
146	6,66	436	2	241,1°C
152	6,32	408	4	н.в.
178	4,77	374	4	247,0°C
177	6,05	360	4	150,3°C
110	5,48	425	4	255,1°C
130	6,64	466	7	201,1°C
151	6,11	420	4	207,5°C
44	6,03	422	4	165,8°C
106	5,75	422	4	н.в.
93	6,91	441	2	н.в.
96	0,99	410	1	126,5°C
92	5,35	397	4	179,0°C
98	5,63	411	4	164,5°C
131	4,94	496	6	167,7°C
31	7,42	430	7	180,7°C
29	8,46	477	7	156,1°C
105	5,67	424	4	174,4°C
30	7,22	481	7	151,6°C
179	5,27	385	4	222,4°C
115	4,53	468	6	207,1°C
47	5,71	390	4	138,1°C
55	4,63	444	6	166,8°C
95	4,88	423	6	н.в.
133	5,07	478	6	150,9°C
148	5,72	394	4	130,9°C
156	н.в.	н.в.	-	185,8-191,3°C
53	6,50	452	7	190,2°C
121	5,60	451	4	242,4°C
117	5,34	429	4	199,2°C
69	5,12	434	6	н.в.
198	5,65	390	4	н.в.
200	5,15	403	4	227,0°C
46	6,77	417	7	244,9°C

115

95281

116

60	0,99	452	8	Н.В.
59	1,32	548	8	182,4°C
140	6,14	479	4	147,2°C
28	5,21	437	4	246,8°C
149	5,98	423	4	Н.В.
39	6,68	393	7	165,1°C
36	4,60	392	6	277,5°C
56	7,88	468	7	117,4°C
37	5,78	463	4	188,7°C
40	5,14	390	4	Н.В.
174	6,93	429	7	181,7°C
35	0,75	403	1	221,6°C
190	5,99	434	7	134,2°C
120	5,36	435	4	251,0°C
58	6,20	464	7	Н.В.
141	5,67	434	4	140,3°C
191	7,30	441	7	194,4°C
99	6,29	425	7	Н.В.
193	5,94	446	7	158,2°C
103	6,42	437	7	176,5°C
104	6,74	451	7	145,8°C
126	5,45	437	4	171,5°C
49	6,87	390	7	Н.В.
50	7,09	374	7	147,8°C
134	6,42	478	7	219,8°C
158	5,37	464	6	188,7°C
45	7,71	431	7	219,3°C
189	5,76	420	7	166,7°C
145	5,00	469	6	211,2°C
157	7,67	463	7	222,4°C
165	7,83	489	7	168,0°C
160	8,02	491	7	153,3°C
159	4,60	480	10	182,5-186,1°C
188	6,64	417	7	199,8°C
210	Н.В.	Н.В.	-	201,5°C
203	Н.В.	Н.В.	-	231,3°C
202	5,28	437	4	243,0°C
61	6,80	451	7	242,2°C
68	8,00	471	7	168,8°C
162	4,58	448	10	196,5-206,2°C
163	4,51	478	10	192,7-195,3°C
119	4,73	482	10	215,0-219,2°C
42	Н.В.	Н.В.	-	146,9°C
43	Н.В.	Н.В.	-	124,1°C
201	5,36	435	4	223,5°C
142	9,14	604	7	Н.В.

205	5,54	443	4	224,8°C
206	5,73	457	4	229,1°C
207	5,08	473	4	219,7°C
26	5,51	443	4	227,2°C
167	1,01	453	1	157,1°C
172	8,35	398	7	200,0°C
209	5,55	445	4	182,2°C
204	5,14	443	6	260,1°C
118	5,17	423	4	238,6°C
62	7,67	465	7	204,6°C,
212	4,90	435	11	214,2-223,5°C
176	6,64	429	7	н.в.

н.в. = не визначена

Таблиця 6b

Дані LCMS – (МН)⁺ і температури плавлення

Сполука №	R _t	(МН) ⁺	Методика	Температура плавлення (°C)
17	0,97	347	1	140,5-142,0
14	0,96	348	1	163,4-165,2
15	0,86	374	1	207,2-207,9
13	1,07	442	1	179,9-182,1
16	0,93	348	1	158,2-159,0
20	1,03	428	1	203,6-206,4
2	0,93	348	1	179,1-180,0
19	0,94	361	1	271,0-272,1
9	0,98	375	1	212,9-214,0
3	9,69	405	2	188,3-190,3
11	0,83	389	1	н.в.
4	0,95	403	1	164,2-174,2
21	0,86	418	1	225,5
1	1,05	432	1	206,2-207,1
10	4,84	432	3	175,2-176,5
8	0,98	470	1	152,9-154,9
12	0,99	446	1	н.в.
5	1,02	460	1	213,9-215,0
6	1,03	460	1	195,7-196,6
22	0,97	417	1	196,5-197,2
23	1,00	446	1	н.в.
24	0,91	419	1	184,2-188,1
7	5,71	382	4	н.в.
52	5,16	362	6	147,2°C
85	5,10	429	6	182,2°C
86	4,75	445	6	н.в.
137	5,39	449	6	н.в.
88	5,70	394	4	183,0°C

170	4,67	342	6	162,2°C
169	4,68	340	6	135,1°C
91	0,95	410	1	157,9°C
144	4,87	447	6	177,2°C
54	6,00	508	4	н.в.
101	5,36	420	6	н.в.
89	5,40	384	4	149,4°C
114	4,56	422	6	260,8°C
113	4,49	422	6	256,6°C
147	4,12	494	6	н.в.
97	4,93	394	6	145,2°C
102	5,30	420	6	н.в.
108	4,47	407	6	247,1°C
155	4,92	431	6	217,0°C
124	4,98	447	6	172,3°C
153	4,58	420	6	208,6°C
154	4,51	409	6	192,2°C
116	4,44	411	6	249,5°C
109	4,42	423	6	234,8°C
199	5,28	417	6	167,9°C
180	5,07	418	6	259,6°C
41	4,69	387	6	186,1°C
181	0,88	443	1	192,8°C
164	5,06	431	6	190,7°C
173	5,22	403	6	н.в.
122	7,53	477	7	174,0°C
123	7,75	461	7	213,2°C
208	7,26	457	7	253,8°C
166	5,50	488	6	219,3°C
161	4,93	505	6	н.в.

н.в. = не визначена

Таблиця 7

Дані оптичного обертання

Сполука №	$[\alpha]_D^{20}$	Концентрація
97	+43,79°	C=19,98 мг/5 мл
98	+42,38°	C=17,46 мг/5 мл
99	+42,02°	C=21,06 мг/5 мл
100	-29,43°	C=18,18 мг/5 мл
101	+34,48°	C=20,30 мг/5 мл
102	+40,41°	C=20,29 мг/5 мл
103	+41,18°	C=17,12 мг/5 мл
104	+39,08°	C=18,68 мг/5 мл
105	+39,95°	C=20,40 мг/5 мл
149	+62,53°	C=18,47 мг/5 мл

150	+34,86°	C=18,79 мг/5 мл
151	-17,40°	C=20,98 мг/5 мл
49	+41,74°	C=17,25 мг/5 мл
39	+51,73°	C=22,81 мг/5 мл
50	+38,10°	C=23,36 мг/5 мл
41	+44,05°	C=20,43 мг/5 мл
172	+46,06°	C=22,58 мг/5 мл
174	+33,80°	C=19,82 мг/5 мл
175	+49,60°	C=20,06 мг/5 мл
176	+52,31°	C=10,80 мг/5 мл
198	+40,73°	C=20,87 мг/5 мл
199	+41,40°	C=23,55 мг/5 мл

D. Фармакологічні приклади

Приклад Р.1а: Томографія потоку Ca^{2+} (FLIPR) (протокол А)

Стабільна експресія в клітинах ссавців, взагалі, і в GH4C1-клітинах щура, зокрема, клонів кДНК, що кодують людську $\alpha 7$ -последовательность дикого типу (h $\alpha 7$ -wt nAChR) і в яких кодуюча область розташована нижче, по ходу транскрипції, промотора, приводить до появи функціональних $\alpha 7$ nAChRs на поверхні клітин ссавців. Цей метод забезпечив можливий спосіб оцінки функції $\alpha 7$ -білка дикого типу. Відповідно до отриманого факту, що катіонна проникність нікотинового $\alpha 7$ -рецептора переважна для кальцію, флуоресцентну томографію потоку Ca^{2+} через h $\alpha 7$ -wt nAChR, стабільно експресуємий у GH4C1-клітинній лінії, використовували як перший спосіб аналізу активності модулятора сполук згідно даного винаходу.

Матеріали

а) Буфер для аналізу

Збалансований сольовий розчин Хенкса (HBSS, Invitrogen, Бельгія), доповнений за допомогою 10 мМ HEPES (Invitrogen, Бельгія), CaCl_2 до кінцевої концентрації 5 мМ, 0,1% бичачого сироваткового альбуміну (Sigma-Aldrich NV, Бельгія), 2,5 мМ пробенецида (Sigma-Aldrich NV, Бельгія).

б) Чутлива до кальцію фарбувальна речовина - Fluo-4AM

Fluo-4AM (Molecular Probes, США) розчиняли в ДМСО, що містить 10% плюронової кислоти (Molecular Probes, США), отримуючи вихідний розчин, який розділяли на аліквоти і зберігали при температурі -20°C до подальшого використання. У день експерименту вихідний розчин Fluo-4AM розморожували і розводили в DMEM/F12 (Invitrogen, Бельгія), отримуючи кінцеву концентрацію 4 мкМ.

с) 96-лункові планшети

Чорні/прозорі 96-лункові планшети BD Biosciences, Бельгія).

д) Вимір потоку кальцію

Планшет-рідер для флуориметричної томографії (FLIPR, Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, США) використовували для виміру сигналів внутріклітинного потоку, що не містить кальцію.

Метод

Моношари клітин, що експресують h $\alpha 7$ -wt nAChR, культивували на багатолункових планшетах, зокрема, з чорними бічними сторонами, прозорою основою 96-лункових планшетах, покритих полі-D-лізином, протягом 24 годин до введення флуоресцентного індикатора кальцію, в конкретному втіленні, введення fluo-3 або fluo-4AM протягом до 90 хвилин, у ще конкретнішому втіленні, введення fluo-4AM протягом до 90 хвилин, і, у бажаному втіленні, введення fluo-4AM протягом до 60 хвилин.

РАМ-активність визначали в режимі реального часу шляхом введення тестованих сполук у навантаженої клітини разом з агоністом нікотинового $\alpha 7$ -рецептора при постійному моніторингу клітинної флуоресценції у FLIPR. Сполуки, що дають максимальні флуоресцентні відповіді більше, ніж відповідь, що викликається одним агоністом, розглядали як позитивні алостеричні модулятори (РАМ) $\alpha 7$ nAChR. У конкретному втіленні, агоністом нікотинового $\alpha 7$ -рецептора був холін, у конкретнішому втіленні, холін використовували в субмаксимальній концентрації 100 мкМ. У додатковому варіанті даного винаходу, тестовані сполуки вводили до агоніста нікотинового $\alpha 7$ -рецептора, у конкретному втіленні, до 20 хвилин до агоніста, в конкретнішому втіленні, до 10 хвилин до агоніста, і, у ще конкретнішому втіленні, за 10 хвилин до агоніста.

Контрольну відповідь на холін розраховували в разі кожного планшета з відмінності в максимумі флуоресценції в разі клітин, отримуючих або холін, або один буфер для аналізу. Сполуки згідно даного винаходу тестували в діапазоні концентрацій від 0,1 мкМ до 50 мкМ. Сполуки розглядали як такі, що мають активність, що представляє інтерес, коли їх ефективність складала щонайменше 500% при тестуванні в концентрації, де вони проявляють максимальний ефект, зазвичай від 0,1 мкМ до 50 мкМ (ефективність 100 мкМ холіну приймали за 100% у відсутність РАМ). Сполуки також володіють потенціумом ефектом відносно відповіді на холін, коли проводили вимір електрофізіологічно шляхом петч-кламп цілої клітини в разі GH4C1-клітин, що стабільно надпродують людський $\alpha 7$ -рецептор дикого типу.

Приклад D.1b: Томографія потоку Ca^{2+} (FDSS) (протокол B)

Матеріали

a) Буфер для аналізу

Збалансований сольовий розчин Хенкса (HBSS, Invitrogen, Бельгія), доповнений за допомогою 10 mM HEPES (Invitrogen, Бельгія), CaCl_2 до кінцевої концентрації 5 mM, 0,1% бичачого сироваткового альбуміну (Sigma-Aldrich NV, Бельгія).

b) Чутлива до кальцію фарбувальна речовина - Fluo-4AM

Fluo-4AM (Molecular Probes, США) розчиняли в DMSO, що містить 10% плуронової кислоти (Molecular Probes, США), отримуючи вихідний розчин, який розводили в буфері для аналізу, доповненому за допомогою 5 mM пробеніцида (Sigma, Aldrich NV, Бельгія), отримуючи кінцеву концентрацію 2 мкМ.

c) 384-лункові планшети

Чорні/прозорі 384-лункові планшети, заздалегідь покриті за допомогою полі-D-лізіна (PDL) (Corning, Incorporated, США).

d) Вимір потоку кальцію

Функціональну систему скринінгу лікарських засобів (FDSS, Hamamatsu) використовували для виміру сигналів внутріклітинного, такого, що не містить кальцій, потоку.

Спосіб

Моношари клітин, що експресують $\text{h}\alpha 7\text{-wt}$ nAChR, культивували на багатолункових планшетах, зокрема, з чорними бічними сторонами, прозорою основою 384-лункових планшетах, покритих полі-D-лізином, протягом 24 годин до введення флуоресцентного індикатора кальцію, у конкретному втіленні, введення fluo-4AM в течію до 120 хвилин.

PAM-активність визначали в режимі реального часу шляхом введення тестованих сполук у навантажений клітини разом з агоністом нікотинного $\alpha 7$ -рецептора при постійному моніторингу клітинної флуоресценції в FDSS. Сполуки, що дають максимальні флуоресцентні відповіді більше, ніж відповідь, що викликається одним агоністом, розглядали як позитивні алостеричні модулятори (PAM) $\alpha 7$ nAChR. У конкретному втіленні, агоністом нікотинного $\alpha 7$ -рецептора був холін, у конкретнішому втіленні, холін застосовували в субмаксимальній концентрації 100 мкМ. У додатковому варіанті даного винаходу, тестовані сполуки вводили до агоніста нікотинного $\alpha 7$ -рецептора, у конкретному втіленні, до 10 хвилин до агоніста.

Контрольну відповідь на холін розраховували в разі кожного планшета, виходячи з відмінності в максимумі флуоресценції в разі клітин, отриманих або холін, або один буфер для аналізу. Сполуки згідно даного винаходу тестували в діапазоні концентрацій від 0,01 мкМ до 30 мкМ. Сполуки розглядали як такі, що володіють активністю, що представляє інтерес, коли вони потенціювали сигнал холіну щонайменше з 500% при тестуванні в концентрації 30 мкМ (ефективність 100 мкМ холіну приймали за 100% у відсутність PAM). Сполуки також володіють потенціюючим ефектом відносно відповіді на холін, коли проводили вимір електрофізіологічно шляхом петч-кламп цілої клітини в

разі GH4C1-клітин, що стабільно надпродукують людський c-7-рецептор дикого типу.

Приклад D.2: Реєстрація струму петч-кламп

Реєстрація петч-кламп в разі клітин ссавців є можливим способом оцінки функції мембранопов'язаних білків, що вважаються субодиницями керованих лігандами іонних каналів. Активація таких білків за допомогою ендогенних або екзогенних лігандов викликає відкриття пори, що асоціюється з рецептором, через яку іони «течуть» згідно з їх електрохімічним градієнтом. У разі рекомбінантної GH4C1-клітинної лінії, що експресує $\text{h}\alpha 7\text{-wt}$ nAChR, бажана проникність для кальцію цього рецептора означає, що кальцій поступає в клітину після активації за допомогою Ach, холіну або інших нікотинних лігандів, що дають початок потоку кальцію. Оскільки цей рецептор швидко десенсибілізується у присутності агоніста, є важливим використання прикладної системи, яка здатна дуже швидко комутувати розчини (<100 мсек) для запобігання частковій або повній десенсибілізації відповідей рецептора, співпадаючих з часом застосування агоніста. Отже, другим придатним способом оцінки посилення нікотинової ефективності є реєстрація петч-кламп в разі експресуючих $\text{h}\alpha 7\text{-wt}$ nAChR GH4C1-клітин, пов'язаних з прикладною системою швидкої дії.

Матеріали

a) Буфери для аналізу

Зовнішній реєструючий розчин, що включає 152 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM MgCl_2 , 1 mM кальцію, 10 mM HEPES; pH 7,3. Зовнішній реєструючий розчин, що включає 140 mM CsCl, 10 mM HEPES, 10 mM EGTA, 1 mM MgCl_2 , pH 7,3.

b) Реєстрацію петч-кламп здійснювали, використовуючи підсилювач петч-кламп (Multiclamp 700 A, Axon Instruments, CA, США). Експресуючі $\text{h}\alpha 7\text{-wt}$ nAChR GH4C1-клітини піддавали петч-кламп у формі цілої клітини (Hattill і ін., 1981) при використанні електроду з боросилікатного скла з максимальним опором 1,5-3 МОм, коли заповнювали зовнішнім реєструючим розчином. Реєстрації здійснювали в разі клітин з мембранним опором >500 МОм і, більш бажано, 1 ГОм, і послідовним опором <15 МОм, при, щонайменше, 60% компенсації послідовного опору. Мембранний потенціал фіксували при -70 мВ.

c) Агоністи

Ацетилхолін (Ach), холін купували у фірми Sigma-Aldrich, Бельгія.

d) Використання сполук

16-канальну мікроструйну систему Dynflow DF-16 (Celletricon, Швеція) для швидкої комутації розчинів (час дозволу комутації <100 мсек) використовували в разі введення контролю, агоніста і PAM-сполук в експресуючі $\text{h}\alpha 7\text{-wt}$ nAChR GH4C1-клітини.

Спосіб

Експресуючі $\text{h}\alpha 7\text{-wt}$ nAChR GH4C1-клітини вводили в зовнішній реєструючий розчин у перфузійній камері Dynaflo і залишали осідати протягом до 20 хвилин. Індивідуальними клітинами були цілі клітини, що осідали і обережно піднімалися з дна камери за допомогою петч-піпетки до перфузійного потоку зовнішнього реєструючого розчину,

що безперервно тік (12 мкл/хв). РАМ-активність визначали в режимі реального часу шляхом попереднього введення тестованих сполук у навантажені клітини, потім агоніста нікотинного $\alpha 7$ -рецептора при постійному моніторингу клітинного мембранного потоку. Сполуки, що дають відносно потоку відповіді більше, ніж відповідь, що викликається одним агоністом, розглядали як позитивні алостеричні модулятори (РАМ) $\alpha 7$ nAChR. У конкретному втіленні, агоніст нікотинного $\alpha 7$ -рецептора був активований неселективним нікотинним агоністом, в конкретнішому втіленні, агоністом був холін і, у ще конкретнішому втіленні, холін, використовуваний у субмаксимальній концентрації 1 мМ. У додатковому варіанті даного винаходу, тестовані сполуки вводили до агоніста нікотинного $\alpha 7$ -рецептора, у конкретнішому втіленні, до 30 секунд до агоніста і, в ще конкретнішому втіленні, до 5 секунд до агоніста. Контрольну відповідь розраховували з площі під кривою струму, що викликається в кожній клітці за рахунок використання субмаксимальної кількості холіну протягом 250 мсек. Площа під кривою є інтеграцією повного

струму протягом часу і дає загальне уявлення про повний іонний потік через канал. Підвищення ефективності агоніста, що викликаються позитивним алостеричним модулятором, розраховували як потенціювання у відсотках «площі під кривою» (AUC) відповіді агоніста. Потенціювання більше, ніж контроль, AUC, що викликається сполуками згідно даного винаходу, показує, що їх можна вважати такими, що мають придатну терапевтичну активність. Значення EC_{50} (потенція), максимальний ефект (ефективність в %) і кутові коефіцієнти Hill визначали шляхом регресійного аналізу даних по логічному рівнянню, використовуючи Graph-Pad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA).

EC_{50} (або pEC_{50}) визначали як концентрацію, що відноситься до половини максимального ефекту, коли отримували чітку сигмоїдальну криву з верхнім плато. EC_{50} (або pEC_{50}) визначали як нижчу, ніж максимальна, концентрацію в разі активності сполуки, що не досягає верхнього плато при максимальній концентрації (вказано в таблиці 8 як «<5»).

Таблиця 8

Потенція (pEC_{50}) і ефективність у % для ряду сполук

Сполуки №	pEC_{50}	Ефективність %	Протокол
132	7,8	2764	В
134	7,7	2556	В
129	7,4	3216	В
128	7,3	3494	В
195	7,1	2918	В
162	7,1	1703	В
133	7,0	1846	В
142	7,0	3308	В
130	7,0	3607	В
160	6,9	2343	В
110	6,9	1606	В
197	6,9	2583	В
59	6,8	669	В

127

95281

128

165	6,8	3241	B
58	6,8	2777	B
180	6,8	2542	B
6	6,8	9502	A
158	6,8	2601	B
5	6,7	2106	B
82	6,7	2100	B
83	6,7	3386	B
144	6,7	2404	B
127	6,7	4738	B
145	6,7	1145	B
166	6,7	2102	B
94	6,6	3569	B
1	6,6	2789	B
111	6,6	4120	B
84	6,5	4326	B
155	6,5	4060	B

129

95281

130

194	6,5	2154	B
210	6,5	3926	B
85	6,5	6909	B
62	6,5	2706	B
190	6,4	3850	B
156	6,4	1895	B
131	6,4	1352	B
186	6,4	3840	B
167	6,4	3873	B
209	6,4	3711	B
157	6,4	1766	B
4	6,3	3403	B
168	6,3	2811	B
76	6,3	2045	B
173	6,3	2187	B
91	6,3	4081	B
192	6,2	3317	B
88	6,2	4496	B

131

95281

132

140	6,2	2036	B
33	6,2	2652	B
125	6,2	3328	B
48	6,2	1814	B
206	6,2	2880	B
163	6,2	1512	B
204	6,2	3659	B
45	6,2	2903	B
114	6,2	4115	B
101	6,2	4517	B
181	6,1	2674	B
68	6,1	1494	B
71	6,1	601	B
28	6,1	2426	B
12	6,1	2298	B
184	6,1	2690	B
205	6,1	3716	B

133

95281

134

26	6,1	3541	B
119	6,1	974	B
43	6,1	1350	B
189	6,1	1386	B
193	6,1	4792	B
103	6,1	5106	B
159	6,1	963	B
188	6,1	4381	B
112	6,1	2440	B
172	6,1	812	B
118	6,1	2806	B
149	6,0	704	B
54	6,0	735	B
146	6,0	2387	B
117	6,0	1906	B
39	6,0	1658	B
139	6,0	3274	B
185	6,0	2404	B

135

95281

136

201	6,0	5088	B
42	6,0	1072	B
99	6,0	1500	B
107	6,0	2455	B
211	6,0	2017	B
212	5,9	6400	B
56	5,9	717	B
44	5,9	818	B
123	5,9	1808	B
116	5,9	3808	B
37	5,9	1126	B
21	5,9	3337	B
72	5,9	3557	B
74	5,9	2012	B
191	5,9	1900	B
126	5,9	3008	B
86	5,9	4906	B

137

95281

138

161	5,8	550	B
137	5,8	2631	B
153	5,8	3750	B
151	5,7	1484	B
95	5,7	899	B
70	5,7	3135	B
102	5,7	1960	B
164	5,7	4309	B
69	5,7	1171	B
200	5,7	1359	B
46	5,7	4061	B
10	5,7	3083	B
13	5,7	3422	A
143	5,7	3472	B
122	5,7	988	B
113	5,7	4215	B
90	5,7	4519	B
36	5,6	2662	B

139

95281

140

124	5,6	1289	B
96	5,6	1531	B
106	5,6	2382	B
77	5,6	1291	B
175	5,6	904	A
108	5,6	2025	B
121	5,6	1647	B
199	5,6	2315	B
141	5,6	2083	B
87	5,6	2950	B
75	5,6	2841	B
171	5,6	2085	B
8	5,6	4858	B
93	5,5	764	B
203	5,5	1222	B
169	5,5	762	B
80	5,5	1619	A

141

95281

142

136	5,5	4342	B
196	5,5	5549	A
135	5,5	2942	A
179	5,5	1913	B
92	5,5	2062	B
154	5,5	2126	B
97	5,5	3158	B
73	5,5	3045	B
104	5,5	5655	B
202	5,5	4018	B
3	5,5	4866	A
60	5,4	772	B
187	5,4	3150	B
177	5,4	1938	A
100	5,4	1451	A
109	5,4	1869	B
105	5,4	1749	B
120	5,4	2343	B

143

95281

144

38	5,4	1440	A
150	5,4	3651	A
152	5,4	4599	A
53	5,3	1390	B
208	5,3	909	B
14	5,3	1489	B
61	5,3	3528	B
89	5,3	2420	B
148	5,3	3230	B
50	5,2	650	B
7	5,2	1476	A
16	5,1	583	A
2	5,1	4206	B
52	5,1	641	A
183	5,0	1983	B
22	5,0	2078	A
20	<5	1683	A
81	<5	2290	A
178	<5	6391	A
18	<5	1183	A
41	<5	635	B

145

95281

146

174	<5	667	B
35	<5	1422	B
115	<5	1709	B
147	<5	864	B
47	<5	2858	B
198	<5	1087	B
207	<5	811	B
138	<5	1492	B
170	<5	3793	B
27	<5	1834	A
98	<5	2904	B
182	<5	3396	A
23	<5	1080	A
24	<5	3829	B
78	<5	1923	A
79	<5	2549	A
11	<5	938	A
19	<5	4746	B
9	<5	8016	B