



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 100684

(13) C2

(51) МПК

C07D 237/28 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07F 9/58 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
C07D 237/30 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

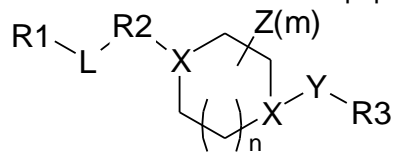
(21)	Номер заявки:	а 2009 09484	Ламас Луїс (MX/US), Маківан Майкл А. (US), Міллер-Мослін Керен (US), Перез Лоренс Блес (US), Пейкерт Стефан (DE/US), Юсуфф Наїім (US)
(22)	Дата подання заявки:	13.03.2008	(73) Власник(и): НОВАРТИС АГ, Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland (CH)
(24)	Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.01.2013	(74) Представник: Дубинський Михайло Ілліч, реєстр. №70
(31)	Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	60/894,991	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: DE 2643753 A1 (THOMAE GMBH DR K), 06.04.1978 HOLAVA H M JR ET AL: "1-substituted 4-aryl-(or 4-arakyl-) phthalazines" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, vol. 12, 1 January 1969 (1969-01-01), pages 555-556 DE 2021195 A1 (ASPRO NICHOLAS LTD [GB]), 12.11.1970 US 3668207 A (CARNEY RICHARD WILLIAM JAMES), 06.06.1972 FRITZ EIDEN AND CURT BERNDL: "Acetamidacetal- Cyclisierung, 2. Mitt. 2-Aminochinoline und Pyrrolo[2,3- b]chinoline" ARCH.PHARM., vol. 319, no. 4, 1986, pages 338-347 VICENTE OJEA AND JOSE MARIA QUINTELA: "Synthesis of Pyrazino[1,2-a:4,5-a']di[1,9]naphthyridine and Pyrazino[1,2-a][1,8]naphthyridines" HETEROCYCLES, vol. 36, no. 6, 1993, pages 1337-1349 WO 00/59509 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS ERIND VERWALT GMBH [AT]; BOLD GUIDO [CH]), 12.10.2000 WO 2006/028958 A (GENENTECH INC [US]; CURIS INC [US]; GUNZNER JANET [US]; SUTHERLIN DANI), 16.03.2006
(32)	Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	15.03.2007	
(33)	Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US	
(41)	Публікація відомостей про заяву:	25.12.2009, Бюл.№ 24	
(46)	Публікація відомостей про видачу патенту:	25.01.2013, Бюл.№ 2	
(86)	Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2008/053040, 13.03.2008	
(72)	Винахідник(и): Даї Міао (CN), Хі Фенг (CN), Джаїн Ріші Кумар (IN/US), Каркі Раджеш (CA/US), Келлехер Джозеф, III (US), Лей Джон (CA/US),		

(54) ПОХІДНІ БЕНЗИЛУ ТА ПІРИДИНІЛУ ЯК МОДУЛЯТОРИ СИГНАЛЬНОГО ШЛЯХУ HEDGENOG

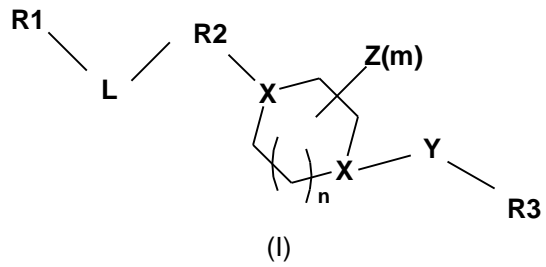
(57) Реферат:

C2
100684
UA

У заявці описані сполуки, що застосовуються при діагностиці і лікуванні патологій, пов'язаних зі шляхом Hedgehog, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, утворення пухлини, рак, неоплазію і незлоякісні гіперпроліферативні порушення; точніше сполуки формули I:



формула (I).



(I)

Рівень техніки

Передача сигналу білком Hedgehog (Hh) уперше виявлена у дрізофілі, як важливий механізм регуляції формування структури ембріона або процес, за допомогою якого клітини ембріону утворюють упорядковані просторові угруповання диференційованих тканин (Nusslein-Volhard et al. (1980) Nature 287, 795-801). У клітинах ссавців ідентифіковані три гени Hedgehog, Sonic Hedgehog (Shh), Indian Hedgehog (Ihh) і Desert Hedgehog (Dhh). Гени Hedgehog кодуєть секретовані білки, які піддаються посттрансляційним модифікаціям, включаючи аутокаталітичне розщеплення, і модифікацію ліпідів (пальмітоїлювання) на N-кінці і модифікацію холестерину на C-кінці.

Модифікований ліпідом N-кінцевий білок Hedgehog викликає сигнальну активність на шляху білка і комунікація між клітинами виникає внаслідок відправлення розчинного білка Hedgehog від клітини, що сигналізує, і його прийому клітиною, що відповідає. У клітинах, що відповідають, рецептор Patched (Ptc), що містить 12 трансмембранних спіралей, діє як негативний регулятор передачі сигналу Hh і білок Smoothed (Smo), що містить 7 трансмембранних спіралей, як позитивний регулятор передачі сигналу Hh. У стані спокою вільний Ptc (тобто не пов'язаний з Hh) стехіометрично придушує активність шляху, що індукуюється Smo (Taipale et al. (2002) Nature 418: 892); однак на єднальному ліганд білкові Hh репресія Smo послабляється і результуючий каскад сигналів приведе до активації і ядерної транслокації факторів транскрипції Gli (Gli1, Gli2 і Gli3).

Розташовані в прямому напрямку гени-мішені транскрипції передачі сигналу білком Hh включають Wnts, TGF β і Ptc і Gli1, які є елементами регуляторної петлі позитивного і негативного зворотного зв'язку. Генами-мішенями передачі сигналу за допомогою Hh також є кілька генів клітинного циклу і генів, що регулюють проліферацію, такі як c-myc, циклін D і E.

Відомо, що передача сигналу білком Hh регулює всілякі біологічні процеси, такі як проліферацію і диференціацію клітин і утворення органу тканиноспецифічним і залежним від дози чином. При розвитку нервових трубок Shh експресується у вентральній пластинці нервової трубки і направляє диференціацію специфічних підтипів нейронів, включаючи моторні і допамінергічні нейрони. Також відомо, що Hh регулює проліферацію клітин-попередників нейронів, таких як невронцити-зерна мозочка і нервові стовбурові клітини. При розвитку шлунково-кишкового тракту для розвитку підшлункової залози необхідний низький рівень передачі сигналу білком Hh, тоді як високий рівень передачі сигналу білком Hh блокує розвиток підшлункової залози. Також відомо, що Hh відіграє важливу роль у проліферації стовбурових клітин і органогенезі шкіри, передміхурової залози, яєчок і кісткового мозку.

Звичайно передача сигналу білком Hh точно регулюється під час проліферації, диференціації клітин і формування структури ембріону. Однак абераційна активація шляху передачі сигналу Hedgehog внаслідок мутацій, які конститутивно активують цей шлях, наприклад, може привести до патологічних наслідків. Наприклад, мутації, що ведуть до втрати функції Patched виявлені при синдромі Горліна (спадкоємний синдром, що характеризується високим ризиком ракових захворювань шкіри і головного мозку, також відомий, як синдром базально-клітинного невуса (СБKN)); і мутації Smo і Gli, що ведуть до втрати функції, пов'язані з базально-клітинною карциномою і гліобластомою. Базально-клітинна карцинома (БКК) є найпоширенішою формою раку шкіри, що щорічно виявляється більш, ніж в 90000 американців. Виявлено, що конститутивна активація Hh стимулює онкогенез при БКК, медулобластомі (найпоширеніша пухлина головного мозку), рабдіоміосаркомі, раці підшлункової залози, дрібноклітинному раку легень, раку передміхурової залози і раку молочної залози. Крім участі в онкогенезі передача сигналу білком Hh також бере участь у метастазуванні раку передміхурової залози. Передача сигналу білком Hh може брати участь у багатьох інших типах пухлин і такі взаємозв'язки, мабуть будуть ще виявлятися; такі дослідження активно проводяться в багатьох центрах з вивчення раку в усьому світі.

Для проліферації цих ракових клітин необхідна активація шляху Hh і блокування шляхів передачі сигналу Hh часто придушує проліферацію ракових клітин. У дійсності, антагоніст Hh циклопамін і Gli1 siRNA можуть ефективно блокувати проліферацію цих ракових клітин і можуть зменшити розмір пухлини в моделях ксенотрансплантату, вказуючи на те, що нові антагоністи Hh можуть стати новими хіміотерапевтичними засобами лікування цих типів раку. На експериментальних моделях на тваринах показано, що антагоніст Hh циклопамін придушує метастазування раку передміхурової залози.

Крім участі у раку передача сигналу білком Hh також відіграє важливу роль у нормальному гомеостазі і регенерації тканин. Шлях Hh активується після ушкодження сітківки, жовчної протоки, легень, кістки і передміхурової залози на моделях мишей. Шлях Hh також завжди є активним у волосяних фолікулах, кістковому мозку і деяких областях центральної нервової

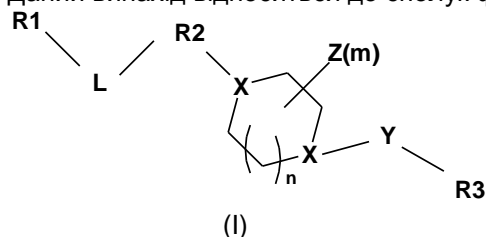
системи (ЦНС) і для доброякісної гіперплазії передміхурової залози і утворення кровеносних судин при ексудативній дегенерації жовтої плями необхідна активність шляху Hedgehog. Процеси регенерації клітин можна блокувати антитілами анти-Shh і циклопаміном. Тому невеликі молекули - антагоністи шляху передачі сигналу Hh можуть бути застосовані для лікування нейрональних проліферативних захворювань, доброякісної гіперплазії передміхурової залози, при ексудативній дегенерації жовтої плями, псоріазі, проліферативних захворюваннях кісткового мозку і лейкозах, остеопетрозі та випадінні волосся.

Дані про те, що конститутивна активація Smo приводить до раку (наприклад, БКК) і що Smo може бути онкогенним при його вивільненні при інгібуванні за допомогою Ptch, вказують на застосованість антагоністів Smo як терапевтичних засобів для лікування таких порушень (Stone et al. (1996) Nature 384: 129). Тому молекули, які модулюють активність шляху передачі сигналу Hedgehog, наприклад, які модулюють активність Smo, є терапевтично корисними.

Короткий виклад суті винаходу

Даний винахід в цілому відноситься до нових сполук, призначених для діагностики і лікування патологій, пов'язаних зі шляхом Hedgehog, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, утворення пухлини, рак, неоплазію і незлоякісні гіперпроліферативні порушення. Даний винахід відноситься до нових сполук, нових композицій, способів їх застосування і способів їх одержання, і такі сполуки звичайно є фармакологічно корисними як засоби для лікування, механізм дії яких включає придушення онкогенезу, росту пухлини і життєдіяльності пухлини за допомогою засобів, які інгібують шлях передачі сигналу Hedgehog і Smo. Сполуки і способи, запропоновані у даному винаході (наприклад, сполука формули I), відносяться до інгібування активації шляху передачі сигналу Hedgehog, наприклад, шляхом інгібування аберацій станів росту, обумовлених такими фенотипами, як втрата функції Ptc, посилення функції Hedgehog, посилення функції Smoothed або посилення функції Gli, і включає взаємодію клітини зі сполуками, запропонованими у даному винаході (наприклад, сполукою формули I), у кількості, достатній для придушення нормальної активності Ptc, придушення нормальної активності Hedgehog або активності Smoothed (наприклад, для обігу або придушення абераційного стану росту).

Даний винахід відноситься до сполук формули (I):



і їх фармацевтично прийнятних солей, у яких
 R_1 позначає арил або het, що може бути незаміщеним або заміщеним;
 R_2 позначає het, у якому щонайменше одним гетероатомом є N і який може бути незаміщеним або заміщеним;

L позначає нижч. алкіл, $(CH_2)_{1-2}$ -A, -A- $(CH_2)_{1-2}$ або CH_2 -A- CH_2 і A позначає O, S, NH або N-Алкіл, де нижч. алкіл може бути незаміщеним або заміщеним нижч. алкілом або одним або більшою кількістю атомів фтору;

X позначає N або CH і щонайменше X позначає N;

Y позначає зв'язок, CH_2 , C(O) або SO_2 ;

R_3 позначає арил або het, що може бути незаміщеним або заміщеним;

Z позначає H, нижч. алкіл, нижч. алкоксигрупу, оксогрупу, C(O)OR₆ або -CN; де нижч. алкіл і нижч. алкоксигрупа можуть бути незаміщеними або заміщеними одним або більшою кількістю атомів галогенів, -OH, -CN, -NH₂, або оксогруп і два Z, пов'язані з одним атомом, можуть утворити циклоалкільне кільце і m дорівнює від 0 до 3;

замісниками фенілу, арилу або het в R_1 , R_2 або R_3 можуть бути один або більша кількість із наступних замісників: алкіл, циклоалкіл, алкоксигрупа, циклоалкоксигрупа, галоген, -CN, оксогрупа, арил, карбалкоксигрупа, OCF₃, CF₃, OH, -C(O)N(R₆)₂, C(O)R₆, -C(O)OR₆, -N(R₆)₂, -NHC(O)R₆, -SO₂(R₆), -SO₂N(R₆)₂; $CH_2OC(O)N(R_6)_2$, -CH₂N(R₆)₂, -NHC(O)OR₆, NHC(O)N(R₆)₂, -CH₂NHC(O)R₆, CH₂NHC(O)N(R₆)₂, CH₂NHSO₂(R₆), CH₂NHC(O)OR₆-OC(O)R₆, NHC(O)R₆, O-арил, het або O-het, у яких алкіл, het, циклоалкіл, циклоалкоксигрупа, N(R₆)₂, арил, карбалкоксигрупа і алкоксигрупа можуть бути незаміщеними або заміщеними одним або більшою кількістю з наступних замісників: галоген, -OCH₃, -OCF₃, -OH, -NH₂, алкіл або R₆, оксогрупу, -N(H)₀₋₂-R₆, -CN, -C(O)N(R₆)₂, C(O)R₆, C(O)OR₆, -N(R₆)₂, NHC(O)R₆, -SO₂(R₆), -SO₂N(R₆)₂, OSO₂R₆, -CH₂N(R₆)₂, -CH₂NHC(O)R₆, -OC(O)R₆, арил, NHC(O)(R₆), O-арил, het, O-het або циклоалкіл;

R_6 позначає Н, алкіл, алкеніл, арил, het, або два R_6 у одного атому можуть утворити циклоалкіл, арил або het; і алкіл, алкеніл, арил, het, циклоалкіл, або het можуть бути незаміщеними або заміщеними за допомогою ОН, оксогрупи, алкоксигрупи, NR_6 , N-алкілу, ацилу, арилу або групи het;

het позначає 5- - 7-членне моноциклічне гетероциклічне кільце, що може бути ароматичним або неароматичним, що містить 1-4 кільцевих гетероатомів, обраних із групи, що включає N, O і S; або 8- - 12-членну конденсовану кільцеву систему, що включає щонайменше одне 5- - 7-членне гетероциклічне кільце, що може бути ароматичним або неароматичним, що містить 1, 2 або 3 кільцевих гетероатомів, обраних із групи, що включає N, O і S, і цей het є незаміщеним або заміщеним;

арил позначає ароматичний радикал, що містить від 6 до 14 кільцевих атомів вуглецю і не містить кільцевих гетероатомів, де зазначена арильна група може бути моноциклічною або конденсованою бициклічною або трициклічною, що може бути незаміщеною або містити один або більшу кількість замісників; і

n дорівнює 0, 1, 2 або 3.

В одному варіанті здійснення даного винаходу R_1 позначає феніл, що може бути незаміщеним або заміщеним, і R_3 позначає арил або het який є заміщеним.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що включають терапевтично ефективні кількості сполук формули I, визначених вище у даному винаході, або їх фармацевтично прийнятні солі і фармацевтичний носій.

Сполуки, запропоновані у даному винаході, як додатково описано нижче, включають невеликі молекули - інгібітори або антагоністи синтезу, експресування, продукування, стабілізації, фосфорилування, зміни положення в клітині і/або активності Smo. Сполуки, запропоновані у даному винаході, включають, але не обмежуються тільки ними, сполуки формули I.

Одним об'єктом даного винаходу є способи застосування сполук для інгібування залежного від Smo шляху активації. Іншим об'єктом даного винаходу є способи застосування сполук для інгібування незалежного від Hedgehog (ліганду) шляху активації. У деяких варіантах здійснення способи, запропоновані у даному винаході, можна використовувати для протидії фенотиповим ефектам небажаної активації шляху Hedgehog, таким як мутації, обумовлені посиленням функції Hedgehog, втратою функції Ptc або посиленням функції Smoothened. Наприклад, спосіб, запропонований у даному винаході, може включати взаємодію клітини (in vitro або in vivo) з антагоністом Smo, таким як сполука, запропонована у даному винаході (наприклад, сполука формули I) або інша невелика молекула в кількості, достатній для придушення залежного від Smoothened і/або незалежного від Hedgehog шляху активації.

Сполуки і способи, запропоновані у даному винаході, можна використовувати для регулювання проліферації і/або диференціації клітин in vitro і/або in vivo, наприклад, при утворенні тканин зі стовбурних клітин, або для попередження росту гіперпроліферативних клітин. В іншому кращому варіанті здійснення взаємодія клітини зі сполукою, запропонованою у даному винаході (наприклад, сполукою формули I), або її введення в клітину приводить до придушення проліферації клітин, придушення росту і/або життєдіяльності пухлинних клітин, і/або придушенню онкогенезу. Таким чином, інший кращий варіант здійснення відноситься до способів гальмування і/або придушення шляху Hh шляхом використання сполук, запропонованих у даному винаході (наприклад, сполуки формули I) у пухлинних клітинах.

У способах, запропонованих у даному винаході, можна використовувати сполуки, запропоновані у даному винаході (наприклад, сполуку формули I), приготовлені у вигляді фармацевтичних препаратів, що включають фармацевтично прийнятний інертний наповнювач або носій, і зазначені препарати можна вводити пацієнтові для лікування патологічних станів, включаючи небажану проліферацію клітин, таку як ракові захворювання і/або пухлини (такі як медулобластома, базально-клітинна карцинома і т.п.) і незлоякісні гіперпроліферативні порушення.

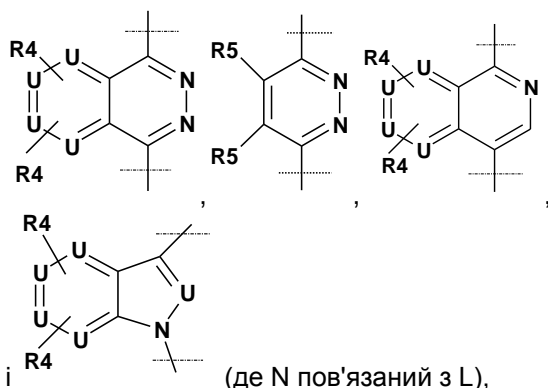
Один варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполуки і способу придушення синтезу, експресування, продукування, стабілізації, фосфорилування, зміни положення в клітині і/або активності білка Smo у клітині in vitro або in vivo, що включає взаємодію зазначеної клітини зі сполукою, запропонованою у даному винаході (наприклад, сполукою формули I), або її введення в зазначену клітину.

Іншим об'єктом даного винаходу є сполука і спосіб діагностики, попередження і/або лікування ослаблень, порушень і/або дисфункцій клітин; гіперпластичних, гіперпроліферативних і/або злоякісних патологічних станів; і/або метастазування пухлинних клітин у ссавця, що характеризуються наявністю і/або експресуванням гену або генного продукту Smo (наприклад,

білка Smo), що включає сполуки формули (I) і їх введення ссавцеві в терапевтично ефективній кількості.

Докладний опис винаходу

В одному варіанті здійснення сполука формули (I) додатково включає сполуку, у якій R_2 вибраний із групи, що включає:

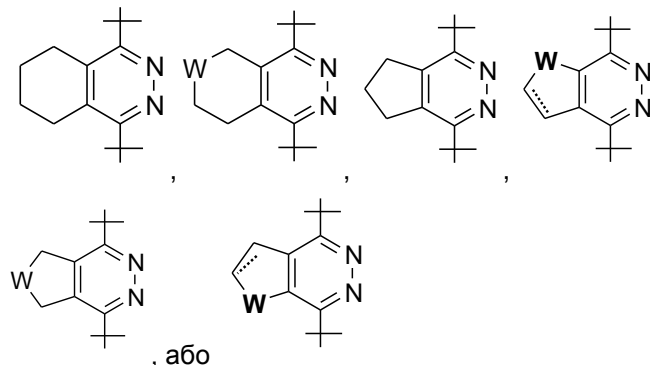


і (де N пов'язаний з L),

де U позначає $C(H)_{0-1}$ або N і не більше двох U позначають N;

R_4 незалежно позначає H, $-N(R_6)_2$, -OH, галоген, -CN, $-C(O)OR_6$, $-C(O)N(R_6)_2$, $-NH_2$, нижч. алкіл або нижч. алкоксигрупу, де нижч. алкіл і нижч. алкоксигрупа можуть бути незаміщеними або заміщеними одним або більшою кількістю атомів галогенів, -OH, -CN, $-NH_2$, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-C(O)N(C_1-C_6\text{-алкіл})_2$, $-C(O)(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-NHC(O)(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $NH(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкіл})_2$, $-SO_2(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1-C_6\text{-алкіл})$; R_5 позначає H, арил, het, нижч. алкіл, нижч. алкоксигрупу або циклоалкіл, які можуть бути незаміщеними або заміщеними одним або більшою кількістю з наступних замісників: галоген, циклоалкіл, арил, het, і де щонайменше один R_5 не позначає H і L позначає нижч. алкіл.

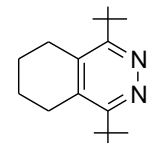
В іншому варіанті здійснення R_2 може бути вибраний із групи, що включає:



, або

де W позначає O, NR_7 або SO_2 і R_7 позначає зв'язок, H, нижч. алкіл або нижч. ацил.

В іншому варіанті здійснення сполука формули I включає сполуку, у якій R_2 позначає:



і R_3 позначає het.

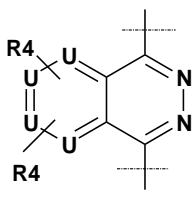
В іншому варіанті здійснення сполука формули (I) включає сполуку, у якій:

R_1 позначає арил або het, що може бути незаміщеним або заміщеним; і, якщо R_1 позначає het, то щонайменше одним кільцевим гетероатомом є N; R_3 позначає арил або het, що може бути незаміщеним або заміщеним; і, якщо R_3 позначає het, то щонайменше одним кільцевим гетероатомом є N; U позначає $C(H)_{0-1}$;

R_4 позначає H, CH_3 , галоген або $-CN$; L позначає CH_2 ; X позначає N; Y позначає зв'язок; і

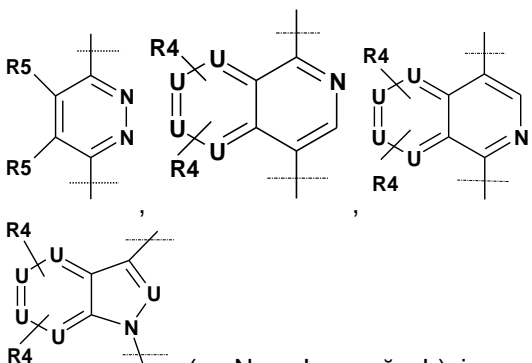
Z позначає H або CH_3 .

Ще один варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполуки формули (I), у якій: R_1 позначає феніл, піридин або нафтил, що може бути незаміщеним або заміщеним; R_2 позначає



R_4 позначає Н і U позначає $C(H)_{0-1}$, R_3 позначає феніл, піридин, піразин, піридазин, або піримідин, що може бути незаміщеним або заміщеним; Z позначає Н або CH_3 ; i дорівнює 1.

Ще один варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполуки формули (I), у якій: R_1 позначає феніл, що може бути незаміщеним або заміщеним; і R_2 вибраний із групи, що включає:



(де N пов'язаний з L); і

щонайменше один R_5 позначає CH_3 .

В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що включає терапевтично ефективну кількість сполуки формули I. В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу лікування ссавця, що страждає від патології, пов'язаної зі шляхом Hedgehog, що включає введення зазначеному ссавцеві, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки формули I.

У даному описі термін "лікування" включає профілактичне або попереджувальне лікування, а також виліковує або придушує захворювання лікування, включаючи лікування пацієнтів, підданих ризику виникнення порушення, зазначеного у даному винаході (наприклад, порушення, пов'язаного з Hedgehog (наприклад, раку)), а також захворюлих пацієнтів. Цей термін включає лікування, призначене для затримки прогресування захворювання.

"Пригніченням і/або оберненням", наприклад, пов'язаного з Hedgehog порушення (наприклад, раку), заявники вважають усунення зазначеного пов'язаного з Hedgehog порушення (наприклад, діабету) або його приведення в менш важкий стан, ніж до лікування або без проведення лікування.

"Вилікування" при використанні у даному винаході означає забезпечувану шляхом лікування ремісію пов'язаного з Hedgehog порушення (наприклад, раку) або його безперервних нападів у пацієнта.

Терміни "профілактика" або "попередження" означають блокування виникнення або рецидиву метаболічних порушень, наприклад, діабету.

"Лікування" означає терапію, попередження і профілактику і краще означає введення пацієнтові лікарського засобу або виконання лікувальних процедур для профілактики (попередження) або вилікування, або зменшення ступеня прояву або ймовірності виникнення порушення, захворювання або патологічного стану або прояву, якщо пацієнт страждає захворюванням.

"Діагностика" означає постановку діагнозу, прогноз, моніторинг, опис, підбір пацієнтів, включаючи учасників клінічних досліджень, і виявлення пацієнтів, підданих ризику виникнення порушення або страждаючих від конкретного порушення або клінічного прояву, і тих, які з найбільшою ймовірністю будуть реагувати на конкретне лікування, або оцінку або моніторинг реакції пацієнта на конкретне лікування.

"Суб'єкт" або "пацієнт" означає ссавця, краще - людини, що потребує лікування патологічного стану, порушення або захворювання.

"Сполука (сполуки), запропонована у даному винаході" при використанні у даному винаході включають, але не обмежуються тільки ними, сполуки формули I (наприклад, сполуки формул (I), включаючи всі її варіанти). Сполука, запропонована у даному винаході, включає сполуки, спеціально перераховані у даному винаході, включаючи перераховані в прикладах, наведених у даному винаході.

"Затримка прогресування" при використанні у даному винаході означає, що введення сполуки, запропонованої у даному винаході (наприклад, сполуки формули I), пацієнтам на попередній стадії або ранній стадії пов'язаного з Hedgehog порушення (наприклад, раку) попереджає подальший розвиток або сповільнює розвиток захворювання у порівнянні з розвитком захворювання без введення активної сполуки.

"Посилення функції Hedgehog" означає аберантну модифікацію або мутацію гену Ptc, гену Hedgehog або гену Smoothened, або зміну (наприклад, зменшення) ступеня експресування такого гену, що приводить до фенотипу, який подібний із взаємодією клітини з білком Hedgehog, наприклад, аберантну активацію шляху Hedgehog. Посилення функції може включати втрату здатності генного продукту Ptc регулювати ступінь експресування генів Gli, наприклад, Gli1, Gli2, i Gli3, або втрату здатності регулювати процесінг, стабільність, локалізацію або активність білків Gli, наприклад, Gli1, Gli2, i Gli3. Термін "посилення функції Hedgehog" у даному винаході також використовується для зазначення будь-якого подібного клітинного фенотипу (наприклад, прояв надмірної проліферації), який спостерігається внаслідок зміни шляху передачі сигналу Hedgehog, що відбувається де-небудь, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, модифікацію або мутацію самого Hedgehog. Наприклад, пухлинна клітина з аномально високою швидкістю проліферації внаслідок активації шляху передачі сигналу Hedgehog буде мати фенотип "посилення функції Hedgehog" навіть якщо в цій клітині Hedgehog не піддався мутації.

"Втрата функції Patched" означає аберантну модифікацію або мутацію гену Ptc або зменшення ступеня експресування такого гену, що приводить до фенотипу, який подібний із взаємодією клітини з білком Hedgehog, наприклад, аберантну активацію шляху Hedgehog. Втрата функції може включати втрату здатності генного продукту Ptc регулювати ступінь експресування, процесінг, стабільність, локалізацію, регуляцію або активність генів і білків Gli, наприклад, Gli1, Gli2, i Gli3.

"Посилення функції Gli" означає аберантну модифікацію або мутацію гену Gli або підвищений ступінь експресування цього гену, що приводить до фенотипу, який подібний із взаємодією клітини з білком Hedgehog, наприклад, аберантну активацію шляху Hedgehog.

"Посилення функції Smoothened" означає аберантну модифікацію або мутацію гену Smo або підвищений ступінь експресування цього гену, що приводить до фенотипу, який подібний із взаємодією клітини з білком Hedgehog, наприклад, аберантну активацію шляху Hedgehog.

При використанні у даному винаході "невелика органічна молекула" означає органічну сполуку (або органічну сполуку, що утворила комплекс із неорганічною сполукою (наприклад, металом)), яка має молекулярну масу, рівну менше 3 кДа, і краще - менше 1,5 кДа.

При використанні у даному винаході термін "репортерний ген" використовується взаємозамінним чином з терміном "маркерний ген" і означає нуклеїнову кислоту, яка легко виявляє і/або кодує генний продукт, який легко виявляється, такий як люцифераза.

Транскрипційні і трансляційні контрольні послідовності являють собою регуляторні послідовності ДНК, такі як промотори, підсилювачі, термінатори і т.п., які забезпечують експресування послідовності, що кодує, у клітині-хазяїні. В еукаріотних клітинах контрольними послідовностями є сигнали поліаденілювання.

"Промотуюча послідовність" являє собою регуляторну ділянку ДНК, здатну зв'язувати РНК-полімеразу в клітині та ініціювати транскрипцію послідовності, що кодує, у прямому напрямку (у напрямку 3'). Для визначення даного винаходу промотуюча послідовність зв'язана по своєму 3'-кінцю сайтом ініціації транскрипції і розташовується у зворотному напрямку (у напрямку 5') із включенням мінімальної кількості основ або елементів, необхідних для ініціювання транскрипції в ступені, що відрізняється від фону. У промотуючій послідовності виявляється сайт ініціації транскрипції (звичайно обумовлений, наприклад, шляхом картирування з нуклеазою S1), а також домени зв'язування білка (консенсусні послідовності), що забезпечують зв'язування РНК-полімери.

Послідовність, Що Кодує, "перебуває під контролем" транскрипційних і трансляційної контролюючих послідовностей у клітині, коли РНК-полімераза транскрибує послідовність, що кодує, у мРНК, яка потім піддається сплайсингу за допомогою транс-РНК і транслюється в білок, що кодується послідовністю, що кодує.

Виразення "фармацевтично прийнятний" означає сполуки і композиції, які при введенні людині є фізіологічно стерпними і звичайно не приводять до алергійних або аналогічних небажаних реакцій, таких як розлади шлунка, запаморочення і т.п.. При використанні у даному винаході, термін "фармацевтично прийнятний" краще означає затверджений регулятивним органом федерального уряду або уряду штату, або зазначений у Фармакопеї США або іншій загальноновизнаній Фармакопеї, як такий, що застосовується для тварин і ще краще - для людини.

Термін "носій" означає розріджувач, допоміжну речовину, інертний наповнювач або розчинник, разом з яким вводять сполуку. Такі фармацевтичні носії можуть являти собою стерильні рідини, такі як вода або олії, включаючи олії, отримані з нафти, і олії тваринного, рослинного або синтетичного походження, такі як арахісова олія, соєва олія, мінеральна олія, кунжутна олія і т.п. Як носії, особливо для розчинів, призначених для ін'єкцій, краще використовувати воду або водні фізіологічні розчини і водні розчини декстрази і гліцерину. Придатні фармацевтичні носії описані в публікації "Remington's Pharmaceutical Sciences" by E. W. Martin.

Виразення "терапевтично ефективна кількість" використовується у даному винаході для зазначення кількості, достатньої для щонайменше приблизно 15 %, краще - щонайменше приблизно 50 %, ще краще - щонайменше приблизно 90 % ослаблення клінічно значимого дефіциту активності, функції і відповіді реципієнта, і найкраще - його попередження. Альтернативно, терапевтично ефективної кількості досить для забезпечення поліпшення клінічно значимого стану/симптому в реципієнта.

"Засіб" означає всі речовини, які можна використовувати для приготування фармацевтичних і діагностичних композицій, або якими можуть бути сполуки, нуклеїнові кислоти, поліпептиди, фрагменти, ізоформи, варіанти або інші речовини, які незалежно можна використовувати для таких цілей, усе відповідно до даного винаходу.

"Аналог" при використанні у даному винаході означає невелику органічну сполуку, нуклеотид, білок або поліпептид, що має подібну або таку ж активність або функцію (функції), як сполука, нуклеотид, білок або поліпептид або сполука, що має необхідну активність і терапевтичний вплив відповідно до даного винаходу (наприклад, придушує ріст пухлини), але не обов'язково включає послідовність або структуру, що подібна або ідентична з послідовністю або структурою кращого варіанту здійснення.

"Похідне" означає сполуку, білок або поліпептид, що включає амінокислотну послідовність вихідного білка або поліпептиду, що змінена шляхом заміщень, видалень або додатків амінокислотних залишків, або нуклеїнову кислоту або нуклеотид, що модифікований шляхом введення або видалень, додатків або мутацій нуклеотидних замісників. Похідне нуклеїнової кислоти, нуклеотиду, білка або поліпептиду виконує подібну або таку ж функцію, як вихідний поліпептид.

"Інгібітори", або "антагоністи" означають інгібуючі молекули, ідентифіковані за допомогою проведених *in vitro* і *in vivo* досліджень функції шляху Hh, наприклад, антагоністи Smo. Інгібітори та антагоністи краще означають сполуки або засоби, які послабляють передачу сигналів для шляху Hh. Інгібітори можуть являти собою сполуки, які послабляють, блокують або попереджають передачу сигналів для цього шляху.

"Порушення (порушення), пов'язане з Hedgehog" при використанні у даному винаході включає порушення, пов'язані з руйнуванням або аберацією шляху Hedgehog, а також порушення, пов'язані з нормальними, але небажаними станами росту, пов'язані з активацією шляху Hedgehog. "Порушення (порушення), пов'язане з Hedgehog" включають, але не обмежуються тільки ними, утворення пухлини, рак, неоплазію, злоякісні гіперпроліферативні порушення і незлоякісні гіперпроліферативні порушення. "Порушення (порушення), пов'язане з Hedgehog" також включають доброякісну гіперплазію передміхурової залози, псоріаз, екссудативну дегенерацію жовтої плями, остеопетроз і небажаний ріст волосся.

При використанні у даному винаході, термін "рак" включає солідні пухлини ссавців, а також злоякісні захворювання крові. "Солідні пухлини ссавців" включають ракові захворювання голови та шиї, легенів, мезотеліому, захворювання середостіння, стравоходу, шлунку, підшлункової залози, гепатобіліарної системи, тонкого кишечника, ободової кишки, ободової і прямої кишки, прямої кишки, ануса, нирок, уретри, сечового міхура, передміхурової залози, пенісу, яєчок, полових органів жінок, яєчників, молочної залози, ендокринної системи, центральної нервової системи, включаючи головний мозок; саркоми м'яких тканин і кісток; і меланому шкірного і внутрішньочного походження. Термін "злоякісні захворювання крові" включає дитячі лейкози і лімфоми, хворобу Ходжкіна, лімфоми лімфоцитарного і шкірного походження, гострий і хронічний лейкоз, плазмоклітинну неоплазію і ракові захворювання, пов'язані зі СНІД (синдром набутого імундефіциту). Крім того, можна лікувати рак на будь-якій стадії прогресування, такий як первинний, метастатичний і рецидивуючий рак. Інформація про численні типи раку наведена, наприклад, у публікаціях American Cancer Society або, наприклад, Wilson et al. (1991) Harrison's Principles of Internal Medicine, 12th Edition, McGraw-Hill, Inc. В об'єм даного винаходу входять застосування в медицині та ветеринарії.

Ракові захворювання, які особливо добре піддаються лікуванню сполуками і способами, запропонованими у даному винаході, включають, але не обмежуються тільки ними, гліоми,

медулобластоми, примітивні нейроектодермальні пухлини (ПНЕДП), базально-клітинну карциному (БКК), дрібноклітинні ракові захворювання легенів, крупноклітинні ракові захворювання легенів, пухлини шлунково-кишкового тракту, рабдоміосаркоми, саркоми м'яких тканин, пухлини підшлункової залози, пухлини сечового міхура і пухлини передміхурової залози.

5 При використанні у даному винаході, термін "злоякісне гіперпроліферативне порушення (порушення)" включає, але не обмежується тільки ними, ракові захворювання, нейрональні проліферативні порушення, проліферативні захворювання кісткового мозку і лейкози.

10 При використанні у даному винаході, термін "незлоякісне гіперпроліферативне порушення (порушення)" включає, але не обмежується тільки ними, незлоякісні і ненеопластичні проліферативні порушення, такі як гіперплазію гладких м'язів у кровоносних судинах, утворення рубців на шкірі і фіброз легень.

15 При використанні у даному винаході термін "арил" визначається, як ароматичний радикал, що містить 6-14 кільцевих атомів вуглецю і не містить кільцевих гетероатомів. Арильна група може бути моноциклічною або конденсованою бициклічною або трициклічною. Вона може бути незаміщеною або містити один або більшу кількість, краще - 1 або 2 замісники, де замісники є такими, як описано у даному винаході. Як визначено у даному винаході, арильний фрагмент може бути повністю ароматичним незалежно від того, чи є він моноциклічним або біциклічним. Однак, якщо він містить більше одного кільця, визначеного у даному винаході, то термін "арил" включає фрагменти, у яких щонайменше одне кільце є повністю ароматичним, а інше кільце (кільця) може бути частково ненасиченим або насиченим або повністю ароматичним.

20 "Het" при використанні у даному винаході означає гетероарильні і гетероциклічні сполуки, що містять щонайменше один кільцевий гетероатом S, O або N. Ще краще, якщо "het" означає 5- – 7-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-4 гетероатоми, обраних із групи, що включає N, O і S, або 8- – 12-членну конденсовану кільцеву систему, включаючи щонайменше одне 5- – 7-членне гетероциклічне кільце, що містить 1, 2 або 3 гетероатомів, обраних із групи, що включає N, O і S. Приклади het при використанні у даному винаході включають, але не обмежуються тільки ними, незаміщений і заміщений піролідил, тетрагідрофурил, тетрагідротіофурил, піперидил, піперазил, пуриніл, тетрагідропіраніл, морфолінову групу, 1,3-діазапаніл, 1,4-діазапаніл, 1,4-оксазепаніл, 1,4-оксатіапаніл, фурил, тієніл, пірил, піролід, піразоліл, тριαзоліл, тетразоліл, індазоліл, оксадіазоліл, імідазоліл, піролідил, піролідиніл, тіазоліл, оксазоліл, піридил, піразоліл, піразиніл, піримідиніл, ізоксазоліл, піразиніл, хіноліл, ізохіноліл, піридопіразиніл, піролопіридил, фуропіридил, індоліл, бензофурил, бензотіофурил, бензоіндоліл, бензотієніл, піразоліл, піперидил, пиперазиніл, індолініл, морфолініл, бензоксазоліл, піролохіноліл, піроло[2,3-b]піридиніл, бензотриазоліл, оксобензооксазоліл, бензо[1,3]диоксоліл, бензоімідазоліл, хінолініл, інданіл і т.п. Гетероарили входять в об'єм визначення het. Прикладами гетероарилів є піридил, піримідиніл, хіноліл, тіазоліл і бензотіазоліл. Найбільш кращими het є піридил, піримідиніл і тіазоліл. het може бути незаміщеним або заміщеним так, як описано у даному винаході. Краще, якщо він є незаміщеним або, якщо він є заміщеним, то заміщений по атому вуглецю галогеном, краще - фтором або 40 хлором, гідроксигрупою, C₁-C₄-алкілом, таким як метил або етил, C₁-C₄-алкоксигрупою, краще - метоксигрупою або етоксигрупою, нітрогрупою, -O-C(O)-C₁-C₄-алкілом або -C(O)-O-C₁-C₄-алкілом, SCN або нітрогрупою або по атому азоту C₁-C₄-алкілом, краще - метилом або етилом, -O-C(O)-C₁-C₄-алкілом або -C(O)-O-C₁-C₄-алкілом, такими як карбметоксигрупа або карбетоксигрупа.

45 Якщо два замісники разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють het, варто розуміти, що утворене гетероциклічне кільце являє собою кільце, що містить азот, таке як азиридин, азетидин, азол, піперидин, піперазин, морфолін, пірол, піразол, тіазол, оксазол, піридин, піримідин, ізоксазол і т.п., де такий het може бути незаміщеним або заміщеним, як визначено вище у даному винаході.

50 При використанні у даному винаході "галоген" означає фтор, хлор, бром або йод, краще - фтор або хлор.

Якщо не зазначено інше, то "алкіл", окремо або в комбінації, включає алкіл, що має лінійний або розгалужений ланцюг, такий як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил і розгалужений пентил, н-гексил і розгалужений гексил і т.п.

55 "Циклоалкільна" група означає C₃-C₁₀-циклоалкіл, що містить 3-10 кільцевих атомів вуглецю і може являти собою, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил або циклооктил, циклононіл і т.п. Циклоалкільна група може бути моноциклічною або конденсованою бициклічною. Крім того, кращою циклоалкільною групою є циклопентил або циклогексил. Найкраще, якщо циклоалкіл позначає циклогексил. Циклоалкільна група може бути 60 повністю насиченою або частково ненасиченою, хоча краще, якщо вона є повністю насиченою.

Як визначено у даному винаході, вона виключає арильні групи. Циклоалкільні групи можуть бути незаміщеними або заміщеними кожним із замісників, визначених нижче, краще - галогеном, гідроксигрупою або C₁-C₆-алкілом, таким як метил.

Незаміщений означає, що єдиним замісником є водень.

5 За винятком випадків, описаних у даному винаході, будь-який визначений вище арил, het, алкіл, алкеніл, алкініл або циклоалкіл, може бути незаміщеним або незалежно містити до 4, краще - 1, 2 або 3 замісники, обраних із групи, що включає: галоген (такий як Cl або Br); гідроксигрупу; нижч. алкіл (такий як C₁-C₃-алкіл); нижч. алкіл, що може бути заміщений кожним із замісників, визначених у даному винаході; нижч. алкеніл; нижч. алкініл; нижч. алканойл; нижч. алкоксигрупу (таку як метоксигрупу); арил (такий як феніл або нафтил); заміщений арил (такий як фторфеніл або метоксифеніл); арил-нижч. алкіл, такий як бензил, моно- або діаміно-нижч. алкіл (такий як диметиламіногрупа); нижч. алканойламіногрупу, ацетиламіногрупу; аміно-нижч. алкоксигрупу (таку як етоксiamiногрупу); нітрогрупу; ціаногрупу; ціано-нижч. алкіл; карбоксигрупу; нижч. карбалкоксигрупу (таку як метоксикарбоніл; n-пропоксикарбоніл або ізопропоксикарбоніл), нижч. арилоїл, такий як бензоїл; карбамоїл; N-моно- або N, N-ди-нижч. алкілкарбамоїл; складноефірну групу нижч. алкілкарбамоїлової кислоти; амідінову групу; гуанідінову групу; уреїдну групу; меркаптогрупу; сульфогрупу; нижч. алкілтіогрупу; сульфоаміногрупу; сульфоамідну групу; бензосульфоамідну групу; сульфонатну групу; сульфаніл-нижч. алкіл (такий як метилсульфаніл); сульфоаміногрупу; арилсульфоамідну групу; галогензаміщену або незаміщену арилсульфонатну групу (таку як хлорфенілсульфонатну групу); нижч. алкілсульфініл; арилсульфініл; арил-нижч. алкілсульфініл; нижч. алкіларилсульфініл; нижч. алкансульфініл; арилсульфоніл; арил-нижч. алкілсульфоніл; нижч. арилалкіл; нижч. алкіларилсульфоніл; галоген-нижч. алкілмеркаптогрупу; галоген-нижч. алкілсульфоніл, такий як трифторметансульфоніл; фосфоно(-P(=O)(OH)₂); гідрокси-нижч. алкоксифосфорил або ди-нижч. алкоксифосфорил; сечовину і заміщену сечовину; ефір алкілкарбамоїлової кислоти або карбамати (такі як етил-N-феніл-карбамат); або нижч. алкіл (наприклад, метил, етил або пропіл).

В одному варіанті здійснення зазначені вище алкільні, циклоалкільні і арильні групи незалежно є незаміщеними або містять як замісників нижч. алкіл, арил, арил-нижч. алкіл, карбоксигрупу, нижч. карбалкоксигрупу і краще - галоген, -OH, -SH, -OCH₃, -SCH₃, -CN, -SCN або нітрогрупу.

Як визначено у даному винаході, термін "нижч. алкіл" при використанні окремо або в комбінації означає алкіл, що містить 1-6 атомів вуглецю. Алкільна група може мати лінійний або розгалужений ланцюг і є такою, як визначено вище у даному винаході.

35 Термін "нижч. алкеніл" означає алкенільну групу, що містить 2-6 атомів вуглецю. Алкенільна група являє собою гідрокарбильну групу, що містить щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Як визначено у даному винаході, вона може бути незаміщеною або заміщеною замісниками, що описані у даному винаході. Вуглець-вуглецеві подвійні зв'язки можуть перебувати між будь-якими двома атомами вуглецю алкенільної групи. Краще, якщо вона містить 1 або 2 вуглець-вуглецеві подвійні зв'язки і ще краще - один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Алкенільна група може мати лінійний або розгалужений ланцюг. Приклади включають, але не обмежуються тільки ними, етиніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1,3-бутадієніл і т.п.

45 Термін "нижч. алкініл" при використанні у даному винаході означає алкінільну групу, що містить 2-6 атомів вуглецю. Алкінільна група являє собою гідрокарбильну групу, що містить щонайменше один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. Вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок може перебувати між будь-якими двома атомами вуглецю алкінільної групи. Краще, якщо алкінільна група містить 1 або 2 вуглець-вуглецеві потрійні зв'язки і ще краще - один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. Алкінільна група може мати лінійний або розгалужений ланцюг. Приклади включають етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 1-бутиніл, 2-бутиніл і т.п.

50 При використанні у даному винаході термін "арилалкіл" означає арильну групу, приєднану до основного ланцюга за допомогою містчкової алкіленової групи. Приклади включають бензил, фенетил, нафтилметил і т.п. Кращим арилалкілом є бензил. Аналогічним чином, ціаноалкільна група означає ціаногрупу, приєднану до основного ланцюга за допомогою містчкової алкіленової групи.

55 З іншого боку, термін "алкіларил" означає алкільну групу, приєднану до основного ланцюга за допомогою містчкової феніленової групи. Приклади включають, але не обмежуються тільки ними, метилфеніл, етилфеніл і т.п.

60 При використанні у даному винаході термін "нижч. алканойл" означає нижч. алкільний ланцюг, у якому один з атомів вуглецю замінений групою C=O. Група C=O може перебувати на

одному з кінців замісники або в середині фрагмента. Приклади включають, але не обмежуються тільки ними, форміл, ацетил, 2-пропаноїл, 1-пропаноїл і т.п.

Термін "алкоксигрупа" означає алкільну групу, визначену у даному винаході, пов'язану з головним ланцюгом за допомогою атому кисню. Приклади включають, але не обмежуються тільки ними, метоксигрупу, етоксигрупу і т.п.

Термін "карбалкоксигрупа" означає алкоксикарбонільну групу, пов'язану з головним ланцюгом за допомогою карбонільної групи (C(O)). Приклади включають, але не обмежуються тільки ними, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл і т.п.

При використанні у даному винаході "оксо" означає кисень, зв'язаний подвійним зв'язком (тобто =O). Також варто розуміти, що позначення C(O) означає групу -C=O, незалежного від того, чи входить вона в кетон, альдегід або кислоту, або похідне кислоти. Аналогічним чином, S(O) означає групу -S=O.

Фармацевтично прийнятні солі будь-яких кислотних сполук, запропонованих у даному винаході, означають солі, утворені з основами, а саме, солі катіонів, такі як солі лужних і лужноземельних металів, таких як натрій, літій, калій, кальцій, магній, а також солі амонію, такі як солі амонію, триметиламонію, диетиламонію і трис(гідроксиметил)-метиламонію.

Аналогічним чином, солі приєднання з кислотами, такі як утворені з неорганічними кислотами, органічними карбоновими кислотами і органічними сульфоновими кислотами, наприклад, із хлористоводневою кислотою, малеїноювою кислотою і метансульфоноювою кислотою, є можливими, якщо частиною структури є основна група, така як аміногрупа або піридилна група.

Відповідно до винаходу було встановлено, що шляхи передачі сигналу, регульовані за допомогою Hh і/або Smo, можна модулювати сполуками, запропонованими у даному винаході.

В одному варіанті здійснення сполуки і способи, запропоновані у даному винаході, включають сполуки формули (I), призначені для інгібування залежного від Smo шляху активації. Іншим об'єктом даного винаходу є сполуки і способи, призначені для інгібування незалежного від Hedgehog (ліганду) шляху активації. У деяких варіантах здійснення сполуки і способи, запропоновані у даному винаході, можна використовувати для протидії фенотиповим ефектам небажаної активації шляху Hedgehog, таким як мутації, обумовлені посиленням функції Hedgehog, втратою функції Ptc або посиленням функції Smoothed. Наприклад, сполуки, запропоновані у даному винаході, і спосіб, запропонований у даному винаході, може включати взаємодію клітини (in vitro або in vivo) з антагоністом Smo, таким як сполука формули (I) у кількості, достатній для придушення залежного від Smoothed і/або незалежного від Hedgehog шляху активації.

В одному варіанті здійснення сполуки, запропоновані у даному винаході (наприклад, сполуки формули I) інгібують передачу сигналу білком Hh шляхом блокування тривимірної структури білка Smo у неактивній конформації або перешкоджання утворенню активної конформації Smo. В іншому варіанті здійснення сполуки, запропоновані у даному винаході (наприклад, сполуки формули I) інгібують передачу сигналу білком Hh шляхом запобігання ендогенно активують лігандів Smo від зв'язування з Smo або від активації Smo (тобто впливу шляхом негативної кооперації з ендогенними агоністами). В іншому варіанті здійснення сполуки, запропоновані у даному винаході (наприклад, сполуки формули I) інгібують передачу сигналу білком Hh шляхом посилення зв'язування ендогенно інактивуючих лігандів Smo з Smo або інактивації Smo (тобто впливу шляхом позитивної кооперації з ендогенним антагоністом).

В іншому варіанті здійснення сполуки, запропоновані у даному винаході (наприклад, сполуки формули I) інгібують передачу сигналу білком Hh шляхом запобігання локалізації Smo у плазматичній мембрані. В іншому варіанті здійснення сполуки, запропоновані у даному винаході (наприклад, сполуки формули I) інгібують передачу сигналу білком Hh шляхом запобігання передачі сигналу від Ptch до Smo у присутності або за відсутності ліганду Hh. В іншому варіанті здійснення сполуки, запропоновані у даному винаході (наприклад, сполуки формули I) інгібують передачу сигналу білком Hh шляхом запобігання стабілізації Smo. В іншому варіанті здійснення сполуки, запропоновані у даному винаході (наприклад, сполуки формули I) інгібують передачу сигналу білком Hh шляхом запобігання фосфорилування Smo по центрам, що активують. В іншому варіанті здійснення сполуки, запропоновані у даному винаході (наприклад, сполуки формули I) інгібують передачу сигналу білком Hh шляхом посилення фосфорилування Smo по центрам, що інгібують.

У ще одному варіанті здійснення сполуки, запропоновані у даному винаході (наприклад, сполуки формули I) інгібують передачу сигналу білком Hh шляхом запобігання активації розташованих у прямому напрямку мішеней, що відбувається з допомогою Smo, таких як фактор транскрипції Gli. В іншому варіанті здійснення сполуки, запропоновані у даному винаході

(наприклад, сполуки формули I) інгібують передачу сигналу білком Hh шляхом здійснення інактивації, секвестрації і/або руйнування Smo.

В іншому варіанті здійснення способи, запропоновані у даному винаході можна використовувати для регулювання проліферації і/або диференціації клітин *in vitro* і/або *in vivo*, наприклад, при утворенні тканини зі стовбурних клітин, або для попередження росту гіперпроліферативних клітин. В іншому кращому варіанті здійснення взаємодія клітини зі сполукою, запропонованою у даному винаході (наприклад, сполукою формули I), або її введення в клітину приводить до придушення проліферації клітин, придушення росту і/або життєдіяльності ракових/пухлинних клітин, і/або придушення онкогенезу. Таким чином, інший кращий варіант здійснення відноситься до способів гальмування і/або придушення шляху Hh шляхом використання сполук, запропонованих у даному винаході (наприклад, сполуки формули I) у пухлинних клітинах.

У ще одному варіанті здійснення в способах, запропонованих у даному винаході використовуються сполуки, запропоновані у даному винаході (наприклад, сполука формули I), приготовлені у вигляді фармацевтичного препарату, що включає фармацевтично прийнятний інертний наповнювач або носій, і зазначені препарати можна вводити пацієнтові для лікування патологічних станів, включаючи небажану проліферацію клітин, таку як ракові захворювання і/або пухлини (такі як медулобластома, базально-клітинна карцинома і т.п.) і незлоякісні гіперпроліферативні порушення.

Один варіант здійснення даного винаходу відноситься до способу придушення синтезу, експресування, продукування і/або активності білка Smo у клітині *in vitro* або *in vivo*, що включає взаємодію зазначеної клітини зі сполукою, запропонованою у даному винаході (наприклад, сполукою формули I), або її введення в зазначену клітину.

Інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до способу діагностики, попередження і/або лікування ослаблень, порушень і/або дисфункцій клітин; гіперпластичних, гіперпроліферативних і/або злоякісних патологічних станів; і/або метастазування пухлинних клітин у ссавця, що характеризуються наявністю і/або експресуванням гену або генного продукту Smo (наприклад, білка Smo), що включає введення ссавцеві терапевтично ефективної кількості засобу, що інгібує або придушує синтез і/або експресування, і/або активність, тобто сполуки, запропонованої у даному винаході (наприклад, сполуки формули I).

Тому особливо передбачається, що сполуки формули I, які перешкоджають активності передачі сигналів для Hh, Ptc або Smoothened, також будуть здатні інгібувати проліферацію (або інші біологічні наслідки) у нормальних клітинах і/або клітинах, що мають фенотип втрати функції Patched, фенотип посилення функції Hedgehog, фенотип посилення функції Smoothened або фенотип посилення функції Gli. Таким чином, передбачається, що в деяких варіантах здійснення ці сполуки можуть бути застосовані для інгібування активності Hedgehog у нормальних клітинах, наприклад, у тих, які не містять генетичних мутацій, які активують шлях Hedgehog. У кращих варіантах здійснення сполуки здатні інгібувати щонайменше частину біологічних активностей білків Hedgehog, краще - специфічно в клітинах-мішенях.

Таким чином, способи, запропоновані у даному винаході, включають застосування сполук формули I, які перешкоджають інгібуванню шляху передачі сигналу Hedgehog за допомогою Ptc, наприклад, шляхом інгібування активації Smoothened або розташованих у прямому напрямку компонентів шляху передачі сигналу, шляхом регулювання репарації і/або функціональних характеристик всіляких клітин, тканин і органів, включаючи нормальні клітини, тканини і органи, а також ті, які мають фенотип втрати функції Ptc, посилення функції Hedgehog, посилення функції Smoothened або посилення функції Gli. Наприклад, спосіб, запропонований у даному винаході, застосуємо для терапевтичних і косметичних цілей у діапазоні, що включає регуляцію утворення і відновлення нервових тканин, кісток і хрящів, регуляцію сперматогенезу, регуляцію доброякісної гіперплазії передміхурової залози, регуляцію утворення кровоносних судин при ексудативній дегенерації жовтої плями, псоріазу, регуляцію гладких м'язів, регуляцію легень, печінки та інших органів, що утворюються з первинної кишки, регуляцію гематопоетичної функції, регуляцію росту шкіри і волосся і т.п. Крім того, спосіб, запропонований у даному винаході, можна використовувати для клітин у культурі (*in vitro*), або для клітин цілої тварини (*in vivo*).

У деяких варіантах здійснення сполука формули I може інгібувати активацію шляху Hedgehog шляхом зв'язування з Smoothened або з її розташованими в прямому напрямку білками.

Один варіант здійснення даного винаходу відноситься до застосування фармацевтичних препаратів, що включають як активний інгредієнт модулятор шляху передачі сигналу Hedgehog, такий як сполуку формули I, антагоніст Smoothened, такий як описаний у даному винаході,

приготовлений у кількості, достатній для інгібування *in vivo* проліферації або інших біологічних наслідків втрати функції Ptc, посилення функції Hedgehog, посилення функції Smoothened або посилення функції Gli.

Лікування суб'єктів шляхом введення сполук, запропонованих у даному винаході (наприклад, сполуки формули I), може бути ефективним і для людей, і для тварин. Тварини, для яких застосовується даний винахід, включають і свійських тварина, і домашню худобу, яких тримають як домашніх тварин або для комерційних цілей. Прикладами є собаки, кішки, велика рогата худоба, коні, вівці, свині, кози і лами.

Даний винахід також відноситься до способів і сполук, призначених для інгібування активації шляху передачі сигналу Hedgehog, наприклад, для інгібування нормальних, але небажаних станів росту, наприклад, доброякісної гіперплазії передміхурової залози або утворення кровеносних судин при ексудативній дегенерації жовтої плями, обумовленій фізіологічною активацією шляху передачі сигналу Hedgehog, що включає взаємодію клітини зі сполукою формули I, у кількості, достатній для придушення активності Smoothened або придушення активності Gli, наприклад, для обігу або придушення нормального стану росту.

Даний винахід відноситься до способів і сполук, призначених для інгібування активації шляху передачі сигналу Hedgehog, наприклад, для інгібування аберантних станів росту, обумовлених такими фенотипами, як фенотип втрати функції Ptc, посилення функції Hedgehog, посилення функції Smoothened або посилення функції Gli, що включає взаємодію клітини зі сполукою формули I у кількості, достатній для придушення активності Smoothened або придушення активності Gli, наприклад, для обігу або придушення аберантного стану росту.

Представники сімейства сигнальних молекул Hedgehog опосередковують багато коротко- і довгострокових процесів формування структурної організації при розвитку хребетних. Формування структурної організації являє собою активність, при якій ембріональні клітини утворюють упорядковані просторові структури диференційованих тканин. Фізична складність вищих організмів виникає під час ембріогенезу внаслідок взаємодії між внутрішньою лінією диференціювання клітин і зовнішніх сигналів, що йдуть до клітини. Індуктивні взаємодії важливі для формування ембріональної структурної організації при розвитку хребетних від раннього утворення плану організму до утворення системи органів і до утворення різних типів клітин під час диференціації тканини. Вплив взаємодії клітин при розвитку змінюється: клітини, що відповідають, переходять від одного шляху диференціації клітин до іншого шляху індукування клітин, які відрізняються від клітин, що відповідають, і в індукованих, і в неіндукованих станах (індукції). Іноді клітини приводять до диференціації сусідніх клітин, такий як власна (гомогенетична індукція); в інших випадках клітина придушує диференціацію сусідніх клітин, таку як власна. Взаємодії клітин на ранній стадії розвитку можуть бути послідовними, такий, що початкова індукція між двома типами клітин приводить до прогресивної ампліфікації розмаїтості. Крім того, індуктивні взаємодії відбуваються не тільки в ембріонах, але і у зрілих клітинах, і можуть призвести до утворення і підтримування морфологічних характеристик, а також індукувати диференціацію.

Група генів Hedgehog хребетних включає трьох представників, які існують у ссавців, відомих, як Desert (Dhh), Sonic (Shh) і Indian (Ihh) Hedgehogs, які всі кодуєть секретовані білки. Ці різні білки Hedgehog включають сигнальний пептид, висококонсервативну N-кінцеву ділянку і ще дивергентніший C-кінцевий домен. Біохімічні дослідження показали, що аутопротеолітичне розщеплення попередника білка Nhh протікає шляхом первісного утворення складного тіоефірного проміжного продукту, що потім розщеплюється при нуклеофільному заміщенні. Ймовірно, що нуклеофільний реагент являє собою невелику ліпофільну молекулу, що ковалентно зв'язується з C-кінцевим кінцем N-пептиду, приєднуючи його до поверхні клітини. Біологічні прояви є значними. У результаті приєднання на поверхні клітин, що продукують Hedgehog, створюється висока локальна концентрація N-кінцевого пептиду Hedgehog. Цей N-кінцевий пептид, що необхідний і достатній для коротко- і довгострокової активності шляху передачі сигналу Hedgehog.

Smoothened (Smo) кодує трансмембранний білок, що містить 1024 амінокислоти, який діє, як приймач сигналу Hedgehog (Hh). Білок Smo містить 7 гідрофобних доменів, що входять у мембрану, позаклітинну область із кінцевими аміногрупами і внутрішньоклітинну область із кінцевими карбоксигрупами. Smo має певну подібність із пов'язаними з білком G рецепторами і найбільш гомологічний сімейству (Fz) серпентинових білків (Alcedo et al. (1996) Cell 86: 221).

Неактивним шлях передачі сигналу Hedgehog є тоді, коли трансмембранний білковий рецептор Patched (Ptc) інгібує стабілізацію, фосфорилування і активність Smoothened (Smo). Фактор транскрипції Gli, розташований у прямому напрямку компонент шляху передачі сигналу Nhh, захищається від входу в ядро шляхом взаємодії із цитоплазматичними білками, включаючи

Fused (Fu) і Suppressor fused (Sufu). Внаслідок цього придушується транскрипційна активація генів-мішеней Hedgehog. Активація шляху передачі сигналу ініціюється шляхом зв'язування кожного із трьох лігандів ссавців (Dhh, Shh або Ihh) з Ptc.

Зв'язування лігандів за допомогою Hh змінює взаємодію Smo і Ptc, обертаючи придушення Smo, після чого Smo переміщається від внутрішніх структур клітини до плазматичної мембрани. Локалізація Smo на плазматичній мембрані ініціює гени-мішені активації шляху передачі сигналу Hh незалежним від Hh чином. (Zhu et al. (2003) *Genes Dev.* 17(10):1240) Каскад, активований за допомогою Smo, приводить до переміщення активної форми фактора транскрипції Gli на ядрі. Активація Smo за допомогою переміщеного ядерного Gli активує експресію гену-мішені шляху передачі сигналу Hh, включаючи Wnts, TGF β , і Ptc і сам Gli.

Підвищені рівні передачі сигналу Hedgehog достатні для ініціювання утворення раку і необхідні для життєздатності пухлини. Ці ракові захворювання включають, але не обмежуються тільки ними, рак передміхурової залози (Karhadkar et al. (2004) *Nature* 431:707; Sanchez et al. (2004) *PNAS* 101(34):12561), рак молочної залози (Kubo et al. (2004) *Cancer Res.* 64(17):6071), медулобластоми (Berman et al. (2002) *Science* 297(5586):1559), базально-клітинну карциному (БКК) (Williams et al. (2003) *PNAS* 100(8):4616); Xie et al. (1998) *Nature* 391(6662):90), рак підшлункової залози (Thayer et al. (2003) *Nature* 425(6960):851; Berman et al. (2003) *Nature* 425(6960):846), дрібноклітинний рак легень (Watkins et al. (2003) *Nature* 422(6929):313), гліому (Kinzler et al. (1988) *Nature* 332:371), ракові захворювання травного тракту (Berman et al. (2003) *Nature* 425(6960):846) і ракові захворювання стравоходу (Ma et al. (2006) *Int J Cancer* 118(1):139).

Відповідно до викладеного вище, даний винахід також відноситься до способу попередження або лікування будь-яких захворювань або порушень, описаних вище, у суб'єкта, що потребує такого лікування, який включає введення зазначеному суб'єктові терапевтично ефективної кількості сполуки, запропонованої у даному винаході (наприклад, сполуки формули I), або її фармацевтично прийнятної солі. Для кожного із зазначених вище випадків застосування необхідна доза змінюється залежно від шляху введення, конкретного патологічного стану, що піддається лікуванню, і необхідного ефекту.

У людей, що страждають синдромом Горліна, спадковим синдромом, що характеризується високим ризиком ракових захворювань шкіри і головного мозку, також відомим, як синдром базально-клітинного невуса (СБКН), з високою частотою розвивається базально-клітинна карцинома (БКК) і з меншою частотою інші солідні пухлини (наприклад, медулобластоми), внаслідок втрати у зародку функції мутації в Ptc. Для цих пацієнтів, а також для інших пацієнтів, що страждають від БКК без синдрому Горліна, у яких спостерігається соматична втрата функції мутації в Ptc, передбачається відсутність реакції на лікування, пов'язане з лігандами Hedgehog. Однак вони повинні реагувати на інгібітори шляху передачі сигналу Hh, розташовані в прямому напрямку від лігандів Hh, такі як сполуки, запропоновані у даному винаході (наприклад, сполуку формули I), які можуть діяти як інгібітори Smo. Аналогічним чином, інші солідні пухлини внаслідок мутації в Patched або Smo не будуть реагувати на пов'язане з лігандом Hh інгібування, але будуть реагувати на блокування Smo (наприклад, шляхом введення сполук, запропонованих у даному винаході).

Введення і фармацевтичні композиції:

Даний винахід відноситься до застосування фармацевтичних композицій, що включають сполуки формули (I) при терапевтичному (і, у ще ширшому контексті даного винаходу, профілактичному) лікуванні порушення (порушень), пов'язаного з Hedgehog.

Звичайно сполуки, запропоновані у даному винаході, вводять у терапевтично ефективних кількостях по кожному зі звичайних і застосовних шляхів, відомих у даній галузі техніки, окремо або в комбінації з одним або більшою кількістю терапевтичних засобів. Терапевтично ефективна кількість може значно змінюватися залежно від важкості захворювання, віку і відносного стану здоров'я суб'єкта, активності сполуки, що використовується, та інших факторів. Звичайно вказують, що задовільні результати спостерігаються при системному введенні в добових дозах, що складають приблизно від 0,03 до 2,5 мг/(кг маси тіла). Показана добова доза для більшого ссавця, наприклад, людини, перебуває в діапазоні від приблизно 0,5 до приблизно 100 мг і її звичайно вводять, наприклад, у вигляді розділених доз до чотирьох разів на добу або у формі пролонгованої дії. Придатні для перорального введення разові дозовані форми містять приблизно від 1 до 50 мг активного інгредієнта.

Сполуки, запропоновані у даному винаході, можна вводити у вигляді фармацевтичних композицій будь-яким звичайним шляхом, зокрема, ентерально, наприклад, перорально, наприклад, у вигляді таблеток або капсул, або парентерально, наприклад, у вигляді розчинів або суспензій для ін'єкцій, місцево, наприклад, у вигляді лосьйонів, гелів, мазей або кремів, або в назальній формі або у формі супозиторію. До фармацевтичних композицій, що включають

сполуку, запропонована у даному винаході, у вільній формі або у формі фармацевтично прийнятної солі разом із щонайменше одним фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем можна виготовити звичайним чином за технологіями змішування, гранулювання або нанесення покриттів. Наприклад, композиції для перорального введення можуть являти собою таблетки або желатинові капсули, що включають активний інгредієнт разом з а) розріджувачами, наприклад, лактозою, декстрозою, сахарозою, манітом, сорбітом, целюлозою і/або гліцином; б) речовинами, що змазують, наприклад, діоксидом кремнію, тальком, стеариною кислотою, її магнієвою або кальцієвою сіллю і/або поліетиленгліколем; для таблеток також з с) сполучними, наприклад, алюмосилікатом магнію, крохмальною пастою, желатином, трагакантовою камеддю, метилцелюлозою, натрієвою сіллю карбоксиметилцелюлози і/або полівінілпіролідом; при необхідності з d) речовинами, що забезпечують розпад, наприклад, крохмаллями, агаром, альгіновою кислотою або її натрієвою сіллю, або шипучими сумішами; і/або е) абсорбентами, барвниками, смаковими добавками і підсолоджувачами. Композиції для ін'єкцій можуть являти собою водні ізотонічні розчини або суспензії, і супозиторії можна приготувати з емульсій або суспензій жирних речовин.

Композиції можуть бути стерилізовані і/або можуть містити допоміжні речовини, такі як, консервуючі, стабілізуючі або емульгуючі агенти, що сприяють розчиненню речовини, солі для регулювання осмотичного тиску і/або буфери. Крім того, вони також можуть містити інші терапевтично корисні речовини. Композиції, що підходять для кризьшкірного введення, включають терапевтично ефективну кількість сполуки, запропонованої у даному винаході, з носієм. Кращі носії включають фармакологічно прийнятні розчинники, що усмоктуються, призначені для сприяння проходженню через шкіру пацієнта. Наприклад, кризьшкірні пристрої являють собою пов'язку, що включає виворітний шар, резервуар, що містить сполуку необов'язково з носіями, необов'язково регулюючий швидкість бар'єрний елемент для доставки сполуки в шкіру пацієнта з регульованою і заздалегідь заданою швидкістю протягом тривалого періоду часу і засоби для закріплення пристрою на шкірі. Також можна використовувати матричні кризьшкірні препарати. Композиції, що підходять для місцевого введення, наприклад, на шкіру або в очі, краще являють собою водні розчини, мазі, креми або гелі, добре відомі в даній області техніки. Вони можуть містити солубілізатори, стабілізатори, засоби, що підсилюють тонічність, буфери і консерванти.

Сполуки, запропоновані у даному винаході, можна вводити в терапевтично ефективних кількостях у комбінації з одним або більшою кількістю терапевтичних засобів (фармацевтичні комбінації). Наприклад, синергетичний ефект може проявлятися при використанні імуномодуючих або протизапальних або інших протипухлинних терапевтичних засобів. Коли сполуки, запропоновані у даному винаході, вводять разом з іншими засобами, зрозуміло, дози сполук, що спільно вводяться, будуть змінюватися залежно від типу використовуваного спільно лікарського засобу, конкретного лікарського засобу, що використовується, який піддається лікуванню патологічного стану і т.п.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичних комбінацій, наприклад, до набору, що включає: а) перший засіб, що є сполукою, запропонованою у даному винаході, описаною у даному винаході, у вільній формі або у формі фармацевтично прийнятної солі, і б) щонайменше один додатковий засіб. Набір може включати інструкції з його введення.

Терміни "спільне введення" або "комбіноване введення" і т.п. при використанні у даному винаході означає введення обраних терапевтичних засобів одному пацієнтові і включає режими лікування, при яких засоби необов'язково вводять по тому самому шляху введення або в один і той самий час.

Термін "фармацевтична комбінація" при використанні у даному винаході означає препарат, що отриманий змішуванням або об'єднанням більше одного активного інгредієнта та включає і фіксовані, і нефіксовані комбінації активних інгредієнтів. Термін "фіксована комбінація" означає, що активні інгредієнти, наприклад, сполуку формули I і додатковий засіб, обидва вводять пацієнтові одночасно у вигляді одного препарату або дозованої форми. Термін "нефіксована комбінація" означає, що активні інгредієнти, наприклад, сполуку формули I і додатковий засіб, обидва вводять пацієнтові у вигляді окремих препаратів одночасно, окремо або послідовно без накладення спеціальних обмежень за часом, і при такому введенні в організмі пацієнта створюються терапевтично ефективні рівні цих 2 сполук. Останнє також відноситься до змішаного лікування, наприклад, із введенням 3 або більшої кількості активних інгредієнтів.

Способи одержання сполук, запропонованих у даному винаході

Типові приклади синтезу сполук, запропонованих у даному винаході, наприклад, сполук формули (I), наведені у даній заявці в розділі "Приклади".

Сполуку, запропонована у даному винаході, можна одержати у вигляді фармацевтично прийнятної солі приєднання з кислотою за реакцією вільної основи сполуки з фармацевтично прийнятною неорганічною або органічною кислотою. Альтернативно, фармацевтично прийнятну сіль приєднання з основою сполуки, запропонованої у даному винаході, можна одержати за реакцією сполуки у формі вільної кислоти з фармацевтично прийнятною неорганічною або органічною основою.

Альтернативно, солі сполук, запропонованих у даному винаході, можна одержати з використанням солей вихідних речовин або проміжних продуктів.

Вільні кислоти або вільні основи сполук, запропонованих у даному винаході, можна одержати з відповідної молекулярної солі з основою або кислотою відповідно. Наприклад, сполуку, запропонована у даному винаході, у вигляді солі приєднання з кислотою можна перетворити у відповідну вільну основу шляхом обробки придатною основою (наприклад, розчином гідроксида амонію, гідроксида натрію і т.п.). Сполуку, запропонована у даному винаході, у вигляді солі приєднання з основою можна перетворити у відповідну вільну кислоту шляхом обробки придатною кислотою (наприклад, хлористоводневою кислотою і т.п.).

Пролікарські похідні сполук, запропонованих у даному винаході, можна одержати за методиками, відомим фахівцям із загальною підготовкою в даній області техніки (додаткові подробиці див., наприклад, у публікації Saulnier et al., (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985).

Похідні сполук, що містять захисні групи, запропоновані у даному винаході, можна одержати за методиками, відомим фахівцям із загальною підготовкою в даній галузі техніки. Докладний опис методик, що застосовуються для введення захисних груп і їх видалення, наведено в публікації T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3rd edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

Сполуки, запропоновані у даному винаході, можна легко одержати або утворити при здійсненні способу, запропонованого у даному винаході, у вигляді сольватів (наприклад, гідратів). Гідрати сполук, запропонованих у даному винаході, можна легко одержати шляхом перекристалізації з водної/органічної суміші розчинників з використанням таких органічних розчинників, як діоксан, тетрагідрофуран або метанол.

Сполуки, запропоновані у даному винаході, можна одержати у вигляді своїх індивідуальних стереоізомерів за реакцією рацемічної суміші сполуки з оптично активним поділяючим реагентом з утворенням пари диастереоізомерних сполук, з наступним поділом диастереоізомерів і виділенням оптично чистих енантіомерів. Хоча поділ енантіомерів можна виконувати з використанням ковалентних диастереоізомерних похідних сполук, запропонованих у даному винаході, кращими є дисоціюючі комплекси (наприклад, кристалічні диастереоізомерні солі). Диастереоізомери мають неоднакові фізичні характеристики (наприклад, температурами кипіння, температурами плавлення, розчинностями, реакційною здатністю і т.п.) і їх можна легко розділити з урахуванням цих розходжень. Диастереоізомери можна розділити за допомогою хроматографії, або, краще за методиками поділу/виділення, заснованим на розходженні розчинностей. Потім виділяють оптично чистий енантіомер разом з поділяючим реагентом за допомогою будь-якої придатної методики, що не приводить до рацемізації. Більш докладний опис методик, що застосовуються для виділення стереоізомерів сполук з їх рацемічної суміші наведено в публікації Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates i Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981.

Приклади

Даний винахід додатково пояснюється, але не обмежується наведеними нижче типовими прикладами, які призначені для ілюстрації даного винаходу, і їх не слід розглядати, як обмежуючі. Структуру кінцевих продуктів, описаних у даному винаході, підтверджують за допомогою стандартних аналітичних методик, наприклад, за допомогою спектрометричних і спектроскопічних методик (наприклад, МС і ЯМР). Використані аббревіатури є такими, як прийнято в даній галузі техніки. Очищення сполук проводять за допомогою стандартних методик, наприклад, за допомогою кристалізації, флеш-хроматографії або ВЕЖХ зі зверненою фазою.

У прикладах використовують наступні аббревіатури:

Список Аббревіатур

БІНАФ	(±)-(1,1'-БІНАФталин-2-2'-диил)біс(дифенілфосфин)
ДХМ	Дихлорметан
ДИЕА	Диетиламін
ДІПЕА	Дізопропілетиламін
ДМФ	Диметилформамід

ВЕРХ	Високоєфективна рідинна хроматографія
МС ВРЗ	Мас-спектрометрія високої роздільної здатності
НВТУ	О-Бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилуронійгексафторфосфат
НОВт	1-Гідрокси-1Н-бензотриазол
РХ/МС	Рідинна хроматографія/мас-спектрометрія
NMM	N-метилморфолін
NMP	N-метилпіролідін
КТ	Кімнатна температура
ТГФ	Тетрагідрофуран

Синтез сполук

Фталазини

- 5 Як показано на схемі 1, сполуки формули Ia, b, c можна одержати або за шляхом А, тобто шляхом заміщення хлору в проміжному продукті типу II на заміщену аміногрупу, або із проміжного продукту типу III з використанням шляху В (пряме нуклеофільне заміщення) або шляху С (за умов амінування Бухвальда).

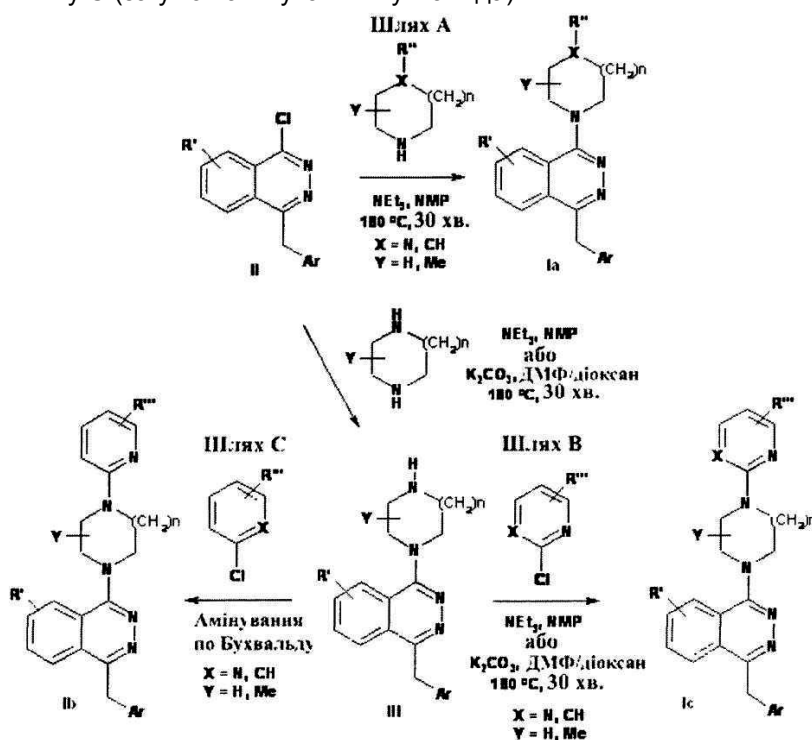
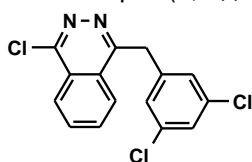


Схема 1.

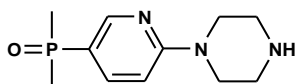
Синтез проміжних продуктів:

- 10 1-Хлор-4-(3,5-дихлорбензил)-фталазин (сполука 1)



- 15 У круглодонній колбі об'ємом 50 мл 4-(3,5-дихлорбензил)-4-фталазин-1-он (200 мг, 0,655 ммоль, 1 екв.) розчиняють у дихлоретані (5 мл) і додають ДИЕА (101 мкл, 0,721 ммоль, 1,1 екв.), потім повільно додають POCl₃ (67,9 мкл, 0,721 ммоль, 1,1 екв.). Реакційну суміш перемішують і кип'ятять зі зворотним холодильником при 60 °С протягом 12 год., потім розчин охолоджують льодом і обробляють насиченим розчином бікарбонату натрію (5 мл). Додають дихлорметан (2×10 мл) і суміш промивають водою (10 мл). Об'єднані органічні фракції сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Залишок розтирають із етилацетатом і сушать у високому вакуумі і одержують продукт у вигляді білої порошкоподібної речовини (222 мг, вихід 44 %).

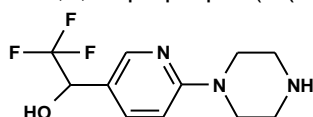
1-(5-(Диметилфосфорил)піридин-2-іл)піперазин (сполука 2)



До розчину трет-бутил-4-(5-бромпіридин-2-іл)піперазин-1-карбоксилату (250 мг, 0,730 ммоль) в 2,5 мл безводного ТГФ при -78°C в атмосфері аргону додають 2,5 М розчин н-бутиллітію (320 мкл, 0,80 ммоль). Після перемішування протягом 45 хв. до реакційної суміші додають диметилфосфонійхлорид (164,4 мг, 1,46 ммоль) в 1 мл безводного ТГФ. Реакційну суміш нагрівають при -30°C протягом 3 год. Реакцію зупиняють насиченим водним розчином хлориду амонію і суміш піддають розподілу між ДХМ і розсолем. Органічний шар сушать над Na₂SO₄ і концентрують і одержують неочищену речовину. Отриману тверду речовину очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елююванням сумішшю 20-100 % EtOAc:гептан. Фракції, що містять бажаний продукт, поєднують і концентрують і одержують майже білу тверду речовину (100 мг, вихід 40,3 %). Бажану сполуку із захисною групою Boc розчиняють в 2-PrOH (1 мл) і додають 4 н. розчин HCl. Реакційну суміш нагрівають при 70 °C протягом 30 хв. і концентрують і одержують бажану сполуку у вигляді гідрохлориду.

МС (m/z, МН⁺): виміряно 240,2; розраховано 240,3

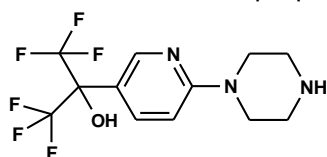
2,2,2-Трифтор-1-(6-(піперазин-1-іл)піридин-3-іл)етанол (сполука 3)



Трифторацетальдегідгідрат (1,7 г, 14,6 ммоль) при 95°C при перемішуванні по краплях додають до суміші, що складається з пентаоксиду фосфору (1 г, 7,3 ммоль) і 4 мл концентрованої сірчаної кислоти. Свіжоотриманий газоподібний трифторацетальдегід збирають за допомогою уловлювача, наповненого твердим діоксидом вуглецю, і при -78°C в атмосфері аргону по краплях додають до розчину трет-бутил-4-(5-бромпіридин-2-іл)піперазин-1-карбоксилату (1 г, 2,92 ммоль) у ТГФ і 2,5 М розчину н-бутиллітію в гексанах (1,3 мл, 3,2 ммоль). Після додавання реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 2 год. Реакцію зупиняють при -78 °C насиченим водним розчином хлориду амонію і суміш піддають розподілу між ДХМ і розсолем. Органічний шар сушать над Na₂SO₄ і концентрують і одержують коричневу тверду речовину. Неочищену речовину очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елююванням сумішшю 10-80 % EtOAc:гептан. Фракції, що містять бажаний продукт, поєднують і концентрують і одержують жовту липку тверду речовину (450 мг, вихід 42,6 %). Бажану сполуку із захисною групою Boc (380 мг, 1,1 ммоль) перемішують в 20 % розчині ТФК (трифтороцтова кислота) у ДХМ (5 мл) протягом 10 хв. Реакційну суміш концентрують і одержують бажаний продукт у вигляді його солі із ТФК (260 мг, вихід 95 %).

МС (m/z, МН⁺): виміряно 262,2; розраховано 262,25

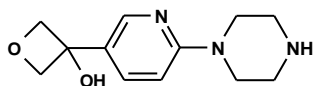
1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-(6-(піперазин-1-іл)піридин-3-іл)пропан-2-ол (сполука 4)



Газоподібний трифторацетальдегід збирають за допомогою уловлювача, наповненого твердим діоксидом вуглецю, і при -78°C в атмосфері аргону по краплях додають до розчину трет-бутилового ефіру 4-(5-бромпіридин-2-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (1 г, 2,92 ммоль) у ТГФ і 2,5 М розчину н-бутиллітію в гексанах (1,29 мл, 3,2 ммоль). Після додавання реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 1 год. Реакцію зупиняють при -78°C насиченим водним розчином хлориду амонію і суміш піддають розподілу між ДХМ і розсолем. Органічний шар сушать над Na₂SO₄ і концентрують і одержують ясно-жовту тверду речовину. Неочищену речовину очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елююванням сумішшю 10-80 % EtOAc:гептан. Фракції, що містять бажаний продукт, поєднують і концентрують і одержують безбарвну липку тверду речовину (450 мг, вихід 35,9 %). Бажану сполуку із захисною групою Boc (200 мг, 0,466 ммоль) перемішують протягом 10 хв в 50 % розчині ТФК у ДХМ (5 мл). Реакційну суміш концентрують і одержують бажаний продукт у вигляді його солі із ТФК (150 мг, вихід 98 %).

МС (m/z, МН⁺): виміряно 330,0; розраховано 329,25

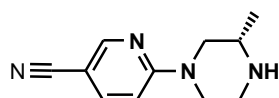
3-(6-(Піперазин-1-іл)піридин-3-іл)оксетан-3-ол (сполука 5)



До розчину трет-бутилового ефіру 4-(5-бром-піридин-2-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти (250 мг, 0,73 ммоль) в 3,5 мл безводного ТГФ при -78°C в атмосфері аргону додають 1,6 М розчин н-бутиллітію (500 мкл, 0,80 ммоль). Після перемішування протягом 45 хв. до реакційної суміші додають оксетан-3-он (131 мг, 1,82 ммоль) в 200 мкл ДХМ. Реакційну суміш перемішують при -78°C протягом 2 год. і при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакцію зупиняють насиченим водним розчином хлориду амонію і суміш піддають розподілу між ДХМ і розсолем. Органічний шар сушать над Na₂SO₄ і концентрують і одержують неочищену речовину. Отриману тверду речовину очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елюванням сумішшю 20-100 % EtOAc:гептан. Фракції, що містять бажаний продукт, поєднують і концентрують і одержують майже білу тверду речовину (80 мг, вихід 32,7 %). Бажану сполуку із захисною групою Boc (140 мг, 0,417 ммоль) розчиняють у ДХМ і до суміші додають лутидин (194 мкл, 1,67 ммоль). Реакційну суміш охолоджують до 0°C, до неї додають триметилсилілтрифторметансульфонат (1,25 ммоль, 228 мкл) і перемішують при 0°C протягом 2 год. Реакційну суміш виливають на лід і піддають розподілу між ДХМ і водою. Органічний шар сушать над Na₂SO₄ і концентрують і одержують коричневу маслянисту тверду речовину (70 мг, вихід 71 %).

МС (m/z, MH⁺): виміряно 236,4; розраховано 236,3

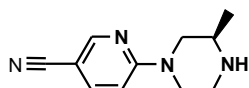
6-((S)-3-Метилпіперазин-1-іл)-нікотинонітрил (сполука 6)



Триетиламін (4,13 г, 3 мл, 40,8 ммоль, 4 екв.) додають до розчину 6-хлорнікотинонітрилу (1,38 г, 10 ммоль, 1 екв.) і (S)-2-метилпіперазину (1,00 г, 10 ммоль, 1 екв.) у ДМФ (15 мл) і отриманий розчин перемішують при КТ протягом 14 год. У ході реакції утвориться білий осад триетиламінідхлориду. Додають воду (15 мл) і EtOAc (100 мл), органічний шар відокремлюють, сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску і одержують білий залишок. Потім тверду речовину сушать у високому вакуумі і одержують бажаний продукт у вигляді білої твердої речовини (1,4 г, 69 %).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн 8,38 (s, 1H), 7,58 (d, J=9,60 Гц, 1H), 6,59 (d, J=9,09 Гц, 1H), 4,19-4,31 (m, 2H), 3,08-3,15 (m, 1H), 2,92-3,04 (m, 1H), 2,81-2,91 (m, 2H), 2,57-2,65 (m, 1H), 1,15 (d, J=6,32 Гц, 3H).

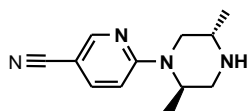
6-((R)-3-Метилпіперазин-1-іл)-нікотинонітрил (сполука 7)



Триетиламін (5,51 г, 4 мл, 54,6 ммоль, 2,7 екв.) додають до розчину 6-хлорнікотинонітрилу (2,76 г, 20 ммоль, 1 екв.) і (R)-2-метилпіперазину (2,00 г, 20 ммоль, 1 екв.) у ДМФ (15 мл) і отриманий розчин перемішують при КТ протягом 36 год. У ході реакції утвориться білий осад триетиламінідхлориду. Додають воду (15 мл) і EtOAc (100 мл), органічний шар відокремлюють, сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску і одержують білий залишок. Потім тверду речовину сушать у високому вакуумі і одержують бажаний продукт у вигляді білої твердої речовини (2,3 г, 59 %).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн 8,32 (d, J=2,40 Гц, 1H), 7,52 (dd, J=9,09, 2,27 Гц, 1H), 6,52 (d, J=8,97 Гц, 1H), 4,14-4,24 (m, 2H), 3,01-3,07 (m, 1H), 2,72-2,94 (m, 3H), 2,52 (dd, J=12,76, 10,36 Гц, 1H), 1,07 (d, J=6,32 Гц, 3H).

6-((2R, 5S)-2,5-Диметилпіперазин-1-іл)-нікотинонітрил (сполука 8)

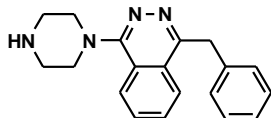


(2S, 5R)-2,5-Диметилпіперазин (200 мг, 1,75 ммоль), 6-хлорнікотинонітрил (1,75 ммоль) і триетиламін (5,25 ммоль) поєднують в 0,875 М розчині 1-метил-2-піролідинону. Реакційну суміш нагрівають за допомогою мікрохвильового випромінювання при 150 °C протягом 30 хв. Суміш піддають розподілу між етилацетатом і водою, органічну фазу збирають. Водний шар повторно

промивають етилацетатом і органічні фази поєднують. Сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ дають бажану сполуку (вихід 9 %).

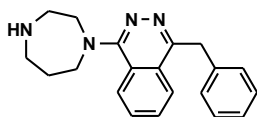
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн 8,32 (d, J=2,15 Гц, 1H), 7,51 (dd, J=9,09, 2,40 Гц, 1H), 6,46 (d, J=9,09 Гц, 1H), 4,24-4,37 (m, 1H), 3,87 (d, J=10,99 Гц, 1H), 3,19-3,36 (m, 3H), 2,61 (dd, J=13,07, 3,09 Гц, 1H), 1,48 (br. s., 1H), 1,20 (d, J=6,69 Гц, 3H), 1,12 (d, J=6,82 Гц, 3H).

1-Бензил-4-піперазин-1-ілфталазин (сполука 9)



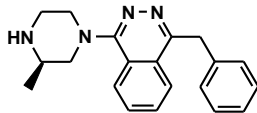
У посудину для мікрохвильового реактора додають 1-бензил-4-хлорфталазин (1,06 г, 4,18 ммоль) і піперазин (1,82 г, 20,9 ммоль), потім NMP (5 мл) і триетиламін (6,62 мл, 12,5 ммоль). Посудину герметично закривають і опромінюють у мікрохвильовому реакторі при 180°C (умови високої потужності) протягом 30 хв. Додають дихлорметан (10 мл) і одержують осад, що промивають додатково кількістю дихлорметану і сушать при зниженому тиску і одержують продукт у вигляді білої порошкоподібної речовини (745 мг, вихід 58 %).

1-Бензил-4-[1,4]-діазепам-1-ілфталазин (сполука 10)



У посудину для мікрохвильового реактора додають 1-бензил-4-хлорфталазин (1,11 г, 4,35 ммоль) і гомопіперазин (2,20 г, 21,7 ммоль), потім NMP (5 мл) і триетиламін (1,84 мл, 13,1 ммоль). Посудину герметично закривають і опромінюють у мікрохвильовому реакторі при 180°C (умови високої потужності) протягом 30 хв. Додають дихлорметан і суміш промивають водою. Об'єднані органічні фракції сушать над сульфатом магнію і випаровують при зниженому тиску і одержують бажану сполуку у вигляді жовтого олії (640 мг, вихід 41,5 %).

1-Бензил-4-((R)-3-метилпіперазин-1-іл)-фталазин (сполука 11)

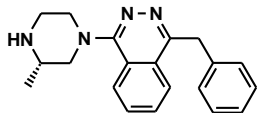


У посудині для мікрохвильового реактора твердий Na₂CO₃ (200 мг, 1,9 ммоль, 1,9 екв.) додають до розчину 1-бензил-4-хлорфталазину (250 мг, 0,98 ммоль, 1 екв.) і (R)-2-метилпіперазину (400 мг, 4,0 ммоль, 4,0 екв.) у діоксані (5 мл). Посудину герметично закривають і опромінюють у мікрохвильовому реакторі при 150°C (умови високої потужності) протягом 30 хв. Реакційну суміш фільтрують і концентрують, потім розбавляють за допомогою EtOAc (50 мл) і водою (15 мл). Органічну фракцію промивають водою і потім розсолем, потім сушать над сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержують бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини (180 мг, вихід 58 %).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн 8,08 (d, J=7,07 Гц, 1H) 8,00 (d, J=7,71 Гц, 1H) 7,69-7,79 (m, 2H) 7,34-7,39 (m, 2H) 7,25-7,32 (m, 2H) 7,20 (d, J=7,20 Гц, 1H) 4,61-4,65 (m, 2H) 3,76-3,82 (m, 2H) 3,13-3,30 (m, 4H) 2,85 (dd, J=12,63, 10,23 Гц, 1H) 1,17 (d, J=6,32 Гц, 3H)

МС (m/z, МН⁺): виміряно 319,1

1-Бензил-4-((S)-3-метилпіперазин-1-іл)-фталазин (сполука 12)

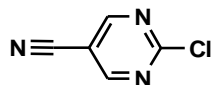


Твердий Na₂CO₃ (400 мг, 3,8 ммоль, 3,8 екв.) додають до розчину 1-бензил-4-хлорфталазину (250 мг, 0,98 ммоль, 1 екв.) і (S)-2-метилпіперазину (400 мг, 4,0 ммоль, 4,0 екв.) у діоксані (5 мл). Отриману суспензію нагрівають при 100°C протягом 48 год. Реакційну суміш концентрують, додають EtOAc (50 мл) і воду (15 мл). Органічну фракцію промивають водою і потім розсолем, потім сушать над сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержують бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини (200 мг, вихід 64 %).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн 7,97 (d, J=7,07 Гц, 1H) 7,89 (d, J=8,21 Гц, 1H) 7,58-7,68 (m, 2H) 7,24-7,28 (m, 2H) 7,14-7,22 (m, 2H) 7,06-7,11 (m, 1H) 3,69 (d, J=12,38 Гц, 2H) 3,61 (s, 2H) 3,03-3,20 (m, 4H) 2,74 (dd, J=12,63, 10,23 Гц, 1H) 1,07 (d, J=6,32 Гц, 3H)

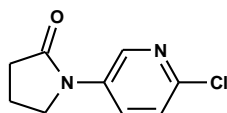
МС (m/z, МН⁺): виміряно 319,1

5 2-Хлорпіримідин-5-карбонітрил (сполука 13)



(Одержують відповідно до методики, описаної в публікації: Organic Synthesis, Vol 4, p. 182.) В 3-горлечкову круглодонну колбу поміщають 5,4 мл концентрованої HCl (65 ммоль). Розчин охолоджують до 0°C і порціями додають 2-аміно-5-ціанопіримідин (515 мг, 4,28 ммоль) і перемішують до одержання гомогенного розчину. Потім розчин охолоджують до -15°C. До реакційної колби приєднують краплинну лійку об'ємом 100 мл і потім при перемішуванні протягом 20 хв по краплях додають охолоджений розчин NaNO₂ (592 мг, 8,6 ммоль) в 5 мл води. (Температуру підтримують рівною від -15 до -10°C.) Розчин перемішують протягом ще 1 год. і температурі дають піднятися до -5°C. Потім суміш обережно нейтралізують 30 % розчином NaOH до pH рівного приблизно 7, стежачи за тим, щоб температура не піднімалася вище 0°C. Розчин екстрагують за допомогою EtOAc (3×20 мл), сушать над MgSO₄, фільтрують і випаровують і одержують жовту тверду речовину (159 мг, вихід 21,3 %).

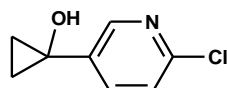
1-(6-Хлорпіридин-3-іл)піролідин-2-он (сполука 14)



20 У посудині із кришкою, що загвинчується, ємністю в 2 драхми до розчину 2-хлор-5-йодпіридину (200 мг, 0,84 ммоль) в 4 мл безводного діоксану додають 2-піролідинон (60,8 мкл, 0,79 ммоль), K₂CO₃ (415,6 мг, 3 ммоль), CuI (15,9 мг, 0,084 ммоль) і N, N'-диметил-1,2-етандіамін (11,8 мкл, 0,083 ммоль). Посудину вакуумують і продувають азотом. Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 18 год. Реакційну суміш фільтрують крізь целіт і фільтрат концентрують і одержують неочищену речовину. Суміш очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елюванням сумішшю 50-100 % EtOAc:гептан. Фракції, що містять бажаний продукт, поєднують і концентрують і одержують бажаний продукт у вигляді білої твердої речовини (160 мг, вихід: 97,4 %).

МС (m/z, МН⁺): виміряно 197,1; розраховано 197,64

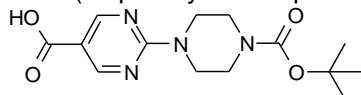
30 1-(6-Хлорпіридин-3-іл)циклопропанол (сполука 15)



35 До суспензії метил-6-хлорпіридин-3-карбоксилату (1 г, 5,83 ммоль) в 17 мл безводного ефіру додають 3 М розчин етилмагнійброміду (8,5 мл, 26 ммоль) в ефірі і перемішують протягом 1 год., потім до реакційної суміші додають ізопропоксид титану (1,73 мл, 5,84 ммоль). Суміш перемішують в атмосфері аргону протягом 16 год. Реакцію зупиняють насиченим водним розчином хлориду амонію і значення pH водного середовища доводять до 3 1 н. розчином HCl. Суміш піддають розподілу між ДХМ і розсоллом. Органічний шар сушать над Na₂SO₄ і концентрують і одержують неочищену речовину. Отриману тверду речовину очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елюванням сумішшю 10-80 % EtOAc:гептан. Фракції, що містять бажаний продукт, поєднують і концентрують і одержують коричневу маслянисту тверду речовину (180 мг, вихід: 18,2 %).

МС (m/z, МН⁺): виміряно 170,1; розраховано 170,61

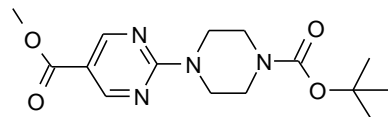
2-(4-трет-Бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)-піримідин-5-карбонова кислота (сполука 16)



45 У суху 3-горлечкову круглодонну колбу об'ємом 250 мл в атмосфері N₂ додають 5-бром-2-(4-Вос-піперазин-1-іл)-піримідин (1,00 г, 2,91 ммоль), потім ТГФ (20,0 мл). У колбу вставляють низькотемпературний термометр. Колбу витримують у лазні із твердим діоксидом вуглецю протягом 15 хв. до досягнення внутрішньої температури рівної -74°C і по краплях додають n-BuLi (2,92 мол, 7,29 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 1,5 год. і потім крізь

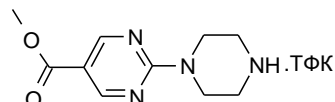
реакційну суміш пропускають CO_2 протягом 45 хв., підтримуючи внутрішню температуру рівною -70°C . Потім колбу витягають із лазні і реакційній суміші дають нагрітися до 0°C , потім реакцію зупиняють водою. Органічну фазу екстрагують дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивають розсолон і сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Неочищену сполуку розтирають із дихлорметаном і метанолом і одержують невелику кількість чистого продукту. Неочищену речовину очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (0-20 % метанолу в CH_2Cl_2) і одержують бажану сполуку (235 мг, вихід 27 %).

Метилловий 2-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)-піримідин-5-карбонової кислоти (сполука 17)



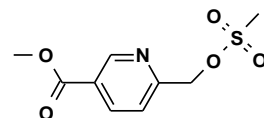
У висушеній у сушильній шафі круглодонній колбі до 2-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)-піримідин-5-карбонової кислоти (150 мг, 0,486 ммоль) в атмосфері азоту додають метанол (1,0 мл) і бензол (3,7 мл) і реакційну суміш перемішують протягом 10 хв. Додають триметилсилілдіазометан (0,34 мл, 0,678 ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 1 год. Потім додають крижану оцтову кислоту (0,05 мл) до зникнення жовтого фарбування. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску і випаровують разом з бензолом. Залишок сушать у високому вакуумі і одержують бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини (155 мг, вихід 99 %).

Метилловий ефір 2-піперазин-1-ілпіримідин-5-карбонової кислоти (сполука 18)



Метилловий ефір 2-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)-піримідин-5-карбонової кислоти (140 мг, 0,434 ммоль) в атмосфері N_2 розчиняють у дихлорметані (3,0 мл). Додають трифтороцтову кислоту (0,83 мл, 10,85 ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 2 год. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску і кілька разів випаровують разом з дихлорметаном. Залишок сушать у високому вакуумі і одержують бажану сполуку у вигляді його солі із ТФК (130 мг, вихід 90 %).

Метилловий ефір 6-гідроксиметилнікотинової кислоти (сполука 19)



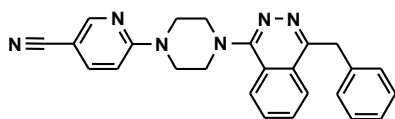
У висушену в сушильній шафі круглодонну колбу в атмосфері N_2 додають метил-6-(гідроксиметил)нікотинат (500 мг, 2,99 ммоль), потім дихлорметан (20,0 мл). Додають триетиламін (2,85 мл, 20,93 ммоль) і потім колбу витримують у лазні з льодом протягом 50 хв. По краплях додають метансульфонілхлорид (0,81 мл, 10,47 ммоль). Реакційну суміш перемішують при зниженій температурі протягом 45 хв. і потім перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Потім реакційну суміш виливають в охолоджену льодом воду. Органічні фази екстрагують дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивають розсолон і сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Потім залишок у високому вакуумі і одержують бажану сполуку (365 мг, вихід 50 %).

Синтез сполук прикладів 1-38 за шляхом А.

Загальна методика приєднання амінів до 1-хлорфалазинів

У посудину для мікрохвильового реактора, оснащений мішалкою, додають необхідні 1-хлорфалазин (2 ммоль, 1 екв.) і амін (2,6 ммоль, 1,3 екв.). Додають NMP (3 мл), потім триетиламін (3,2 мл, 6 ммоль, 3 екв.). Посудину герметично закривають і опромінюють у мікрохвильовому реакторі при 180°C (умови високої потужності) протягом 30 хв. Потім до реакційної суміші додають воду (50 мл) і одержують осад, що відокремлюють фільтруванням, промивають додатково кількістю холодної води і потім сушать у вакуумі. Потім продукти очищають або за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі або за допомогою ВЕРХ зі зверненою фазою.

Приклад 1: 6-[4-(4-Бензилфалазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-нікотинонітрил



Відповідно до загальної методики реакція 1-бензил-4-хлорфалазину (515 мг, 2,02 ммоль, 1 екв.) і 6-піперазинонікотинітрилу (495 мг, 2,63 ммоль, 1,3 екв.) дає 430 мг бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини (вихід 51 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=3,65 (m, 4H), 3,96 (m, 4H), 4,64 (s, 2H), 6,71 (d, J=9 Гц, 1H), 7,19 (t, J=7 Гц, 1H), 7,27 (t, J=7 Гц, 2H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,67 (dd, J=9, 2 Гц, 1H), 7,73-7,82 (m, 2H), 8,02-8,12 (m, 2H), 8,45 (d, J=2,53 Гц, 1H).

МС-ВР (m/z, МН⁺): виміряно 407,1987

Приклади 2-38 і 106-119: У представленій нижче таблиці (таблиця 1) наведені приклади сполук, отриманих за шляхом А, за методикою, аналогічною описаній вище.

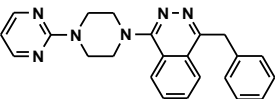
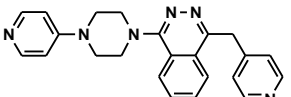
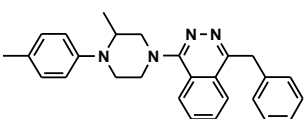
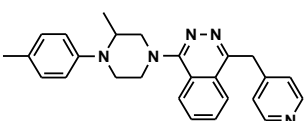
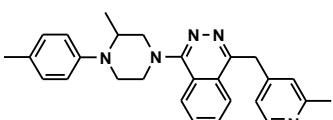
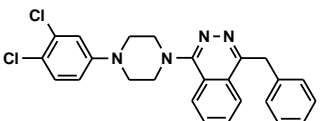
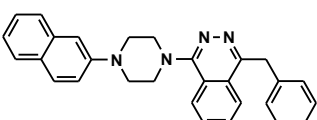
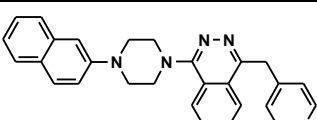
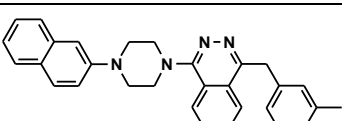
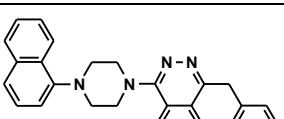
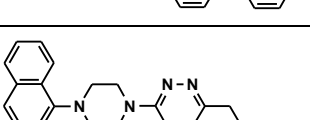
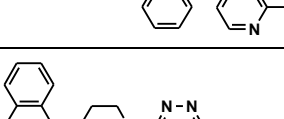
ТАБЛИЦЯ 1

Приклад	Структура	МС [m/z; M+1]
2		450
3		464
4		408
5		453
6		382
7		437
8		438
9		506
10		452
11		396

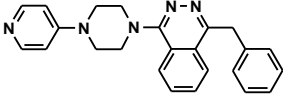
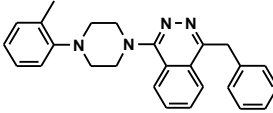
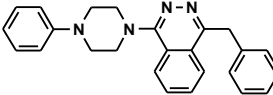
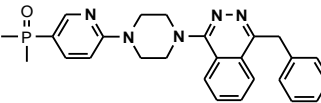
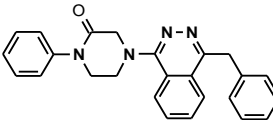
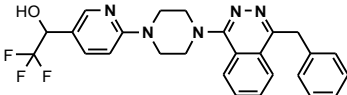
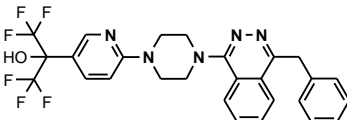
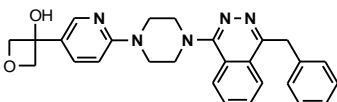
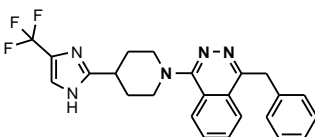
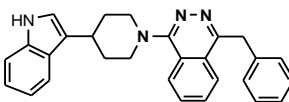
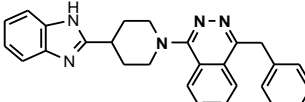
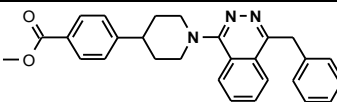
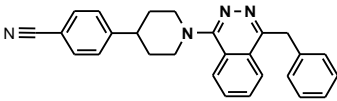
ТАБЛИЦЯ 1

Приклад	Структура	МС [m/z; M+1]
12		380
13		381
14		395
15		450
16		425
17		498
18		432
19		421
20		384
21		383
22		397
23		383
24		382

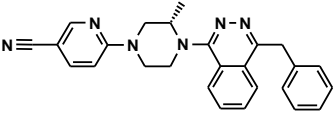
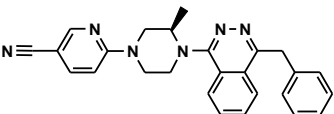
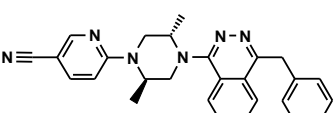
ТАБЛИЦЯ 1

Приклад	Структура	МС [m/z; M+1]
25		383
26		383
27		409
28		410
29		424
30		450
31		431
32		432
33		446
34		431
35		446
36		432

ТАБЛИЦЯ 1

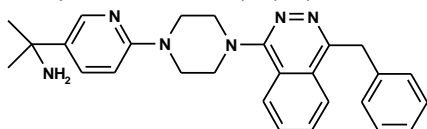
Приклад	Структура	МС [m/z; M+1]
37		382
38		395
106		381
107		458
108		395
109		480
110		548
111		454
112		438
113		419
114		420
115		438
116		405

ТАБЛИЦЯ 1

Приклад	Структура	МС [m/z; M+1]
117		421
118		421
119		435

Перетворення сполуки прикладу 1 у сполуки наведених нижче прикладів шляхом приєднання по Гриньяру:

Приклад 120: 2-(6-(4-(4-Бензилфталазин-1-іл)піперазин-1-іл)піридин-3-іл)пропан-2-амін



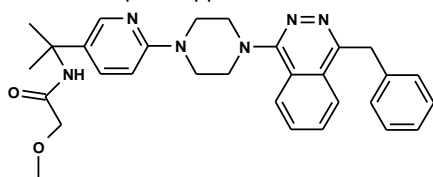
5

У посудину об'ємом 40 мл додають гідрат хлориду церію (III) (454,8 мг, 1,84 ммоль) і нагрівають у високому вакуумі при 150 °C протягом 2 год. Гарячу посудину заповнюють азотом і охолоджують до кімнатної температури, потім додають 2 мл ТГФ. Суміш перемішують протягом 2 год. і потім при -78 °C додають 3 М розчин метилмагнійброміду в ТГФ (0,62 мл, 1,9 ммоль). Реакційну суміш перемішують в атмосфері аргону протягом 30 хв. До суміші, що містить MeCeCl₂, додають розчин сполуки 1 (250 мг, 0,62 ммоль) у ТГФ (1 мл). Реакційну суміш обережно нагрівають до кімнатної температури і перемішування продовжують протягом ночі. Суміш фільтрують крізь целіт і випаровують і одержують неочищену речовину. Неочищену речовину очищають за допомогою напівпрепаративної ВЕРХ, елюванням сумішшю 10-100 % ацетонітрил:вода (обидві рухливі фази модифіковані за допомогою 3 % n-PrOH). Фракції, що містять бажаний продукт, поєднують і сушать виморожуванням і одержують білу тверду речовину (100 мг, вихід: 37,2 %).

МС-ВР (m/z, MH⁺): виміряно 439,2618; розраховано 439,2610

Перетворення сполуки прикладу 120 у сполуки наведених нижче прикладів шляхом амідування:

Приклад 121: N-(2-(6-(4-(4-Бензилфталазин-1-іл)піперазин-1-іл)піридин-3-іл)пропан-2-іл)-2-метоксиацетамід

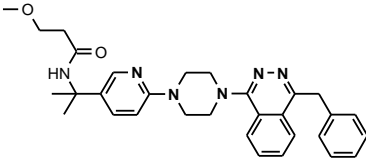
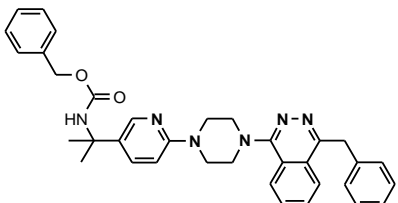


До розчину сполуки прикладу 120 (70 мг, 0,16 ммоль) в 2 мл безводного ДХМ додають ЕДХ·HCl (ЕДХ - 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід) (31 мг, 0,16 ммоль), каталітична кількість ДМАП (диметиламінопіридин) и ТЕА (триетиламін) (44 мкл, 0,32 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 год. Суміш концентрують і неочищену речовину очищають за допомогою напівпрепаративної ВЕРХ, елюванням 10-100 % ацетонітрилом у воді (обидві рухливі фази модифіковані за допомогою 3 % n-PrOH). Фракції, що містять бажаний продукт, поєднують і сушать виморожуванням і отримують білу тверду речовину (60 мг, вихід: 74,1 %).

МС-ВР (m/z, MH⁺): виміряно 511,2810; розраховано 511,2821

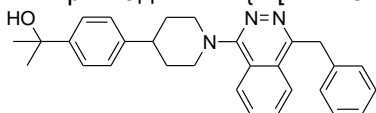
Приклади 122-123: У представленій нижче таблиці (таблиця 1а) наведені приклади сполук, отриманих шляхом амідування за методикою, аналогічною описаній вище.

ТАБЛИЦЯ 1a

122		425
123		573

Перетворення сполуки прикладу 115 у сполуки наведених нижче прикладів шляхом приєднання по Грин'єру:

Приклад 124: 2-{4-[1-(4-Бензилфалазин-1-іл)-піперидин-4-іл]-феніл}-пропан-2-ол



5

До розчину сполуки прикладу 115 (100 мг, 0,127 ммоль) у ТГФ (5 мл) при -78 °С по краплях додають MeMgBr (85 мкл, 3,0 М розчин в Et₂O, 0,5 ммоль). Реакційну суміш перемішують при КТ протягом 4 год. і реакцію зупиняють насиченим водним розчином NH₄Cl (3 мл). Додатково додають воду і органічний шар екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають водним розчином NaHCO₃ і концентрують. Очищення неочищеного продукту за допомогою ВЕРХ із детектуванням при довжині хвилі, рівній 220 нм, з використанням ацетонітрилу у воді (від 10 до 100 % з 3 % 1-пропанолу) дає бажаний продукт у вигляді пофарбованої в жовтий колір порошкоподібної речовини (54 мг, 54 %).

10

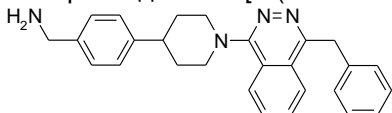
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ=8,16 (m, 2H), 7,89 (m, 2H), 7,16-7,44 (m, 9H), 4,59 (s, 2H), 3,89 (d, J=12,6 Гц, 2H), 3,11 (t, J=11,7 Гц, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,01 (m, 4H), 1,42 (s, 6H).

15

МС-ВР (m/z, MH⁺): виміряно 438,2546; розраховано 438,2545

Перетворення сполуки прикладу 116 у сполуки наведених нижче прикладів шляхом відновлення/ацетилювання:

Приклад 125: 4-[1-(4-Бензилфалазин-1-іл)-піперидин-4-іл]-бензиламін



20

До розчину сполуки прикладу 116 (2,5 г, 6,19 ммоль) в MeOH при 0 °С додають NiCl₂ (962 мг, 7,42 ммоль) і NaBH₄ (1,17 г, 30,9 ммоль). Реакційну суміш нагрівають при кімнатній температурі протягом ще 10 год., потім фільтрують і промивають за допомогою ДХМ. Органічний шар видаляють і одержують неочищений продукт. Очищення неочищеного продукту за допомогою ВЕРХ при використанні ацетонітрилу у воді (від 10 до 100 % з 3 % 1-пропанолу) з детектуванням при довжині хвилі, рівній 220 нм, дає бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини (1,5 г, 59 %).

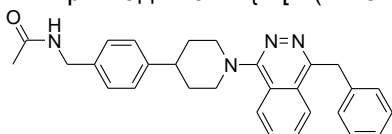
25

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ=8,09 (m, 2H), 7,83 (m, 2H), 7,16-7,44 (m, 9H), 4,51 (s, 2H), 3,83 (d, J=12,6 Гц, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,03 (t, J=10,6 Гц, 2H), 2,72 (m, 1H), 1,93 (m, 4H).

30

МС (m/z, MH⁺): виміряно 408,55

Приклад 126: N-{4-[1-(4-Бензилфалазин-1-іл)-піперидин-4-іл]-бензил}-ацетамід



До розчину сполуки прикладу 125 (60 мг, 0,147 ммоль) в MeOH (4 мл) додають надлишок оцтового ангідриду і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 год. Розчин концентрують і промивають за допомогою ДХМ, потім реакцію зупиняють водним

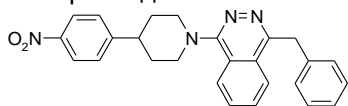
35

розчином NaHCO_3 . Органічний шар видаляють і одержують неочищений продукт. Очищення неочищеного продукту за допомогою ВЕРХ із детектуванням при довжині хвилі, рівній 220 нм, з використанням ацетонітрилу у воді (від 10 до 100 % з 3 % 1-пропанолу) дає бажану сполуку (40 мг, 60 %).

5 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta=8,22$ (s, 1H), 8,12 (m, 2H), 7,83(m, 2H), 7,14-7,27 (m, 9H), 4,51 (s, 2H), 4,16 (d, $J=5,5$ Гц, 2H), 4,82 (d, $J=12,1$ Гц, 2H), 3,03 (t, $J=11,6$ Гц, 2H), 2,43 (m, 1H), 1,89 (m, 4H), 1,80 (s, 3H).

МС-ВР (m/z, MH⁺): виміряно 451,2479; розраховано 451,2498

Приклад 127: 1-Бензил-4-[4-(4-нітрофеніл)-піперидин-1-іл]-фалазин



10

До розчину 1-бензил-4-хлорфалазину (1,08 г, 4,04 ммоль) у 8 мл NMP додають 4-(4-нітрофеніл)-піперидин (1 г, 4,85 ммоль) і TEA (1,68 мл, 12,12 ммоль). Реакційну суміш нагрівають у мікрохвильовому реакторі при 150°C протягом 45 хв. До реакційної суміші додають воду і одержують осад і тверду речовину збирають фільтруванням і сушать у вакуумі. Отриману

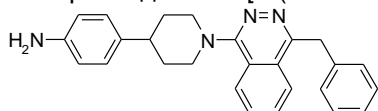
15 тверду речовину очищають за допомогою ВЕРХ із детектуванням при довжині хвилі, рівній 220 нм, з використанням ацетонітрилу у воді (від 20 до 100 % з 3 % 1-пропанолу) і одержують бажану сполуку (1,4 г, 78 %).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta=8,21$ (m, 4H), 7,91 (m, 2H), 7,67 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,16-7,34 (m, 5H), 4,59 (s, 2H), 3,97 (d, $J=12,6$ Гц, 2H), 3,13 (t, $J=10,1$ Гц, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,05 (m, 4H).

20

МС (m/z, MH⁺): виміряно 424,50

Приклад 128: 4-[1-(4-бензилфалазин-1-іл)-піперидин-4-іл]-феніламін



До розчину сполуки прикладу 20 (120 мг, 0,269 ммоль) в MeOH (8 мл) додають Pd/C (57 мг) і реакційну суміш перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 12 год. Для видалення Pd/C реакційну суміш фільтрують і органічний розчинник видаляють у вакуумі і одержують неочищений продукт. Неочищений продукт очищають за допомогою ВЕРХ із детектуванням при довжині хвилі, рівній 220 нм, з використанням ацетонітрилу у воді (від 30 до 100 % з 3 % 1-пропанолу) і одержують бажану сполуку (100 мг, 94 %).

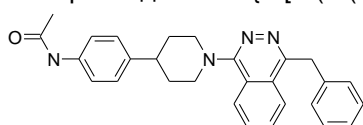
25

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta=8,15$ (m, 2H), 7,87 (m, 2H), 7,17-7,34 (m, 5H), 7,09 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,54 (d, $J=11,6$ Гц, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,86 (d, $J=12,7$ Гц, 2H), 3,07 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,65 (m, 1H), 1,90 (m, 4H).

30

МС (m/z, MH⁺): виміряно 394,52

Приклад 129: N-{4-[1-(1-(4-бензилфалазин-1-іл)-піперидин-4-іл)-феніл]-ацетамід}



35

4-[1-(4-бензилфалазин-1-іл)-піперидин-4-іл]-феніламін (100 мг, 0,241 ммоль), ацетилхлорид (23,9 мкл, 0,336 ммоль) і TEA (62,4 мкл, 0,448 ммоль) змішують у ДМФ (5 мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 12 год. Потім суміш фільтрують крізь целіт і промивають за допомогою MeOH. Органічний розчинник видаляють і одержують неочищений продукт. Очищення неочищеного продукту за допомогою ВЕРХ із детектуванням при довжині

40 хвилі, рівній 220 нм, з використанням ацетонітрилу у воді (від 30 до 100 % з 3 % 1-пропанолу) дає бажану сполуку (12 мг, 11 %).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta=9,86$ (s, 1H), 8,13 (m, 2H), 7,91 (m, 2H), 7,18-7,54 (m, 9H), 4,59 (s, 2H), 3,89 (d, $J=12,7$ Гц, 2H), 3,10 (t, $J=10,1$ Гц, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,99 (m, 4H).

МС-ВР (m/z, MH⁺): виміряно 437,2322; розраховано 437,2341

45

Синтез сполук прикладів 39-54 і 130-147 за шляхом В.

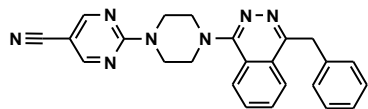
Загальна методика приєднання амінів до гетероарилхлоридів.

У посудині для мікрохвильового реактора об'ємом 2 мл поєднують необхідні амінофалазин III (0,33 ммоль, 1 екв.) і гетероарилхлорид (0,46 ммоль, 1,4 екв.). Додають триетиламін (68 мкл, 0,49 ммоль, 1,5 екв.) і NMP (1 мл). Посудину герметично закривають і опромінюють у мікрохвильовому реакторі (умови високої потужності) при 180°C протягом 15 хв. Потім до реакційної суміші додають воду (15 мл) і одержують осад, що відокремлюють фільтруванням,

50

промивають додатково кількістю холодної води і потім сушать у вакуумі. Потім продукти очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі або ВЕРХ зі зворотною фазою.

Приклад 39: 2-[4-(4-Бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-піримідин-5-карбонітрил



5 З використанням загальної методики 1-бензил-4-піперазин-1-ілфталазин (56 мг, 0,184 ммоль) і 2-хлор-5-ціанопіримідин (44,5 мг, 0,239 ммоль) додають у мікрохвильовий реактор, оснащений мішалкою, і додають MeCN (0,5 мл) і NMP (0,5 мл). Посудину герметично закривають і реакційну суміш опромінують у мікрохвильовому реакторі в умовах високої потужності при 180°C протягом 15 хв. Продукт спостерігають у вигляді головного піку (m/z; M+1=408). Сполуку очищають за допомогою препаративної ВЕРХ із використанням методики C8-254 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ = 8,70 (s, 2H), 8,51 (t, J=16 Гц, 8 Гц, 2H), 8,19 (m, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,36 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,29 (t, J=10 Гц, 6 Гц, 4H), 3,92 (t, J=10 Гц, 6 Гц, 4H).

15 Приклади 40-54 і 130-141: У представленій нижче таблиці (таблиця 2) наведені приклади сполук, отриманих за шляхом В за методикою, аналогічною описаній вище.

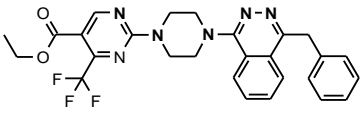
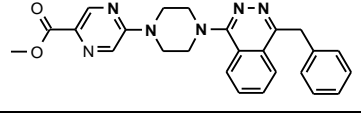
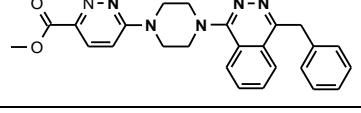
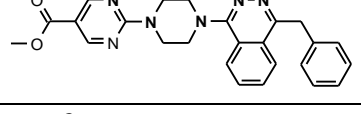
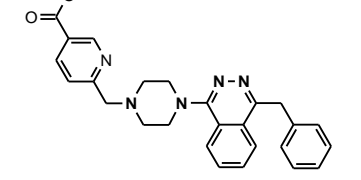
ТАБЛИЦЯ 2

Приклад	Структура	МС [m/z; M+1]
40		397
41		411
42		425
43		411
44		439
45		425
46		429
47		397
48		411

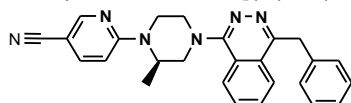
ТАБЛИЦЯ 2

Приклад	Структура	МС [m/z; M+1]
49		434
50		451
51		418
52		418
53		425
54		454
130		422
131		466
132		462
133		516
134		425
135		439
136		509

ТАБЛИЦЯ 2

Приклад	Структура	МС [m/z; M+1]
137		524
138		442
139		442
140		442
141		455

Приклад 142: 6-[(R)-4-(4-Бензилфталазин-1-іл)-2-метилпіперазин-1-іл]-нікотинонітрил

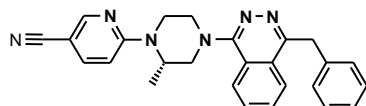


- У посудині для мікрохвильового реактора твердий Na_2CO_3 (50 мг, 0,47 ммоль, 1,5 екв.) додають до розчину 6-хлорнікотинонітрилу (50 мг, 0,36 ммоль, 1,2 екв.) і 1-бензил-4-((R)-3-метилпіперазин-1-іл)-фталазину (100 мг, 0,31 ммоль, 1,0 екв.) у ДМФ (1 мл) і діоксані (2 мл). Посудину герметично закривають і опромінюють у мікрохвильовому реакторі при 180°C (умови високої потужності) протягом 30 хв. Реакційну суміш концентрують, додають дихлорметан і суміш промивають водою, потім розсолем. Органічну фракцію сушать над сульфатом натрію і випаровують при зниженому тиску, потім очищають за допомогою флеш-хроматографії (50-90 % EtOAc/гексан) і одержують бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини (55 мг, вихід 42 %).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн 8,39 (d, J=2,02 Гц, 1H) 8,09 (d, J=7,45 Гц, 1H) 7,97 (d, J=7,71 Гц, 1H) 7,66-7,76 (m, 2H) 7,59 (dd, J=9,03, 2,34 Гц, 1H) 7,24-7,30 (m, 2H) 7,16-7,22 (m, 2H) 7,08-7,14 (m, 1H) 6,60 (d, J=9,09 Гц, 1H) 4,68-4,76 (m, 1H) 4,54-4,59 (m, 2H) 4,30 (d, J=13,01 Гц, 1H) 3,86-3,94 (m, 1H) 3,71-3,78 (m, 1H) 3,53 (td, J=12,69, 3,41 Гц, 1H) 3,35 (dd, J=12,76, 3,66 Гц, 1H) 3,20 (td, J=12,47, 3,47 Гц, 1H) 1,44 (d, J=6,69 Гц, 3H)

МС-ВР (m/z, MH⁺): виміряно 421,2153

Приклад 143: 6-[(S)-4-(4-Бензилфталазин-1-іл)-2-метилпіперазин-1-іл]-нікотинонітрил

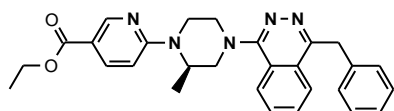


- Відповідно до описаної вище методики реакція 6-хлорнікотинонітрилу (50 мг, 0,36 ммоль, 1,2 екв.) і 1-бензил-4-((S)-3-метилпіперазин-1-іл)-фталазину (100 мг, 0,31 ммоль, 1,0 екв.) дає бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини (30 мг, вихід 23 %).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн 8,39 (d, J=2,27 Гц, 1H) 8,09 (d, J=8,72 Гц, 1H) 7,97 (d, J=7,83 Гц, 1H) 7,71-7,77 (m, 1H) 7,66-7,71 (m, 1H) 7,60 (dd, J=9,03, 2,34 Гц, 1H) 7,25-7,30 (m, 2H) 7,16-7,23 (m, 2H) 7,09-7,14 (m, 1H) 6,60 (d, J=8,97 Гц, 1H) 4,67-4,77 (m, 1H) 4,56 (s, 2H) 4,31 (d, J=13,14 Гц, 1H) 3,90 (d, J=11,87 Гц, 1H) 3,75 (dt, J=12,79, 2,13 Гц, 1H) 3,53 (ddd, J=12,66, 3,47 Гц, 1H) 3,36 (dd, J=12,69, 3,60 Гц, 1H) 3,20 (td, J=12,47, 3,47 Гц, 1H) 1,42 (d, 6,31 Гц, 3H)

МС-ВР (m/z, MH⁺): виміряно 421,2151

Приклад 144: Етиловий ефір 6-[(R)-4-(4-бензилфталазин-1-іл)-2-метилпіперазин-1-іл]-нікотинової кислоти

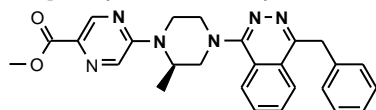


Відповідно до описаної вище методики реакція етилового ефіру 6-хлорнікотинової кислоти (100 мг, 0,54 ммоль, 1,7 екв.) і 1-бензил-4-((R)-3-метилпіперазин-1-іл)-фталазину (100 мг, 0,31 ммоль, 1,0 екв.) дає бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини (103 мг, вихід 71 %).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн 8,85 (d, J=2,01 Гц, 1H) 8,17 (d, J=8,03 Гц, 1H) 8,08 (dd, J=9,03, 2,51 Гц, 1H) 8,02 (d, J=8,03 Гц, 1H) 7,80 (t, J=7,53 Гц, 1H) 7,75 (t, J=7,28 Гц, 1H) 7,31-7,38 (m, 2H) 7,23-7,30 (m, 2H) 7,14-7,21 (m, 1H) 6,66 (d, J=9,03 Гц, 1H) 4,77-4,87 (m, 1H) 4,63 (s, 2H) 4,35-4,42 (m, 1H) 4,34 (q, J=7,36 Гц, 2H) 3,96 (d, J=12,55 Гц, 1H) 3,82 (d, J=12,55 Гц, 1H) 3,58 (td, J=12,55, 3,51 Гц, 1H) 3,42 (dd, J=12,55, 3,51 Гц, 1H) 3,28 (td, J=12,42, 3,26 Гц, 1H) 1,50 (d, J=6,53 Гц, 3H) 1,37 (t, J=7,28 Гц, 3H)

МС-ВР (m/z, MH⁺): виміряно 468,2412

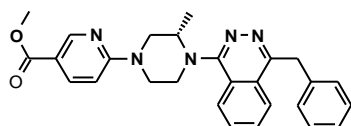
Приклад 145: Метилловий ефір (R)-4-(4-бензилфталазин-1-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2"]-біпіразиніл-5'-карбонової кислоти



У посудину для мікрохвильового реактора додають метилловий ефір (R)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2"]-біпіразиніл-5'-карбонової кислоти (150 мг, 0,63 ммоль), 1-бензил-4-хлорфталазин (161,75 мг, 0,635 ммоль), потім NMP (3,3 мл) і триетиламін (0,265 мл, 1,91 ммоль). Посудину герметично закривають і опромінюють у мікрохвильовому реакторі при 180°C протягом 30 хв. Неочищену речовину безпосередньо очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (40-100 % EtOAc у гептані). Потім бажаний продукт промивають водою і ліофілізують і одержують бажану сполуку (52 мг, вихід 18 %).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,22-8,25 (m, 2H), 7,91-8,00 (m, 2H), 7,16-7,34 (m, 5H), 4,93 (s, br, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,50 (d, J=13,55Hz, 1H), 3,92 (d, J=12,05Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (d, J=13,05Hz, 1H), 3,63-3,69 (m, 1H), 3,27-3,31 (m, 1H), 3,09-3,18 (m, 1H), 1,47 (d, J=6,53Hz, 3H).

Приклад 146: Метилловий ефір 6-[(S)-4-(4-бензилфталазин-1-іл)-3-метилпіперазин-1-іл]-нікотинової кислоти

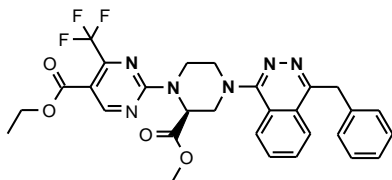


Розчин 6-[(S)-4-(4-бензилфталазин-1-іл)-3-метилпіперазин-1-іл]-нікотинітрилу (210 мг, 0,5 ммоль) в MeOH (30 мл) і концентрованої HCl (2 мл) кип'яють зі зворотним холодильником протягом 48 год. Розчин концентрують і залишок розчиняють в EtOAc (50 мл), потім промивають насиченим водним розчином NaHCO₃. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, потім концентрують. Бажану сполуку виділяють за допомогою хроматографії на силікагелі (15-95 % EtOAc/гексан), (150 мг, 0,33 ммоль, вихід 66 %).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн 8,84 (d, J=2,27 Гц, 1H) 8,17 (d, J=8,34 Гц, 1H) 8,06 (dd, J=8,97, 2,40 Гц, 1H) 8,03 (d, J=7,20 Гц, 1H) 7,70-7,83 (m, 2H) 7,32-7,39 (m, 2H) 7,23-7,31 (m, 2H) 7,15-7,22 (m, 1H) 6,68 (d, J=8,97 Гц, 1H) 4,65 (s, 2H) 4,16-4,25 (m, 1H) 4,02-4,12 (m, 1H) 3,89-3,96 (m, 2H) 3,88 (s, 3H) 3,81-3,86 (m, 1H) 3,65-3,76 (m, 1H) 3,52-3,59 (m, 1H) 1,25 (d, J=6,44 Гц, 3H)

МС (m/z, MH⁺): виміряно 454,3

Приклад 147: Етиловий ефір 2-[(S)-4-(4-бензилфталазин-1-іл)-2-метоксикарбонілпіперазин-1-іл]-4-трифторметилпіримідин-5-карбонової кислоти



Метилловий ефір 2-хлор-4-трифторметилпіримідин-5-карбонової кислоти (240 мг, 1,70 ммоль), 1-трет-бутиловий ефір, 3-метилловий ефір (S)-піперазин-1,3-дикарбонової кислоти (2,04 ммоль) і триетиламін (5,11 ммоль) поєднують в 0,85 М розчині діоксану. Реакційну суміш нагрівають за допомогою мікрохвильового випромінювання при 150°C протягом 30 хв. Реакційну суміш фільтрують і промивають ацетонітрилом. Очищення за допомогою колонкової хроматографії з використанням градієнтного режиму 0-70 % суміші етилацетат/гептан дає 1-трет-бутиловий ефір, 3-метилловий ефір (S)-4-(5-метоксикарбоніл-4-трифторметилпіримідин-2-іл)-піперазин-1,3-дикарбонової кислоти, що містить як домішки приблизно 15 % продукту моногідролізу. Суміш використовують на наступній стадії без додаткового очищення (вихід 61 %).

До розчину 1-трет-бутилового ефіру, 3-метилового ефіру (S)-4-(5-метоксикарбоніл-4-трифторметилпіримідин-2-іл)-піперазин-1,3-дикарбонової кислоти (69 мг, 0,153 ммоль) у метиленхлориді (0,02 М), додають 1 н. розчин HCl (2 ммоль), 2М розчин у диетиловому ефірі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 год. Реакційну суміш концентрують і розбавляють діоксаном (0,1 М), потім додають 1-бензил-4-хлорфталазин (0,153 ммоль) і триетиламін (0,459 ммоль). Реакційну суміш нагрівають за допомогою мікрохвильового випромінювання при 150°C протягом 30 хв. МС показує, що в суміші усе ще присутня деяка кількість вихідної речовини. Реакційну суміш нагрівають за допомогою мікрохвильового випромінювання при 150 °C протягом ще 2,5 год. Реакційну суміш концентрують і очищують за допомогою колонкової хроматографії з використанням градієнтного режиму 0-75 % суміші етилацетат/гептан і одержують бажану сполуку. (вихід 8 %)

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн 8,92 (d, J=31,62 Гц, 1H) 8,11 (t, J=7,53 Гц, 1H) 7,98 (d, J=7,53 Гц, 1H) 7,63-7,83 (m, 2H) 7,03-7,37 (m, 5H) 5,62 (br. s., 1H) 4,83 (d, J=12,05 Гц, 1H) 4,58 (s, 2H) 4,46 (d, J=13,05 Гц, 1H) 3,77-3,94 (m, 4H) 3,61-3,77 (m, 4H) 3,28-3,46 (m, 1H) 3,08-3,27 (m, 1H)

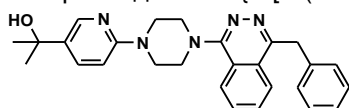
МС-ВР (m/z, МН+): виміряно 567,1951; розраховано 567,1968

Синтез сполук прикладів 54a і 148-157 шляхом приєднання по Гриньяру.

Загальна методика для приєднання метильного реагенту Гриньяра до гетероариллових ефірів.

До розчину гетероариллового ефіру (0,65 ммоль) у ТГФ (3 мл) при 23°C по краплях додають MeMgI (2,6 ммоль, 3,0 М розчин в Et₂O). Реакційну суміш перемішують протягом 2 год. і потім реакцію зупиняють шляхом додавання насиченого водного розчину NH₄Cl (3 мл). Додатково додають воду (10 мл) і органічну фазу екстрагують за допомогою EtOAc (3×20 мл). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують. Неочищену речовину очищують за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (30-100 % EtOAc у гептанах).

Приклад 54a: 2-{6-[4-(4-Бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-піридин-3-іл}-пропан-2-ол



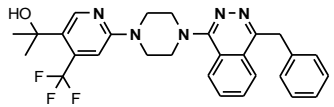
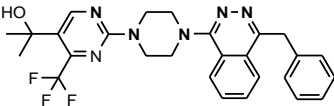
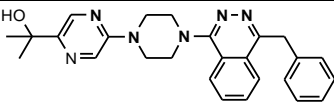
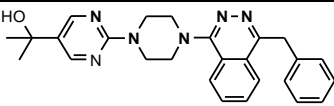
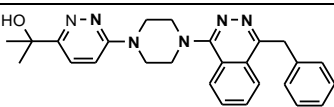
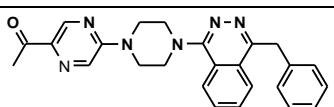
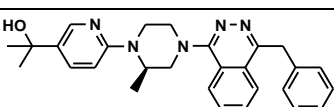
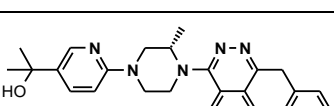
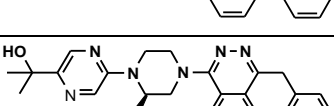
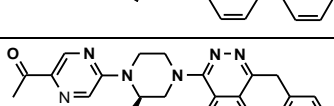
Відповідно до загальної методики реакція сполуки прикладу 54 (300 мг, 0,65 ммоль) дає бажану сполуку у вигляді ясно-жовтої порошкоподібної речовини (202 мг, вихід 71 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 8,36 (d, J=4 Гц, 1H); 8,13 (d, J=8 Гц, 1H); 8,03 (d, J=8 Гц, 1H); 7,83-7,74 (m, 3H); 7,37-7,18 (m, 5H); 6,82 (d, J=8 Гц, 1H); 4,66 (s, 2H); 3,87-3,92 (m, 4H); 3,65-3,70 (m, 4H); 1,61 (s, 6H).

МС-ВР (m/z, МН+): виміряно 440,2452; розраховано 440,2450

Приклади 148-157: У представленій нижче таблиці (таблиця 2a) наведені приклади сполук, отриманих за описаною вище загальною методикою.

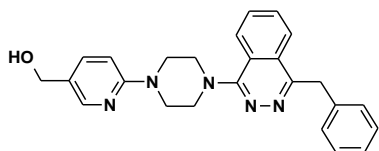
ТАБЛИЦЯ 2а

Приклад	Структура	МС [m/z; M+1]
148		509
149		510
150		442
151		442
152		442
153		426
154		454
155		454
156		456
157		440

Перетворення сполуки прикладу 54 у сполуки прикладів 158-160 шляхом відновлення і ацилювання/карбамоїлювання:

5

Приклад 158: {6-[4-(4-Бензилфалазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-піридин-3-іл}-метанол



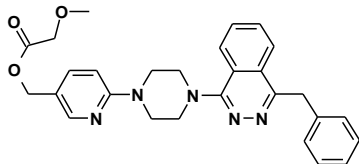
10

У круглодонну колбу об'ємом 1 л додають сполуку прикладу 54 (700 мг, 1,543 ммоль) із ТГФ (20 мл). При кімнатній температурі по краплях додають алюмогідрид літію (1,85 мл, 1М розчин у ТГФ, 1,852 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4-18 год., стільки, скільки необхідно до повного перетворення. Додають насичений розчин сульфату натрію (1 мл) і тверді солі літію випадають в осад. Солі відфільтровують і фільтрат концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (0-8 % MeOH/CH₂Cl₂) і одержують бажану сполуку (355 мг, 56 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,13-8,22 (m, 2H) 8,08 (d, J=2,02 Гц, 1H) 7,84-7,94 (m, 2H) 7,53 (dd, J=8,72, 2,40 Гц, 1H) 7,31 (dm, J=7,07 Гц, 2H) 7,25 (ddm, J=7,58, 7,58 Гц, 2H) 7,15 (ddm, J=7,26, 7,25 Гц, 1H) 6,89 (d, J=8,72 Гц, 1H) 4,99 (t, J=5,62 Гц, 1H) 4,57 (s, 2H) 4,36 (d, J=5,68 Гц, 2H) 3,70-3,78 (m, 4H) 3,43-3,51 (m, 4H)

5 МС-ВР (m/z, МН⁺): виміряно 412,2134; розраховано 412,2137

Приклад 159: 6-[4-(4-Бензилфалазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-піридин-3-ілметиловий ефір метоксиоцтової кислоти

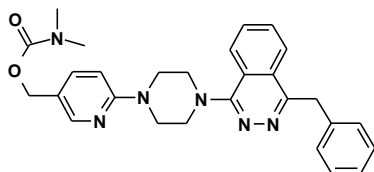


10 У колбу додають {6-[4-(4-бензилфалазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-піридин-3-іл}-метанол (80 мг, 0,194 ммоль), CH₂Cl₂ (1 мл) і триетиламін (40 мкл, 2,916 ммоль). При кімнатній температурі по краплях додають метоксиацетилхлорид (23,2 мг, 0,214 ммоль). Суміш перемішують протягом 1 год. Неочищену суміш очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (MeOH/CH₂Cl₂) і одержують бажану сполуку (38 мг, 40 %).

15 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,18 (d, J=2,46 Гц, 1H) 8,22-8,15 (m, 2H) 7,96-7,86 (m, 2H) 7,61 (dd, J=8,78, 2,46 Гц, 1H) 7,32 (dm, J=6,95 Гц, 2H) 7,26 (ddm, J=7,52, 7,52 Гц, 2H) 7,16 (ddd, J=7,20, 7,20, 1,26 Гц, 1H) 6,93 (d, J=8,84 Гц, 1H) 5,05 (s, 2H) 4,58 (s, 2H) 4,05 (s, 2H) 3,84-3,76 (m, 4H) 3,52-3,43 (m, 4H) 3,29 (s, 3H)

МС-ВР (m/z, МН⁺): виміряно 484,2353; розраховано 484,2349

20 Приклад 160: 6-[4-(4-Бензилфалазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-піридин-3-ілметиловий ефір диметилкарбамінової кислоти



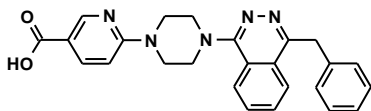
25 {6-[4-(4-Бензилфалазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-піридин-3-іл}-метанол (75 мг, 0,182 ммоль) розчиняють у ТГФ (1 мл) і додають у колбу, що містить NaH (7,5 мг, 0,188 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. Додають диметилкарбаміохлорид (22 мг, 2,096 ммоль) і перемішують при кімнатній температурі протягом 16 год. Спостерігають неповне перетворення вихідних речовин. Реакційну суміш нагрівають до 60°C і перемішують протягом 16 год. Повторно додають NaH (7,5 мг, 0,188 ммоль) і ступінь перетворення вихідних речовин швидко досягає 95 %. Реакційну суміш концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (MeOH/CH₂Cl₂) і одержують бажану сполуку (24 мг, 27 %).

30 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,24-8,16 (m, 2H) 8,18 (d, J=2,27 Гц, 1H) 7,98-7,88 (m, 2H) 7,62 (dd, J=8,78, 2,34 Гц, 1H) 7,33 (dm, J=6,95 Гц, 2H) 7,27 (ddm, J=7,58, 7,58 Гц, 2H) 7,18 (ddm, J=7,20, 7,20 Гц, 1H) 6,93 (d, J=8,97 Гц, 1H) 4,95 (s, 2H) 4,60 (s, 2H) 3,83-3,77 (m, 4H) 3,53-3,46 (m, 4H) 2,83 (s, 6H)

35 МС-ВР (m/z, МН⁺): виміряно 483,2527; розраховано 483,2508

Перетворення сполуки прикладу 54 у сполуки прикладів 54b-54сс шляхом гідролізу і утворення аміду:

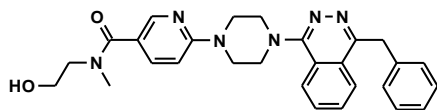
Приклад 54b: 6-[4-(4-Бензилфалазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-нікотинова кислота.



40 У круглодонну колбу об'ємом 100 мл, що містить сполуку прикладу 54 (1,00 г, 2,21 ммоль), в атмосфері N₂ додають етанол (40 мл). Додають водний розчин гідроксиду натрію (1 М, 13,22 мол, 13,22 ммоль) і реакційну суміш перемішують при 5°C протягом ночі. Потім суміш концентрують при зниженому тиску, розбавляють за допомогою ДХМ і підкисляють до ~рН 3 крижаний АсОН. Органічний шар промивають розсолем, сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують при зниженому тиску і одержують бажану сполуку у вигляді жовтуватої твердої речовини (1,10 г, вихід 100 %).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ = 12,27 (br, s, 1H); 8,62 (s, 1H); 8,21 (m, 2H); 8,01 (d, 1H), 7,93 (m, 2H); 7,25-7,34 (m, 5H); 6,97 (d, 1H); 6,60 (s, 2H); 3,95 (m, 4H); 3,50 (m, 4H). РХ/МС (М+Н) = 426.

Приклад 54с: 6-[4-(4-Бензилфалазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-N-(2-гідроксиетил)-N-метилнікотинамід.



У герметизовану пробірку, що містить 2-метиламіноетанол (26,5 мг, 0,353 ммоль), в атмосфері N_2 додають безводний ДМФ (4,5 мл). Через 15 хв. додають діізопропіламін (0,32 мл, 1,77 ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 40 хв. Потім додають сполуку прикладу 54b (150 мг, 0,353 ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 1 год. Потім додають HBTU (147,15 мг, 0,389 ммоль), потім HOBt (52,88 мг, 0,392 ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Потім реакційну суміш переносять у колбу, змішують із силікагелем і концентрують при зниженому тиску. Неочищену речовину очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (градієнтний режим суміші ДХМ:MeOH) і одержують суміш бажаного продукту і солі діізопропіламіну. Суміш розчиняють у ДХМ, промивають водою і концентрують і одержують бажану сполуку у вигляді ясно-жовтої порошкоподібної речовини (42 мг, вихід 25 %).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ = 8,21 (s, 1H); 8,14 (m, 2H); 7,87 (m, 2H); 7,62 (d, 1H); 7,09-7,28 (m, 5H); 6,87 (d, 1H); 4,78 (br, OH), 4,53 (s, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,35-3,50 (m, 8H); 2,93 (s, 3H).

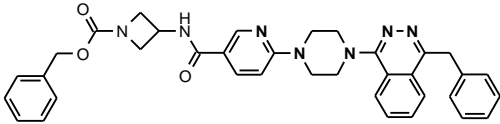
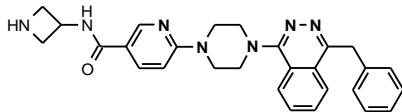
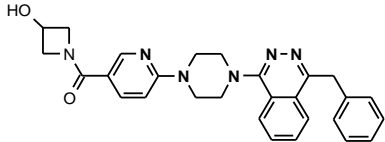
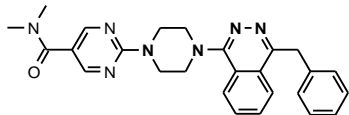
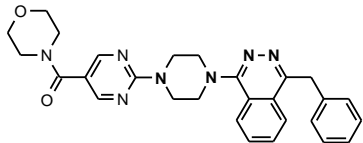
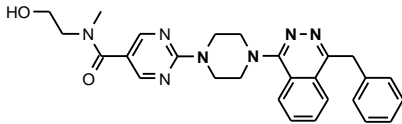
МС-ВР (m/z, МН+): виміряно 483,2508; розраховано 483,2517

Приклади 54d-54сс. У представленій нижче таблиці (таблиця 3) наведені приклади сполук, отриманих за методикою, аналогічною описаній вище.

Таблиця 3

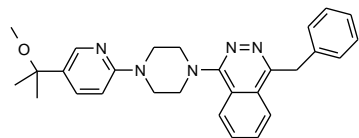
54d		497
54e		469
54f		483
54g		497
54h		496
54i		508
54j		494
54k		495

54l		515
54lm		521
54n		467
54o		495
54p		497
54q		513
54r		497
54s		454
54t		498
54u		498
54v		581
54w		481

54x		615
54y		481
54z		482
54aa		455
54bb		497
54cc		485

Перетворення сполуки прикладу 54a у сполуку прикладу 161 шляхом алкілювання:

Приклад 161: 1-Бензил-4-{4-[5-(1-метокси-1-метилетил)-піридин-2-іл]-піперазин-1-іл}-фталазин



5

Сполуку прикладу 54a (135 мг, 0,307 ммоль) розчиняють у ДМФ. Додають НВТУ (128,1 мг, 0,338 ммоль) і НОВТ (46 мг, 0,34 ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 72 год. Неочищену речовину у сухому вигляді поміщають у стовпчик і очищують за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (10-100 % EtOAc у гептані) і одержують бажану сполуку (12 мг, вихід 9 %).

10

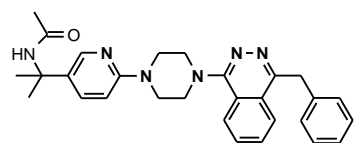
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,37 (s, 6H) 2,88 (s, 3H) 3,40-3,43 (m, 4H) 3,69-3,71 (m, 4H) 4,53 (s, 2H) 6,85 (d, J=8 Гц, 1H) 7,09-7,28 (m, 5H) 7,52 (dd, J=12Hz, 4 Гц, 1H) 7,82-7,88 (m, 2H) 8,09-8,15 (m, 3H).

МС-ВР (m/z, МН⁺): виміряно 454,2607

15

Перетворення сполуки прикладу 54a у сполуку прикладу 162 за реакцією Ріттера:

Приклад 162: N-(1-{6-[4-(4-Бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-піридин-3-іл}-1-метилетил)-ацетамід.



20

До сполуки прикладу 54a (100 мг, 0,22 ммоль) додають оцтову кислоту (0,153 мол, 2,67 ммоль) і ацетонітр (0,190 мл, 3,57 ммоль). Розчин охолоджують до 0°C і потім по краплях додають концентровану H₂SO₄ (0,143 мл, 2,67 ммоль). Реакційну суміш перемішують при цій температурі протягом 10 хв. і потім суміші дають нагрітися до кімнатної температури. Через 3 год. реакційну суміш виливають в охолоджену льодом воду і потім по краплях додають

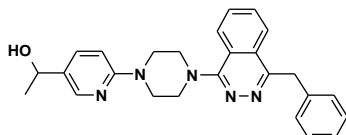
насичений водний розчин Na_2CO_3 для створення нейтрального середовища. Отриманий осад відокремлюють фільтруванням і очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (градієнтний режим від 95:5 до 60:40 суміші 85:15:5 гептани/3-PrOH/ Et_3N і суміші 85:15:5 EtOAc/3-PrOH/ Et_3N) і одержують бажану сполуку (42 мг, вихід 39 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,15-8,20 (m, 1H) 7,99-8,08 (m, 1H) 7,91-7,98 (m, 1H) 7,59-7,77 (m, 4H) 7,24-7,31 (m, 2H) 7,16-7,23 (m, 2H) 7,07-7,15 (m, 1H) 5,70 (s, 1H) 4,58 (s, 2H) 3,84 (s, 3H) 3,51-3,66 (m, 5H) 1,89 (s, 3H) 1,61 (s, 6H).

МС-ВР (m/z, MH⁺): виміряно 481,2708; розраховано 481,2716

Перетворення сполуки прикладу 134 у сполуку прикладу 163 шляхом відновлення:

Приклад 163: 1-{6-[4-(4-Бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-піридин-3-іл}-етанол.



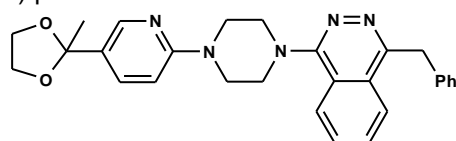
До сполуки прикладу 134 (60 мг, 0,139 ммоль) додають метанол (4 мл) і отриманий розчин охолоджують до 0°C. Порціями додають борогідрид натрію (11 мг, 0,277 ммоль). Реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 40 хв і потім реакцію зупиняють шляхом додавання насиченого водного розчину NaHCO_3 . Розчин розбавляють за допомогою H_2O (25 мл) і органічну фазу екстрагують за допомогою EtOAc (3×25 мл), сушать над MgSO_4 і концентрують. Залишок перекристалізують із суміші EtOAc:гептани і одержують бажану сполуку у вигляді жовтих голок (19 мг, вихід 32 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,08 (d, J=2,3 Гц, 1H) 7,96 (dd, J=18,6, 8,0 Гц, 2H) 7,61-7,77 (m, 3H) 7,19-7,27 (m, 2H) 7,11-7,18 (m, 2H) 7,02-7,10 (m, 1H) 6,86 (d, J=9,1 Гц, 1H) 4,78 (q, J=6,4 Гц, 1H) 4,55 (s, 2H) 3,89 (s, 3H) 3,47-3,69 (m, 5H) 2,08 (d, J=2,9 Гц, 1H) 1,38 (d, J=6,6 Гц, 3H).

МС-ВР (m/z, MH⁺): виміряно 426,2304; розраховано 426,2294

Перетворення сполуки прикладу 132 у сполуку прикладу 164 шляхом утворення кеталю:

Приклад 164: 1-Бензил-4-(4-(5-(2-метил-1,3-диоксолан-2-іл)піридин-2-іл)піперазин-1-іл)фталазин

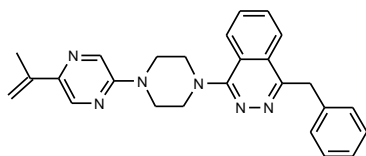


У колбі, оснащений апаратом Діна-Штарка, готують розчин сполуки прикладу 132 (70 мг, 0,165 ммоль) у безводному толуолі (5 мл). Додають 1,2-етандіол (92 мкл, 1,65 ммоль) і $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (47,9 мг, 0,29 ммоль) і реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 48 год. Потім суміш розбавляють за допомогою ДХМ і промивають насиченим водним розчином NaHCO_3 і розсоллом. Органічний шар сушать над Na_2SO_4 і концентрують. Отриману тверду речовину очищають за допомогою напівпрепаративної ВЕРХ, елююванням 10-100 % ацетонітрилом у воді (обидві рухливі фази модифіковані за допомогою 3 % n-PrOH). Фракції, що містять бажаний продукт, об'єднують і сушать виморожуванням і отримують бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини (50 мг, вихід: 77 %).

МС-ВР (m/z, MH⁺): виміряно 468,2388; розраховано 468,2400

Перетворення сполуки прикладів 132 і 153 у сполуки прикладів 165-167 шляхом олефінування і гідратування або дигідроксилування:

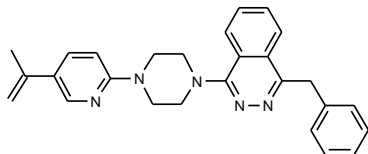
4-(4-Бензилфталазин-1-іл)-5'-ізопропініл-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2"]-біпіразиніл (сполука 20).



Метилтрифенілфосфоніййодид (115 мг, 0,28 ммоль) розчиняють у ТГФ (750 мкл) і охолоджують до 5°C. До розчину при перемішуванні додають трет-бутоксид калію (310 мкл, 1M розчин у ТГФ, 0,31 ммоль). Через 30 хв. суміш додають до розчину 1-[4-(4-бензилфталазин-1-іл)-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2"]-біпіразиніл-5'-іл]-етанону (100 мг, 0,24 ммоль) у ТГФ (750 мкл). Суміш перемішують протягом 30 хв. Аналіз показує, що реакція пройшла на 60-70 %. Другу порцію метилтрифенілфосфоніййодиду (115 мг, 0,28 ммоль) розчиняють у ТГФ (750 мкл) і охолоджують до 5°C. До розчину при перемішуванні додають трет-бутоксид калію (310 мкл, 1M

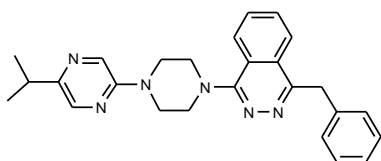
розчин у ТГФ, 0,31 ммоль). Цю суміш повторно додають до наявної реакційної суміші. Реакція швидко завершується. Реакцію зупиняють шляхом додавання насиченого розчину хлориду амонію. Суміш концентрують у вакуумі для видалення ТГФ і піддають розподілу між водою і EtOAc. Суміш екстрагують за допомогою EtOAc і об'єднані органічні екстракти промивають розсолон. EtOAc видаляють у вакуумі. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (EtOAc/гептан) і одержують бажану сполуку (80 мг, 78 %).

1-Бензил-4-[4-(5-ізопропілпіридин-2-іл)-піперазин-1-іл]-фталазин (сполука 21)



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,27 (d, J=2,3 Гц, 1H) 8,05 (d, J=7,5 Гц, 1H) 7,95 (d, J=7,7 Гц, 1H) 7,61-7,76 (m, 3H) 7,25-7,31 (m, 2H) 7,16-7,23 (m, 2H) 7,08-7,15 (m, 1H) 6,70 (d, J=8,7 Гц, 1H) 5,21-5,27 (m, 1H) 4,90-4,99 (m, 1H) 4,57 (s, 2H) 3,82 (s, 4H) 3,53-3,68 (m, 4H) 2,01-2,12 (m, 3H).

Приклад 165: 4-(4-Бензилфталазин-1-іл)-5'-ізопропіл-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']-біпіразиніл

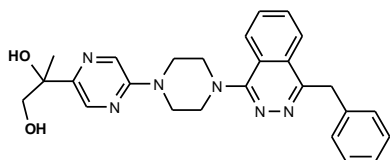


4-(4-Бензилфталазин-1-іл)-5'-ізопропіл-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']-біпіразиніл (50 мг, 0,118 ммоль) розчиняють в MeOH (2 мл). У колбу, закриту мембраною, до якої приєднаний балон з воднем, додають гідроксид паладію (25 мг). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 год. Суміш фільтрують крізь невеликий шар силікагелю і потім промивають за допомогою EtOAc. Фільтрат концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (EtOAc/гептан) і одержують бажану сполуку (17,6 мг, 35 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,12 (d, J=1,39 Гц, 1H), 8,04 (dd, J=7,71, 1,14 Гц, 1H), 7,96 (d, J=1,34 Гц, 1H), 7,95 (dd, J=7,45, 1,14 Гц, 1H), 7,75-7,64 (m, 2H), 7,28 (dm, J=7,58 Гц, 2H), 7,20 (ddm, J=7,45 Гц, 2H), 7,11 (ddm, J=7,33, 7,33 Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,80-3,70 (m, 4H), 3,63-3,55 (m, 4H), 2,94 (розділений, J=6,95 Гц, 1H), 1,23 (d, J=6,95 Гц, 6H).

МС-ВР (m/z, МН⁺): виміряно 425,2447; розраховано 425,2454

Приклад 166: 2-[4-(4-Бензилфталазин-1-іл)-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']-біпіразиніл-5'-іл]-пропан-1,2-діол

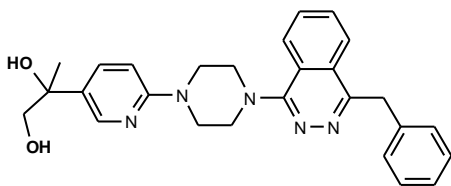


4-(4-Бензилфталазин-1-іл)-5'-ізопропіл-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']-біпіразиніл (100 мг, 0,237 ммоль) розчиняють в ацетоні (1,5 мл), трет-бутанолі (0,7 мл) і воді (0,7 мл). Додають K₂OsO₄ (0,79 мг, 0,0024 ммоль), потім NMO (30,5 мг, 0,26 ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакцію зупиняють насиченим розчином сульфату натрію (1 мл) і суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (MeOH/CH₂Cl₂) і одержують бажану сполуку (100 мг, 92 %).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,35 (d, J=1,39 Гц, 1H) 8,31 (d, J=1,52 Гц, 1H) 8,23-8,17 (m, 2H) 7,97-7,87 (m, 2H) 7,33 (dm, J=6,95 Гц, 2H) 7,27 (ddm, J=7,58, 7,58 Гц, 2H) 7,17 (ddm, J=7,33, 7,33 Гц, 1H) 4,99 (s, 1H) 4,60 (s, 2H) 4,57 (t, J=5,94 Гц, 1H) 3,86-3,78 (m, 4H) 3,50 (d, J=5,94 Гц, 2H) 3,54-3,47 (m, 4H) 1,38 (s, 3H)

МС (m/z, МН⁺): виміряно 457,5; розраховано 457,2352

Приклад 167: 2-[6-[4-(4-Бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-піридин-3-іл]-пропан-1,2-діол.



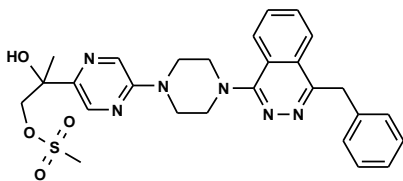
До 1-бензил-4-[4-(5-ізопропілпіридин-2-іл)-піперазин-1-іл]-фталазину (68 мг, 0,158 ммоль) додають ацетон (1 мл), трет-бутанол (0,5 мл) і H_2O (0,5 мл). Потім до цієї суспензії додають дигідрат осміату(VI) калію (536 мкг, 1,58 мкМ) і NMO (N-метилморфолін-N-оксид) (21 мг, 0,174 ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 год. До отриманого прозорого жовтогогарячого розчину додають сульфат натрію (350 мг) і суміш перемішують протягом 1 год. Додатково додають H_2O (25 мл) і органічну фазу екстрагують за допомогою EtOAc (3×25 мл), сушать над $MgSO_4$ і концентрують. Очищення за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (90:10 CH_2Cl_2 :MeOH) дає прозору олію, що потім розтирають із EtOAc і одержують бажану сполуку у вигляді білої порошкоподібної речовини (52 мг, вихід 72 %).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,13-8,30 (m, 3H) 7,84-7,99 (m, 2H) 7,64 (dd, $J=8,8$, 2,5 Гц, 1H) 7,23-7,38 (m, 4H) 7,14-7,22 (m, 1H) 6,87 (d, $J=8,8$ Гц, 1H) 4,81-4,89 (m, 1H) 4,67 (dd, $J=5,8$, 5,8 Гц, 1H) 4,60 (s, 2H) 3,69-3,81 (m, 4H) 3,45-3,54 (m, 4H) 3,34-3,43 (m, 2H) 1,39 (s, 3H).

МС-ВР (m/z , MH^+): виміряно 456,2426; розраховано 456,2400.

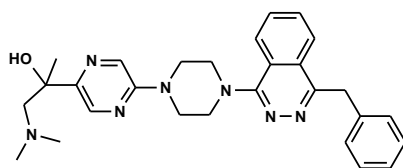
Перетворення сполуки прикладу 166 у сполуки наведених нижче прикладів шляхом мезилування/заміщення аміну:

Приклад 168: 2-[4-(4-Бензилфталазин-1-іл)-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']-біпіразиніл-5'-іл]-2-гідроксипропіловий ефір метансульфонової кислоти



2-[4-(4-Бензилфталазин-1-іл)-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']-біпіразиніл-5'-іл]-пропан-1,2-діол (100 мг, 0,219 ммоль) поєднують із ТГФ (1,5 мл). Реакційну суміш охолоджують до $0^\circ C$ і додають триетиламін (95 мкл, 0,329 ммоль), потім мезилхлорид (100 мкл, 0,2 М розчин у ТГФ, 0,263 ммоль). Реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури і перемішують протягом 96 год. Реакцію зупиняють насиченим розчином хлориду амонію (0,5 мл), суміш додатково розбавляють водою і екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивають розсолем. Органічні шари концентрують у вакуумі і одержують бажану сполуку (117 мг, 99 %).

Приклад 169: 2-[4-(4-Бензилфталазин-1-іл)-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']-біпіразиніл-5'-іл]-1-диметиламінопропан-2-ол

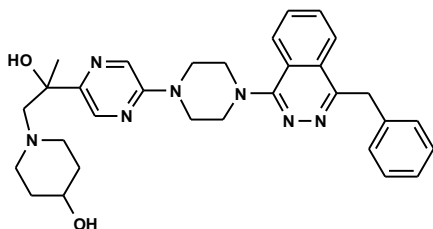


2-[4-(4-Бензилфталазин-1-іл)-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']-біпіразиніл-5'-іл]-2-гідроксипропіловий ефір метансульфонової кислоти (64 мг, 0,120 ммоль) поєднують із диметиламіном (300 мкл, 2М розчин у ТГФ, 0,600 ммоль), діізопропілетиламіном (63 мкл, 0,360 ммоль) і ацетонітрилом (1 мл). Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 16 год. Неочищену суміш концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (MeOH/ CH_2Cl_2) і одержують бажану сполуку (13,4 мг, 23 %).

1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,38 (d, $J=1,39$ Гц, 1H), 8,36 (d, $J=1,39$ Гц, 1H), 8,28 (d, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,18 (d, $J=8,21$ Гц, 1H), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,91-7,84 (m, 1H), 7,32-7,21 (m, 4H), 7,20-7,13 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,07-4,02 (m, 1H), 4,02-3,97 (m, 4H), 3,92-3,87 (m, 1H), 3,66-3,57 (m, 4H), 2,77 (br. s., 6H), 1,72 (br. s., 3H).

МС-ВР (m/z , MH^+): виміряно 484,2806; розраховано 484,2825.

Приклад 170: 1-{2-[4-(4-Бензилфталазин-1-іл)-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']-біпіразиніл-5'-іл]-2-гідроксипропіл}-піперидин-4-ол

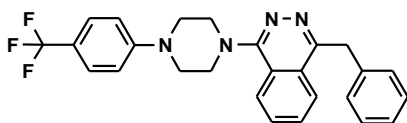


2-[4-(4-Бензилфталазин-1-іл)-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']-біпіразиніл-5'-іл]-2-гідроксипропіловий ефір метансульфонової кислоти (64 мг, 0,120 ммоль) поєднують із 4-гідроксипіперидином (61 мг, 0,600 ммоль), діізопропілетиламіном (63 мкл, 0,360 ммоль) і ацетонітрилом (1 мл). Суміш кип'яють зі зворотним холодильником протягом 16 год. Неочищену суміш концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (MeOH/CH₂Cl₂) і одержують бажану сполуку (15,6 мг, 24 %).

МС-ВР (m/z, МН⁺): виміряно 540,3093; розраховано 540,3087

Синтез сполук за шляхом С.

Приклад 55: 1-Бензил-4-[4-(4-трифторметилфеніл)-піперазин-1-іл]-фталазин

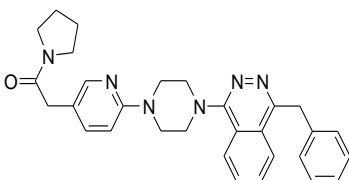


У посудині із кришкою, що загвинчується, ємністю в 2 драхми до розчину 1-бензил-4-піперазин-1-ілфталазину (100 мг, 0,329 ммоль) в 1 мл ТГФ додають 4-бромбензотрифторид (99 мг, 0,443 ммоль), трет-бутоксид калію (55,3 мг, 0,493 ммоль), XPhos [2-(дициклогексилфосфіно)-2'',4'',6''-триізопропіл-1'-1'-біфеніл] (15,7 мг, 0,033 ммоль) і ацетат паладію (II) (11 мг, 0,16 ммоль). Посудину вакуумують і продувають аргонем. Реакційну суміш нагрівають при 110°C протягом 18 год. Потім суміш виливають у воду (50 мл) і осад відокремлюють фільтруванням. Отриману тверду речовину очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (10-70 % EtOAc:гептан) і одержують бажаний продукт у вигляді жовтих кристалів (54 мг, вихід 37 %).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ = 8,17-8,25 (m, 2H), 7,88-7,97 (m, 2H), 7,570 (d, 2H, J=8,8), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,25-7,30 (m, 2H), 7,17-7,20 (m, 1H), 7,21 (d, 2H, J=8,8), 4,61 (s, 2H), 3,53-3,62 (m, 8H).

МС-ВР (m/z, МН⁺): виміряно 449,1952; розраховано 449,1953

Приклад 171: 2-{6-[4-(4-Бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-піридин-3-іл}-1-піролідин-1-ілетанон



До 3-хлорпіридилоцтової кислоти (800 мг, 4,66 ммоль) у ДМФ (15 мл) додають гідрохлорид ЕДХ (1,38 г, 7,02 ммоль), потім піролідин (398 мг, 5,6 ммоль) і диметиламінопіридин (114 мг, 0,93 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 год. До суміші додають воду і неочищений продукт екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивають водою, насиченим розчином NaHCO₃, розсолем, сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують.

Неочищений продукт очищають за допомогою флеш-хроматографії (EtOAc/гептан 10-30 %) і одержують 220 мг (21 %) 2-(6-хлорпіридин-3-іл)-1-піролідин-1-ілетанону.

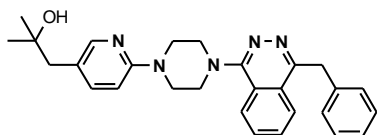
До розчину цього аміду (0,22 г, 1 ммоль) і 1-бензил-4-піперазин-1-ілфталазину (0,15 г, 0,5 ммоль) у толуолі (10 мл) додають (2-біфеніл)дициклогексилфосфін (35 мг, 0,1 ммоль), Pd(OAc)₂ (11 мг, 0,05 ммоль) і KO-t-Bu (336 мг, 3 ммоль). Суміш дегазують і потім нагрівають у мікрохвильовому реакторі при 90°C. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і фільтрують. До фільтрату додають воду і суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають водою, насиченим розчином NaHCO₃, розсолем, сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують.

Неочищений продукт очищають за допомогою флеш-хроматографії (EtOAc/гептан 20-95 %) і одержують 70 мг (14 %) бажаної сполуки.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2): $\delta=8,06$ (m, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,24-7,08 (m, 5H), 6,67 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,51 (m, 4H), 3,40 (s, 2H), 3,36 (m, 4H), 1,87 (m, 2H), 1,75 (m, 2H).

МС-ВР (m/z , MH^+): виміряно 493,2716

5 Приклад 172: 1-{6-[4-(4-Бензилфалазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-піридин-3-іл}-2-метилпропан-2-ол.



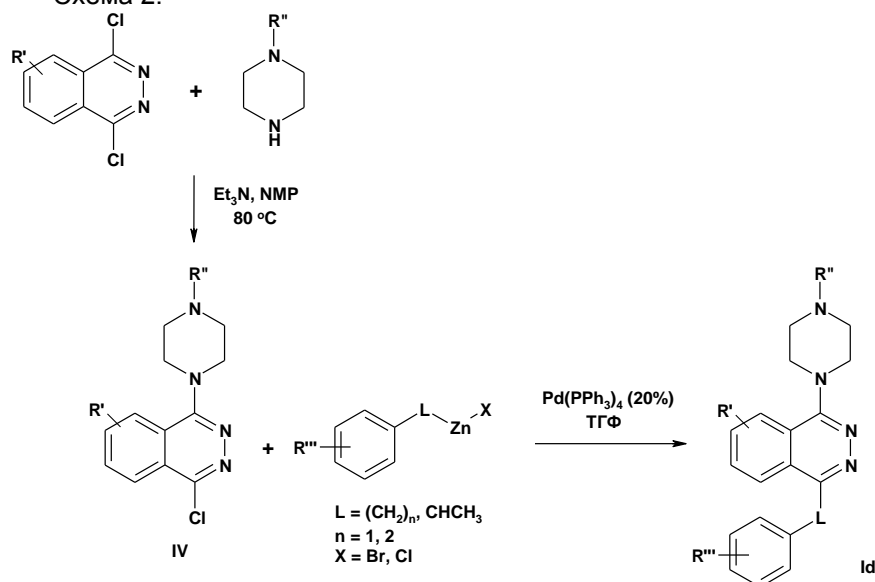
Приєднання метилмагніййодиду (0,29 мл, 3М ефірний розчин, 0,87 ммоль) до відповідного етилового ефіру (50 мг, 0,107 ммоль) у ТГФ (5 мл) дає бажана сполука (16 мг, 33 %).

10 МСВР (m/z , MH^+) виміряно 454,2591

Приклади 56-69.

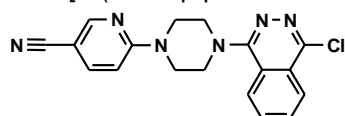
Альтернативно сполуки формули Id можна одержати за загальним шляхом, представленим на схемі 2.1 екв. Аміну додають до 1,4-дихлорфалазину і одержують сполуку типу IV, потім проводять реакцію сполучення Негіши з бензил- або алкілцинкгалогенідами. Комплекси галогенідів цинку, які не є у продажу, можна одержати з відповідних алкілбромідів за методикою, описаною в публікації Fu et al. (Synlett 2006, 630-632).

Схема 2.



Синтез проміжних продуктів:

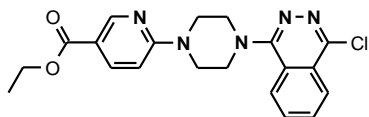
20 6-[4-(4-Хлорфалазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-нікотинітрил (сполука 22)



У круглодонну колбу об'ємом 100 мл додають 1-ілнікотинітрил (9,60 г, 50 ммоль), 1,4-дихлорфалазин (11,2 г, 55,1 ммоль, 1,1 екв.), Et_3N (3,5 мол, 250 ммоль, 5 екв.) і NMP (100 мл). Суміш нагрівають при 80°C протягом 2,5 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш виливають у воду H_2O (500 мл) і осад відокремлюють фільтруванням і додатково промивають за допомогою H_2O . Неочищену речовину очищують за допомогою перекристалізації (CH_2Cl_2 :гептани) і одержують 8,96 г бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини.

30 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta=8,39$ (s, 1H); 8,20-8,24 (m, 1H); 8,03-8,08 (m, 1H); 7,86-7,93 (m, 2H); 7,62 (d, $J=8$ Гц, 1H); 6,65 (d, $J=12$ Гц, 1H); 3,88-3,95 (m, 4H); 3,62-3,67 (m, 4H).

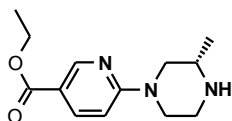
Етиловий ефір 6-[4-(4-хлорфалазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-нікотинової кислоти (сполука 23).



Етиловий ефір 6-піперазин-1-іл-нікотинової кислоти (1,30 г, 5,40 ммоль), 1,4-дихлорфталазин (932 мг, 4,59 ммоль), триетиламін (1,78 мл, 13,50 ммоль) і NMP (8 мл) поєднують і суміш нагрівають при 85°C протягом 6 год. Суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють за допомогою H₂O (50 мл) і органічну фазу екстрагують за допомогою EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні шари сушать над MgSO₄ і концентрують. Отриману тверду речовину розтирають із EtOAc і одержують бажану сполуку у вигляді тонкоподрібненої порошкоподібної речовини (895 мг, вихід 49 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,87 (d, J=2,3 Гц, 1H) 8,26-8,32 (m, 1H) 8,08-8,17 (m, 2H) 7,91-8,00 (m, 2H) 6,72 (d, J=9,1 Гц, 1H) 4,37 (q, J=7,1 Гц, 2H) 3,94-4,02 (m, 4H) 3,64-3,72 (m, 4H) 1,40 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Етиловий ефір 6-((S)-3-метилпіперазин-1-іл)-нікотинової кислоти (сполука 24)

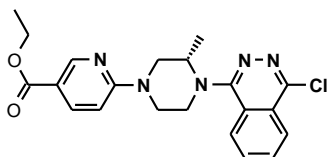


У посудині для мікрохвильового реактору триетиламін (3,7 мл, 27 ммоль, 5,0 екв.) додають до розчину етилового ефіру 6-хлорнікотинової кислоти (1,0 г, 5,4 ммоль, 1 екв.) і (S)-2-метилпіперазину (540 мг, 5,4 ммоль, 1 екв.) в NMP (6 мл). Посудину герметично закривають і опромінюють у мікрохвильовому реакторі при 150 °C (умови високої потужності) протягом 30 хв. Додають воду (15 мл) і EtOAc (100 мл), органічний шар відокремлюють, сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску і одержують білий залишок. Бажану сполуку виділяють за допомогою хроматографії на силікагелі (5-60 % EtOAc/гептан, потім 10 % MeOH/гептан), (700 мг, вихід 52 %).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн 8,81 (d, J=2,27 Гц, 1H) 8,02 (dd, J=9,03, 2,34 Гц, 1H) 6,59 (d, J=8,97 Гц, 1H) 4,34 (q, J=7,24 Гц, 2H) 3,12 (d, J=9,09 Гц, 1H) 2,89-3,00 (m, 2H) 2,81-2,90 (m, 2H) 2,60 (d, J=10,48 Гц, 1H) 2,56 (d, J=10,36 Гц, 1H) 1,37 (t, J=7,07 Гц, 3H) 1,15 (d, J=6,32 Гц, 3H)

МС (m/z, MH⁺): виміряно 250,1

Етиловий ефір 6-[(S)-4-(4-хлорфталазин-1-іл)-3-метилпіперазин-1-іл]-нікотинової кислоти (сполука 25)

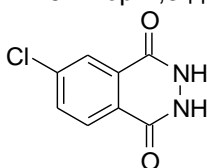


Розчин етилового ефіру 6-((S)-3-метилпіперазин-1-іл)-нікотинової кислоти (1,0 г, 4,0 ммоль, 1 екв.), 1,4-дихлорфталазину (840 мг, 4,2 ммоль, 1,05 екв.) і триетиламіну (3,9 г, 2,8 мол, 38 ммоль, 9,5 екв.) в NMP (8 мл) нагрівають при 100° C протягом 26 год. Реакційну суміш розбавляють водою (15 мл) і екстрагують за допомогою EtOAc (3×25 мл). Об'єднані органічні фракції сушать над сульфатом магнію, концентрують і очищають за допомогою хроматографії на силікагелі (5-50 % EtOAc/гептан) і одержують бажану сполуку (500 мг, вихід 30 %).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн 8,85 (d, J=2,15 Гц, 1H) 8,26-8,31 (m, 1H) 8,15-8,20 (m, 1H) 8,09 (dd, J=9,03, 2,34 Гц, 1H) 7,92-7,98 (m, 2H) 6,69 (d, J=8,97 Гц, 1H) 4,37 (q, J=7,20 Гц, 2H) 4,19-4,28 (m, 1H) 4,08-4,15 (m, 1H) 3,96-4,03 (m, 1H) 3,86-3,92 (m, 1H) 3,77-3,85 (m, 1H) 3,68-3,76 (m, 1H) 3,56-3,63 (m, 1H) 1,40 (t, J=7,14 Гц, 3H) 1,27 (d, J=6,44 Гц, 3H)

МС (m/z, MH⁺): виміряно 412,3

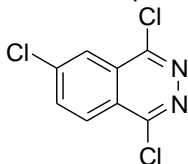
6-Хлор-2,3-дигідрофталазин-1,4-діон (сполука 26)



Суміш ангідриду 4-хлорфталевої кислоти (1,81 г, 10 ммоль) і оцтової кислоти (15 мл) додають до розчину гідразингідрату (0,62 мл, 10 ммоль) в оцтовій кислоті (2 мл). Отриману суміш перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 2 год. Осад збирають і сушать і одержують бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини (1,82 г, 95 %).

5 ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 7,11,71 (s, 2H), 8,08 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,93 (d, J=8,3 Гц, 1H).

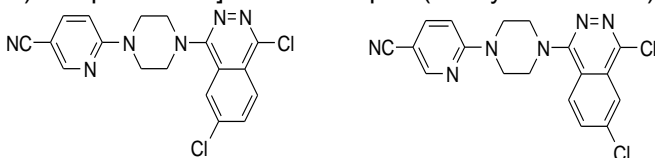
1,4,6-Трихлорфталазин (сполука 27)



10 До суміші піридину (1,75 мл) і POCl_3 (10 мл) додають сполуку x (див. вище, 1,81 г, 9,2 ммоль). Суспензію нагрівають при 100°C протягом 2 год. Одержують прозорий розчин. Розчин концентрують при зниженому тиску і залишок виливають на дроблений лід. Тверду речовину збирають і ретельно промивають водою, сушать у вакуумі і одержують бажану сполуку у вигляді твердої речовини (1,82 г, 85 %).

15 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,23 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,21 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,94 (dd, J=2,0, 8,8 Гц, 1H).

6-[4-(4,7-Дихлорфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-нікотинонітрил і 6-[4-(4,6-дихлорфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-нікотинонітрил (сполуки 28a і 28b)



20 До розчину сполуки 30 (див. вище, 234 мг, 1 ммоль) і 1-[(ціано)-пірид-2-іл]-піперазину (188 мг, 1 ммоль) в NMP (3 мл) додають триетиламін (277 мкл, 2 ммоль). Суміш нагрівають у мікрохвильовому реакторі при 150°C протягом 30 хв. До темного розчину додають EtOAc (10 мл) і воду (10 мл). Осад збирають, промивають за допомогою EtOAc і сушать і одержують бажані сполуки у вигляді жовтих твердих речовин у співвідношенні 1:1 (255 мг, 66 %).

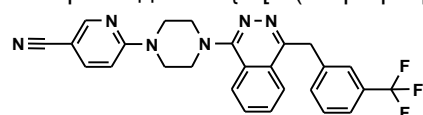
25 ^1H ЯМР суміші сполук 31 і 32 сполуки 1:1 (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,54/8,53 (що перекривається s, разом 1H), 8,24-8,20 (m, 2H), 8,10 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 3,95 (m, 4H), 3,56 (m, 4H).

Синтез сполук прикладів 56-69 і 173-189.

Загальна методика для реакції сполучення типу Негіши 6-[4-(4-хлор-фталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-нікотинонітрилу

30 У герметизовану пробірку в атмосфері N_2 додають 6-[4-(4-хлорфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-нікотинонітрил (150 мг, 0,43 ммоль), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (100 мг, 0,086 ммоль, 0,2 екв.) і ТГФ (10 мл). Розчин дегазують шляхом пропущення N_2 протягом декількох хвилин. Потім шприцом додають 0,5М розчин бензилцинкхлориду (3,0 екв.) у ТГФ. Пробірку герметично закривають і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 год. (Примітка: Для досягнення повного перетворення деяких речовин потрібен додатковий час реакції і/або нагрівання при 75°C .) Після завершення реакції реакційну суміш концентрують і очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі.

Приклад 56: 6-[4-[4-(3-Трифторметилбензил)-фталазин-1-іл]-піперазин-1-іл]-нікотинонітрил



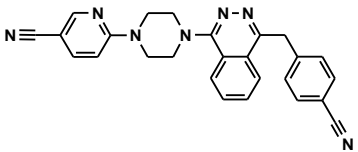
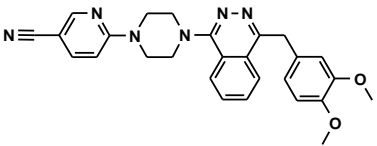
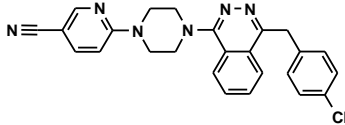
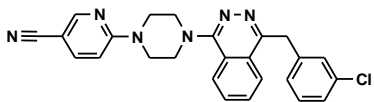
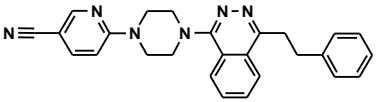
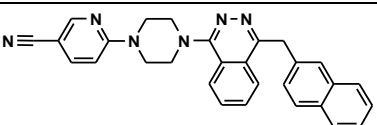
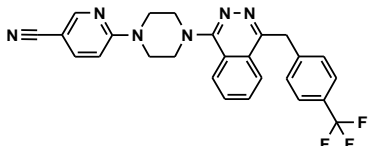
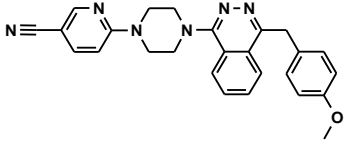
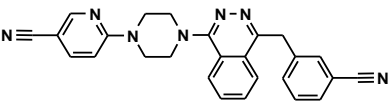
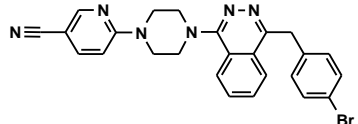
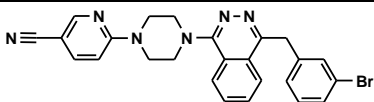
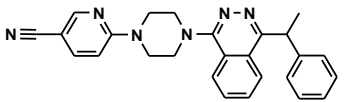
40 З використанням загальної методики одержують 70 мг наведеної вище сполуки у вигляді білої порошкоподібної речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,54 (s, 1H); 8,29 (t, J=4 Гц, 1H); 8,22 (t, J=4 Гц, 1H); 7,95-8,00 (m, 2H); 7,92 (d, J=8 Гц, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,50-7,65 (m, 3H); 7,04 (d, J=8 Гц, 1H); 4,72 (s, 2H); 3,96 (bs, 4H); 3,50 (bs, 4H).

45 MS-VP (m/z, MH⁺): виміряно 475,1837; розраховано 475,1858

Приклади 57-69 і 173-188. У представленій нижче таблиці (таблиця 4) наведені приклади сполук, отриманих за реакцією сполучення Негіши так, як описано вище:

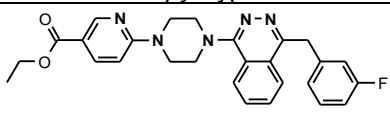
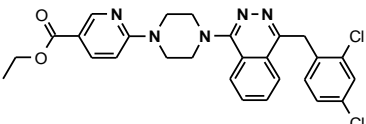
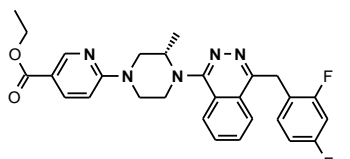
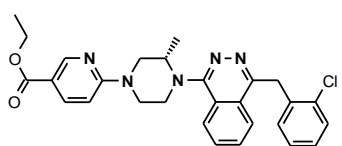
ТАБЛИЦЯ 4

Приклад	Структура	МС [m/z; M+1]
57		432
58		467
59		441
60		441
61		421
62		457
63		475
64		437
65		432
66		485
67		485
68		421

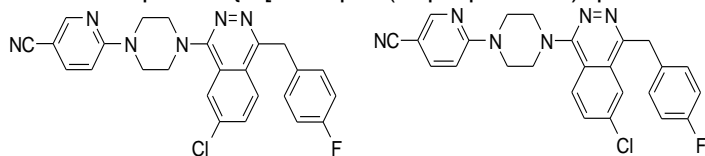
ТАБЛИЦЯ 4

Приклад	Структура	МС [m/z; M+1]
69		421
173		422
174		442
175		438
176		476
177		476
178		510
179		466
180		452
181		425
182		425
183		473
184		473

ТАБЛИЦЯ 4

Приклад	Структура	МС [m/z; M+1]
185		473
186		523
187		504
188		502

Приклади 189a і 189b: 6-{4-[7-Хлор-4-(4-фторбензил)-фталазин-1-іл]-піперазин-1-іл}-нікотинонітрил і 6-{4-[6-хлор-4-(4-фторбензил)-фталазин-1-іл]-піперазин-1-іл}-нікотинонітрил



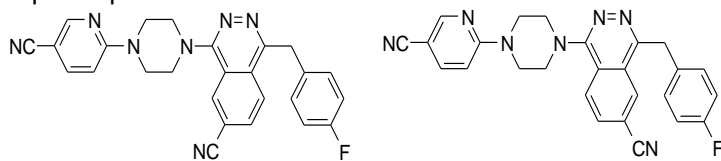
5 Розчин 6-[4-(4,7-дихлорфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-нікотинонітрилу, 6-[4-(4,6-дихлорфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-нікотинонітрилу (255 мг, 0,66 ммоль) і Pd(PPh₃)₄ (96 мг, 0,08 ммоль) у ТГФ (2,5 мл) дегазують протягом 15 хв. Додають п-фторбензилцинкбромід (1,32 мл, 0,5 н. розчин у ТГФ, 0,66 ммоль) і отриману суміш перемішують при 60°C протягом 30 хв. і одержують жовтий розчин. Органічний шар відокремлюють і водний шар екстрагують

10 дихлорметаном. Об'єднані органічні шари сушать над Na₂SO₄ і випаровують і одержують жовтий залишок. Флеш-хроматографія на силікагелі (EtOAc/гептан 3:1) дає бажані сполуки у вигляді суміші сполуки 1:1 (244 мг, 81 %).

¹H ЯМР суміші сполук прикладів 189a і 189b сполуки 1:1 (400 МГц, CDCl₃): δ=8,38 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,69-7,59 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 6,64 (m, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,89 (m, 4H), 3,56 (m, 4H).

15 Перетворення сполук прикладів 189a і 189b у сполуки прикладів 190a і 190b шляхом реакції сполучення із ціанідом цинку, що каталізується паладієм.

20 Приклади 190a і 190b: 4-[4-(5-Ціанопіридин-2-іл)-піперазин-1-іл]-1-(4-фторбензил)-фталазин-6-карбонітрил і 1-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)-піперазин-1-іл]-4-(4-фторбензил)-фталазин-6-карбонітрил

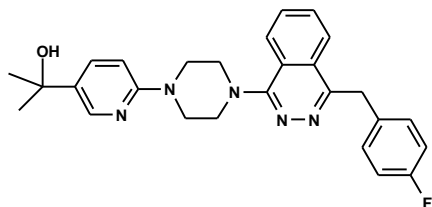


25 До розчину 6-{4-[7-хлор-4-(4-фторбензил)-фталазин-1-іл]-піперазин-1-іл}-нікотинонітрилу і 6-{4-[6-хлор-4-(4-фторбензил)-фталазин-1-іл]-піперазин-1-іл}-нікотинонітрилу (46 мг, 0,1 ммоль) у ДМФ (2 мл) додають Zn(CN)₂ (24 мг, 0,2 ммоль), Pd₂(dba)₃ (9,2 мг, 0,1 екв.) і X-phos (6 мг, 0,125 екв.). Суміш дегазують і нагрівають у мікровхвильовому реакторі при 120°C протягом 45 хв. Додають EtOAc (4 мл) і тверді речовини відфільтровують крізь шар силікагелю. Фільтрат промивають водою, розсолон, сушать над Na₂SO₄ і випаровують і одержують жовтий залишок. Флеш-хроматографія на силікагелі (гептан/EtOAc 1:3) дає суміш бажаних сполук сполуки 1:1 у вигляді жовтої порошкоподібної речовини (41 мг, 91 %).

¹H ЯМР суміші сполук прикладів 190a і 190b сполуки 1:1 (400 МГц, CDCl₃): δ=8,37 (m, 0,5H), 8,36 (s, 1H), 8,26 (m, 0,5H), 8,14 (d, J=8,6 Гц, 0,5H), 8,02 (d, J=8,6 Гц, 0,5H), 7,91 (m, 0,5H), 7,87 (m, 0,5H), 7,61 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 6,63 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,90 (m, 4H), 3,58 (m, 4H).

5 Перетворення сполуки прикладу 183 у сполуку прикладу 191 шляхом приєднання по Гриньяру:

Приклад 191: 2-(6-{4-[4-(4-Фторбензил)-фталазин-1-іл]-піперазин-1-іл}-піридин-3-іл)-пропан-2-ол



10 Етиловий ефір 6-{4-[4-(4-фторбензил)-фталазин-1-іл]-піперазин-1-іл}-нікотинової кислоти (85 мг, 0,180 ммоль) розчиняють у ТГФ (1 мл). По краплях додають метилмагніййодид (240 мкл, 3М розчин у диетиловому ефірі, 0,72 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 2 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (MeOH/CH₂Cl₂) і одержують бажану сполуку (8 мг, 10 %).

15 ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ част./млн 8,25 (d, J=2,27 Гц, 1H) 8,20 (dd, J=13,97, 7,55 Гц, 2H) 7,93 (ddm, J=13,60, 7,18 Гц, 2H) 7,66 (dd, J=8,88, 2,46 Гц, 1H) 7,37 (dd, J=8,31, 5,67 Гц, 2H) 7,10 (t, J=8,88 Гц, 2H) 6,87 (d, J=8,69 Гц, 1H) 4,96 (s, 1H) 4,59 (s, 2H) 3,78-3,69 (m, 4H) 3,53-3,44 (m, 4H) 1,42 (s, 6H)

20 MS-VP (m/z, MH⁺): виміряно 458,2348; розраховано 458,2356

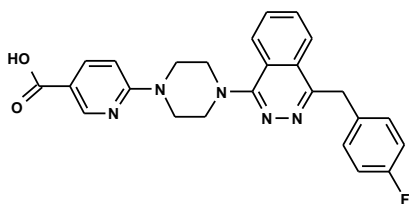
Приклади 192-196. У представленій нижче таблиці (таблиця 4a) наведені приклади сполук, отриманих шляхом приєднання по Гриньяру так, як описано вище:

ТАБЛИЦЯ 4a

Приклад	Структура	МС [m/z; M+1]
192		475
193		477
194		455
195		491
196		488

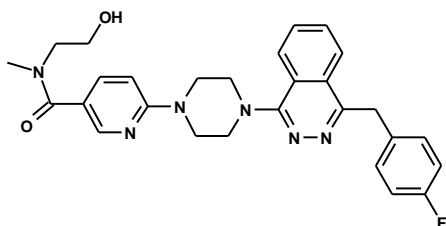
25 Перетворення сполуки прикладу 183 у сполуки прикладів 197-202 шляхом гідролізу/амідування:

Приклад 197: 6-{4-[4-(4-Фторбензил)-фталазин-1-іл]-піперазин-1-іл}-нікотинова кислота



Етиловий ефір 6-{4-[4-(4-фторбензил)-фталазин-1-іл]-піперазин-1-іл}-нікотинової кислоти (188 мг, 0,4 ммоль), гідроксид літії (96 мг, 4,0 ммоль), ТГФ (750 мкл), MeOH (750 мкл) і H₂O (400 мкл) поєднують при кімнатній температурі і перемішують протягом 16 год. Значення pH суміші доводять до 3-4 1 н. розчином HCl. Реакційну суміш екстрагують сумішшю CH₂Cl₂/EtOH сполуки 4:1 і об'єднані органічні шари промивають розсолем. Концентрують у вакуумі і без додаткового очищення одержують бажану сполуку (165 мг, 93 %).

Приклад 198: 6-{4-[4-(4-Фторбензил)-фталазин-1-іл]-піперазин-1-іл}-N-(2-гідроксиетил)-N-метилнікотинамід



У колбі об'ємом 10 мл поєднують 6-{4-[4-(4-фторбензил)-фталазин-1-іл]-піперазин-1-іл}-нікотинову кислоту (100 мг, 0,225 ммоль), ДМФ (0,5 мл), діізопропілетиламін (195 мкл, 1,125 ммоль), НВТУ (102 мг, 0,270 ммоль) і 2-(метиламіно)етанол (18 мкл, 0,225 ммоль) і перемішують при кімнатній температурі протягом 4 год. Суміш концентрують у вакуумі для видалення ДМФ. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (0-25 % MeOH/CH₂Cl₂ з 5 % ТЕА) і одержують бажану сполуку (68,2 мг, 61 %).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,28 (d, J=2,01 Гц, 1H), 8,25-8,18 (m, 2H), 7,98-7,90 (m, 2H), 7,70 (dd, J=8,78, 2,26 Гц, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,16-7,05 (m, 2H), 6,94 (d, J=9,03 Гц, 1H), 4,84 (br.s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,95-3,78 (m, 4H), 3,57 (br.s, 2H), 3,53-3,47 (m, 4H), 3,43 (br.s, 2H), 3,00 (br.s, 3H).

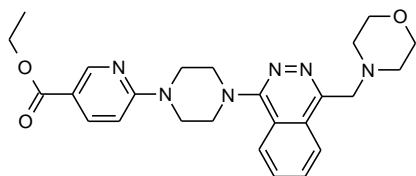
МС-ВР (m/z, MH⁺): виміряно 501,2414; розраховано 501,2414

Приклади 199-202. У представленій нижче таблиці (таблиця 4b) наведені приклади сполук, отриманих шляхом гідролізу/амідування так, як описано вище:

ТАБЛИЦЯ 4b

Приклад	Структура	МС [m/z; M+1]
199		520
200		518
201		552
202		490

Приклад 203: Етиловий ефір 6-[4-(4-морфолін-4-ілметилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-нікотинової кислоти.



У герметизовану пробірку додають 4-трифторборатметилморфолінат калію (50 мг, 0,24 ммоль), етиловий ефір 6-[4-(4-хлорфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-нікотинової кислоти (86,3 мг, 0,217 ммоль), карбонат цезію (212,22 мг, 0,651 ммоль), ацетат паладію (II) (1,5 мг, 0,007 ммоль), XPhos (6,3 мг, 0,013 ммоль), ТГФ (0,9 мл) і воду (0,1 мл) і потім нагрівають при 80°C протягом 16 год. Органічну фазу екстрагують за допомогою CH_2Cl_2 і сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Оскільки водний шар містить продукт, його теж концентрують. Об'єднані порції неочищеної речовини очищують за допомогою ВЕРХ зі зверненою фазою (трифтороцтова кислота як модифікатор), потім за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (0-2 % метанолу в CH_2Cl_2). Очищену речовину сушать у високому вакуумі і одержують бажану сполуку (7 мг, вихід 7 %).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,24-8,31 (m, 2H), 8,07-8,09 (m, 2H), 8,02 (dd, $J=11$ Гц, 3 Гц, 1H), 6,98 (d, $J=12$ Гц, 1H), 5,05 (s, br, 2H), 4,27 (q, 2H), 3,97 (s, br, 4H), 3,87 (s, br, 4H), 3,59 (s, br, 4H), 3,45 (s, br, 4H), 1,31 (t, 3H).

МС-ВР (m/z , MH^+): виміряно 463,2462

Приклади 70-78 і 204-216.

Як показано на схемі 3, альтернативно сполуки формули Іе можна одержати шляхом відновлення нітрильної групи сполук V з наступною функціоналізацією отриманих амінів VI.

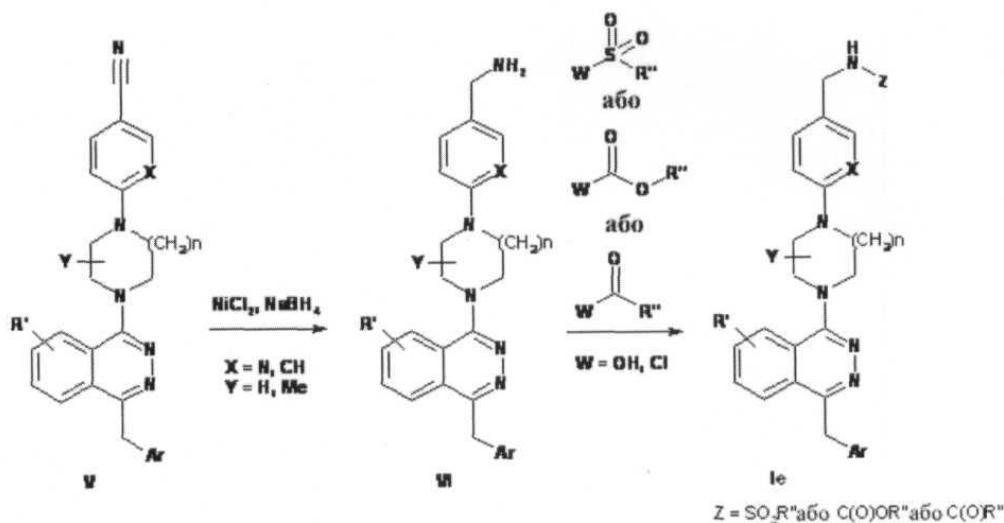
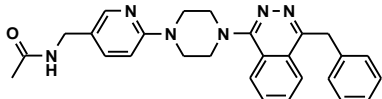


Схема 3.

Приклад 70. N-{6-[4-(4-Бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-піридин-3-ілметил}-ацетамід



У круглодонній колбі об'ємом 100 мл, оснащений мішалкою, 6-[4-(4-бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-нікотинітрил (150 мг, 0,362 ммоль) розчиняють у безводному EtOH (7 мл), потім додають NiCl_2 (0,398 ммоль). Порціями додають NaBH_4 (0,723 ммоль) і реакційну суміш перемішують в атмосфері N_2 протягом 2 год. Мембрану видаляють і додають Ac_2O (1,08 ммоль). Реакційну колбу знову закривають і суміш перемішують протягом ще 1 год. РХ/МС показує повне перетворення в продукт ацилювання. Реакційну суміш пропускають крізь шар целіту і промивають за допомогою 50 мл MeOH. Кінцеву сполуку очищують за допомогою препаративної ВЕРХ із використанням стовпчика C-18 і пропанолу як модифікатор (85 мг, вихід 52 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=8,13 (m, 2H) 8,03 (d, J=8 Гц, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,55 (dd, J=9,1 Гц, 2,5 Гц, 1H), 7,35 (d, J=7,0 Гц, 2H) 7,27 (t, J=7,5 Гц, 2H), 7,18 (t, J=7,5 Гц, 1H) 6,75 (d, J=8,6 Гц, 1H) 5,71 (s, 1H) 4,63 (s, 2H) 4,33 (d, J=6,1 Гц, 2H) 3,82 (t, J=5,5 Гц, 4H), 3,65 (t, J=5,5 Гц, 4H), 2,01 (s, 3H).

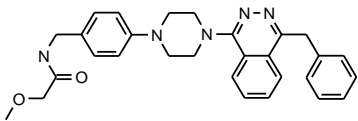
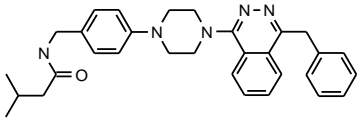
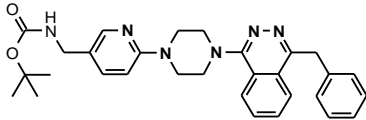
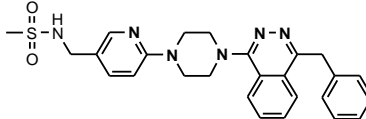
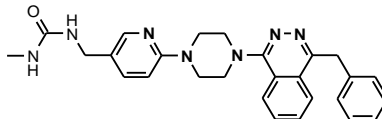
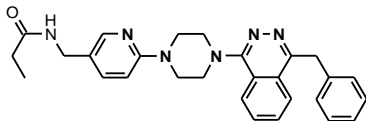
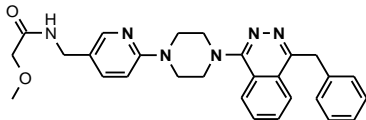
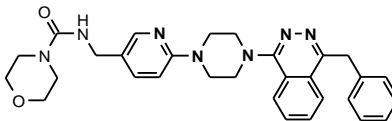
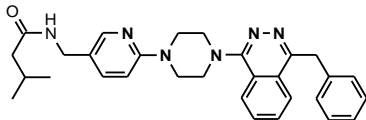
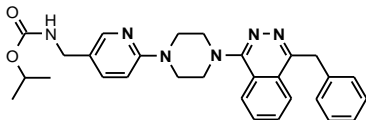
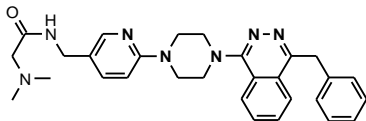
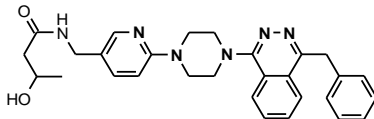
5 MS-VP (m/z, MH⁺): виміряно 453,2393

Приклади 71-78 і 204-216. У представленій нижче таблиці (таблиця 5) наведені приклади сполук, отриманих так, як описано вище:

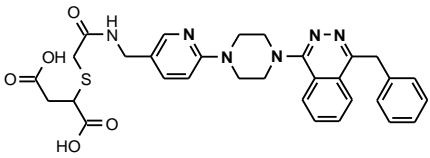
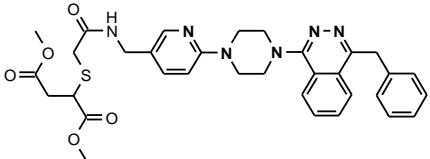
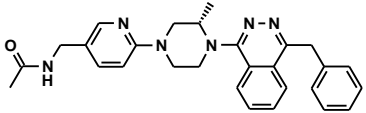
ТАБЛИЦЯ 5

Приклад	Структура	МС [m/z; M+1]
71		411
72		411
73		410
74		831
75		452
76		453
77		544
78		545
78a		466

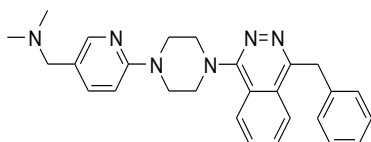
ТАБЛИЦЯ 5

Приклад	Структура	МС [m/z; M+1]
78b		482
78c		494
204		512
205		490
206		469
207		468
208		484
209		425
210		496
211		498
212		497
213		498

ТАБЛИЦЯ 5

Приклад	Структура	МС [m/z; M+1]
214		602
215		630
216		467

Приклад 217: {6-[4-(4-Бензилфалазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-піридин-3-ілметил}-диметиламін



До розчину С-6-[4-(4-бензилфалазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-піридин-3-іл}-метиламіну (35 мг, 0,064 ммоль) у ДХМ (10 мл) додають $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (41 мг, 0,19 ммоль), потім формальдегід (13 мг, 30 % розчин, 0,128 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хв. Додають насичений розчин NaHCO_3 і шари розділяють. Водний шар екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари промивають водою, насиченим розчином NaHCO_3 , розсолем, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують. Неочищений продукт очищають за допомогою препаративної ВЕРХ (ацетонітрил/вода від 10 до 50 %) і продукт виділяють у вигляді його вільної основи (15 мг, 57 %)

^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2): δ =8,06 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,93 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,24-7,10 (m, 5H), 6,67 (d, J=9 Гц, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,71 (m, 4H), 3,51 (m, 4H), 3,22 (s, 2H), 2,11 (s, 6H).

МС-ВР (m/z, MH⁺): виміряно 439,2600

Приклади 218-231.

Як показано на схемі 3а, альтернативно сполуки формул If або Ig можна одержати шляхом функціоналізації сполук VII або за допомогою приєднання по Грин'єру або за допомогою відновлювального амінування.

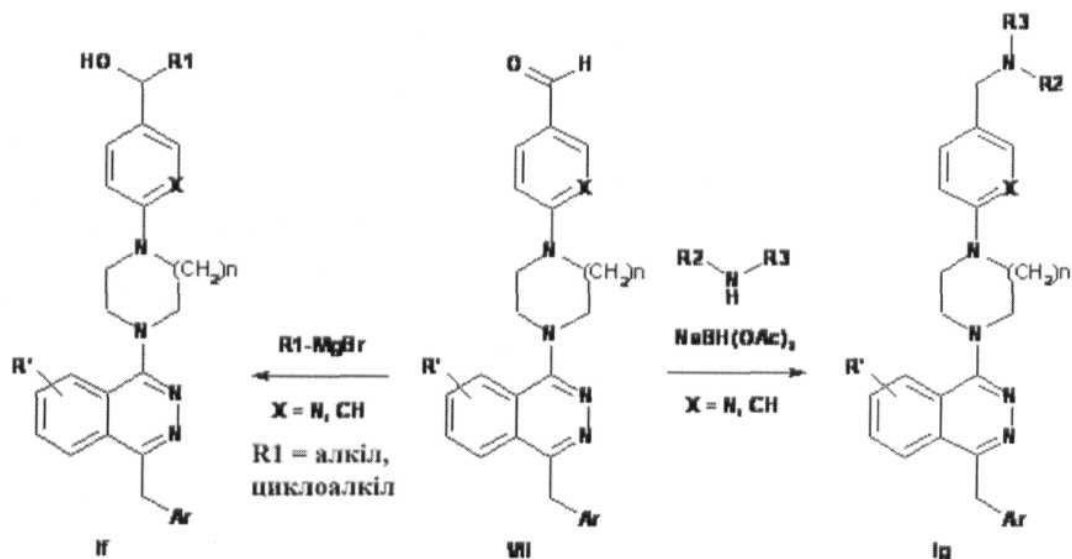
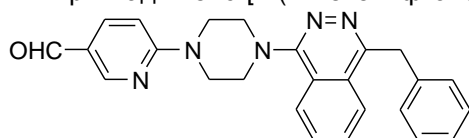


Схема 3а.

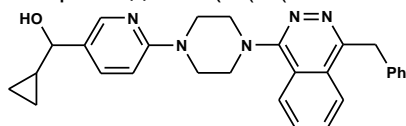
Приклад 218: 6-[4-(4-Бензилфалазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-піридин-3-карбальдегід



- 5 ^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2): δ =9,83 (s, 1H), 8,62 (d, J =2,5 Гц, 1H), 8,18 (d, J =8,1 Гц, 1H), 8,07 (d, J =8,0 Гц, 1H), 7,99 (dd, J =2,5 і 9,1 Гц, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,37-7,21 (m, 5H), 6,83 (d, J =9,1 Гц, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,09 (m, 4H), 3,65 (m, 4H).

МС-ВР (m/z , MH^+): виміряно 410,1978

Приклад 219: (6-(4-(4-бензилфалазин-1-іл)піперазин-1-іл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метанол



10

До розчину 6-(4-(4-бензилфалазин-1-іл)піперазин-1-іл)нікотинальдегіду (100 мг, 0,244 ммоль) в 2 мл безводного ТГФ в атмосфері аргону при -78°C додають 0,5 М розчин циклопропілмагнійброміду (980 мкл, 0,49 ммоль). Реакційну суміш перемішують при -78°C протягом 1 год., потім нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 2 год. Реакцію зупиняють при -78°C насиченим водним розчином NH_4Cl і суміш розбавляють за допомогою ДХМ. Органічний розчин промивають розсолем, сушать над Na_2SO_4 і концентрують і одержують неочищену речовину. Отриману тверду речовину очищують за допомогою напівпрепаративної ВЕРХ, елюванням 10-100 % ацетонітрилом у воді (обидві рухливі фази модифіковані за допомогою 3 % $n\text{-PrOH}$). Фракції, що містять бажаний продукт, поєднують і сушать виморожуванням і одержують білу тверду речовину (60 мг, вихід: 54 %).

15

20

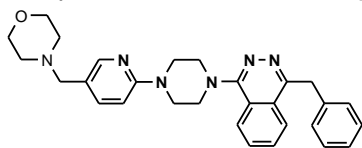
МС-ВР (m/z , MH^+): виміряно 452,2430; розраховано 452,2450

Приклади 220-221. У представленій нижче таблиці (таблиця 5а) наведені приклади сполук, отриманих шляхом приєднання по Гриньяру так, як описано вище:

ТАБЛИЦЯ 5а

Приклад	Структура	МС [m/z ; $\text{M}+1$]
220		455
221		481

Приклад 222: 1-Бензил-4-[4-(5-морфолін-4-ілметилпіридин-2-іл)-піперазин-1-іл]-фталазин



До розчину 6-[4-(4-бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-піридин-3-карбальдегід (40 мг, 0,1 ммоль) в 5 мл ДХМ додають краплю оцтової кислоти, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (41,4 мг, 0,2 ммоль) і морфолін (7,5 мл, 0,12 ммоль). Реакційну суміш перемішують при КТ протягом 30 хв. Додають водний розчин NaHCO_3 і реакційну суміш перемішують протягом ще 30 хв. Шари розділяють і водний шар екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари промивають водою, розсоллом, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують. Неочищений продукт очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (EtOAc /гептан 10-70 %) і одержують бажану сполуку (37,8 мг, 80 %).

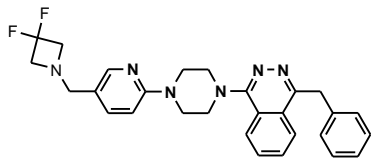
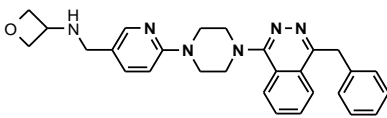
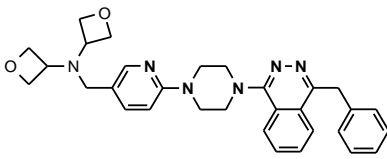
МС ВРЗ (m/z , MH^+) виміряно 481,2716.

Приклади 223-231. У представленій нижче таблиці (таблиця 5b) наведені приклади сполук, отриманих шляхом відновлювального амінування так, як описано вище:

ТАБЛИЦЯ 5b

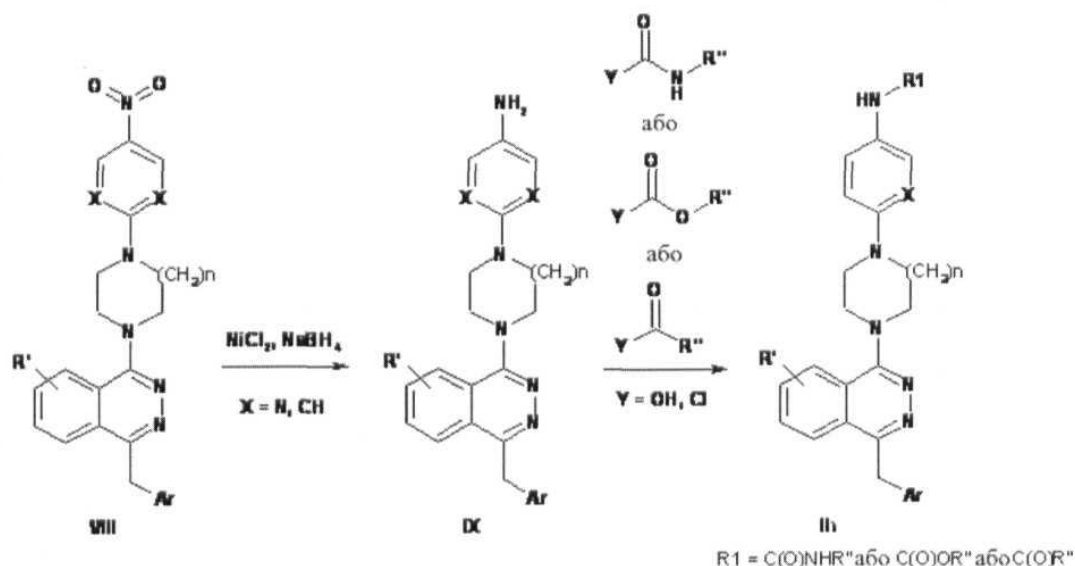
Приклад	Структура	МС [m/z ; $\text{M}+1$]
223		482
224		468
225		496
226		510
227		498
228		516

ТАБЛИЦЯ 5b

Приклад	Структура	МС [m/z; M+1]
229		488
230		468
231		524

Приклади 232-239.

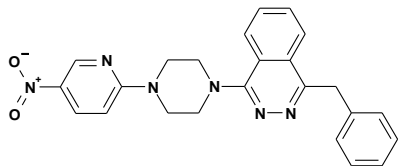
Як показано на схемі 3b, альтернативно сполуки формули Іh можна одержати шляхом відновлення нітрогрупи сполук VIII з наступною функціоналізацією отриманих анілінів IX.



5

Схема 3b.

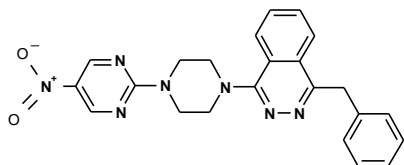
Приклад 232: 1-Бензил-4-[4-(5-нітропіридин-2-іл)-піперазин-1-іл]-фталазин



10

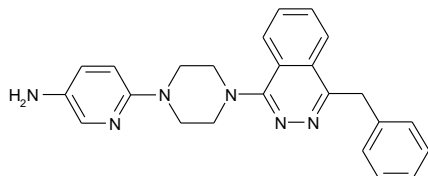
У посудині для мікрохвильового реактору об'ємом 10 мл поєднують 1-бензил-4-піперазин-1-ілфталазин (500 мг, 1,64 ммоль) і 2-хлор-5-нітропіридин. Додають триетиламін (2,96 мл, 2,14 ммоль) і NMP (4,8 мл). Посудину герметично закривають і нагрівають при 180°C протягом 15 хв. Неочищену реакційну суміш виливають у воду і отриманий осад відокремлюють фільтруванням і одержують бажану сполуку (500 мг, вихід 70 %).

Приклад 233: 1-Бензил-4-[4-(5-нітропіримідин-2-іл)-піперазин-1-іл]-фталазин



З використанням описаної вище методики реакція 1-бензил-4-піперазин-1-ілфталазину (500 мг, 1,64 ммоль) і 2-хлор-5-нітропіридину дає бажану сполуку (200 мг, вихід 57 %).

Приклад 234: 6-[4-(4-Бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-піридин-3-іламін

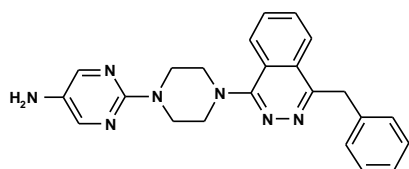


5

У круглодонній колбі об'ємом 50 мл, оснащєній мішалкою, поєднують 1-бензил-4-[4-(5-нітропіридин-2-іл)-піперазин-1-іл]-фталазин (500 мг, 1,17 ммоль), порошкоподібне залізо (523 мг, 9,38 ммоль), хлорид амонію (125 мг, 0,234 ммоль), етанол (6 мл) і воду (1,5 мл). Суміш перемішують і нагрівають при 70°C протягом 4 год. Речовину фільтрують крізь шар целіту і промивають за допомогою CH_2Cl_2 . Суміш концентрують для повного видалення етанолу і залишкової кількості води. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (0-18 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) і одержують бажану сполуку (323 мг, 70 %).

10

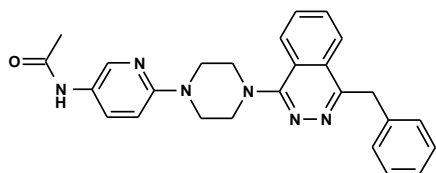
Приклад 235: 2-[4-(4-Бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-піримідин-5-іламін



15

З використанням описаної вище методики з 1-бензил-4-[4-(5-нітропіримідин-2-іл)-піперазин-1-іл]-фталазину (200 мг, 1,17 ммоль) одержують бажану сполуку (110 мг, 59 %).

Приклад 236: N-{2-[4-(4-Бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-піримідин-5-іл}-ацетамід



20

У посудину із кришкою, що загвинчується, ємністю в 2 драхми додають 6-[4-(4-Бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-піридин-3-іламін (60 мг, 0,151 ммоль). Додають оцтову кислоту (1 мл) і оцтовий ангідрид (22,2 мкл, 0,235 ммоль). Реакційну суміш нагрівають при 40 °C протягом 16 год. Реакційну суміш концентрують у вакуумі для видалення оцтової кислоти. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (0-18 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) і одержують бажану сполуку (42 мг, 63 %).

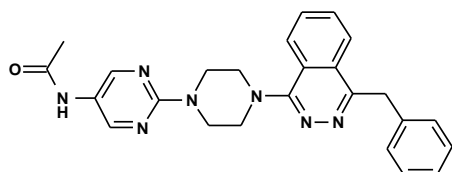
25

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,830 (s, 1H), 8,350 (d, $J=2,653$ Гц, 1H), 8,192-8,260 (m, 2H), 7,905-7,994 (m, 2H), 7,846 (dd, $J=8,968, 2,652$ Гц, 1H), 7,361 (d, $J=7,200$ Гц, 2H), 7,302 (m, 2H), 7,205 (dd, $J=7,263, 7,260$ Гц, 1H), 6,940 (d, $J=9,095$ Гц, 1H), 4,630 (s, 2H), 3,712-3,774 (m, 4H), 3,492-3,553 (m, 4H), 2,053 (s, 3H).

МС-ВР (m/z, MH^+): виміряно 439,2232; розраховано 439,2246

30

Приклад 237: N-{2-[4-(4-Бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-піримідин-5-іл}-ацетамід

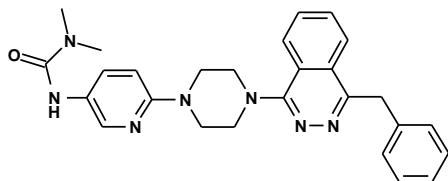


З використанням описаної вище методики реакція 2-[4-(4-бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-піримідин-5-іламіну (60 мг, 0,15 ммоль) і оцтового ангідриду (22,2 мкл, 0,235 ммоль) дає бажану сполуку (21 мг, 31 %).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,901 (s, 1H), 8,594 (s, 2H), 8,282-8,188 (m, 2H), 8,003-7,907 (m, 2H), 7,360 (m, 2H), 7,302 (m, 2H), 7,214 (m, 1H), 4,629 (s, 2H), 4,046-3,975 (m, 4H), 3,534-3,452 (m, 4H), 2,065 (s, 3H).

МС-ВР (m/z , MH^+): виміряно 440,2204; розраховано 440,2199

5 Приклад 238: 3-{6-[4-(4-Бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-піридин-3-іл}-1,1-диметилсечовина

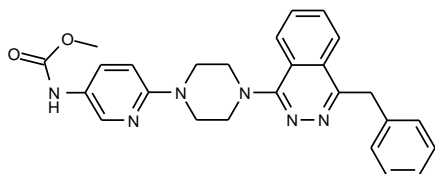


10 6-[4-(4-Бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-піридин-3-іламін (80 мг, 0,202 ммоль), CH_2Cl_2 (0,5 мл), триетиламін (37 мкл, 0,227 ммоль) і диметилкарбамоїлхлорид (20 мкл, 0,222 ммоль) поєднують і перемішують при кімнатній температурі протягом 16 год. Неочищену реакційну суміш концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) і одержують бажану сполуку (64 мг, 68 %).

15 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,20 (d, $J=2,78$ Гц, 1H), 8,24-8,17 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,97-7,87 (m, 2H), 7,67 (dd, $J=9,03$, 2,72 Гц, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,87 (d, $J=8,97$ Гц, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,73-3,66 (m, 4H), 3,54-3,46 (m, 4H), 2,92 (s, 6H).

МС-ВР (m/z , MH^+): виміряно 468,2505; розраховано 468,2512

Приклад 239: Метилловий ефір {6-[4-(4-бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-піридин-3-іл}-карбамінової кислоти.



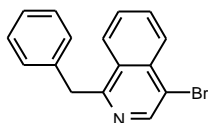
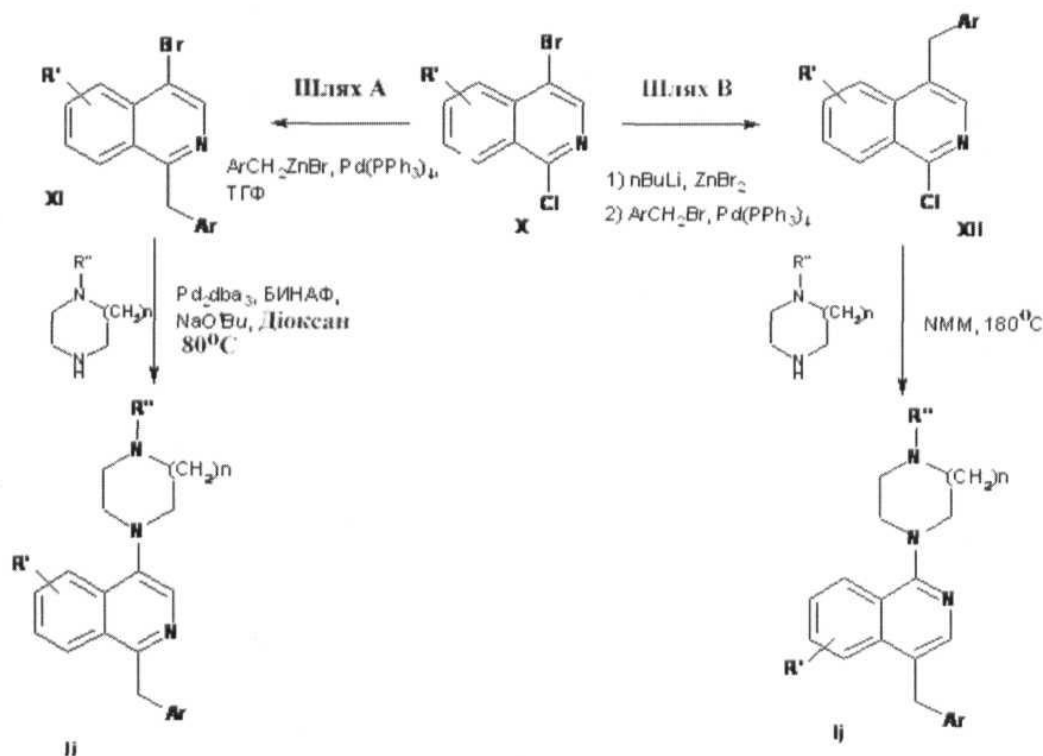
20 6-[4-(4-Бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-піридин-3-іламін (80 мг, 0,202 ммоль), CH_2Cl_2 (0,5 мл), триетиламін (37 мкл, 0,227 ммоль) і метилхлорформіат (17 мкл, 0,222 ммоль) поєднують і перемішують при кімнатній температурі. Реакція завершується менш, ніж через 15 хв. Реакційну суміш концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) і одержують бажану сполуку (39 мг, 42 %).

25 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,41 (br.s, 1H), 8,23 (br.s, 1H), 8,16-8,22 (m, 2H), 7,97-7,87 (m, 2H), 7,74-7,64 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,92 (d, $J=9,09$ Гц, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,75-3,68 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,53-3,45 (m, 4H).

МС-ВР (m/z , MH^+): виміряно 455,2205; розраховано 455,2195

Ізохіноліні

30 Як показано на схемі 4, ізохіноліні формули Іі можна одержати за шляхом А, тобто шляхом заміщення хлору у проміжного продукту типу Х на арилметилцинкбромід при каталізі паладієм з наступним заміщенням бром у проміжного продукту ХІ на заміщений амін при каталізі паладієм. Регіоізомерні ізохіноліні формули Іj можна одержати з тих же проміжних продуктів Х шляхом реакції сполучення Негіши сполук Zn, що утворилися *in situ*, з арилметилбромідами при каталізі паладієм (шлях В). Проміжні продукти ХІІ можна перетворити в сполуки формули Іj шляхом обробки при підвищених температурах заміщеним аміном в N-метилморфоліні.

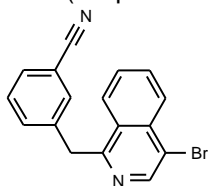


5

У посудину об'ємом 40 мл до 4 мл ТГФ додають 490 мг (2,00 ммоль) 1-хлор-4-бромізохіноліну і 40 мг (0,034 ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0). Після розчинення всіх твердих речовин шприцом повільно додають 8 мл 0,5 М розчину (4,0 ммоль) бензилцинкброміду в ТГФ і отриману реакційну суміш перемішують при 25°C. Через 12 год. суміш виливають в охолоджений насичений розчин NH_4Cl і екстрагують за допомогою EtOAc. Органічні екстракти концентрують у вакуумі і отриманий залишок очищують за допомогою хроматографії на діоксиді кремнію з використанням градієнтного режиму суміші гептан/EtOAc. Чисті фракції поєднують і випаровують і одержують 150 мг (0,50 ммоль) бажаної сполуки.

10

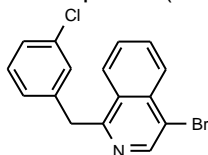
3-(4-Бромізохінолін-1-ілметил)-бензонітрил (сполука 30)



15

Використовують ту ж методику, що описана вище, за виключенням того, що бензилцинкбромід у ТГФ заміняють на 3-ціанобензилцинкбромід у ТГФ.

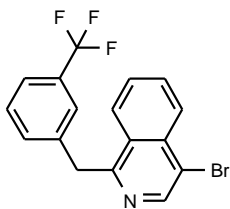
4-Бром-1-(3-хлорбензил)-ізохінолін (сполука 31)



20

Використовують ту ж методику, що описана вище, за виключенням того, що бензилцинкбромід у ТГФ заміняють на 3-хлорбензилцинкбромід у ТГФ.

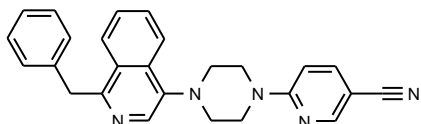
4-Бром-1-(3-трифторметилбензил)-ізохінолін (сполука 32)



Використовують ту ж методику, що описана вище, за виключенням того, що бензилцинкбромід у ТГФ замінюють на 3-(трифторметил)бензилцинкбромід у ТГФ.

Синтез сполук прикладів 79-83:

5 Приклад 79: 6-[4-(1-Бензилізохінолін-4-іл)-піперазин-1-іл]-нікотинонітрил



У посудину об'ємом 40 мл до 5 мл діоксану додають 120 мг (0,40 ммоль) 1-бензил-4-бромізохіноліну (див. вище), 160 мг (0,84 ммоль) 6-піперазин-1-ілнікотинонітрилу, 40 мг (0,04 ммоль) трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) і 60 мг (\pm)-(1,1'-бінафталін-2,2'-дііл)біс(дифенілфосфіну). Після продування колби азотом протягом 5 хв. реакційну суміш перемішують протягом 2 хв., потім додають (1,55 ммоль) трет-бутоксид натрію. Після продування азотом протягом 5 хв. посудину герметично закривають і нагрівають при 80°C протягом 12 год. Після охолодження суміш безпосередньо вводять у стовпчик з діоксидом кремнію і очищають. Елюент, що містить бажану сполуку, концентрують у вакуумі і отриманий залишок очищають за допомогою ВЕРХ зі зверненою фазою з використанням системи Varian Prostar зі стовпчиком Waters xTerra (50×100 мм) і градієнтним режимом розчинника 0,1 % NH₃ у суміші вода/0,1 % NH₃ в ацетонітрилі (0 → 100 %). Чисті фракції поєднують і випаровують і одержують 40 мг (0,10 ммоль, вихід 25 %) бажаної сполуки.

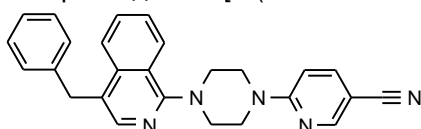
m/z=406 [M+1].

20 Приклади 80-82: У представленій нижче таблиці (таблиця 6) наведені приклади сполук, отриманих шляхом амінування проміжних продуктів VIII так, як описано вище для одержання сполуки прикладу 79:

ТАБЛИЦЯ 6

Приклад	Структура	МС [m/z; M+1]
80		431
81		440
82		474

25 Приклад 83: 6-[4-(4-Бензилізохінолін-1-іл)-піперазин-1-іл]-нікотинонітрил



m/z=406 [M+1].

Піридазини

На схемі 5 показана загальна синтетична схема одержання сполук формул Iк і II. Заміщені 1, 4-дихлорпіридазини XIII можна одержати з використанням цинкорганічних реагентів при каталізі паладієм з утворенням проміжних продуктів XIVa і XIVb (у яких R не позначає R'). Заміщення хлору, що залишився, на амін у присутності основи дає сполуки Iк, I, які можна розділити на їх регіоізмери (у яких R не позначає R') за допомогою хроматографії.

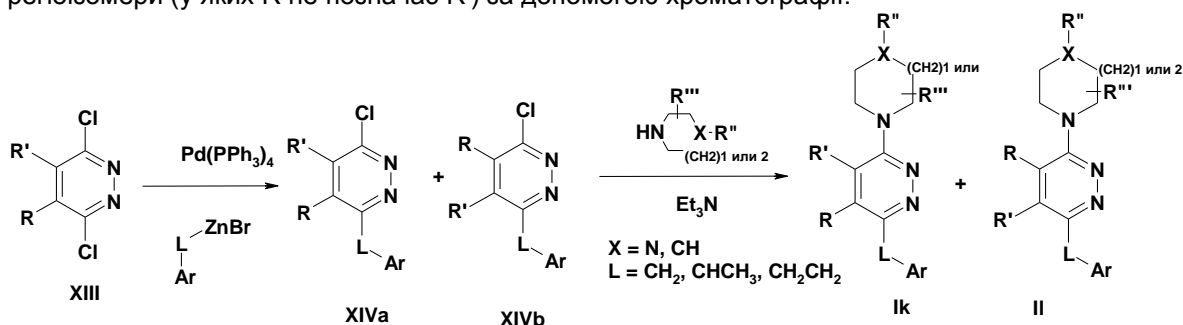
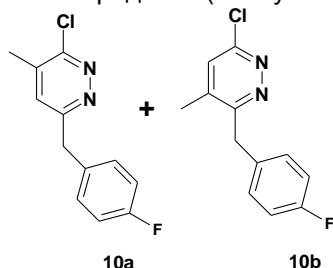


Схема 5

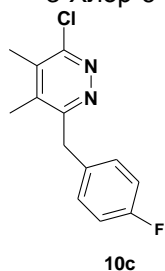
Синтез проміжних продуктів:

3-Хлор-6-(4-фторбензил)-4-метилпіридазин (сполука 33a) і 6-хлор-3-(4-фторбензил)-4-метилпіридазин (сполука 33b)

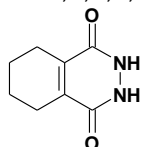


До розчину 4-метил-3,6-дихлорпіридазину (0,30 г, 1,84 ммоль) у ТГФ (5 мл) додають 4-фторбензилцинкбромід (0,5М розчин у ТГФ) (7,36 мл, 3,68 ммоль) тетракістрифенілфосфінпаладій (0,27 г, 0,23 ммоль). Суміш дегазують і перемішують при 50°C протягом ночі. Потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, додають насичений розчин NaHCO₃ і воду і суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають розсолем, сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують. Неочищений продукт очищають за допомогою хроматографії на силікагелі (EtOAc/гексан: 10~40 %) і одержують суміш 3-хлор-6-(4-фторбензил)-4-метилпіридазину (10a) і 6-хлор-3-(4-фторбензил)-4-метилпіридазину (10b) (0,28 г, 64 %) сполуки 1,78:1. m/z=237,03 [M+1].

3-Хлор-6-(4-фторбензил)-4,5-диметилпіридазин (сполука 34)

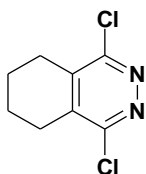


Сполуку 34 одержують за методикою, аналогічною описаній для одержання сполук 33a і 33b. 2,3,5,6,7,8-Гексагідрофталазин-1,4-діон (сполука 35)



До розчину гідазину (392 мкл, 13,1 ммоль) у воді (6 мл) і HOAc (2 мл) додають 4,5,6,7-тетрагідроізобензофуран-1,3-діон (2 г, 13,1 ммоль). Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 год., потім охолоджують до кімнатної температури і осад збирають фільтруванням, промивають водою і сушать у вакуумній шафі і одержують 2,3,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1,4-діон (сполука 10d) (2,09 г, 95,7 %). m/z=167,05 [M+1]

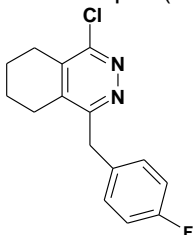
1,4-Дихлор-5,6,7,8-тетрагідрофталазин (сполука 36)



Суспензію 2,3,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1,4-діону (2,09 г, 12,6 ммоль) в POCl_3 (10 мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 год., охолоджують і виливають на лід. Осад збирають фільтруванням і сушать у вакуумній шафі і одержують 1,4-дихлор-5,6,7,8-тетрагідрофталазин (2) (2,23 г, 87,3 %).

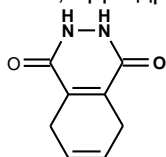
МСВР: $m/z=203,0139$ $[M+1]$

1-Хлор-4-(4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин (сполука 37)



До розчину 1,4-дихлор-5,6,7,8-тетрагідрофталазину (0,50 г, 2,46 ммоль) у ТГФ (5 мл) додають 4-фторбензилцинкхлорид (0,5М розчин у ТГФ) (6,40 мл, 3,20 ммоль) і тетракістрифенілфосфінпаладій (0,36 г, 0,31 ммоль). Суміш дегазують і перемішують при 50°C протягом ночі. Потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, додають насичений розчин NaHCO_3 і воду і суміш екстрагують за допомогою EtOAc . Об'єднані органічні шари промивають розсолем, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують. Неочищений продукт очищають за допомогою хроматографії (EtOAc /гексан: 10 %~40 %) і одержують 1-хлор-4-(4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин (сполука 10f) (0,51 г, 30 %). $m/z=277,11$ $[M+1]$

2,3-Дигідрофталазин-1,4-(5H, 8H)-діон (сполука 38)

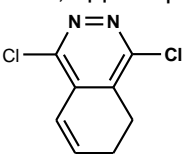


У круглодонній колбі, оснащентій холодильником, суспензію ізобензофуран-1,3-(4H, 7H)-діону (4,2 г, 28 ммоль) в 45 мл толуолу кип'ятять зі зворотним холодильником і по краплях додають гідразингидрат (1,63 мол, 33,6 ммоль). Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2 год. Суміш фільтрують і одержують бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини (4,2 г, вихід: 91 %).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta=5,63$ (br, 2H), 2,81 (br, 4H)

МС (m/z , MH^+): виміряно 165,1; розраховано 165,06

1,4-Дихлор-5,6-дигідрофталазин (сполука 39)

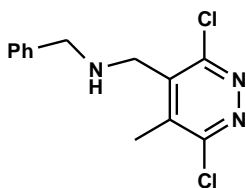


Суспензію 2,3-дигідрофталазин-1,4-(5H, 8H)-діону (1 г, 6,1 ммоль) у фосфороксидхлориді (30 мл, 15 ммоль) під постійним струменем азоту кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2 год. Реакційну суміш виливають на лід, значення рН суміші доводять до 6 шляхом додавання гідроксиду амонію і осад збирають фільтруванням. Неочищену речовину очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елюванням сумішшю 10-30 % EtOAc :гептан, і одержують білу тверду речовину (600 мг, вихід: 49 %).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta=6,73$ -6,67 (m, 1H), 6,59-6,54 (m, 1H), 2,93-2,91 (m, 2H), 2,56-2,51 (m, 2H)

МС (m/z , MH^+): виміряно 201,1; розраховано 200,99

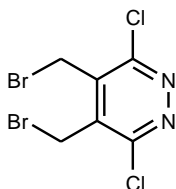
N-Бензил-1-(3,6-дихлор-5-метилпіридазин-4-іл)метанамін (сполука 40)



У круглодонній колбі, оснащень холодильником, до розчину 3,6-дихлор-4,5-диметилпіридазину (500 мг, 2,82 ммоль) у чотирьохлористому вуглеці (10 мл) при перемішуванні додають N-бромсукцинімід (503 мг, 2,82 ммоль) і AIBN (2,3 мг, 0,014 ммоль). Реакційну суміш безупинно нагрівають за допомогою випромінювання потужністю 300 У і кип'ять зворотним холодильником протягом 5 год. Отриманий сукцинімід відфільтровують і фільтрат концентрують і одержують 4-(бромметил)-3,6-дихлор-5-метилпіридазин у вигляді коричневої твердої речовини. До розчину 4-(бромметил)-3,6-дихлор-5-метилпіридазину (400 мг, 1,56 ммоль) у ДМФ додають бензиламін (188 мкл, 1,72 ммоль) і TEA (326 мкл, 2,34 ммоль). Реакційну суміш нагрівають при 90°C протягом 2 год., розбавляють за допомогою ДХМ і промивають водою і розсоллом. Органічний шар сушать над Na₂SO₄ і концентрують і одержують коричневу олію. Неочищену речовину очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елюванням сумішшю 30-80 % EtOAc:гептан. Фракції, що містять бажаний продукт, поєднують і концентрують і одержують бажану сполуку у вигляді твердої речовини (430 мг, вихід: 54 % (за дві стадії)).

МС (m/z, МН⁺): виміряно 282,2; розраховано 282,05

4,5-біс-(Бромметил)-3,6-дихлорпіридазин (сполука 41)

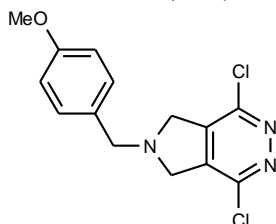


У круглодонній колбі, оснащень холодильником, до розчину 3,6-дихлор-4,5-диметилпіридазину (3 г, 16,9 ммоль) в 56 мл чотирьохлористого вуглецю при перемішуванні додають N-бромсукцинімід (9,1 г, 50,8 ммоль), і AIBN (27,8 мг, 0,17 ммоль). Реакційну суміш безупинно нагрівають за допомогою випромінювання потужністю 300 В і кип'ять зворотним холодильником протягом 16 год. Отриманий сукцинімід відфільтровують і фільтрат концентрують і одержують неочищену речовину. Суміш очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елюванням сумішшю 10-30 % EtOAc:гептан, і одержують ясно-жовту тверду речовину (3 г, вихід: 53 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 4,61 (s, 4H)

МС (m/z, МН⁺): виміряно 335,0; розраховано 334,8

1,4-Дихлор-6-(4-метоксибензил)-6,7-дигідро-5Н-піроло[3,4-d]піридазин (сполука 42)

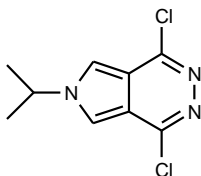


До суспензії 4,5-біс-(бромметил)-3,6-дихлорпіридазину (800 мг, 2,39 ммоль) в 40 мл безводного ТГФ додають карбонат натрію (507 мг, 4,78 ммоль) і тетрабутиламоніййодид (88,3 мг, 0,24 ммоль). До реакційної суміші протягом 2 год. по краплях додають 4-метилбензиламін (0,31 мл, 2,39 ммоль) в 20 мл ТГФ. Реакційну суміш нагрівають при 70°C протягом 8 год. і концентрують. Неочищену речовину розчиняють у ДХМ і промивають водою і розсоллом. Органічний розчин сушать над Na₂SO₄ і концентрують і одержують неочищену олію. Суміш очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елюванням сумішшю 10-80 % EtOAc:гептан, і одержують майже білу тверду речовину (300 мг, вихід: 41 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,28-7,25 (m, 2H), 6,90 (d, 2H, J=8,6 Гц), 4,12-4,07 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,83 (s, 3H)

МС (m/z, МН⁺): виміряно 310,4; розраховано 310,04

1,4-Дихлор-6-ізопропіл-6Н-піроло[3,4-d]піридазин (сполука 43)

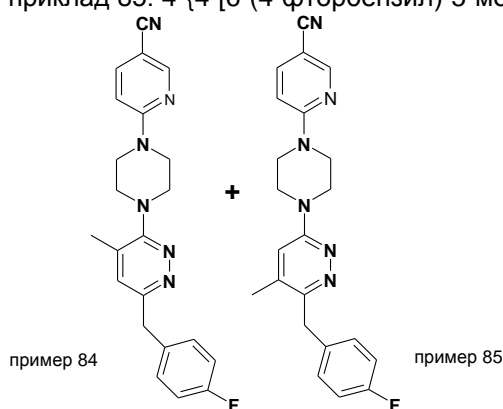


До суспензії 4,5-біс-(бромметил)-3,6-дихлорпіридазину (700 мг, 2,09 ммоль) в 66 мл безводного ТГФ додають карбонат натрію (443 мг, 4,18 ммоль) і тетрабутиламоніййодид (77,2 мг, 0,21 ммоль). До реакційної суміші протягом 2 год. по краплях додають ізопропіламін (0,18 мол, 2,09 ммоль) в 10 мол ТГФ. Реакційну суміш нагрівають при 70°C протягом 3 год. Реакційну суміш концентрують, розчиняють у ДХМ і промивають водою і розсоллом. Органічний розчин сушать над Na_2SO_4 і концентрують і одержують неочищену олію. Суміш очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елюванням сумішшю 10-80 % EtOAc:гептан, і одержують майже білу тверду речовину (280 мг, вихід: 47 %).

МС (m/z , MH^+): виміряно 230,2; розраховано 230,02

Синтез сполук прикладів 84-93:

Приклад 84: 4-{4-[6-(4-Фторбензил)-4-метилпіридазин-3-іл]-піперазин-1-іл}-нікотинонітрил і приклад 85: 4-{4-[6-(4-фторбензил)-5-метилпіридазин-3-іл]-піперазин-1-іл}-нікотинонітрил



До розчину суміші сполук 33a і 33b (80 мг, 0,34 ммоль) в NMP (3 мл) додають 1-[5-ціано]-пірид-2-іл]-піперазин (91 мг, 0,49 ммоль) і TEA (0,15 мл, 1,08 ммоль). Суміш нагрівають за допомогою мікрохвильового випромінювання при 210°C протягом 60 хв. Додають воду і отриману суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають водою, розсоллом, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують. Неочищений продукт очищають за допомогою хроматографії на силікагелі (EtOAc/гексан: 10~70 %) і одержують 4-{4-[6-(4-фторбензил)-4-метилпіридазин-3-іл]-піперазин-1-іл}-бензонітрил (сполука прикладу 84) (35 мг, 27 %) і 4-{4-[6-(4-фторбензил)-5-метилпіридазин-3-іл]-піперазин-1-іл}-бензонітрил (сполука прикладу 85) (11 мг, 8 %).

Приклад 84: МС ВРЗ: $m/z=389,1871$ [$\text{M}+1$]. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta=2,25$ (3H, s), 3,25 (4H, m), 3,80 (3H, m), 4,12 (2H, s), 7,01 (1H, d), 7,13 (2H, m), 7,32 (3H, m), 7,90 (1H, d), 8,52 (1H, s).

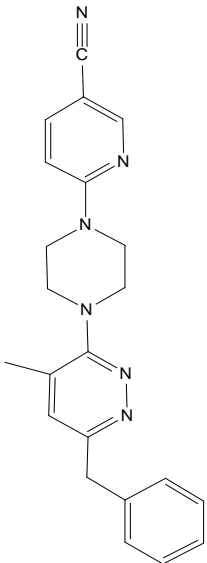
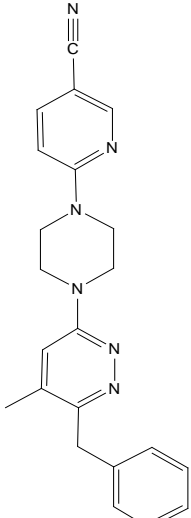
Приклад 85: МС ВРЗ: $m/z=389,1877$ [$\text{M}+1$]. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta=2,15$ (3H, s), 3,67 (4H, m), 3,82 (3H, m), 4,15 (2H, s), 6,98 (1H, d), 7,09 (3H, m), 7,19 (2H, m), 7,90 (1H, d), 8,52 (1H, s).

Загальна методика амінування хлоридів амінами для одержання сполук прикладів від 86 до 93a

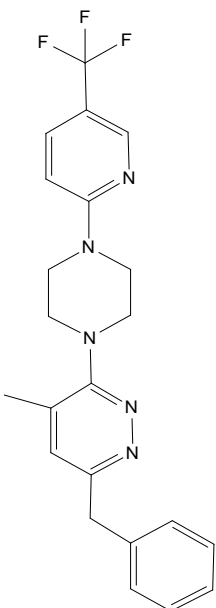
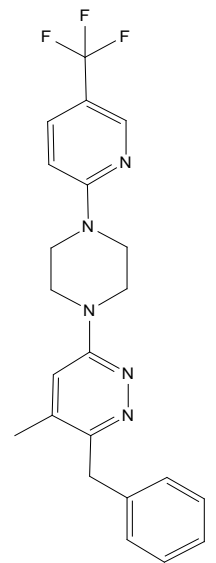
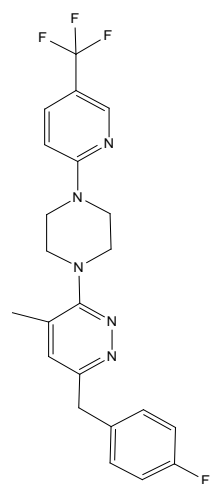
До розчину суміші сполук XIa і XIb (0,34 ммоль) в NMP (3 мл) додають заміщений піперазин (0,49 ммоль) і TEA (0,15 мл, 1,08 ммоль). Суміш нагрівають у мікрохвильовому синтезаторі при 210°C протягом 60 хв. Додають воду і отриману суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають водою, розсоллом, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують. Неочищений продукт очищають за допомогою хроматографії на силікагелі (EtOAc/гексан: 10 %~70 %) і одержують регіоізомерні сполуки Ih і Ij.

Приклади 86-93a: У представленій нижче таблиці (таблиця 7) наведені приклади сполук, отриманих шляхом амінування так, як описано вище:

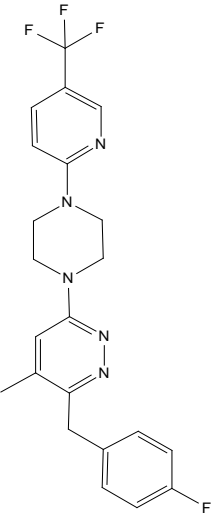
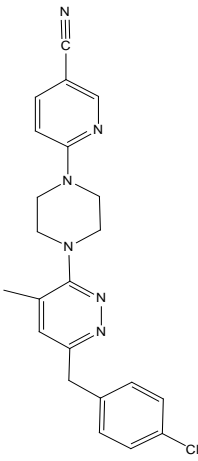
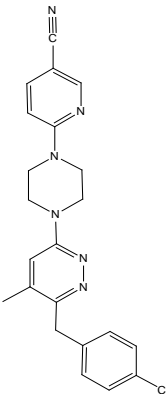
ТАБЛИЦЯ 7

Приклад	Структура	МС [m/z; M+1]
86		371
87		371

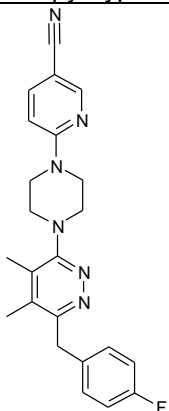
ТАБЛИЦЯ 7

Приклад	Структура	МС [m/z; M+1]
88		414
89		414
90		432

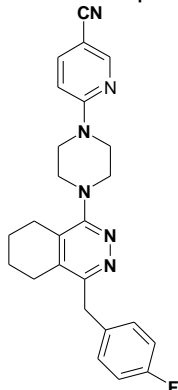
ТАБЛИЦЯ 7

Приклад	Структура	МС [m/z; M+1]
91		432
92		405
93		405

ТАБЛИЦЯ 7

Приклад	Структура	МС [m/z; M+1]
93a		402

Приклад 93b: 4-{4-[4-(4-Фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1-іл]-піперазин-1-іл}-нікотинонітрил

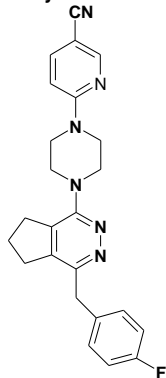


- 5 До розчину 1-хлор-4-(4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазину (сполука 10f) (100 мг, 0,15 ммоль) в NMP (3 мл) додають 1-[5-ціано]-пірид-2-іл]-піперазин (54 мг, 0,29 ммоль) і TEA (0,15 мл, 1,08 ммоль). Суміш нагрівають за допомогою мікрохвильового випромінювання при 210°C протягом 60 хв. До суміші додають воду і суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають водою, розсолем, сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують. Неочищений продукт очищають за допомогою хроматографії (EtOAc/гексан: 10~70 %) і одержують 4-{4-[4-(4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1-іл]-піперазин-1-іл}-нікотинонітрил (сполука прикладу 93b) (55 мг, 89 %).

МС ВРЗ: m/z=429,2206 [M+1].

- 15 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): (= 1,95 (2H, m), 2,61 (2H, m), 1,75 (2H, m), 2,51 (2H, m), 2,62 (2H, m), 3,22 (4H, m), 3,81 (4H, m), 4,13 (2H, s), 7,01 (1H, d), 7,13 (2H, m), 7,22 (2H, m), 7,88 (1H, d), 8,52 (1H, s)

Приклад 93c: 6-{4-[4-(4-Фторбензил)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піридазин-1-іл]-піперазин-1-іл}-нікотинонітрил

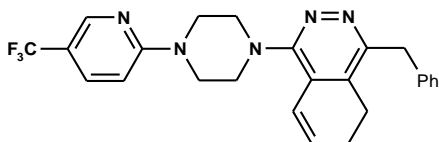


За допомогою синтетичної методики для одержання сполуки прикладу 93b, сполуку прикладу 93c одержують із використанням як вихідної речовини 5,6-дигідро-4H-циклопента[с]фуран-1,3-діону замість 4,5,6,7-тетрагідроізобензофуран-1,3-діону.

МС ВР3: $m/z=415,2040$ [M+1].

5 ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2): $\delta=1,95$ (2H, m), 2,61 (2H, m), 2,82 (2H, m), 3,48 (4H, m), 3,82 (4H, m), 4,15 (2H, s), 6,61 (1H, d), 6,87 (2H, m), 7,12 (2H, m), 7,68 (1H, d), 8,29 (1H, s).

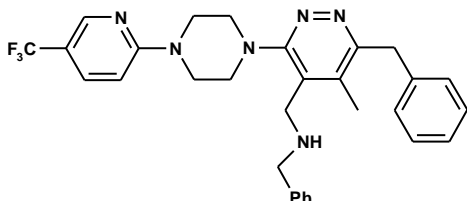
Приклад 240: 4-Бензил-1-(4-(5-(трифторметил)піридин-2-іл)піперазин-1-іл)-5,6-дигідрофалазин



10 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 8,40 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H, $J=2,0$ Гц, 9,1 Гц), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,19-7,17 (m, 3H), 7,02 (d, 1H, $J=9,1$ Гц), 6,53-6,51 (m, 1H), 6,45-6,40 (m, 1H), 4,25-4,21 (m, 2H), 3,82-3,80 (m, 4H), 3,27-3,25 (m, 4H), 2,54-2,47 (m, 2H), 2,35-2,25 (m, 2H)

МС (m/z , MH^+): виміряно 452,2062; розраховано 452,2062

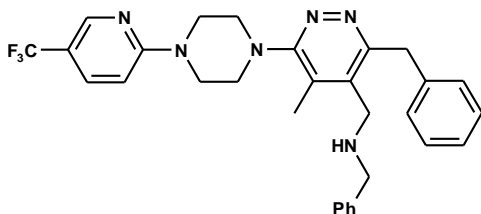
15 Приклад 241: N-Бензил-1-(6-бензил-5-метил-3-(4-(5-(трифторметил)піридин-2-іл)піперазин-1-іл)піридазин-4-іл)метанамін



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta=8,87$ (b, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H, $J=2,1$ Гц, 9,1 Гц), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 3H), 7,23-7,19 (m, 3H), 6,97 (d, 1H, $J=9,1$ Гц), 4,31 (br, 4H), 4,17 (br, 2H), 3,55-3,48 (m, 4H), 3,12-3,04 (m, 4H), 2,27 (s, 3H).

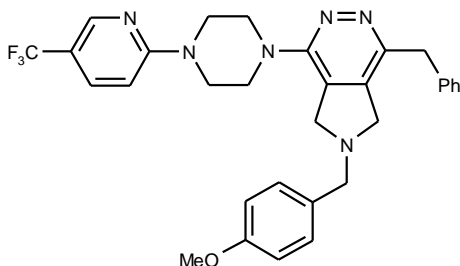
20 МС-ВР (m/z , MH^+): виміряно 533,2645 розраховано 533,2641

Приклад 242: N-Бензил-1-(3-бензил-5-метил-6-(4-(5-(трифторметил)піридин-2-іл)піперазин-1-іл)піридазин-4-іл)метанамін



МС (m/z , MH^+): виміряно 533,7; розраховано 533,26

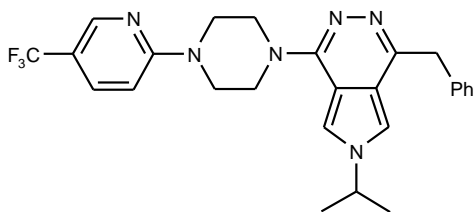
25 Приклад 243: 1-Бензил-6-(4-метоксибензил)-4-(4-(5-(трифторметил)піридин-2-іл)піперазин-1-іл)-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-d]піридазин



30 ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 8,43 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H, $J=2,5$ Гц, 9,1 Гц), 7,63-7,52 (m, 5H), 7,28-7,14 (m, 3H), 6,98 (d, 1H, $J=9,1$ Гц), 6,90-6,87 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,76-3,71 (m, 11H), 3,51-3,49 (m, 4H)

МС-ВР (m/z , MH^+): виміряно 561,2572; розраховано 561,2590

Приклад 244: 1-Бензил-6-ізопропіл-4-(4-(5-(трифторметил)піридин-2-іл)піперазин-1-іл)-6H-піроло[3,4-d]піридазин



^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): 8,46 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,85 (dt, 1H, $J=2,5$ Гц, 9,1 Гц), 7,42-7,40 (m, 1H), 7,30 (t, 1H, $J=7,6$ Гц), 7,24-7,21 (m, 1H), 6,92 (d, 1H, $J=9,1$ Гц), 4,74 (p, 1H, $J=6,5$ Гц), 4,25 (s, 2H), 4,03-4,02 (m, 4H), 3,94-3,93 (m, 4H), 1,54 (d, 6H, $J=6,6$ Гц)

5 МС ВРЗ (m/z , MH^+): виміряно 481,2320; розраховано 481,2328

Фуоро[2,3- d]- і імідазо[4,5- d]-піридазини

На схемі 5а показана загальна синтетична схема одержання сполук формул Іm і Іn. Заміщені фуоро[2,3- d]- і імідазо[4,5- d]-піридазини XV можна одержати з використанням аміну в присутності основи з утворенням проміжних продуктів XVIa і XVIb. Реакція крос-сполучення з використанням цинкорганічних реагентів при каталізі паладієм дає сполуки Іm, n, які можна розділити на їх регіоізомери за допомогою хроматографії.

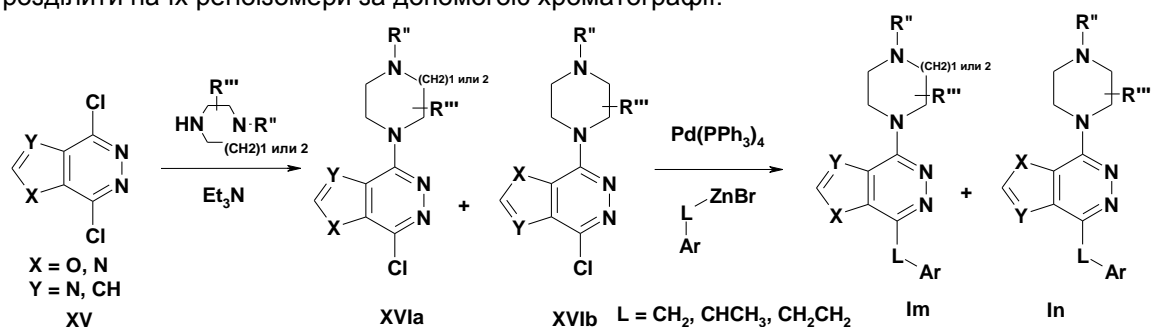
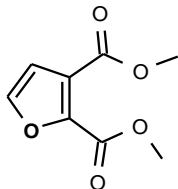


Схема 5а

Синтез проміжних продуктів:

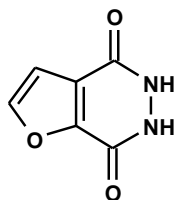
15 Диметилловий ефір фуран-2,3-дикарбонової кислоти (сполука 44)



Фуран-2,3-дикарбонову кислоту (1 г, 6,41 ммоль) розчиняють в MeOH (10 мл). До цього розчину додають тіонілхлорид (1,4 мол, 19,22 ммоль). Перемішування реакційної суміші продовжують при кімнатній температурі протягом 16 год. реакцію зупиняють шляхом додавання H_2O (1 мл) і MeOH видаляють у вакуумі. Додатково додають H_2O і суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають розсолон і концентрують у вакуумі і без додаткового очищення одержують бажану сполуку (650 мг, 55 %).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,02 (d, $J=1,77$ Гц, 1H), 6,94 (d, $J=1,89$ Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).

25 5,6-Дигідро-фуоро[2,3- d]піридазин-4,7-діон (сполука 45)

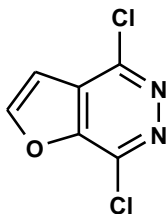


Диметилловий ефір фуран-2,3-дикарбонової кислоти (1,6 г, 8,69 ммоль) додають до EtOH (10 мл) і гідразингідрату (1,46 мл, 55 % розчин у воді). Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 5-6 год. Реакційну суміш охолоджують і концентрують у вакуумі і одержують суспензію. Речовину додатково розбавляють за допомогою H_2O і осад відфільтровують. Речовину додатково промивають за допомогою H_2O . Речовину переносять із фільтра в круглодонну колбу і додають HCl (7,2 мл, 2N in H_2O). Реакційну суміш кип'ятять зі

зворотним холодильником протягом 4 год. Реакційну суміш охолоджують, фільтрують і залишок промивають за допомогою H_2O і без додаткового очищення одержують бажану сполуку (930 мг, 70 %)

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,77 (br. s., 1,7H), 8,21 (d, $J=1,89$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J=1,52$ Гц, 1H), 3,42 (br. s., 1,65H).

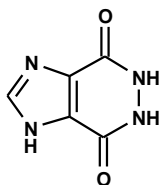
4,7-Дихлор-фууро[2,3-d]піридазин (сполука 46)



5,6-Дигідро-фууро[2,3-d]піридазин-4,7-діон (930 мг, 6,11 ммоль) поєднують із піридином (1,8 мл) і $POCl_3$ (18 мл). Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4 год. Реакційну суміш концентрують у вакуумі. Грузлий розчин виливають на лід. Продукт екстрагують за допомогою CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні шари промивають розсолон і сушать над сульфатом натрію, потім концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (0-8 % $MeOH/CH_2Cl_2$) і одержують бажану сполуку (577 мг, 50 %).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,66 (d, $J=2,15$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J=2,15$ Гц, 1H).

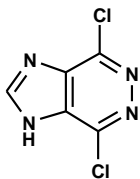
5,6-Дигідро-1H-імідазо[4,5-d]піридазин-4,7-діон (сполука 47)



Диетиловий ефір 1H-імідазол-4,5-дикарбонової кислоти (592 мг, 3,21 ммоль) поєднують із гідрaziном (600 мг, 18,8 ммоль) і $MeOH$ (10 мл). Реакційну суміш нагрівають при $115^\circ C$ протягом 30 хв. Суміш охолоджують і отриманий осад відфільтровують. Осад додатково промивають водою. Осад поєднують із гідрaziном (1,38 мл) і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4 год. Реакційну суміш виливають в охолоджену льодом воду і значення рН суміші доводять до 2 за допомогою HCl (12 н. розчин). Новий осад відокремлюють фільтруванням і одержують бажаний продукт (293 мг, 60 %)

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,41 (br. s., 1,47H), 8,27 (s, 1H), 3,37 (br. s., 6,2 2H).

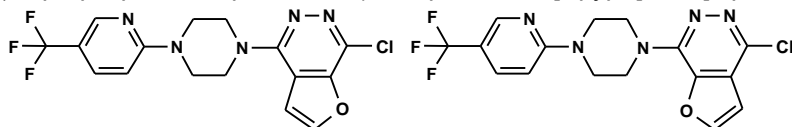
4,7-дихлор-1H-імідазо[4,5-d]піридазин (сполука 48)



5,6-дигідро-1H-імідазо[4,5-d]піридазин-4,7-діон (1 г, 6,57 ммоль) поєднують із $POCl_3$ (28 мл) і диметиламіном (1 мл). Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 16 год. Надлишок $POCl_3$ видаляють у вакуумі і густій суміші виливають в H_2O (45 мл) підтримуючи внутрішню температуру нижче $5^\circ C$ за допомогою лазні з льодом. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. і осад відокремлюють фільтруванням. Осад промивають за допомогою H_2O і одержують бажану сполуку (830 мг, 67 %)

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 14,43 (br. s., 0,75H), 8,87 (s, 1H).

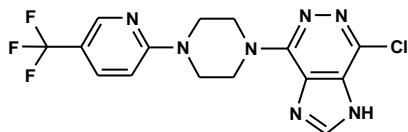
7-Хлор-4-[4-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-піперазин-1-іл]-фууро[2,3-d]піридазин і 4-хлор-7-[4-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-піперазин-1-іл]-фууро[2,3-d]піридазин (сполуки 49a і 49b)



4,7-Дихлор-фууро[2,3-d]піридазин (250 мг, 1,32 ммоль) поєднують із 1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-піперазином (290 мг, 1,26 ммоль), триетиламіном (270 мкл, 1,98 ммоль) і діоксаном (2 мл). Реакційну суміш нагрівають при $80^\circ C$ протягом 70 год. Діоксан

концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (EtOAc/гептан) і одержують регіоізомерну суміш (60:40) обох бажаних сполук (210 мг, 41 %).

7-Хлор-4-[4-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-піперазин-1-іл]-1H-імідазо[4,5-d]піридазин (сполука 50)



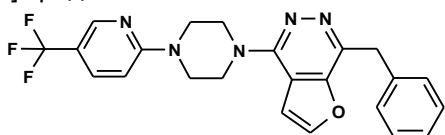
5

4,7-Дихлор-1H-імідазо[4,5-d]піридазин (250 мг, 1,32 ммоль) поєднують із триетиламіном (270 мкл), діоксаном (2 мл) і 1-(5-Трифторметилпіридин-2-іл)-піперазин (290 мг, 1,26 ммоль). Реакційну суміш нагрівають при 80°C протягом 70 год. Суміш концентрують у вакуумі для видалення діоксану. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (MeOH/CH₂Cl₂) і одержують бажану сполуку (176 мг, 57 %).

10

Синтез сполук прикладів 245-247:

Приклад 245: 7-Бензил-4-[4-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-піперазин-1-іл]-фууро[2,3-d]піридазин



15

Суміш 7-хлор-4-[4-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-піперазин-1-іл]-фууро[2,3-d]піридазину і 4-хлор-7-[4-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-піперазин-1-іл]-фууро[2,3-d]піридазину (210 мг, 0,547 ммоль) поєднують із бензилцинкбромідом (6,75 мл, 0,5М розчин у ТГФ, 3,28 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладієм(0) (31,5 мг, 0,027 ммоль). Реакційну суміш нагрівають при 80°C протягом 40 год. Додають H₂O і суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Суміш концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (EtOAc/гептан) і одержують суміш бажаних сполук. Суміш розділяють за допомогою ВЕРХ із використанням 30 % ізократичного градієнтного режиму CH₃CN/H₂O і мурашиної кислоти як модифікатор (0,1 %) і одержують обидві бажаних сполуки (16,9 мг, 7 %).

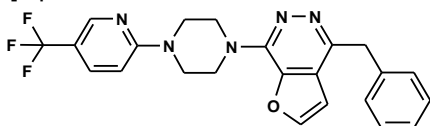
20

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,45 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,84 (d, J=9,06 Гц, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,32-7,24 (m, 4H), 7,19 (dd, J=6,80 Гц, 1H), 7,00 (d, J=9,06 Гц, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,89-3,81 (m, 8H).

25

МС-ВР (m/z, MH⁺): виміряно 440,1683; розраховано 440,1698

Приклад 246: 4-Бензил-7-[4-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-піперазин-1-іл]-фууро[2,3-d]піридазин



30

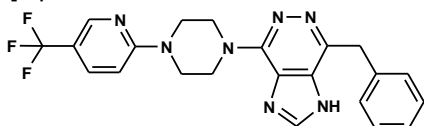
З використанням описаних вище методик синтезу і поділу одержують бажану сполуку (17,9 мг, 7,4 %).

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,45 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,85 (d, J=9,06 Гц, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,27 (q, J=7,55, 7,55 Гц, 2H), 7,18 (dd, J=7,18, 7,18 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,04 (d, J=9,06 Гц, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,94-3,88 (m, 4H), 3,88-3,81 (m, 4H).

35

МС-ВР (m/z, MH⁺): виміряно 440,1683; розраховано 440,1698

Приклад 247: 7-Бензил-4-[4-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-піперазин-1-іл]-1H-імідазо[4,5-d]піридазин



40

7-Хлор-4-[4-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-піперазин-1-іл]-1H-імідазо[4,5-d]піридазин (149 мг, 0,389 ммоль), бензилцинкбромід (9,34 мл, 0,5М розчин у ТГФ, 4,67 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (23 мг, 0,020). Реакційну суміш нагрівають при 80°C протягом 32 год. Додають H₂O і продукт екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають розсолон і концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою флеш-

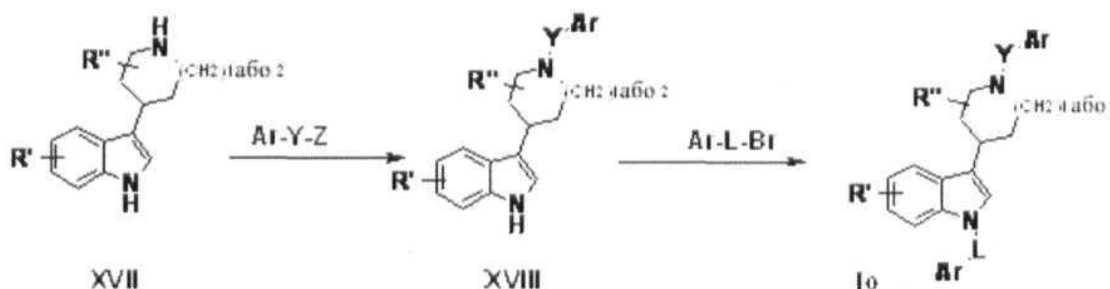
хроматографії на силікагелі (60-100 % EtOAc/гептан із промиванням сумішшю 10 % MeOH/EtOAc) і одержують бажану сполуку (12,1 мг, 7 %).

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,40-8,35 (m, 1H), 8,30-8,27 (m, 1H), 7,74 (dd, $J=9,09$, 2,53 Гц, 1H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 1H), 6,94 (d, $J=9,09$ Гц, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,21-4,15 (m, 4H), 3,90-3,84 (m, 4H).

МС-ВР (m/z , MH^+): виміряно 440,1799; розраховано 440,1811

Індоли

На схемі 6 показана загальна синтетична схема одержання сполук формули Іо. Заміщені індоли XVII можна одержати, наприклад, за допомогою ацилюючих, арилюючих або алкілюючих реагентів з утворенням проміжних продуктів XVIII. Реакція нітроіндолів з арилюючими реагентами в основному середовищі дає сполуки формули Іо.



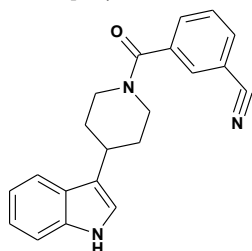
при $\text{Y-Z}=\text{CO-OH}$: НВТУ, НОВт, ДИПЭА, ДМФ при $\text{L}=\text{CH}_2$: 50% NaOH, ТГФ, між фазовий каталіз,

при $\text{Y-Z}=\text{Cl}$: K_2CO_3 , ДМФ, нагрівання

Схема 6

Синтез проміжних продуктів:

3-[4-(1H-Індол-3-іл)-піперидин-1-карбоніл]-бензонітрил (сполука 63)

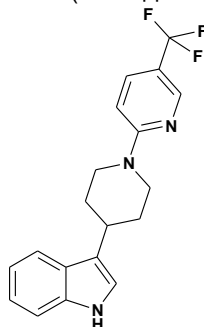


3-Ціанобензойну кислоту (0,09 г, 0,6 ммоль) розчиняють в 3 мл ДМФ, потім додають НВТУ (0,28 г, 0,75 ммоль), НОВт (0,10 г, 0,75 ммоль) і ДІПЕА (0,26 г, 2,0 ммоль). Суміш перемішують при КТ протягом 20 хв., потім додають 3-піперидин-4-іл-1H-індол (0,09 г, 0,6 ммоль). Реакційну суміш перемішують при КТ протягом 3 год., за ходом реакції стежать за допомогою РХ/МС. Органічний розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок очищують за допомогою флеш-хроматографії на колонці із силікагелем з використанням гептану і етилацетату в якості елюентів.

РХ/МС: Методика 1, час утримання =1,21 хв, $\text{M}+1=330,1 (\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O})$.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta=7,9$ -7,5 (m, 9H), 3,2 (m, 1H), 1,4-1,2 (m, 8H).

4-(1H-Індол-3-іл)-5'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2]-біпіридиніл (сполука 64)



3-піперидин-4-іл-1H-індол (0,5 г, 2,5 ммоль) суспендують в 10 мл ДМФ і нагрівають до 60°C . Додають K_2CO_3 і 5-трифторметил-2-хлорпіридин (0,54 г, 3,0 ммоль) і реакційну суміш перемішують при 95°C протягом 1 год. K_2CO_3 видаляють фільтруванням і фільтрат

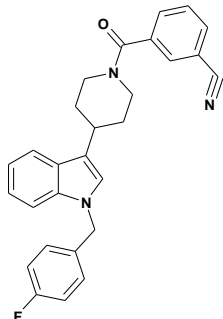
концентрують і фільтрат очищають за допомогою флеш-хроматографії на колонці із силікагелем з використанням гептану і етилацетату як елюентів.

РХ/МС: Методика 8, час утримання =1,13 хв., $M+1=346,2$ ($C_{19}H_{18}N_3F_3$).

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): $\delta=8,35$ (s, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,33 (t, 3H), 7,09 (q, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,60 (b, 2H), 3,20-3,00 (m, 3H), 2,18 (d, 2H), 1,82-1,71 (m, 2H).

Синтез сполук прикладів 94-105:

Приклад 94: 3-[4-[1-(4-Фторбензил)-1H-індол-3-іл]-піперидин-1-карбоніл]-бензонітрил

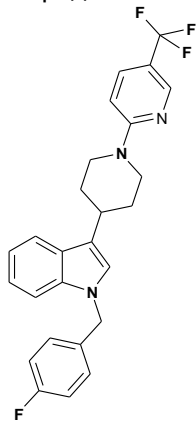


3-[4-(1H-Індол-3-іл)-піперидин-1-карбоніл]-бензонітрил (0,08 г, 0,24 ммоль) розчиняють в 2 мл ТГФ, потім додають 2 мл 50 % розчину NaOH, 0,2 мл тетрабутилгідроксиду амонію (1,0 М розчин в MeOH) і 4-фторбензилбромід (0,055 г, 0,29 ммоль) і реакційну суміш перемішують при КТ протягом 1,5 год. Шари розділяють і органічний розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії на колонці із силікагелем з використанням гептану і етилацетату як елюентів.

РХ/МС: Методика 8, час утримання =1,24 хв., $M+1=438,2$ ($C_{28}H_{24}N_3O$).

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): $\delta=7,90$ -7,60 (m, 5H), 7,20-6,90 (m, 8H), 5,30 (s, 2H), 3,40-3,00 (m, 4H), 2,20 (m, 1H), 1,4-1,2 (m, 4H).

Приклад 95: 4-[1-(4-Фторбензил)-1H-індол-3-іл]-5'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2]-біпіридиніл



4-(1H-Індол-3-іл)-5'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2]-біпіридиніл (0,15 г, 0,44 ммоль) розчиняють в 3 мл ТГФ, потім додають 3 мл 50 % розчину NaOH, 0,3 мл тетрабутилгідроксиду амонії (1,0 М розчин в MeOH) і 4-фторбензилбромід (0,10 г, 0,52 ммоль) і реакційну суміш перемішують при КТ протягом 1,5 год. Шари розділяють і органічний видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії на колонці із силікагелем з використанням гептану і етилацетату у якості елюентів.

РХ/МС: Методика 8, час утримання =1,77 хв., $M+1=454,2$ ($C_{26}H_{23}N_3F_4$).

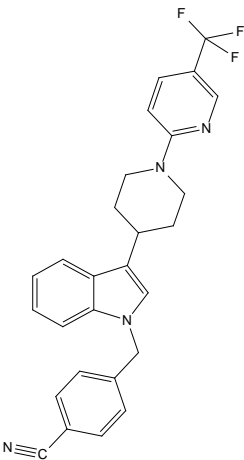
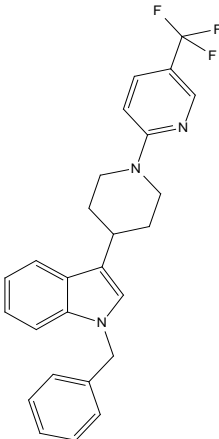
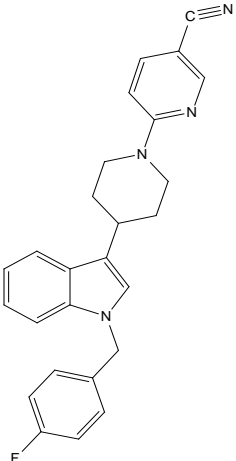
1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): $\delta=7,90$ -7,60 (m, 5H), 7,20-6,90 (m, 8H), 5,30 (s, 2H), 3,40-3,00 (m, 4H), 2,20 (m, 1H), 1,4-1,2 (m, 4H).

Загальна методика для алкілювання індолів з одержанням сполук прикладів від 96 до 105

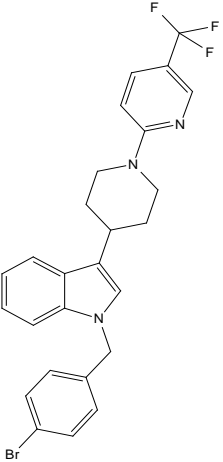
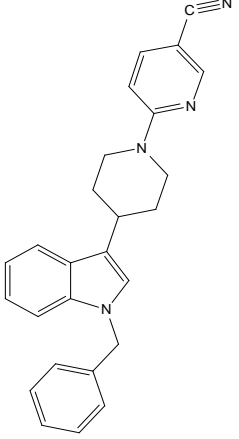
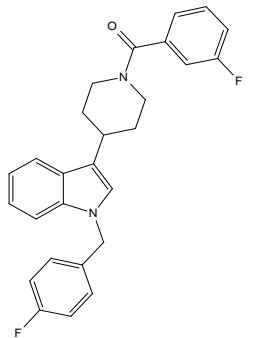
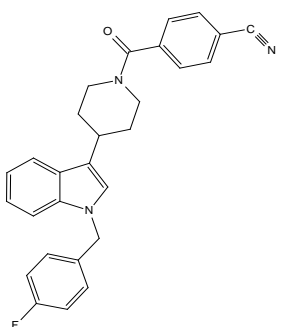
Індол XIII (0,44 ммоль) розчиняють в 3 мл ТГФ, потім додають 3 мл 50 % розчину NaOH, 0,3 мл тетрабутилгідроксиду амонію (1,0 М розчин в MeOH) бензилбромід (0,52 ммоль) і реакційну суміш перемішують при КТ протягом 1,5 год. Шари розділяють і органічний видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії на колонці із силікагелем з використанням гептану і етилацетату як елюентів.

Приклади 96-105: У представленій нижче таблиці (таблиця 8) наведені приклади сполук, отриманих шляхом алкілювання так, як описано вище:

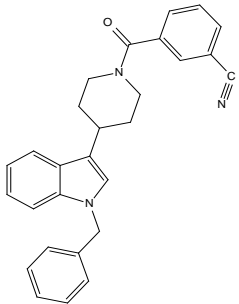
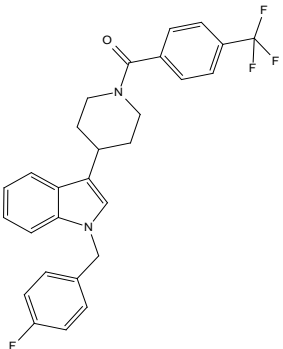
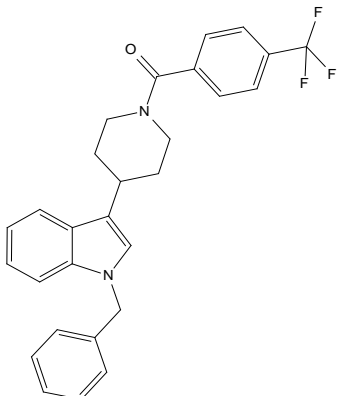
ТАБЛИЦЯ 8

Приклад	Структура	МС [m/z; M+1]
96		461
97		435
98		411

ТАБЛИЦЯ 8

Приклад	Структура	МС [m/z; M+1]
99		514/516
100		393
101		431
102		438

ТАБЛИЦЯ 8

Приклад	Структура	МС [m/z; M+1]
103		420
104		481
105		463

Біологічна активність

Активність сполук визначали з використанням дослідження репортерного гену (RGA) у клітинах TMHh12. Значення IC_{50} для придушення активності Gli-люциферази визначали при концентраціях невеликої молекули, що збільшуються - агоніста, яка зв'язується з Smo з рівною 1 нМ спорідненістю і активує шлях передачі сигналу Hh (Frank-Kamenetsky et al 2002, Journal of Biology 1, 10.1-10.19). Досліджені антагоністи, для яких виявлено збільшення значення IC_{50} для Gli-luc при збільшенні дози агоніста можуть безпосередньо взаємодіяти з Smo (шляхом конкуренції за той самий сайт зв'язування в Smo або шляхом конкуренції між активним конформаційним станом Smo, що індуковано досліджуваним агоністом, і неактивним станом, який індуковано досліджуваним антагоністом). У перевірочних дослідженнях безліч невеликих молекул - антагоністів Smo демонструють "зсув IC_{50} ".

У таблиці 9 наведені значення IC_{50} для антагоністів, визначені при різних (1 нМ і 25 нМ) концентраціях невеликої молекули - агоніста Smoothened (Frank-Kamenetsky et al 2002, Journal of Biology 1, 10.1-10.19).

Дослідження зв'язування Smo проведені з використанням оснащеного радіоактивною міткою агоніста Smoothened при конкуренції зі сполукою. У таблиці 9 наведені значення IC_{50} для заміщення невеликої молекули - агоніста Smoothened, визначені з використанням зв'язування з фільтром для рецептора Smoothened мишей і людини.

ТАБЛИЦЯ 9

Приклад №	RGA (1 нМ агоніста Smo) IC ₅₀ [мкМ]	RGA (25 нМ агоніста Smo) IC ₅₀ [мкМ]	Зв'язування Smo миші, IC ₅₀ [мкМ]	Зв'язування Smo людини, IC ₅₀ [мкМ]
1	< 0,1	1-10	< 0,1	0,1-1
2	< 0,1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
3	0,1-1	0,1-1	< 0,1	
4	0,1-1	1-10	1-10	
5	< 0,1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
6	1-10	10-40		
7	< 0,1	0,1-1	< 0,1	0,1-1
8	0,1-1	1-10	< 0,1	
9	< 0,1	0,1-1	< 0,1	
10	< 0,1	1-10	< 0,1	
11	1-10	10-40		
12	1-10	1-10	10-40	
13	1-10	1-10	1-10	
14	1-10	1-10		
15				
16	1-10	1-10	1-10	1-10
17	< 0,1	1-10	0,1-1	
18	< 0,1	0,1-1	< 0,1	
19	< 0,1	0,1-1	< 0,1	
20	1-10		1-10	
21	0,1-1	1-10	0,1-1	
22	1-10	10-40		
23	1-10	10-40	10-40	
24	0,1-1	1-10	0,1-1	
25	< 0,1	1-10	0,1-1	
26	1-10		1-10	
27	0,1-1	1-10	1-10	
28	1-10	1-10	1-10	
29	1-10	10-40	10-40	
30	0,1-1	1-10	1-10	
31	0,1-1	1-10	0,1-1	
32	0,1-1	1-10	0,1-1	
33	1-10	1-10	0,1-1	
34	0,1-1	1-10	1-10	
35	1-10	1-10		
36	0,1-1	1-10	1-10	
37	0,1-1	1-10	1-10	
38	1-10	1-10	10-40	
39	< 0,1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
40	< 0,1	0,1-1	0,1-1	
41	< 0,1	0,1-1	0,1-1	
42	< 0,1	0,1-1	< 0,1	
43	< 0,1	< 0,1	< 0,1	
44	< 0,1	0,1-1	< 0,1	
45	< 0,1	0,1-1	< 0,1	
46	1-10	10-40	0,1-1	0,1-1
47	< 0,1	< 0,1	< 0,1	
48	< 0,1	1-10	< 0,1	0,1-1
49	< 0,1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
50	< 0,1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
51	0,1-1	1-10	1-10	1-10
52	0,1-1	1-10	0,1-1	0,1-1
53	< 0,1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
54	< 0,1	0,1-1	< 0,1	< 0,1

ТАБЛИЦЯ 9

Приклад №	RGA (1 нМ агоніста Smo) IC ₅₀ [мкМ]	RGA (25 нМ агоніста Smo) IC ₅₀ [мкМ]	Зв'язування Smo миші, IC ₅₀ [мкМ]	Зв'язування Smo людини, IC ₅₀ [мкМ]
54a	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
54b				
54c	< 0,1	0,1-1	0,1-1	
54d	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
54e	< 0,1	0,1-1	0,1-1	
54f	0,1-1	0,1-1	0,1-1	
54g	< 0,1	0,1-1	0,1-1	
54h	0,1-1	0,1-1		
54i	0,1-1	1-10	0,1-1	1-10
54j	0,1-1	1-10	1-10	
54k	< 0,1	0,1-1	< 0,1	0,1-1
54l	< 0,1	0,1-1	< 0,1	
54m	< 0,1	0,1-1	< 0,1	
54n	< 0,1	0,1-1	< 0,1	
54o	< 0,1	0,1-1	0,1-1	
54p	< 0,1	0,1-1	< 0,1	
54q	< 0,1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
54r	0,1-1	0,1-1	< 0,1	0,1-1
54s	< 0,1	0,1-1	< 0,1	0,1-1
54t	< 0,1	0,1-1	< 0,1	0,1-1
54u	< 0,1	0,1-1	< 0,1	0,1-1
54v	0,1-1	1-10	0,1-1	0,1-1
54w	0,1-1	1-10	1-10	10-40
54x	0,1-1	0,1-1	0,1-1	< 0,1
54y	1-10	1-10	1-10	1-10
54z	< 0,1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
54aa	< 0,1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
54bb	< 0,1	0,1-1	< 0,1	0,1-1
54cc	< 0,1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
55	0,1-1	1-10	0,1-1	0,1-1
56	< 0,1	1-10	< 0,1	0,1-1
57	< 0,1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
58	1-10		1-10	1-10
59	< 0,1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
60	< 0,1	0,1-1	< 0,1	0,1-1
61	0,1-1	1-10	< 0,1	0,1-1
62	< 0,1	1-10	< 0,1	< 0,1
63	0,1-1	1-10	0,1-1	0,1-1
64	< 0,1	1-10	0,1-1	0,1-1
65	0,1-1	1-10	0,1-1	0,1-1
66	< 0,1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
67	0,1-1	0,1-1	< 0,1	0,1-1
68	0,1-1	1-10	1-10	1-10
69	< 0,1	1-10	0,1-1	0,1-1
70	< 0,1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
71	< 0,1	0,1-1		
72	1-10	10-40		
73	0,1-1	1-10	0,1-1	
74	< 0,1	0,1-1		
75	0,1-1	1-10	0,1-1	
76	1-10	10-40	10-40	
77	0,1-1	1-10	0,1-1	
78	1-10	10-40	1-10	
78a	< 0,1	0,1-1	0,1-1	0,1-1

ТАБЛИЦЯ 9

Приклад №	RGA (1 нМ агоніста Smo) IC ₅₀ [мкМ]	RGA (25 нМ агоніста Smo) IC ₅₀ [мкМ]	Зв'язування Smo миші, IC ₅₀ [мкМ]	Зв'язування Smo людини, IC ₅₀ [мкМ]
78b	< 0,1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
78c	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
79	0,1-1	0,1-1	0,1-1	1-10
80	1-10	10-40		
81	1-10	10-40	1-10	10-40
82	1-10	10-40	1-10	1-10
83	0,1-1	0,1-1	1-10	1-10
84	< 0,1	1-10	0,1-1	0,1-1
85	0,1-1		0,1-1	0,1-1
86	0,1-1	1-10	1-10	1-10
87	0,1-1		0,1-1	0,1-1
88	< 0,1	1-10	0,1-1	0,1-1
89	0,1-1		< 0,1	< 0,1
90	< 0,1	1-10	< 0,1	< 0,1
91	< 0,1		< 0,1	< 0,1
92	0,1-1	1-10	0,1-1	0,1-1
93	0,1-1		< 0,1	
93a	0,1-1	0,1-1	< 0,1	
93b	0,1-1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
93c	< 0,1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
94	0,1-1	1-10	0,1-1	0,1-1
95	< 0,1	1-10	0,1-1	0,1-1
96	< 0,1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
97	< 0,1	1-10	0,1-1	0,1-1
98	0,1-1	1-10	1-10	1-10
99	0,1-1	1-10	0,1-1	0,1-1
100	0,1-1	1-10	0,1-1	0,1-1
101	0,1-1	10-40	0,1-1	0,1-1
102	0,1-1		0,1-1	0,1-1
103	1-10	1-10	1-10	1-10
104	1-10	10-40	1-10	1-10
105	1-10	10-40	1-10	1-10
106	0,1-1	1-10	1-10	1-10
107	< 0,1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
108	0,1-1	1-10	0,1-1	0,1-1
109	< 0,1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
110	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
111	< 0,1	0,1-1	< 0,1	0,1-1
112	< 0,1	0,1-1	< 0,1	0,1-1
113	0,1-1	1-10	0,1-1	0,1-1
114	< 0,1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
115	1-10	1-10	1-10	1-10
116	1-10	1-10	1-10	1-10
117	< 0,1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
118	0,1-1	1-10	0,1-1	0,1-1
119	0,1-1	1-10	0,1-1	0,1-1
120	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
121	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
122	< 0,1	0,1-1	< 0,1	0,1-1
123	< 0,1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
124	< 0,1	1-10	0,1-1	0,1-1
125	0,1-1	1-10	0,1-1	1-10
126				
127				

ТАБЛИЦЯ 9

Приклад №	RGA (1 нМ агоніста Smo) IC ₅₀ [мкМ]	RGA (25 нМ агоніста Smo) IC ₅₀ [мкМ]	Зв'язування Smo миші, IC ₅₀ [мкМ]	Зв'язування Smo людини, IC ₅₀ [мкМ]
128				
129	0,1-1	1-10	0,1-1	1-10
130	0,1-1	1-10	1-10	1-10
131	0,1-1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
132	< 0,1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
133	< 0,1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
134	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
135	< 0,1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
136	< 0,1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
137	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
138	< 0,1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
139	0,1-1	1-10	< 0,1	< 0,1
140	1-10	1-10	0,1-1	
141	0,1-1	1-10	1-10	1-10
142	< 0,1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
143	< 0,1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
144	< 0,1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
145	< 0,1	0,1-1		< 0,1
146				
147	0,1-1	1-10	0,1-1	< 0,1
148	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
149	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
150	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
151	< 0,1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
152	< 0,1	0,1-1	< 0,1	0,1-1
153	< 0,1	0,1-1	< 0,1	
154	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
155	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
156	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
157	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
158	0,1-1	1-10	0,1-1	
159	0,1-1	1-10	0,1-1	0,1-1
160	< 0,1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
161	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
162	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
163	< 0,1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
164	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
165	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
166	< 0,1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
167	< 0,1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
168				
169	< 0,1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
170	< 0,1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
171	< 0,1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
172	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
173	< 0,1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
174	< 0,1	1-10	0,1-1	0,1-1
175	0,1-1	1-10	0,1-1	1-10
176	0,1-1	1-10	0,1-1	0,1-1
177	0,1-1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
178	0,1-1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
179	0,1-1	10-40	0,1-1	0,1-1
180	1-10	10-40	10-40	10-40
181	< 0,1	0,1-1	< 0,1	0,1-1

ТАБЛИЦЯ 9

Приклад №	RGA (1 нМ агоніста Smo) IC ₅₀ [мкМ]	RGA (25 нМ агоніста Smo) IC ₅₀ [мкМ]	Зв'язування Smo миші, IC ₅₀ [мкМ]	Зв'язування Smo людини, IC ₅₀ [мкМ]
182	0,1-1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
183	0,1-1	1-10	< 0,1	< 0,1
184	0,1-1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
185	0,1-1	1-10	< 0,1	< 0,1
186	0,1-1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
187	< 0,1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
188	< 0,1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
189	< 0,1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
190	0,1-1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
191	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
192	< 0,1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
193	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
194	< 0,1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
195	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
196	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
197				
198	< 0,1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
199	< 0,1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
200	< 0,1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
201	< 0,1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
202	< 0,1	0,1-1	< 0,1	
203	0,1-1	1-10	0,1-1	0,1-1
204	< 0,1	0,1-1	< 0,1	
205	0,1-1	0,1-1	< 0,1	
206	< 0,1	0,1-1	0,1-1	
207	< 0,1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
208	< 0,1	< 0,1	0,1-1	0,1-1
209	0,1-1	0,1-1	1-10	1-10
210	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
211	< 0,1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
212	< 0,1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
213	< 0,1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
214	0,1-1	1-10		
215	0,1-1	1-10		
216	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
217	< 0,1	1-10	1-10	1-10
218				
219	0,1-1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
220	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
221	< 0,1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
222	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
223	< 0,1	0,1-1	< 0,1	0,1-1
224	< 0,1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
225	< 0,1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
226	< 0,1	0,1-1	< 0,1	0,1-1
227	< 0,1	0,1-1	< 0,1	0,1-1
228	0,1-1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
229	0,1-1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
230	< 0,1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
231	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
232				
233				
234				
235				

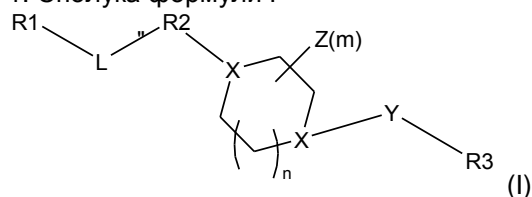
ТАБЛИЦЯ 9

Приклад №	RGA (1 нМ агоніста Smo) IC ₅₀ [мкМ]	RGA (25 нМ агоніста Smo) IC ₅₀ [мкМ]	Зв'язування Smo миші, IC ₅₀ [мкМ]	Зв'язування Smo людини, IC ₅₀ [мкМ]
236	0,1-1	0,1-1	0,1-1	
237	0,1-1	0,1-1	0,1-1	
238	< 0,1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
239	< 0,1	0,1-1	< 0,1	0,1-1
240	0,1-1	0,1-1	< 0,1	< 0,1
241	1-10	10-40	1-10	1-10
242	1-10	1-10	1-10	1-10
243	1-10	1-10	0,1-1	1-10
244	1-10	1-10	0,1-1	0,1-1
245	< 0,1	1-10	0,1-1	0,1-1
246	< 0,1	1-10	10-40	1-10
247	1-10	1-10	0,1-1	0,1-1

Описані вище кращі варіанти здійснення наведені для ілюстрації об'єму і суті даного винаходу. Описи, наведені у даному винаході для фахівців у даній галузі техніки роблять очевидними інші варіанти здійснення і приклади. Ці інші варіанти здійснення і приклади входять в об'єм даного винаходу. Тому даний винахід обмежується тільки прикладеною формулою винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

10 1. Сполука формули I



або її фармацевтично прийнятні солі,
у якій

R₁ являє собою необов'язково заміщений феніл;

15 R₂ являє собою гетероцикл, у якому щонайменше один гетероатом являє собою N і який є необов'язково заміщеним;

L являє собою нижчий алкіл, (CH₂)₁₋₂-A, A-(CH₂)₁₋₂ або CH₂-A-CH₂ і A являє собою O, S, NH або N-алкіл, де нижчий алкіл є необов'язково заміщеним нижчим алкілом або одним або більшою кількістю атомів фтору;

20 X являє собою N або CH і щонайменше один X являє собою N;

Y являє собою зв'язок, CH₂, C(O) або SO₂;

R₃ являє собою арил або гетероцикл, що є заміщеним;

Z являє собою H, нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, оксогрупу, C(O)OR₆ або -CN;

25 де нижчий алкіл і нижча алкоксигрупа є необов'язково заміщеними одним або більшою кількістю атомів галогенів, -OH, -CN, -NH₂ або оксогрупою і два Z, зв'язані з одним атомом, можуть утворювати циклоалکیلне кільце і m приймає значення від 0 до 3;

замісниками фенілу, арилу або гетероциклу в R₁, R₂ або R₃ можуть бути один або більша кількість із наступних замісників: алкіл, циклоалкіл, алкоксигрупа, циклоалкоксигрупа, галоген, -

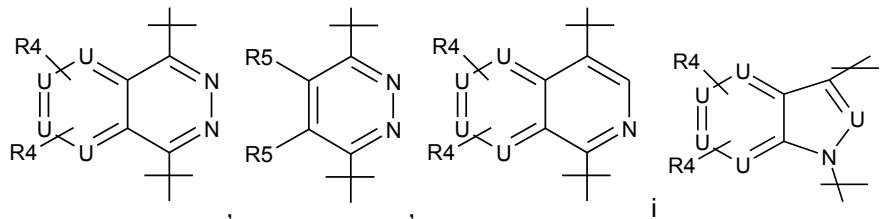
30 CN, оксогрупа, арил, карбалкоксигрупа, OCF₃, CF₃, OH, -C(O)N(R₆)₂, C(O)R₆, -C(O)OR₆, -N(R₆)₂, -NHC(O)R₆, -SO₂(R₆), -SO₂N(R₆)₂, CH₂OC(O)N(R₆)₂, -CH₂N(R₆)₂, -NHC(O)OR₆, NHC(O)N(R₆)₂, -CH₂NHC(O)R₆, CH₂NHC(O)N(R₆)₂, CH₂NHSO₂(R₆), CH₂NHC(O)OR₆-OC(O)R₆, NHC(O)R₆, O-арил, гетероцикл або O-гетероцикл, у яких алкіл, гетероцикл, циклоалкіл, циклоалкоксигрупа, N(R₆)₂, арил, карбалкоксигрупа і алкоксигрупа є необов'язково заміщеними одним або більшою

35 кількістю з наступних замісників: галоген, -OCH₃, -OCF₃, -OH, -NH₂, алкіл, OR₆, оксогрупа, -N(H)₀₋₂-R₆, -CN, -C(O)N(R₆)₂, C(O)R₆, C(O)OR₆, -N(R₆)₂, NHC(O)R₆, -SO₂(R₆), -SO₂N(R₆)₂, OSO₂R₆, -CH₂N(R₆)₂, -CH₂NHC(O)R₆, -OC(O)R₆, арил, NHC(O)(R₆), O-арил, гетероцикл, O-гетероцикл або циклоалкіл; R₆ являє собою H, алкіл, алкеніл, арил, гетероцикл, або два R₆, зв'язані з одним атомом можуть утворити циклоалкіл, арил або гетероцикл; і алкіл, алкеніл, арил, гетероцикл, циклоалкіл або гетероцикл є необов'язково заміщеними за допомогою OH, оксогрупи,

алкоксигрупи, NR_6 , N-алкілу, ацилу, арилу або групи гетероцикл; гетероцикл являє собою 5-7-членне моноциклічне гетероциклічне кільце, що може бути ароматичним або неароматичним, містити 1-4 кільцевих гетероатомів, вибраних із групи, що включає N, O і S; або 8-12-членну конденсовану кільцеву систему, що включає щонайменше одне 5-7-членне гетероциклічне кільце, що може бути ароматичним або неароматичним, містити 1, 2 або 3 кільцевих гетероатомів, вибраних з групи, що включає N, O і S, і цей гетероцикл є необов'язково заміщеним; арил являє собою ароматичний радикал, що містить від 6 до 14 кільцевих атомів вуглецю і не містить кільцевих гетероатомів, де зазначена арильна група може бути моноциклічною або конденсованою біциклічною або трициклічною, яка може бути незаміщеною або містити один або більшу кількість замісників; і n приймає значення 0, 1, 2 або 3.

2. Сполука за п. 1, у якій:

R_2 вибраний з групи, що включає:



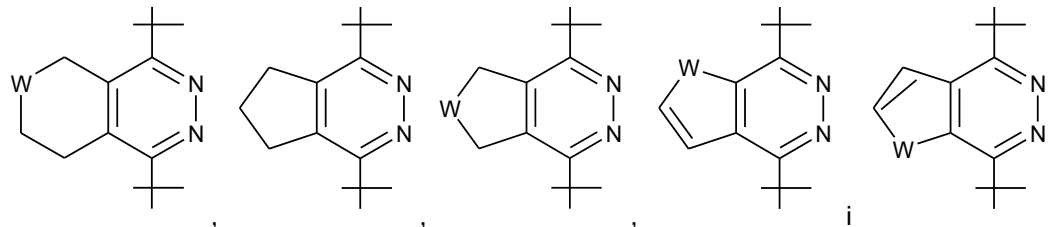
де N зв'язаний з L,

де U являє собою $C(H)_{0-1}$ або N і не більше двох U являють собою N;

R_4 незалежно являє собою H, $-N(R_6)_2$, -OH, галоген, -CN, $-C(O)OR_6$, $-C(O)N(R_6)_2$, нижчий алкіл або нижчу алкоксигрупу, де нижчий алкіл і нижча алкоксигрупа є необов'язково заміщеними одним або більшою кількістю атомів галогенів, -OH, -CN, $-NH_2$, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-C(O)N(C_1-C_6\text{-алкіл})_2$, $-C(O)(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-NHC(O)(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $NH(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкіл})_2$, $-SO_2(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1-C_6\text{-алкіл})$;

R_5 являє собою H, арил, гетероцикл, нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу або циклоалкіл, які є необов'язково заміщеними одним або більшою кількістю з наступних замісників: галоген, циклоалкіл, арил, гетероцикл, і де щонайменше один R_5 не являє собою H; і L являє собою нижчий алкіл.

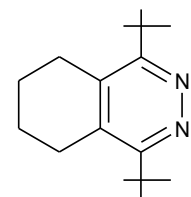
3. Сполука за п. 1, у якій R_2 вибраний з групи, що включає:



де W являє собою O, NR_7 або SO_2

і R_7 являє собою H, зв'язок, нижчий алкіл або нижчий ацил.

4. Сполука за п. 1, у якій R_2 являє собою:



і R_3 являє собою гетероцикл.

5. Сполука за п. 2, у якій:

R_3 являє собою арил або гетероцикл; і, якщо R_3 являє собою гетероцикл, то щонайменше одним кільцевим гетероатомом є N;

U являє собою $C(H)_{0-1}$;

R_4 являє собою H, CH_3 , галоген або -CN;

L являє собою CH_2 ;

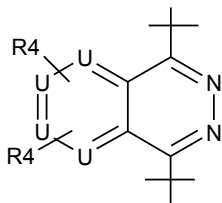
X являє собою N;

Y являє собою зв'язок; і

Z являє собою H або CH_3 .

6. Сполука за п. 5, у якій:

R₂ позначає



R₄ являє собою Н і U являє собою C(H)₀₋₁,

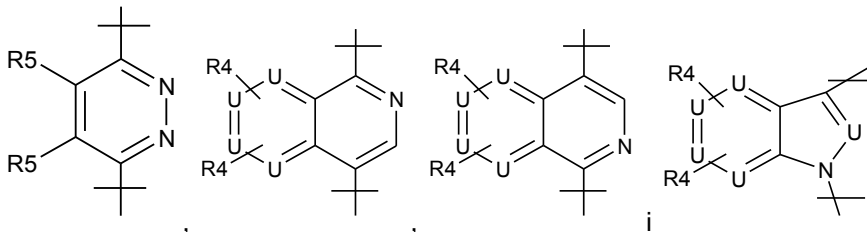
R₃ являє собою феніл, піридин, піразин, піридазин або піримідин,

5 Z являє собою Н або CH₃ і

n дорівнює 1.

7. Сполука за п. 5, у якій:

R₂ вибраний із групи, що включає:



10 де N зв'язаний з L;

та щонайменше один R₅ являє собою CH₃.

8. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки за п. 1.

9. Спосіб лікування ссавця, що страждає від патології, в яку залучений сигнальний шлях Hedgehog, що включає введення ссавцеві, який потребує лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1.

15 10. Сполука, вибрана з групи, що включає:

- 6-[4-(4-бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-нікотинонітрил;
- 1-бензил-4-[4-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-піперазин-1-іл]-фталазин;
- 1-бензил-4-[4-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-[1,4]-діазепан-1-іл]-фталазин;
- 20 6-[4-(4-піридин-4-ілметилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-нікотинонітрил;
- етиловий ефір 4-[4-(4-бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-бензойної кислоти;
- 1-(4-фенілпіперазин-1-іл)-4-піридин-4-ілметилфталазин;
- 1-бензил-4-[4-(4-трет-бутилфеніл)-піперазин-1-іл]-фталазин;
- 1-[4-(4-трет-бутилфеніл)-піперазин-1-іл]-4-піридин-4-ілметилфталазин;
- 25 1-[4-(4-трет-бутилфеніл)-піперазин-1-іл]-4-(3,5-дихлорбензил)-фталазин;
- 4-[4-(4-трет-бутилфеніл)-піперазин-1-іл]-6-метил-1-піридин-4-ілметилфталазин;
- 1-(2-метилпіридин-4-ілметил)-4-(4-фенілпіперазин-1-іл)-фталазин;
- 1-бензил-4-(4-фенілпіперазин-1-іл)-фталазин;
- 1-(4-фенілпіперазин-1-іл)-4-піридин-4-ілметилфталазин;
- 30 1-(2-метилпіридин-4-ілметил)-4-(4-фенілпіперазин-1-іл)-фталазин;
- 1-піридин-4-ілметил-4-[4-(3-трифторметилфеніл)-піперазин-1-іл]-фталазин;
- 4-[4-(4-бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-бензойна кислота;
- 1-бензил-4-[4-(3-хлор-5-трифторметилпіридин-2-іл)-[1,4]-діазепан-1-іл]-фталазин;
- 1-бензил-4-(4-хінолін-2-ілпіперазин-1-іл)-фталазин;
- 35 6-[4-(4-бензилфталазин-1-іл)-[1,4]-діазепан-1-іл]-нікотинонітрил;
- 4-(4-піридин-4-ілметилфталазин-1-іл)-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']-біпіразиніл;
- 4-(4-бензилфталазин-1-іл)-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']-біпіразиніл;
- 1-(2-метилпіридин-4-ілметил)-4-(4-піридин-2-ілпіперазин-1-іл)-фталазин;
- 1-піридин-4-ілметил-4-(4-піридин-2-ілпіперазин-1-іл)-фталазин;
- 40 1-бензил-4-(4-піридин-2-ілпіперазин-1-іл)-фталазин;
- 1-бензил-4-(4-піримідин-2-ілпіперазин-1-іл)-фталазин;
- 1-піридин-4-ілметил-4-(4-піридин-4-ілпіперазин-1-іл)-фталазин;
- 1-бензил-4-(3-метил-4-п-толїлпіперазин-1-іл)-фталазин;
- 1-(3-метил-4-п-толїлпіперазин-1-іл)-4-піридин-4-ілметилфталазин;
- 45 1-(2-метилпіридин-4-ілметил)-4-(3-метил-4-п-толїлпіперазин-1-іл)-фталазин;
- 1-бензил-4-[4-(3,4-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-фталазин;
- 1-бензил-4-(4-нафталін-2-ілпіперазин-1-іл)-фталазин;

- 1-(4-нафталін-2-ілпіперазин-1-іл)-4-піридин-4-ілметилфталазин;
- 1-(2-метилпіридин-4-ілметил)-4-(4-нафталін-2-ілпіперазин-1-іл)-фталазин;
- 1-бензил-4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)-фталазин;
- 1-(2-метилпіридин-4-ілметил)-4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)-фталазин;
- 5 1-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)-4-піридин-4-ілметилфталазин;
- 1-бензил-4-(4-піридин-4-ілпіперазин-1-іл)-фталазин;
- 1-бензил-4-(4-о-толілпіперазин-1-іл)-фталазин;
- 2-[4-(4-бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-піримідин-5-карбонітрил;
- 1-бензил-4-(4-піримідин-2-іл-[1,4]-діазепан-1-іл)-фталазин;
- 10 1-бензил-4-[4-(4-метилпіримідин-2-іл)-[1,4]-діазепан-1-іл]-фталазин;
- 1-бензил-4-[4-(5-пропілпіримідин-2-іл)-піперазин-1-іл]-фталазин;
- 1-бензил-4-[4-(5-етилпіримідин-2-іл)-піперазин-1-іл]-фталазин;
- 1-бензил-4-[4-(5-пропілпіримідин-2-іл)-[1,4]-діазепан-1-іл]-фталазин;
- 1-бензил-4-[4-(5-етилпіримідин-2-іл)-[1,4]-діазепан-1-іл]-фталазин;
- 15 2-[4-(4-бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-6-метокси-3Н-піримідин-4-он;
- 1-бензил-4-[4-(4-метилпіримідин-2-іл)-піперазин-1-іл]-фталазин;
- 1-бензил-4-[4-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-піперазин-1-іл]-фталазин;
- 1-бензил-4-[4-(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)-піперазин-1-іл]-фталазин;
- 1-бензил-4-[4-(4-трифторметилпіримідин-2-іл)-піперазин-1-іл]-фталазин;
- 20 1-бензил-4-[4-(2,5-дифторпіридин-3-іл)-піперазин-1-іл]-фталазин;
- 1-бензил-4-[4-(3,5-дифторпіридин-2-іл)-піперазин-1-іл]-фталазин;
- 6-[4-(4-бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-нікотинамід;
- етилловий ефір 6-[4-(4-бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-нікотинової кислоти;
- 2-[6-[4-(4-бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-піридин-3-іл]-пропан-2-ол;
- 25 6-[4-(4-бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-нікотинова кислота;
- 6-[4-(4-бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-N-(2-гідроксіетил)-N-метилнікотинамід;
- 6-[4-(4-бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-N-етил-N-(2-гідроксіетил)-нікотинамід;
- 6-[4-(4-бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-N-(2-гідроксіетил)-нікотинамід;
- 6-[4-(4-бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-N-(2-метоксіетил)-нікотинамід;
- 30 6-[4-(4-бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-N-(2-метоксіетил)-N-метилнікотинамід;
- 6-[4-(4-бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-N-(2-диметиламіноетил)-нікотинамід;
- {6-[4-(4-бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-піридин-3-іл}-(4-метилпіперазин-1-іл)-метанон;
- {6-[4-(4-бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-піридин-3-іл}-піперазин-1-ілметанон;
- {6-[4-(4-бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-піридин-3-іл}-морфолін-4-ілметанон;
- 35 N-бензил-6-[4-(4-бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-нікотинамід;
- 6-[4-(4-бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-N-циклогексилметилнікотинамід;
- 6-[4-(4-бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-N-пропілнікотинамід;
- {6-[4-(4-бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-піридин-3-іл}-(3-гідроксіпіролідин-1-іл)-метанон;
- {6-[4-(4-бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-піридин-3-іл}-тіазолідин-3-ілметанон;
- 40 {6-[4-(4-бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-піридин-3-іл}-(1-оксо-1-лямбда*4*-тіазолідин-3-іл)-метанон;
- метиловий ефір ({6-[4-(4-бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-піридин-3-карбоніл}-аміно)-оцтової кислоти;
- 1-бензил-4-[4-(4-трифторметилфеніл)-піперазин-1-іл]-фталазин;
- 45 6-{4-[4-(3-трифторметилбензил)-фталазин-1-іл]-піперазин-1-іл}-нікотинонітрил;
- 6-{4-[4-(4-ціанобензил)-фталазин-1-іл]-піперазин-1-іл}-нікотинонітрил;
- 6-{4-[4-(3,4-диметоксибензил)-фталазин-1-іл]-піперазин-1-іл}-нікотинонітрил;
- 6-{4-[4-(4-хлорбензил)-фталазин-1-іл]-піперазин-1-іл}-нікотинонітрил;
- 6-{4-[4-(3-хлорбензил)-фталазин-1-іл]-піперазин-1-іл}-нікотинонітрил;
- 50 6-[4-(4-фенетилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-нікотинонітрил;
- 6-[4-(4-нафталін-2-ілметилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-нікотинонітрил;
- 6-{4-[4-(4-трифторметилбензил)-фталазин-1-іл]-піперазин-1-іл}-нікотинонітрил;
- 6-{4-[4-(4-метоксибензил)-фталазин-1-іл]-піперазин-1-іл}-нікотинонітрил;
- 6-{4-[4-(3-ціанобензил)-фталазин-1-іл]-піперазин-1-іл}-нікотинонітрил;
- 55 6-{4-[4-(4-бромбензил)-фталазин-1-іл]-піперазин-1-іл}-нікотинонітрил;
- 6-{4-[4-(3-бромбензил)-фталазин-1-іл]-піперазин-1-іл}-нікотинонітрил;
- 6-{4-[4-(1-фенілетил)-фталазин-1-іл]-піперазин-1-іл}-нікотинонітрил;
- 6-{4-[4-(4-метилбензил)-фталазин-1-іл]-піперазин-1-іл}-нікотинонітрил;
- N-{6-[4-(4-бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-піридин-3-ілметил}-ацетамід;
- 60 C-{6-[4-(4-бензилфталазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-піридин-3-іл}-метиламін;

- 4-[4-(4-піридин-4-ілметилфалазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-бензиламін;
 4-[4-(4-бензилфалазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-бензиламін;
 4-[5-({6-[4-(4-бензилфалазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-піридин-3-ілметил}-карбамоїл)-пентил]-8-етил-3,8,9,10-тетрагідро-2Н-1,6,11-триокса-8,13-діаза-4-азоніапентацен;
- 5 N-{4-[4-(4-бензилфалазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-бензил}-ацетамід;
 N-{4-[4-(4-піридин-4-ілметилфалазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-бензил}-ацетамід;
 бензиловий ефір {4-[4-(4-бензилфалазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-бензил}-карбамінової кислоти;
 бензиловий ефір {4-[4-(4-піридин-4-ілметилфалазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-бензил}-карбамінової кислоти;
- 10 N-{4-[4-(4-бензилфалазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-бензил}-пропіонамід;
 N-{4-[4-(4-бензилфалазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-бензил}-2-метоксіяцетамід;
 N-{4-[4-(4-бензилфалазин-1-іл)-піперазин-1-іл]-бензил}-3-метилбутирамід;
 6-[4-(1-бензилізохінолін-4-іл)-піперазин-1-іл]-нікотинонітрил;
 6-{4-[1-(3-ціанобензил)-ізохінолін-4-іл]-піперазин-1-іл}-нікотинонітрил;
- 15 6-{4-[1-(3-хлорбензил)-ізохінолін-4-іл]-піперазин-1-іл}-нікотинонітрил;
 6-{4-[1-(3-трифторметилбензил)-ізохінолін-4-іл]-піперазин-1-іл}-нікотинонітрил;
 6-[4-(4-бензилізохінолін-1-іл)-піперазин-1-іл]-нікотинонітрил;
 4-{4-[6-(4-фторбензил)-4-метилпіридазин-3-іл]-піперазин-1-іл}-бензонітрил;
 4-{4-[6-(4-фторбензил)-5-метилпіридазин-3-іл]-піперазин-1-іл}-бензонітрил;
- 20 4-{4-[6-(4-бензил)-4-метилпіридазин-3-іл]-піперазин-1-іл}-нікотинонітрил;
 4-{4-[6-(4-бензил)-5-метилпіридазин-3-іл]-піперазин-1-іл}-нікотинонітрил;
 6-бензил-4-метил-3-[4-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-піперазин-1-іл]-піридазин;
 6-бензил-5-метил-3-[4-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-піперазин-1-іл]-піридазин;
 6-(4-фторбензил)-4-метил-3-[4-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-піперазин-1-іл]-піридазин;
- 25 6-(4-фторбензил)-5-метил-3-[4-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-піперазин-1-іл]-піридазин;
 4-{4-[6-(4-хлорбензил)-4-метилпіридазин-3-іл]-піперазин-1-іл}-нікотинонітрил;
 4-{4-[6-(4-хлорбензил)-5-метилпіридазин-3-іл]-піперазин-1-іл}-нікотинонітрил;
 4-{4-[6-(4-фторбензил)-4,5-диметилпіридазин-3-іл]-піперазин-1-іл}-нікотинонітрил;
 4-{4-[4-(4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1-іл]-піперазин-1-іл}-нікотинонітрил;
- 30 6-{4-[4-(4-фторбензил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піридазин-1-іл]-піперазин-1-іл}-нікотинонітрил;
 3-{4-[1-(4-фторбензил)-1Н-індол-3-іл]-піперидин-1-карбоніл}-бензонітрил;
 4-[1-(4-фторбензил)-1Н-індол-3-іл]-5'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2]-біпіридиніл;
 4-[3-(5'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']-біпіридиніл-4-іл)-індол-1-ілметил]-бензонітрил;
- 35 4-[1-бензил-1Н-індол-3-іл]-5'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2]-біпіридиніл;
 4-[1-(4-фторбензил)-1Н-індол-3-іл]-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']-біпіридиніл-5'-карбонітрил;
 4-[1-(4-бромбензил)-1Н-індол-3-іл]-5'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2]-біпіридиніл;
 4-(1-бензил-1Н-індол-3-іл)-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']-біпіридиніл-5'-карбонітрил;
 {4-[1-(4-фторбензил)-1Н-індол-3-іл]-піперидин-1-іл}-(3-фторфеніл)-метанон;
- 40 4-{4-[1-(4-фторбензил)-1Н-індол-3-іл]-піперидин-1-карбоніл}-бензонітрил;
 3-{4-[1-(4-фторбензил)-1Н-індол-3-іл]-піперидин-1-карбоніл}-бензонітрил;
 {4-[1-(4-фторбензил)-1Н-індол-3-іл]-піперидин-1-іл}-(4-трифторметилфеніл)-метанон і
 {4-[1-бензил-1Н-індол-3-іл]-піперидин-1-іл}-(4-трифторметилфеніл)-метанон.

Комп'ютерна верстка С. Чулій

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601