



(19) **UA** (11) **76 512** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2004042514, 30.08.2002

(24) Дата начала действия патента: 15.08.2006

(30) Приоритет: 04.09.2001 DE 101 43 272.0

(46) Дата публикации: 15.08.2006C07D 475/00
20060101CFI20060718VHUA A61K
31/505 20060101CLI20060718VHUA
A61P 35/00
20060101CLI20060718VHUA A61P
31/18 20060101ALI20060718VHUA

(86) Заявка PCT:
PCT/EP02/09728, 20020830

(72) Изобретатель:

Хоффманн Маттиас, DE,
Грауэрт Маттиас, DE,
Брайтфельдер Штеффен, DE,
Айкмайер Кристиан, DE,
Поль Геральд, DE,
Леманн-Линц Торстен, DE,
Редеманн Норберт, DE,
Шнапп Гизела, DE,
Штегмайер Марти, DE,
Бауэр Экхарт, DE,
Квант Иенс Юрген, DE

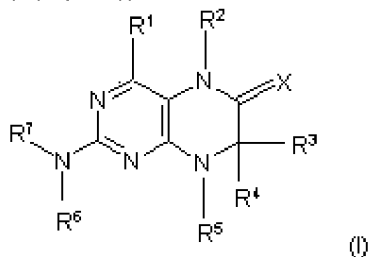
(73) Патентовладелец:

БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ФАРМА ГМБХ &
КО. КГ, DE

(54) ДИГИДРОПТЕРИДИНОНЫ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

(57) Реферат:

В заявке описаны дигидроптеридиноны общей формулы (I)



в которой X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ имеют указанные в формуле изобретения и в описании значения, их изомеры, способ получения этих дигидроптеридинонов и их применение в качестве лекарственных средств.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2006, N 8, 15.08.2006. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

UA 76512 C2

UA 76512 C2



(19) **UA** (11) **76 512** (13) **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION

(21), (22) Application: 2004042514, 30.08.2002

(24) Effective date for property rights: 15.08.2006

(30) Priority: 04.09.2001 DE 101 43 272.0

(46) Publication date: 15.08.2006C07D 475/00
20060101CFI20060718VHUA A61K
31/505 20060101CLI20060718VHUA
A61P 35/00
20060101CLI20060718VHUA A61P
31/18 20060101ALI20060718VHUA

(86) PCT application:
PCT/EP02/09728, 20020830

(72) Inventor:

HOFFMANN MATTHIAS, DE,
GRAUERT MATTHIAS, DE,
BREITFELDER STEFFEN, DE,
EICKMEIER CHRISTIAN, DE,
POHL GERALD, DE,
LEHMANN-LINTZ THORSTEN, DE,
REDEMANN NORBERT, DE,
SCHNAPP GISELA, DE,
STEEGMAIER MARTIN, DE,
BAUER ECKHART, DE,
QUANT JUERGEN, DE

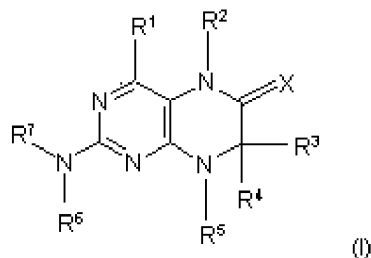
(73) Proprietor:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH &
CO. KG, DE

(54) Dihydropteridinones, a method for producing thereof and use thereof as medicament

(57) Abstract:

The invention relates to novel dihydropteridinones of general formula (I), wherein the groups X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ and R⁷ are defined as per the claims and the description, to the isomers thereof, to a method for producing said dihydropteridinones and to the use thereof as medicaments.



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2006, N 8, 15.08.2006. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **76 512** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2004042514, 30.08.2002

(24) Дата набуття чинності: 15.08.2006

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 04.09.2001 DE 101 43 272.0

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.08.2006C07D 475/00
20060101CFI20060718VHUA A61K
31/505 20060101CLI20060718VHUA
A61P 35/00
20060101CLI20060718VHUA A61P
31/18 20060101ALI20060718VHUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
РСТ/EP02/09728, 20020830

(72) Винахідник(и):

Хоффманн Маттіас , DE,
Грауерт Маттіас , DE,
Брайтфельдер Штеффен , DE,
Айкмайер Крістіан , DE,
Поль Геральд , DE,
Леманн-Лінц Торстен , DE,
Редеманн Норберт , DE,
Шнапп Гізела , DE,
Штегмайер Мартін , DE,
Бауер Екхарт , DE,
Квант Йенс Юрген , DE

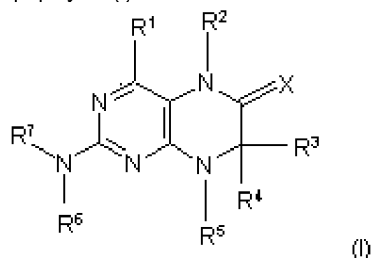
(73) Власник(и):

БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ФАРМА ГМБХ & КО.
КГ, DE

(54) ДИГІДРОПТЕРИДИНОНИ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ І ЇХНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

(57) Реферат:

У заявці описані дигідроптеридинони загальної формули (I)



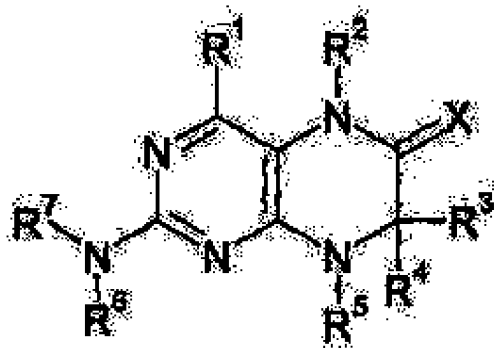
у якій X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ та R⁷ мають зазначені у формулі винаходу та в описі значення, їх ізомери, спосіб одержання цих дигідроптеридинонів та їх застосування як лікарських засобів.

U A 7 6 5 1 2 C 2

U A 7 6 5 1 2 C 2

Опис винаходу

Даний винахід відноситься до нових дигідроптеридинонів загальної формули (I)



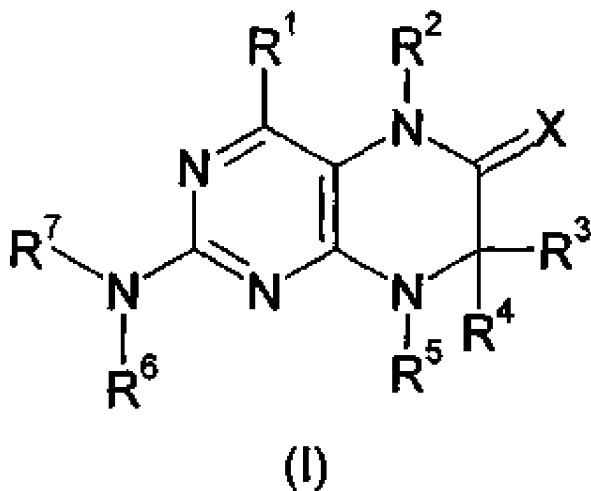
у якій залишки X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷ мають зазначені у формулі винаходу й в описі значення, до їх ізомерів, до способів одержання цих дигідроптеридинонів, а також до їх застосування як лікарських засобів.

Похідні птеридинонів відомі з рівня техніки як діючі речовини, які мають антипроліферативну дію. Так, зокрема, у заявці WO 01/019825 описується застосування похідних птеридинонів для лікування онкологічних та вірусних захворювань. Стійкість багатьох видів пухлин обумовлює необхідність розробки і створення нових високоєфективних протипухлинних лікарських засобів.

З урахуванням вищевикладеного, в основу даного винаходу була покладена задача одержати нові сполуки, які мають протизапальну та антипроліферативну дію.

При створенні винаходу було встановлено, що сполуки загальної формули (I), де залишки X та R¹-R⁷ мають зазначені нижче значення, несподівано виявляють ефективність як інгібітори особливих кіназ, які беруть участь у регуляції клітинного циклу. Завдяки цьому запропоновані у винаході сполуки можуть застосовуватися, наприклад, для лікування захворювань, що так чи інакше пов'язані з активністю специфічних кіназ, які беруть участь у регуляції клітинного циклу, і при яких характерна надлишкова чи аномальна проліферація клітин.

Відповідно до цього даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I)



у якій

R¹ являє собою залишок, обраний із групи, яка включає водень, NH₂, ХН, галоген та необов'язково заміщену одним або декількома атомами галогену С₁-С₃алкільну групу,

R² являє собою залишок, обраний із групи, яка включає водень, СНО, ХН, -Х-С₁-С₂алкіл і необов'язково заміщену С₁-С₃алкільну групу,

R³ та R⁴ мають ідентичні або різні значення і являють собою залишок, обраний із групи, яка включає необов'язково заміщений С₁-С₁₀алкіл, С₂-С₁₀алкеніл, С₂-С₁₀алкініл, арил, гетероарил, С₃-С₈циклоалкіл, С₃-С₈гетероциклоалкіл, -Х-арил, -Х-гетероарил, -Х-циклоалкіл, -Х-гетероциклоалкіл, -NR⁸-арил, -NR⁸-гетероарил, -NR⁸-циклоалкіл та -NR⁸-гетероциклоалкіл, або являють собою залишок, обраний із групи, яка включає водень, галоген, COXR⁸, CON(R⁸)₂, COR⁸ та XR⁸, або

R³ та R⁴ разом утворюють 2-5-членний алкільний місток, який може містити 1-2 гетероатоми,

R⁵ являє собою водень або залишок, обраний із групи, яка включає необов'язково заміщений С₁-С₁₀алкіл, С₂-С₁₀алкеніл, С₂-С₁₀алкініл, арил, гетероарил та С₃-С₆циклоалкіл, або

R³ та R⁵ або R⁴ та R⁵ разом утворюють насичений чи ненасичений С₃-С₄алкільний місток, який може містити 1-2 гетероатоми,

R⁶ являє собою необов'язково заміщений арил або гетероарил,

R⁷ являє собою водень або -CO-X-C₁-C₄алкіл і

X позначає у кожному випадку незалежно від інших його значень O або S,

R⁸ являє собою в кожному випадку незалежно від інших його значень водень або залишок, обраний із групи, яка включає необов'язково заміщений C₁-C₄алкіл, C₂-C₄алкеніл, C₂-C₄алкініл та феніл, необов'язково у вигляді їх таутомеріє, їхніх рацематів, їх енантіомерів, їх діастереомерів та їхніх сумішей, а також необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей.

Кращими є ті сполуки формули (I), де X та R⁶ мають зазначені вище значення, а

R¹ являє собою водень,

R² являє собою залишок, обраний із групи, яка включає групу CHO, OH та CH₃,

R³ та R⁴ мають ідентичні або різні значення та являють собою залишок, обраний із групи, яка включає водень, необов'язково заміщений C₁-C₆алкіл, C₂-C₆алкеніл, C₂-C₆алкініл та C₃-C₇циклоалкіл, чи

R³ та R⁴ разом утворюють C₂-C₅алкільний місток,

R⁵ являє собою залишок, обраний із групи, яка включає необов'язково заміщений C₁-C₁₀алкіл, C₂-C₁₀алкеніл, C₂-C₁₀алкініл, C₃-C₆циклоалкіл та C₃-C₆циклоалкеніл, чи

R³ та R⁵ або R⁴ та R⁵ разом утворюють насичений або ненасичений C₃-C₄алкільний місток, який може містити 1-2 гетероатоми, і

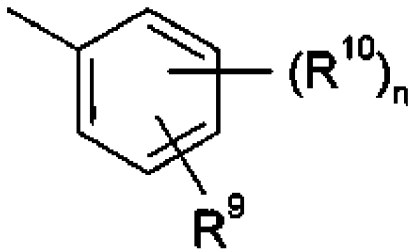
R⁷ являє собою водень,

необов'язково у вигляді їх таутомерів, їхніх рацематів, їх енантіомерів, їх діастереомерів та їхніх сумішей, а також необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей.

До особливо кращих відносяться ті сполуки формули (I), де

R¹-R⁵, R⁷, R⁸ та X мають зазначені вище значення, а

R⁶ являє собою залишок загальної формули



де

n позначає 1, 2, 3 або 4,

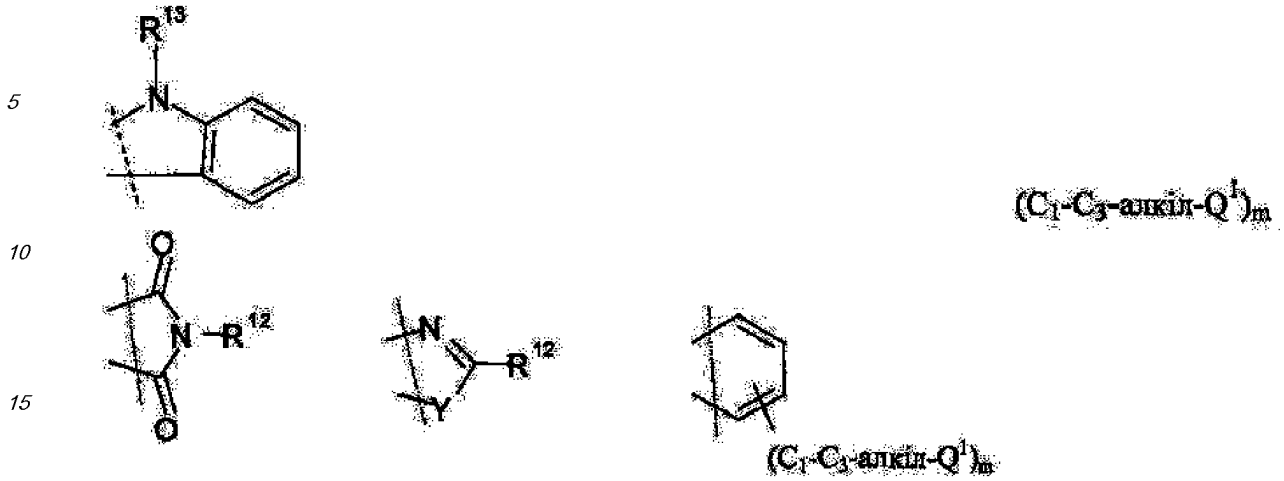
R⁹ являє собою залишок, обраний із групи, яка включає необов'язково заміщений C₁-C₆алкіл, C₂-C₆алкеніл, C₂-C₆алкініл, -CONH-C₁-C₁₀алкілен, -O-арил, -O-гетероарил, -O-циклоалкіл, -O-гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл та гетероциклоалкіл, або являє собою залишок, обраний із групи, яка включає -O-C₁-C₆алкіл-Q¹, -CONR⁸-C₁-C₁₀алкіл-Q¹, -CONR⁸-C₂-C₁₀алкеніл-Q¹, -CONR⁸-Q², галоген, OH, -SO₂R⁸, -SO₂N(R⁸)₂, -COR⁸, -COOR⁸, -N(R⁸)₂, -NHCOR⁸, CONR⁸O-C₁-C₁₀алкіл-Q¹ та CONR⁸O-Q², де

Q¹ позначає водень, -NHCOR⁸ або залишок, обраний із групи, яка включає необов'язково заміщену -NH-арильну, -NH-гетероарильну, арильну, гетероарильну, C₃-C₈циклоалкільну та гетероциклоалкільну групу, а

Q² позначає водень або залишок, обраний із групи, яка включає необов'язково заміщену арильну, гетероарильну, C₃-C₈гетероциклоалкільну, C₃-C₈циклоалкільну та C₁-C₄алкіл-C₃-C₈циклоалкільну групу,

R¹⁰ має ідентичні або різні значення та являє собою залишок, обраний із групи, яка включає необов'язково заміщений C₁-C₆алкіл, C₂-C₆алкеніл та C₂-C₆алкініл, -O-C₁-C₆алкіл, -O-C₂-C₆алкеніл, -O-C₂-C₆алкініл, C₃-C₆гетероциклоалкіл та C₃-C₆циклоалкіл, або являє собою залишок, обраний із групи, яка включає водень, -CONH₂, -COOR⁸, -OCON(R⁸)₂, -N(R⁸)₂, -NHCOR⁸, -NHCON(R⁸)₂, -NO₂ та галоген, або

розташовані поруч один з одним залишки R⁹ та R¹⁰ разом утворюють місток загальної формули

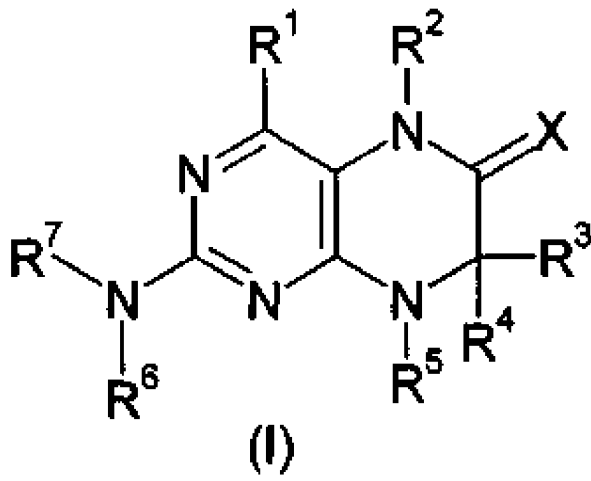


- 20 де
 Y позначає O, S або NR¹¹,
 m позначає 0, 1 або 2, а
 R¹¹ являє собою водень або C₁-C₂алкіл і
 R¹² являє собою водень або залишок, обраний із групи, яка включає необов'язково заміщений феніл,
 25 піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, -C₁-C₃алкілфеніл, -C₁-C₃алкілпіридил, -C₁-C₃алкілпіразиніл,
 -C₁-C₃алкілпіримідиніл та -C₁-C₃алкілпіридазиніл,
 R¹³ являє собою C₁-C₆алкіл,
 необов'язково у вигляді їх таутомерів, їхніх рацематів, їх енантіомерів, їх діастереомерів та їхніх
 сумішей, а також необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей.
 30 Найбільш кращі ті сполуки формули (I), де
 R³-R⁶, R⁸ та X мають зазначені вище значення, а
 R¹ являє собою водень,
 R² являє собою CH₃ і
 R⁷ являє собою водень,
 35 необов'язково у вигляді їх таутомерів, їхніх рацематів, їх енантіомерів, їх діастереомерів та їхніх
 сумішей, а також необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей.
 Ще одним об'єктом винаходу є сполуки формули (I), де X та R¹-R⁷ мають зазначені вище значення, для
 застосування як лікарські засоби.
 40 Особливе значення надається відповідно до винаходу сполукам формули (I), де X та R¹-R⁷ мають зазначені
 вище значення, для їхнього застосування як лікарські засоби з антипроліферативною дією.
 Ще одним об'єктом винаходу є застосування сполуки формули (I), де X та R¹-R⁷ мають зазначені вище
 значення, для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування та/або попередження раку,
 інфекційних, запальних та аутоімунних захворювань.
 45 Ще одним об'єктом винаходу є спосіб лікування та/або попередження раку, інфекційних, запальних та
 аутоімунних захворювань, який відрізняється тим, що пацієнту вводять ефективну кількість сполуки формули (I),
 де X та R¹-R⁷ мають зазначені вище значення.
 Ще одним об'єктом винаходу є фармацевтичні композиції, які містять як діючу речовину одну або кілька
 сполук загальної формули (I), де X та R¹-R⁷ мають зазначені вище значення, або її(їх) фізіологічно прийнятні
 50 солі, при необхідності разом зі звичайними допоміжними речовинами та/або носіями.
 Ще одним об'єктом винаходу є спосіб одержання сполуки загальної формули (I)

5

10

15

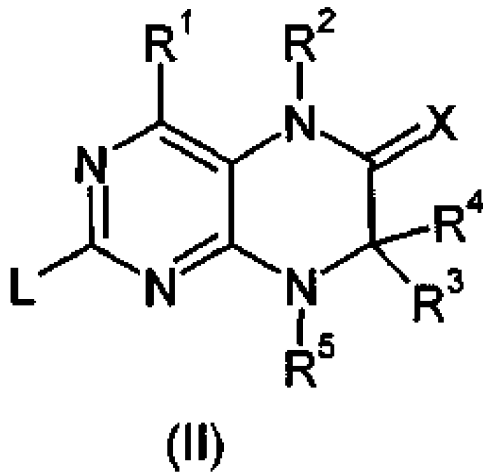


20

де X та R¹-R⁷ мають зазначені вище значення, який відрізняється тим, що сполука загальної формули (II)

25

30



35

де R¹-R⁵ та X мають зазначені вище значення, а L позначає групу, яка видаляється, піддають взаємодії із необов'язково заміщеною сполукою загальної формули (III)

40



45

50

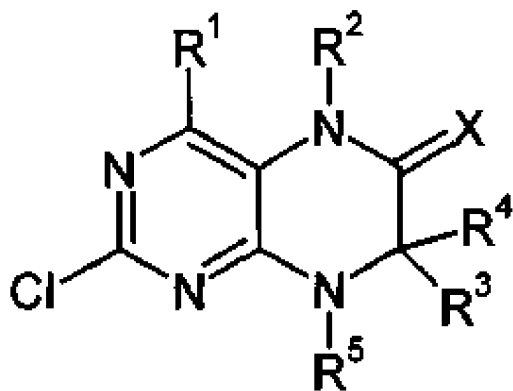
55

де R⁶ та R⁷ мають зазначені вище значення.
Ще одним об'єктом винаходу є сполука формули (II)

60

65

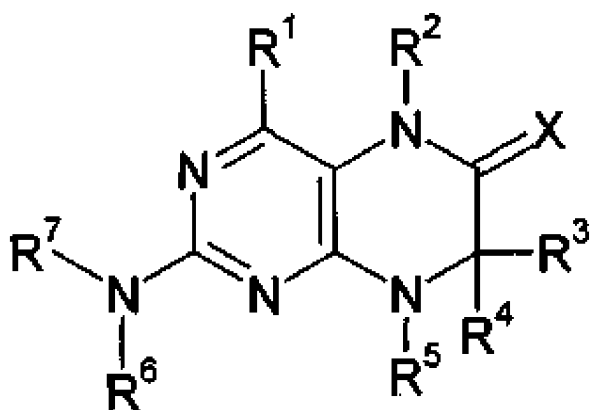
5
10
15



(II)

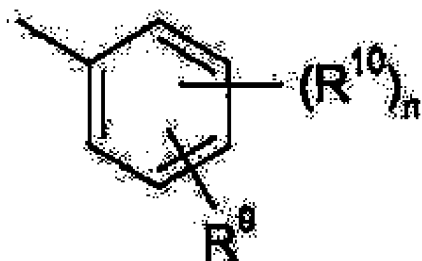
20 де R¹-R⁵ та X мають зазначені вище значення. Сполуки формули (II) являють собою важливі допоміжні продукти для одержання запропонованих у винаході сполук загальної формули (I). Ще одним об'єктом винаходу є спосіб одержання сполуки загальної формули (I)

25
30
35



(I)

40 де R⁶ являє собою залишок загальної формули



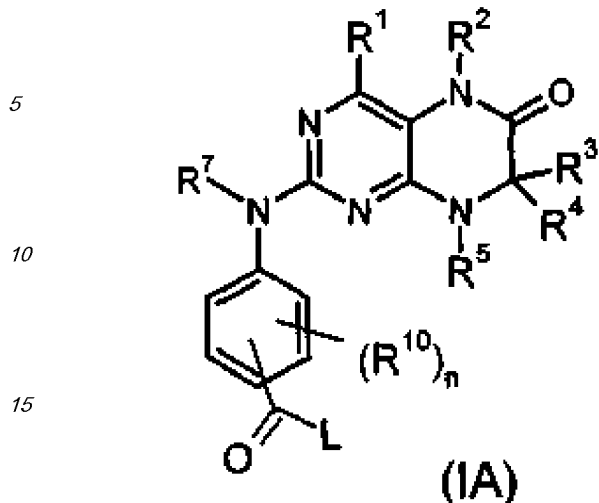
R⁹ являє собою необов'язково заміщений залишок -CONH-C₁-C₁₀алкілен або залишок, обраний із групи, яка включає -CONR⁸-C₁-C₁₀алкіл-Q¹, -CONR⁸-C₂-C₁₀алкеніл-Q¹, -CONR⁸-Q² та -COOR⁸, а

R¹-R⁵, R⁷, R¹⁰, n та X мають зазначені вище значення, який відрізняється тим, що сполуку загальної формули (IA)

60
65

U A 7 6 5 1 2 C 2

U A 7 6 5 1 2 C 2



20 де R^1 - R^5 , R^7 , R^{10} та n мають зазначені вище значення, а L позначає групу, яка видаляється, піддають взаємодії із первинним або вторинним аміном з одержанням відповідного аміду або зі спиртом з одержанням відповідного складного ефіру.

25 Під алкільними групами як такими, так само як й під алкільними групами, які є компонентами інших залишків, маються на увазі розгалужені та нерозгалужені алкільні групи, які містять від 1 до 10 атомів вуглецю, переважно 1-6, особливо переважно 1-4 атома вуглецю; як приклади можна назвати метил, етил, пропіл, бутил, пентил, гексил, гептил, октил, ноніл та децил. При цьому, якщо не зазначене інше, з числа вищезгаданих сполук пропіл, бутил, пентил, гексил, гептил, октил, ноніл та децил включають також усі можливі ізомерні форми. Так, наприклад, поняття "пропіл" включає обидва ізомерних залишки *n*-пропіл та ізопропіл, поняття "бутил" включає *n*-бутил, ізобутил, втор-бутил та терт-бутил, поняття "пентил" включає ізопентил, неопентил та т.д.

30 У вищезгаданих алкільних групах один або кілька атомів водню за певних умов можуть бути замінені на інші залишки. Так, наприклад, ці алкільні групи можуть бути замінені атомами галогену: фтору, хлору, броду або йоду. Кращими як замісники є фтор та хлор, особливо кращий з них хлор. За певних умов можлива також заміна всіх атомів водню алкільної групи.

35 В однаковій мірі у вищезгаданих алкільних групах, якщо не зазначене інше, можлива за певних умов заміна одного або декількох атомів водню, наприклад на необов'язково заміщений залишок, обраний із групи, яка включає CN , $OCOCH_3$, арил, переважно феніл, гетероарил, переважно тієніл, тіазоліл, імідазоліл, піридил, піримідил або піразиніл, насичений або ненасичений гетероциклоалкіл, переважно піразоліл, піролідініл, піперидиніл, піперазиніл або тетрагідрооксазиніл, амінний залишок, переважно метиламін, бензиламин, феніламин або гетероариламин, насичені або ненасичені біциклічні кільцеві системи, переважно бензімідазоліл, та циклоалкіл, переважно циклогексил або циклопропіл.

40 Поняттям "алкільний місток" позначаються, якщо не зазначене інше, розгалужені або нерозгалужені алкільні групи, які містять 2-5 атомів вуглецю, наприклад пропіленові, ізопропіленові, *n*-бутиленові, ізобутильні, втор-бутильні, трет-бутильні та тому подібні містки. Особливо кращими є пропіленові та бутиленові містки. У названих алкільних містках 1-2 *C*-атоми за певних умов можуть бути замінені на один або кілька гетероатомів, обраних із групи, яка включає кисень, азот та сірку.

45 Під алкенільними групами (включаючи й ті випадки, коли ці групи є фрагментом інших залишків) маються на увазі розгалужені або нерозгалужені алкенільні групи, які містять від 2 до 10 атомів вуглецю, переважно від 2 до 6, особливо переважно 2-3 атоми вуглецю, за умови, що вони мають щонайменше один подвійний зв'язок. Як приклад можна назвати етеніл, пропеніл, бутеніл, пентеніл та т.п. Якщо не зазначене інше, то у число вищезгаданих понять пропеніл, бутеніл та т.п. входять усі можливі ізомерні форми. Так, наприклад, поняття "бутилен" включає *n*-бутеніл, 1-метилпропеніл, 2-метилпропеніл, 1,1-диметилетеніл, 1,2-диметилетеніл та т.д.

50 У вищезгаданих алкенільних групах, якщо не зазначене інше, один або кілька атомів водню за певних умов можуть бути замінені на інші залишки. Так, наприклад, ці алкенільні групи можуть бути замінені атомами галогену: фтору, хлору, броду або йоду. Кращими як замісники є фтор та хлор, особливо кращий з них хлор. За певних умов можлива також заміна всіх атомів водню алкенільної групи.

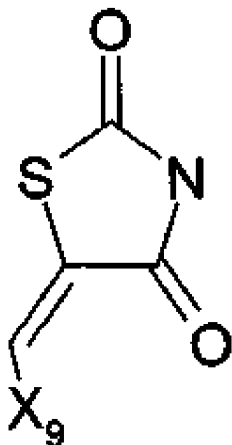
55 Під алкінільними групами (включаючи й ті випадки, коли ці групи є компонентами інших залишків) маються на увазі розгалужені або нерозгалужені алкінільні групи, які містять від 2 до 10 атомів вуглецю, за умови, що вони мають щонайменше один потрійний зв'язок, як приклад можна назвати етиніл, пропаргіл, бутиніл, пентиніл, гексиніл та т.п., кращі з них етиніл та пропиніл.

60 У вищезгаданих алкінільних групах, якщо не зазначене інше, один або кілька атомів водню за певних умов можуть бути замінені на інші залишки. Так, наприклад, ці алкінільні групи можуть бути замінені атомами галогену, такого як фтор, хлор, бром або йод. Кращими як замісники є фтор та хлор, особливо кращий з них хлор. За певних умов можлива також заміна всіх атомів водню алкінільної групи.

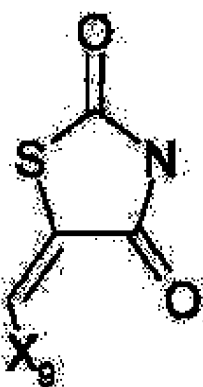
65 Поняттям "арил" позначається ароматична циклічна система, яка містить від 6 до 14 атомів вуглецю,

переважно 6 або 10 атомів вуглецю, переважно феніл, який, якщо не зазначене інше, може нести, наприклад, один або кілька наступних замісників: групу OH, NO₂, CN, -OCHF₂, -OCF₃, -NH₂, галоген, наприклад фтор, хлор, бром або йод, переважно фтор або хлор, C₁-C₁₀алкіл, переважно C₁-C₅алкіл, більш переважно C₁-C₃алкіл, особливо переважно метил або етил, -O-C₁-C₃алкіл, переважно -O-метил або -O-етил, -N-метилтетрагідрооксазиніл, групу -COOH, -COO-C₁-C₄алкіл, переважно -COOCH₂CH₃, -COO-C(CH₃)₃ або -COOCH₃, групу -CONH₂, -CONH-C₁-C₁₀алкіл, причому цей алкіл у свою чергу за певних умов може бути заміщений, необов'язково заміщений

-CONH-C₃-C₆циклоалкіл, переважно необов'язково заміщений -CONH-циклопентил, необов'язково заміщений -CONH-гетероциклоалкіл, переважно піперидиніл, піролідиніл або піперазиніл, необов'язково заміщений -CONH-гетероарил, переважно необов'язково заміщений -CONH-піридил, необов'язково заміщений -CONH-арил, переважно необов'язково заміщений -CONH-феніл, -CONMeC₁-C₃алкіл, причому цей алкіл у свою чергу за певних умов може бути заміщений, переважно -CONMeCH₂-піридил, бензімідазол або залишок формули



У якості 5-10-членних моно- або біциклічних гетероарильних кілець, у яких аж до трьох С-атомів можуть бути замінені на один або кілька гетероатомів, обраних із групи, яка включає кисень, азот та сірку, можна назвати, наприклад, фуран, тіофен, пірол, піразол, імідазол, триазол, тетразол, піридин, піридазин, піримідин, піразин, триазин, оксазол, ізоксазол, тіазол, тіадіазол та оксадіазол, при цьому кожний з вищезгаданих гетероциклів може бути у свою чергу за певних умов анельований з бензольним кільцем, переважно бензімідазолом, і, крім того, ці гетероцикли, якщо не зазначене інше, можуть нести, наприклад, один або кілька наступних замісників: групу OH, NO₂, CN, -OCHF₂, -OCF₃, -NH₂, галоген, переважно фтор або хлор, C₁-C₁₀алкіл, переважно C₁-C₅алкіл, більш переважно C₁-C₃алкіл, особливо переважно метил або етил, -O-C₁-C₃алкіл, переважно -O-метил або -O-етил, -N-метилтетрагідрооксазиніл, групу -COOH, -COO-C₁-C₄алкіл, переважно -COO-C(CH₃)₃ або -COOCH₃, групу -CONH₂, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений гетероарил, переважно необов'язково заміщений піридил або піразиніл, -CONH-C₁-C₁₀алкіл, причому цей алкіл у свою чергу за певних умов може бути заміщений, необов'язково заміщений -CONH-C₃-C₆циклоалкіл, переважно необов'язково заміщений -CONH-циклопентил, необов'язково заміщений -CONH-гетероарил, переважно необов'язково заміщений -CONH-піридил, необов'язково заміщений -CONH-арил, переважно необов'язково заміщений -CONH-феніл, -CONMeC₁-C₃алкіл, причому цей алкіл у свою чергу за певних умов може бути заміщений, переважно -CONMeCH₂-піридил, бензімідазол або залишок формули



Під циклоалкільними залишками маються на увазі насичені або ненасичені циклоалкільні залишки, які містять від 3 до 8 атомів вуглецю, наприклад циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопентеніл, циклогексил, циклогексеніл, циклогептил або циклооктил, переважно циклопропіл, циклопентил або циклогексил, при цьому кожний з вищезгаданих циклоалкільних залишків у свою чергу може нести за певних умов один або кілька замісників, переважно =O, або може бути анельований з яким-небудь бензольним кільцем.

"=O" позначає приєднаний подвійним зв'язком атом кисню.

Під гетероциклоалкільними залишками маються на увазі, якщо не зазначене інше, 5-, 6- або 7-членні насичені або ненасичені гетероцикли, які можуть містити в якості гетероатомів азот, кисень або сірку, наприклад тетрагідрофуран, тетрагідрофуранон, γ -бутиролактон, α -піран, γ -піран, діоксолан, тетрагідропіран, діоксан, дигідротіофен, тіолан, дитіолан, піролін, піролідин, піразолін, піразолідин, імідазолін, імідазолідин, тетразол, піперидин, піридазин, піримідин, піразин, пеперазин, триазин, тетразин, морфолін, тіоморфолін, діазепан, оксазин, тетрагідрооксазиніл, ізотіазол та піразолідин, переважно піразоліл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або тетрагідрооксазиніл, при цьому такий гетероцикл у свою чергу може бути за певних умов заміщений.

Поняттям "галоген" позначається, як правило, фтор, хлор, бром або йод.

Під групою L, яка видаляється, яка має ідентичні або різні значення, мається на увазі така група, яка видаляється, як, наприклад, хлор, бром, йод, метансульфоніл, трифторметансульфоніл або n-толуолсульфоніл, переважно хлор.

Запропоновані у винаході сполуки можуть бути представлені у вигляді окремих оптичних ізомерів, сумішей окремих енантіомерів, діастереомерів або рацематів, у вигляді таутомеріє, а також у вигляді вільних основ або відповідних кислотно-адитивних солей, утворених з фармакологічно прийнятними кислотами, наприклад кислотно-адитивних солей з галогеноводневими кислотами, такими як хлористо- або бромистоводнева кислота, або з органічними кислотами, такими як щавлева, фумарова, дигліколева або метансульфонова кислота.

Замісник R¹ може являти собою залишок, обраний із групи, яка включає водень, групу NH₂, ХН, переважно групу ОН, галоген, переважно фтор або хлор, та необов'язково заміщену одним або декількома, переважно одним, двома або трьома, атомами галогену, переважно атомами фтору або хлору, С₁-С₃алкільну групу, переважно метил або етил. Найбільш кращим як замісник R¹ є водень.

Замісник R² може являти собою залишок, обраний із групи, яка включає водень, групу СНО, ХН, переважно групу ОН, -Х-С₁-С₂алкіль, переважно -О-СН₃ або -О-СН₂СН₃, та необов'язково заміщену С₁-С₃алкільну групу, причому ця алкільна група містить переважно 1-2 атоми вуглецю, насамперед один атом вуглецю, та за певних умов може бути заміщена, переважно атомами галогену, насамперед атомами фтору. Найбільш кращим як замісник R² є метил.

Замісники R³ та R⁴ можуть бути ідентичними або різними та являти собою залишок, обраний із групи, яка включає необов'язково заміщений С₁-С₁₀алкіль, переважно С₁-С₆алкіль, насамперед С₁-С₄алкіль, особливо переважно метил, етил або пропіл, насамперед метил або етил, С₂-С₁₀алкєніл, переважно етеніл або пропеніл, більш переважно етеніл, С₂-С₁₀алкїніл, переважно етиніл або пропиніл, арил, переважно необов'язково заміщений феніл, гетероарил, С₃-С₈циклоалкіль, переважно циклопропіл та циклобутил, С₃-С₈гетероциклоалкіль, -Х-арил, -Х-гетероарил, -Х-циклоалкіль, -Х-гетероциклоалкіль, -NR⁸-арил, -NR⁸-гетероарил, -NR⁸-циклоалкіль та -NR⁸-гетероциклїл, або можуть являти собою залишок, обраний із групи, яка включає водень, галоген, СОХR⁸, CON(R⁸)₂, COR⁸ та XR⁸, переважно водень, або R³ та R⁴ можуть спільно утворювати 2-5-членний алкільний місток, переважно етиленовий, пропіленовий або бутиленовий місток, при цьому пропіленовий, відповідно бутиленовий місток можуть містити 1-2 гетероатоми, переважно кисень, азот або сірку, особливо кращий з названих етиленовий місток. Найбільш кращим як замісник R³ є метил або етил, а як замісник R⁴ найбільш кращий є водень або метил. До особливо кращих відносяться такі сполуки, у яких R³ та R⁴ позначають метил. Усі залишки, зазначені як значення замісників R³ та R⁴, за певних умов можуть бути заміщені.

Замісник R⁵ може являти собою водень або залишок, обраний із групи, яка включає необов'язково заміщений С₁-С₁₀алкіль, наприклад С₁-С₆алкїларил або С₁-С₆алкїлгетероарил, переважно С₁-С₆алкїл, насамперед С₁-С₆алкїл, особливо переважно пропіл, бутил, пентил, гексил, -СН₂-циклогексил, (СН₂)₁₋₂-циклопропіл або (СН₂)₄-ОСОСН₃, С₂-С₁₀алкєніл, переважно пропеніл, бутеніл, пентеніл або гексеніл, насамперед пропеніл або гексеніл, С₂-С₁₀алкїніл, переважно пропиніл, бутиніл або пентиніл, переважно пропиніл, арил, переважно феніл, гетероарил, С₃-С₆циклоалкїл, переважно циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил, та С₃-С₆циклоалкєніл, переважно циклогексеніл або циклопентеніл, або замісники R³ та R⁵ або R⁴ та R⁵ спільно утворюють насичений або ненасичений С₃-С₄алкільний місток, який може містити 1-2 гетероатома, переважно кисень, сірку або азот.

Усі залишки, зазначені як значення замісника R⁵, за певних умов можуть бути заміщені.

Замісник R⁶ може являти собою необов'язково заміщений арил або гетероарил, переважно арил, насамперед феніл. Найбільш кращий як замісник R⁶ є фенільний залишок, який може бути заміщений одним з описаних нижче залишків R⁹ та R¹⁰, при цьому фенільне кільце може нести один із залишків R⁹, переважно в пара-положенні, та один, два, три або чотири, переважно один або два, залишки R¹⁰, переважно в орто- або мета-положенні.

Замісник R⁷ може являти собою водень або -СО-Х-С₁-С₄алкїл, переважно водень.

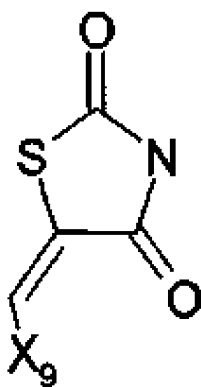
Х у кожному випадку незалежно від інших значень позначає О або S, переважно О.

Залишки R⁸, зазначені при розкритті значень замісників R³ та R⁴, являють собою кожен незалежно один від одного водень або залишок, обраний із групи, яка включає необов'язково заміщений С₁-С₄алкїл, С₂-С₄алкєніл, С₂-С₄алкїніл та феніл, переважно водень та С₁-С₂алкїл.

Замісник R⁹ може являти собою залишок, обраний із групи, яка включає необов'язково заміщений С₁-С₆алкїл, переважно С₁-С₄алкїл, насамперед метил, етил або пропіл, особливо переважно метил, С₂-С₆алкєніл, С₂-С₆алкїніл, -CONH-С₁-С₁₀алкїлен, переважно -CONH-С₁-С₃алкїлен, насамперед

5 -CONH-C₁-C₂алкілен, -O-арил, переважно O-C₆-C₁₀арил, особливо переважно O-феніл, -O-гетероарил, -O-циклоалкіл, насамперед O-C₃-C₆циклоалкіл, особливо переважно O-циклопропіл, -O-гетероциклоалкіл, арил, переважно C₆-C₁₀арил, особливо переважно феніл, гетероарил, циклоалкіл, насамперед C₃-C₆циклоалкіл, найбільше переважно циклопропіл, та гетероциклоалкіл, або може являти собою залишок, обраний із групи, яка
 10 включає -O-C₁-C₆алкіл-Q¹, -CONR⁸-C₁-C₁₀алкіл-Q¹, -CONR⁸-C₁-C₁₀алкеніл-Q¹, -CONR⁸-Q², галоген, наприклад фтор, хлор, бром або йод, групу OH, -SO₂R⁸, -SO₂N(R⁸)₂, -COR⁸, -COOR⁸, -N(R⁸)₂, -NHCOR⁸, CONR⁸OC₁-C₁₀алкіл-Q¹ та CONR⁸O-Q², при цьому Q¹ та Q² мають зазначені вище значення. Переважно R⁹ являє собою один з наступних залишків: -CONH-C₁-C₁₀алкіл, насамперед -CONH-C₁-C₃алкіл, особливо
 15 переважно -CONH-C₁-C₂алкіл, причому цей алкіл у свою чергу за певних умов може бути заміщений групою CN, необов'язково заміщений арил, переважно необов'язково заміщений феніл, гетероарил, переважно тієніл, тіазоліл, імідазоліл, піридил, піримідил або піразиніл, насичений або ненасичений гетероциклоалкіл, переважно піразоліл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або тетрагідрооксазиніл, амінний залишок, переважно метиламін, бензиламін, феніламін або гетероариламін, насичені або ненасичені біциклічні кільцеві системи,
 20 переважно бензімідазоліл та циклоалкіл, насамперед циклогексил.

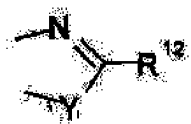
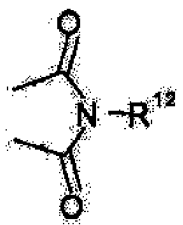
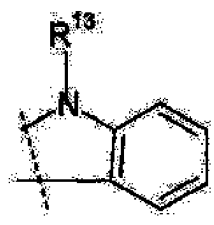
Крім того, R⁹ являє собою переважно -CONH-гетероарил, переважно -CONH-піридил, -CONH-C₃-C₁₀циклоалкіл, переважно -CONH-циклопропіл, -CONH-циклобутил або -CONH-циклопентил, найбільш переважно -CONH-циклопропіл; -CONH-C₃-C₁₀гетероциклоалкіл, -CONH-C₆-C₁₀арил, переважно -CONH-феніл, COO-C₁-C₃алкіл, особливо переважно COOCH₃, COOH, галоген, переважно F або хлор, групу OH або залишок формули



Усі залишки, зазначені при розкритті значень замісника R⁹, за певних умов можуть бути заміщені, переважно одним або декількома залишками, обраними з групи, яка включає OH, OCH₃, Cl, F, CH₃, COOH, CONHCH₂Ph та COMHCH₂-піразиніл-CH₃.

40 Замісник R¹⁰ може мати відповідно ідентичні або різні значення та може являти собою залишок, обраний із групи, яка включає необов'язково заміщений C₁-C₆алкіл, переважно C₁-C₃алкіл, C₂-C₆алкеніл, переважно C₂-C₃алкеніл, та C₂-C₆алкініл, переважно C₂-C₃алкініл, -O-C₁-C₆алкіл, переважно -O-C₁-C₃алкіл, -O-C₂-C₆алкеніл, -O-C₂-C₆алкініл, C₃-C₆гетероциклоалкіл та C₃-C₆циклоалкіл, або може являти собою залишок, обраний із групи, яка включає водень, -CONH₂, -COOR⁸, -OCON(R⁸)₂, -N(R⁸)₂, -NHCOR⁸, -NHCON(R⁸)₂, -NO₂ та
 45 галоген, наприклад фтор, хлор, бром або йод. Кращими як замісник R⁹ є водень, метил, метоксигрупа, фтор або хлор, особливо переважно водень або метоксигрупа, насамперед метоксигрупа.

Розташовані поруч один з одним залишки R⁹ та R¹⁰ спільно можуть утворювати місток загальної формули



U A 7 6 5 1 2 C 2

U A 7 6 5 1 2 C 2

де

Y позначає O, S або NR¹¹, переважно NR¹¹,

m позначає 0, 1 або 2, переважно 1,

R¹¹ являє собою водень або C₁-C₂алкіл, переважно водень або метил, особливо переважно водень,

R¹² являє собою водень або залишок, обраний із групи, яка включає необов'язково заміщений феніл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, -C₁-C₃алкілфеніл, -C₁-C₃алкілпіридил, -C₁-C₃алкілпіразиніл, -C₁-C₃алкілпіримідиніл та -C₁-C₃алкілпіридазиніл, переважно феніл, піридил та піразиніл, а

R¹³ являє собою C₁-C₆алкіл, переважно метил або етил.

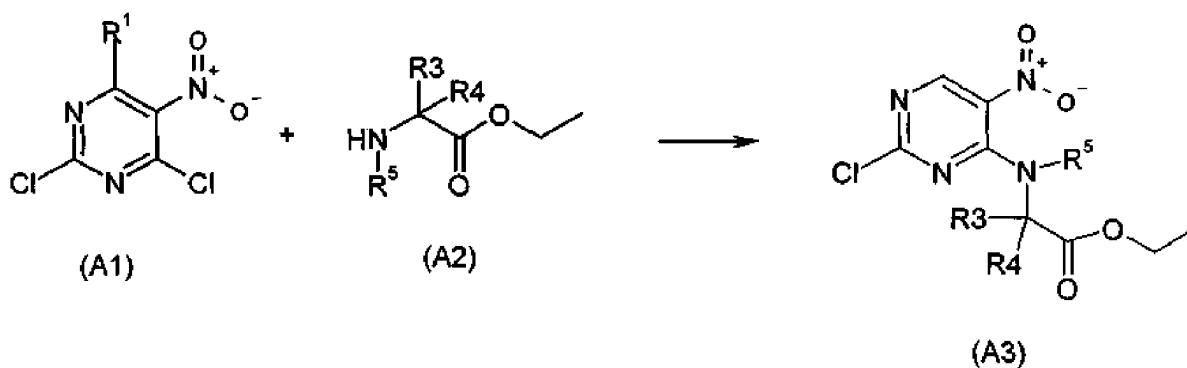
Запропоновані у винаході сполуки можна синтезувати за допомогою описаних нижче способів синтезу А та Б, при цьому замісники у загальних формулах (А1)-(А6) мають зазначені вище значення. Представлені способи служать лише для більш докладного пояснення винаходу, не обмежуючи при цьому його обсяг.

Спосіб А

Стадія 1А

Сполуку формули (А1) взаємодією зі сполукою формули (А2) перетворюють у сполуку формули (А3) (схема 1А). Дану реакцію можна проводити згідно із WO 00/43369 або WO 00/43372. Сполука (А1) є комерційно доступним продуктом та поставляється, зокрема, фірмою City Chemical LLC, розташованої за адресою: 139 Allings Crossing Road, West Haven, CT, 06516, USA. Сполуку (А2) можна одержувати за відомою з літератури методикою: а) F. Effenberger, U. Burkhardt, J. Willfahrt, Liebigs Ann. Chem. (1986), сс.314-333; б) Т. Fukuyama, С.-К. Jow, М. Cheung, Tetrahedron Lett. (1995), 36, сс.6373-6374; в) R.K. Olsen, J. Org. Chem. (1970), 35, сс.1912-1915; г) F.E. Dutton, В.Н. Byung, Tetrahedron Lett. (1998), 30, сс.5313-5316; д) J.M. Ranajuhi, M.M. Joullie, Synth. Commun. (1996), 26, сс.1379-1384.

Схема 1А

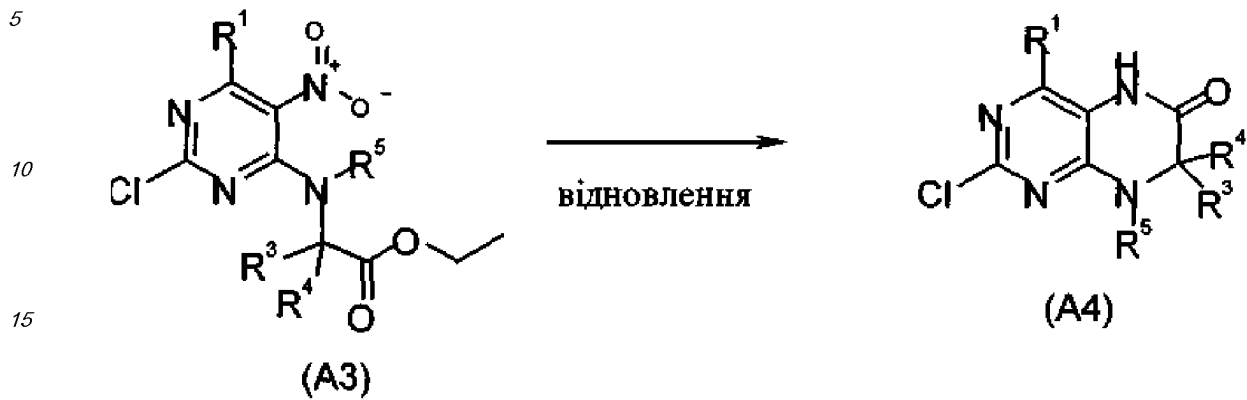


На стадії 1А 1 еквівалент сполуки (А1) та 1-1,5 еквівалента, переважно 1,1 еквівалента, що відповідає основі, переважно карбонату калію, гідрокарбонату калію, карбонату натрію або гідрокарбонату натрію, карбонату кальцію, особливо переважно карбонату калію, перемішують у розріджувачі, наприклад у ацетоні, водяному ацетоні, тетрагідрофурані, діетиловому ефірі або діоксані, переважно у ацетоні або діетиловому ефірі, особливо переважно у ацетоні. Далі при температурі в інтервалі від 0 до 15°C, переважно від 5 до 10°C, по краплях додають 1 еквівалент амінокислоти формули (А2), розчинений у органічному розчиннику, наприклад в ацетоні, тетрагідрофурані, діетиловому ефірі або діоксані, переважно у ацетоні. Реакційну суміш нагрівають при перемішуванні до температури в інтервалі від 18 до 30°C, переважно до приблизно 22°C, та потім продовжують перемішування протягом наступних 10-24 год., переважно приблизно протягом 12 год. Після цього розріджувач відганяють, залишок змішують з водою та суміш двічі або тричі екстрагують за допомогою органічного розчинника, наприклад діетилового ефіру або етилацетату, переважно етилацетату. Об'єднані органічні екстракти сушать, а розчинник відганяють. Залишок (сполука (А3)) можна без попереднього очищення використовувати на стадії 2.

Стадія 2А

Отриману на стадії 1А сполуку (А3) відновлюють по нітрогрупі та циклізують з утворенням сполуки (А4) (схема 2А)

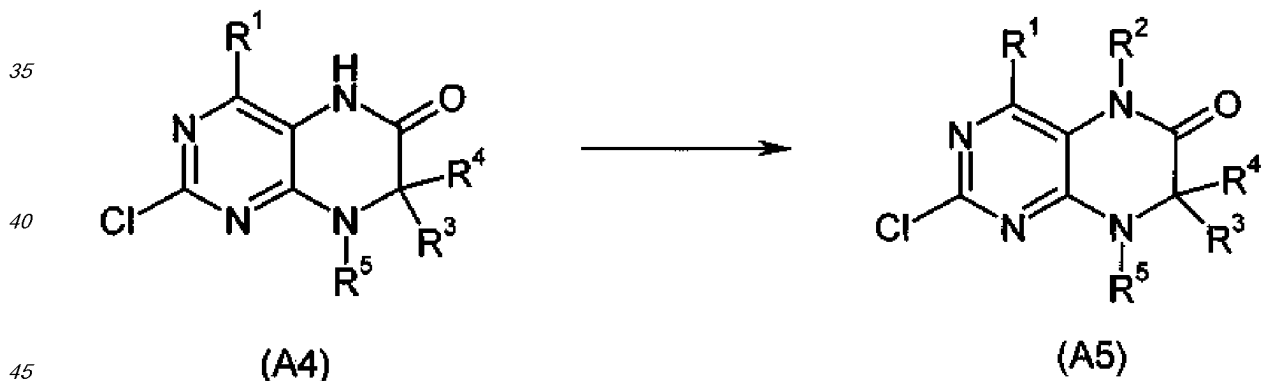
Схема 2А



20 На стадії 2А 1 еквівалент нітросполуки (А3) розчиняють у відповідній кислоті, переважно у крижаній оцтовій кислоті, мурашиній кислоті або соляній кислоті, насамперед у крижаній оцтовій кислоті, та нагрівають до 50-70°C, переважно до приблизно 60°C. Потім аж до завершення екзотермічної реакції додають відновлювач, наприклад цинк, олово або залізо, переважно залізний порошок, та протягом 0,2-2год., переважно протягом 0,5год., перемішують при температурі в інтервалі від 100 до 125°C, переважно при температурі порядку 117°C. Після охолодження до кімнатної температури сіль заліза відфільтровують, а розчинник відганяють. Залишок розчиняють у відповідному розчиннику або у суміші розчинників, наприклад у етилацетаті або у суміші дихлорметану/метанолу, взятих у співвідношенні 9:1, та напівнасиченого розчину NaCl, та фільтрують, наприклад, через кізельгур. Органічну фазу сушать та концентрують. Залишок (сполука (А4)) можна очищати за допомогою хроматографії або шляхом кристалізації, або використовувати його як сирий продукт на стадії 3А синтезу.

30 Стадія 3А

Отриману на стадії 2А сполуку (А4) можна шляхом електрофільного заміщення відповідно до схеми 3А перетворювати на сполуку формули (А5)



45 На стадії 3А 1 еквівалент аміду формули (А4) розчиняють у відповідному органічному розчиннику, наприклад у диметилформаміді або диметилацетаміді, переважно в диметилацетаміді, та охолоджують до температури в інтервалі від приблизно -5 до +5°C, переважно до 0°C. Потім додають 0,9-1,3 еквіваленти гідриду натрію та 0,9-1,3 еквіваленти алкілгалогеніду, наприклад метилйодиду. Реакційну суміш протягом 0,1-3год., переважно протягом 1год., перемішують при 0-10°C, переважно при температурі порядку 5°C, після чого в разі потреби її можна витримувати в зазначеному інтервалі температур протягом наступних 12год. Потім реакційну суміш концентрують та екстрагують водою й органічним розчинником, переважно дихлорметаном або етилацетатом. Органічні фази концентрують, залишок (сполука (А5)) можна очищати за допомогою хроматографії, переважно на силікагелі.

55 Стадія 4А

60 Амінування отриманої на стадії 3А сполуки (А5) з одержанням сполуки формули (А7) (схема 4А) можна здійснювати за відомими з літератури методами, а саме, у відповідності з наступними варіантами: 4.1А (а) M.P.V. Boarland, J.F.W. McOmie, J. Chem. Soc. (1951), cc.1218-1221; 6) F.H.S. Curd, F.C. Rose, J. Chem. Soc. (1946), cc. 343-348, 4.2А (а) Banks, J. Am. Chem. Soc. (1944), 66, cc. 1131; 6) Ghosh and Dolly, J. Indian Chem. Soc. (1981), 58, cc.512-513.

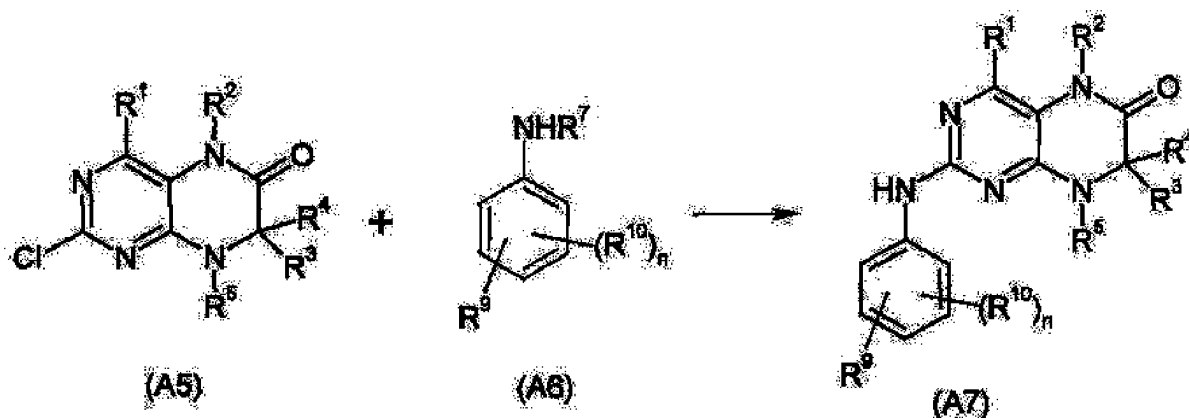
65

Схема 4А

5

10

15



20 Наприклад, відповідно до варіанта 4.1А 1 еквівалент сполуки (А5) та 1-3 еквіваленти, переважно 2 еквіваленти, сполуки (А6) без використання розчинника або у відповідному органічному розчиннику, такому, наприклад, як сульфолан, диметилформамід, диметилацетамід, толуол, N-метилпіролідон, диметилсульфоксид або діоксан, переважно в сульфолані, нагрівають до 100-220°C, переважно до приблизно 160°C, витримуючи при цій температурі протягом 0,1-4год., переважно протягом 1год. Після охолодження додаванням органічних розчинників або сумішей розчинників, наприклад діетилового ефіру/метанолу, етилацетату, метиленхлориду або діетилового ефіру, переважно суміші діетилового ефіру/метанолу в співвідношенні 9:1, продукт (А7) кристалізують або очищують його за допомогою хроматографії.

25 Відповідно до варіанта 4.2А 1 еквівалент сполуки (А5) та 1-3 еквіваленти сполуки (А6) перемішують зі зворотнім холодильником протягом 1-48год., переважно протягом приблизно 5год., разом з відповідною кислотою, наприклад з 1-10 еквівалентами 10-38%-вої соляної кислоти, та/або з відповідним спиртом, наприклад етанолом, пропанолом, бутанолом, переважно з етанолом. Продукт, що випав у осад, (А7) відфільтровують, при необхідності промивають водою, сушать та кристалізують з відповідного органічного розчинника.

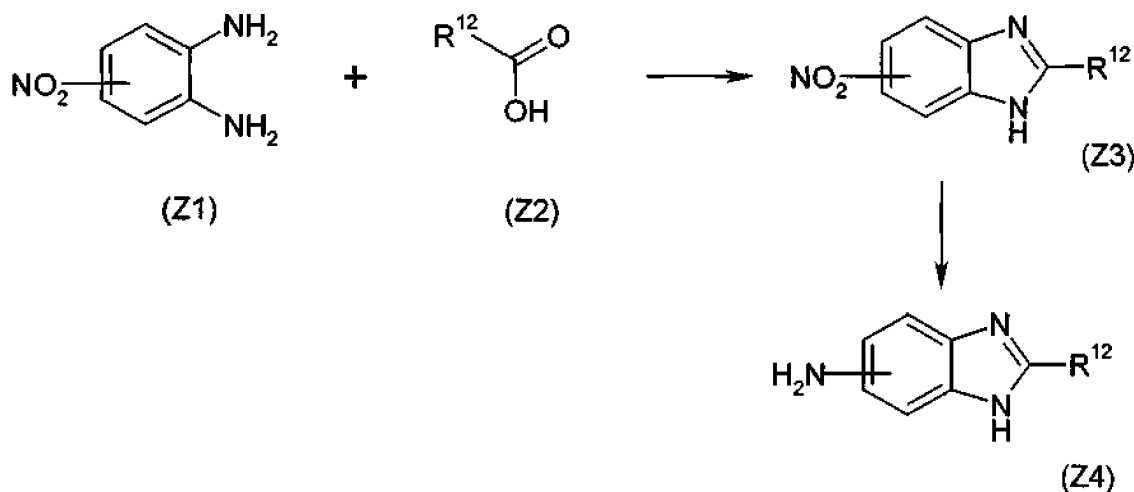
30 У тому випадку, коли R⁶ являє собою необов'язково заміщений бензімідазол, сполуки (А6) можна одержувати за методами, які відомі з літератури, наприклад відповідно до наступної схеми:

35

40

45

50



55 Відповідно до цього, наприклад, 33ммоль сполуки (Z1), 49ммоль сполуки (Z2) та 49ммоль 1-етоксикарбоніл-2-етоксидигідрохіноліну (ЕЕДХ) перемішують у 50мл органічного розчинника, переважно диметилформаміді, при температурі в інтервалі від 100 до 130°C, переважно порядку 115°C, протягом 1-4год., переважно протягом приблизно 3год. Потім охолоджений реакційний розчин зливають у 50-400мл, переважно в приблизно 200мл, суміші води та етилацетату (їхнє співвідношення у суміші приблизно 1:1). Кристали (Z3), які утворюються, видаляють вакуум-фільтрацією та промивають. Після цього 4,2ммоль сполуки (Z3) перемішують з 12,5ммоль хлориду олова(II) та 30ммоль карбонату калію у приблизно 50мл органічного розріджувача, переважно етилацетату, при температурі порядку 22°C протягом 4-48год., переважно протягом приблизно 24год. Після додавання 22г кізельгуру екстрагують органічним розріджувачем або сумішшю розріджувачів, переважно сумішшю дихлорметану та метанолу (при їх співвідношенні 9:1), об'єднані екстракти концентрують та осад, що утворився, (Z4) або кристали, які утворилися, (Z4) виділяють.

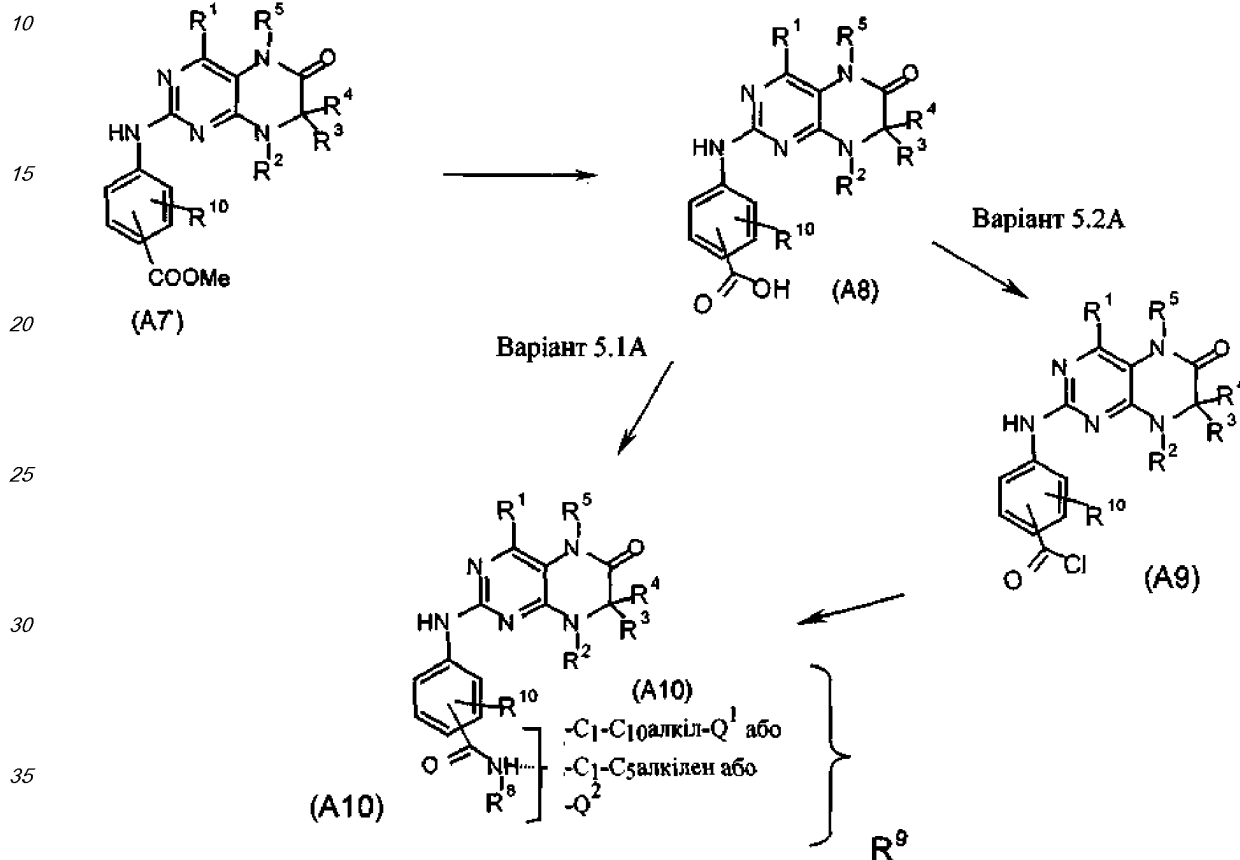
Стадія 5А

65 У тому випадку, коли R⁹ являє собою -CONR⁸-C₁-C₁₀алкіл-Q¹, -CONH-C₁-C₈алкілен або -CONR⁸-Q², при

цьому замісники мають зазначені вище значення, запропоновані у винаході сполуки можна одержувати за методами, які відомі з літератури, наприклад відповідно до схеми 5А.

Отриману на стадії 4А сполуку (А7) можна або шляхом омилення та наступного амінування перетворювати на амід загальної формули (А10) (схема (5А), варіант 5.1А), або перетворювати шляхом омилення з наступним переведенням у хлорангідрид кислоти (А9) та завершальним амінуванням (схема (5А), варіант 5.2А).

Схема 5А



Варіант 5.1А

Відповідно до варіанта 5.1А, наприклад 20ммоль складного ефіру (А7) у приблизно 100мл основи, переважно 1н. розчині гідроксиду натрію або розчині гідроксиду літію, та приблизно 500мл спирту, наприклад етанолу, діоксану або метанолу, переважно метанолу, нагрівають до моменту повного перетворення зазначеного ефіру. Потім спирт відганяють. Залишок розчиняють у приблизно 200мл води та при охолодженні підкисляють відповідною кислотою, наприклад соляною кислотою, переважно 2н. соляною кислотою. Після цього продукт (А8) відфільтровують та сушать.

Далі, наприклад, приблизно 0,5ммоль сполуки (А8) розчиняють разом із приблизно 0,5ммоль тетрафторборату О-бензотриазол- N,N,N',N' -тетраметилуронію (ТБТУ) та приблизно 1,4ммоль діізопропілетиламіну (ДІПЕА) у приблизно 5мл органічного розчинника, такого, наприклад, як тетрагідрофуран, диметилформамід, N -метилпіролідон або диметилацетамід. Після додавання приблизно 0,75ммоль аміну, який утворює замісник R^9 , реакційну суміш протягом 0,1-24год., переважно протягом приблизно 12год., перемішують при температурі в інтервалі від 20 до 100°C. У результаті, наприклад, кристалізації або хроматографічного очищення одержують продукт формули (А10).

Варіант 5.2А

Відповідно до варіанта 5.2А, наприклад, приблизно 1ммоль кислоти (А8) суспендують у приблизно 2,7 мл тіонілхлориду. Потім суміш нагрівають до 40-80°C, переважно до порядку 50°C, і, підтримуючи температуру на цьому рівні, до реакційної суміші при перемішуванні додають від 2 до 10 крапель, переважно 3 краплі, диметилформаміду. Далі суміш до завершення реакції перемішують при 90 °С. Надлишковий тіонілхлорид відганяють.

Потім приблизно 1ммоль хлорангідриду кислоти (А9), що утворився розчиняють у приблизно 30мл органічного розріджувача, наприклад у дихлорметані. Після додавання аміну, який утворює замісник R^9 , перемішують при температурі порядку 22 °С. Осад, який утворився, відфільтровують та промивають водою. Залишок промивають органічним розріджувачем, наприклад метанолом. Матковий розчин очищають, наприклад, хроматографією та концентрують. У результаті одержують продукт (А10).

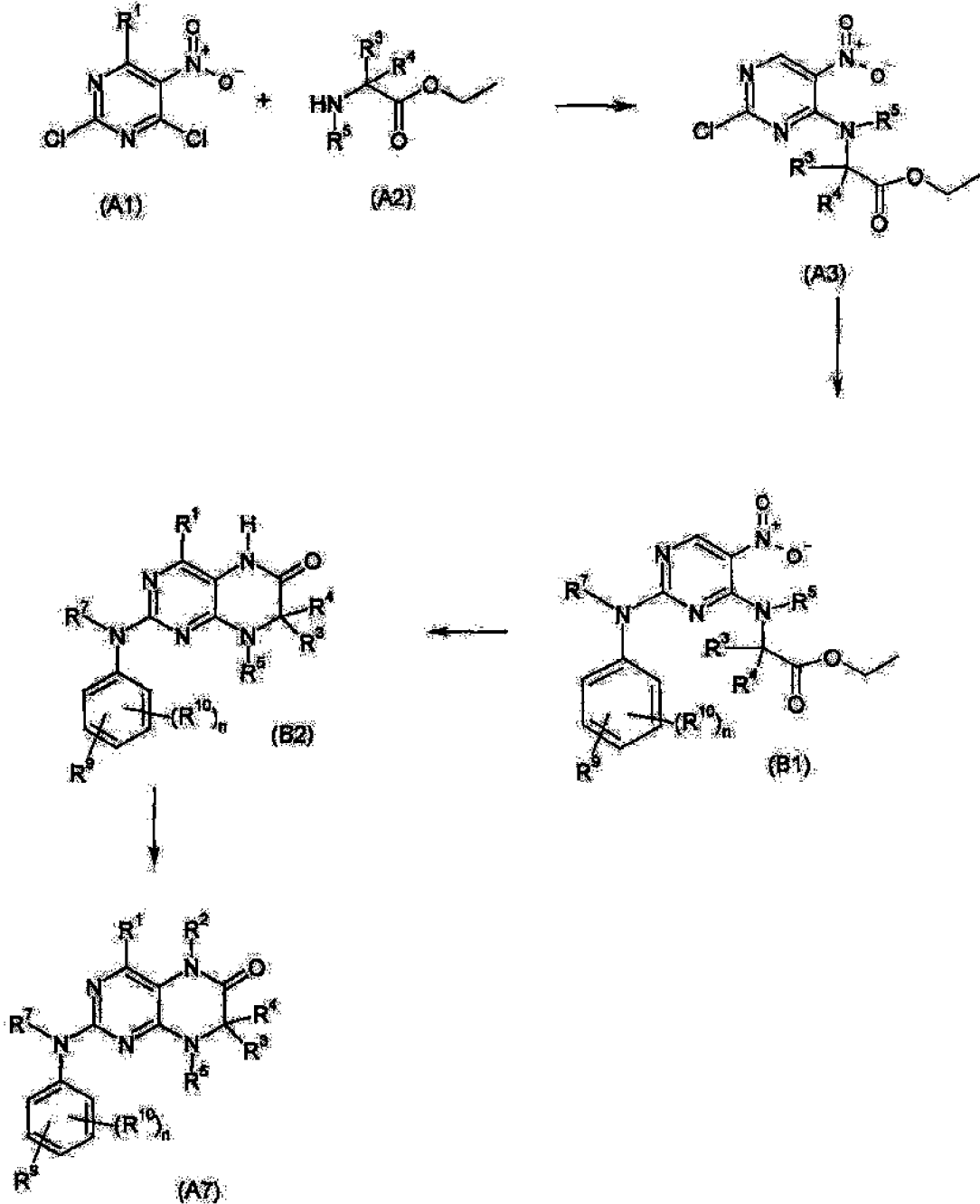
Спосіб Б

На відміну від вищеописаного способу можна, як це показано на схемі Б, за відомими з літератури методами

після стадії 1А спочатку здійснювати амінування сполуки (А3), а потім циклізацію продукту (Б1) з одержанням сполуки (Б2). Наступне заміщення сполуки (Б2) з одержанням сполуки (А7) можна здійснювати, наприклад, аналогічно стадії 3А.

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Схема Б

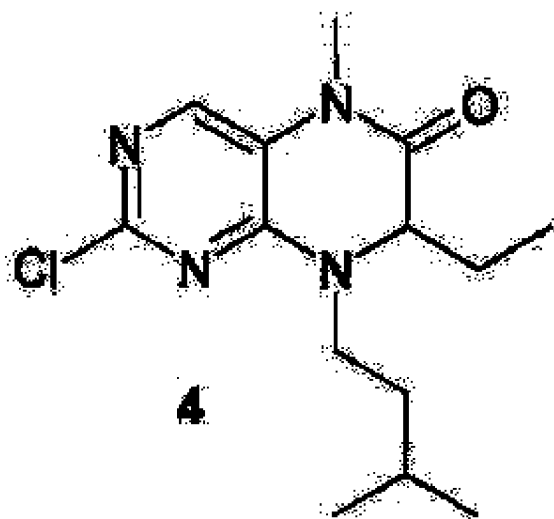


Нові сполуки загальної формули (I) можна синтезувати аналогічно представленим нижче прикладам. Ці приклади служать лише для більш докладного пояснення винаходу, не обмежуючи при цьому його обсяг.

Приклад 63 та приклад 109

Для синтезу сполук 63 та 109 спочатку одержують описаним нижче шляхом проміжну сполуку 4

5
10
15
20



25

38,9мл (0,263молів) етилового ефіру 2-броммасляної кислоти та 36,4г (0,263молі) карбонату калію попередньо поміщали у 350мл етилацетату, а потім швидко додавали по краплях 46,7мл (0,402молі) ізоаміламіну, розчинених у 70мл етилацетату. Далі протягом 20год. кип'ятили зі зворотнім холодильником. Сіль, що утворилася, відфільтровували, фільтрат упарювали, змішували з 50мл толуолу та повторно упарювали досуха.

Вихід: 54,3г сполуки 1 (олія червоного кольору).

30

54,3г сполуки 1, розчинених у 400мл ацетону, та 30,7г (0,222молів) карбонату калію охолоджували при перемішуванні до 8°C, змішували з 43,1г (0,222молів) 2,4-дихлор-5-нітропіримідину у 250мл ацетону, після чого перемішували протягом 24год. при кімнатній температурі. Суспензію, яка утворилася, упарювали, залишок екстрагували водою та етилацетатом, органічну фазу промивали водою та розчином NaCl, сушили над MgSO₄ та упарювали досуха.

Вихід: 87,3г сполуки 2 (олія коричневого кольору).

35

44,1г сполуки 2 розчиняли у 800мл крижаної оцтової кислоти, нагрівали до 65°C та змішували порціями з 36г залізного порошку. Після цього протягом 3год. перемішували при 70 °С, осад відфільтровували та фільтрат упарювали. Залишок екстрагували сумішшю дихлорметану та метанолу (у їхньому співвідношенні 90:10) з використанням силікагелю, упарювали й очищали хроматографією на колонці (елюент: етилацетат/циклогексан у співвідношенні 1:1). залишок осаджували із суміші етилацетату та петролейного ефіру.

Вихід: 16,1г сполуки 3 (порошок бежевого кольору).

40

16,1г сполуки 3 розчиняли у 75мл диметилацетаміду та у атмосфері азоту охолоджували при перемішуванні до 5°C. Потім додавали 2,51г (0,063молів) NaN, 60%-ва дисперсія у мінеральній олії, при цьому температура тимчасово зростала до 16°C. Після закінчення 30хв. додавали 3,94мл (0,063молів) метилйодиду, розчинених у 75мл диметилацетаміду та перемішували протягом 24год. при 22 °С. Потім розчинник випарювали, до суміші домішували 200мл води, осад, який утворився, відокремлювали вакуум-фільтрацією та на завершення виділяли розмішуванням з петролейним ефіром.

45

Вихід: 15,1г сполуки 4 (порошок жовтого кольору).

¹H-ЯМР (250МГц): 7,80 (1H, s), 4,35 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,14 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,60-1,40 (m, 3H), 0,90 (m, 6H), 0,70 (t, 3H).

Синтез сполуки з приклада 63

50

2,5г сполуки 4, 1,43г 4-аміно-3-метоксибензойної кислоти, 1,25мл концентрованої соляної кислоти, 150мл дистильованої води та 37,5мл етанолу кип'ятили протягом 10год. зі зворотнім холодильником. Осад відфільтровували, промивали водою та виділяли розмішуванням у метанолі. Потім осад перекристалізували за допомогою петролейного ефіру та діетилового ефіру.

Вихід: 1,6г сполуки 5 (порошок білого кольору).

55

0,2г сполуки 5, 5мл бензіламіну, 0,16 ТБТУ та 0,17г ДІПЕА розчиняли у 2мл диметилформаміду (ДМФ) та перемішували протягом 48год. при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш розчиняли в метиленхлориді, промивали водою та органічну фазу концентрували. При додаванні петролейного ефіру/етилацетату (у співвідношенні 9:1) продукт випадав у осад у вигляді кристалів світло-бежевого кольору.

Вихід: 0,18г, t_{пл}: 178°C. Синтез сполуки з приклада 109

60

5г 2-аміно-5-нітроаніліну, 6,03г 4-піридилкарбонової кислоти та 12,1г ЕЕДХ розчиняють у 50мл ДМФ та перемішують при 115°C протягом 1,75год., після чого ДМФ відганяють у вакуумі та реакційну суміш нагрівають потім до 180°C, витримуючи її при цій температурі протягом 1год. Залишок розчиняють у 30мл ДМФ та змішують з 200мл води та 100мл етилацетату. Кристалічну кашоподібну масу, яка утворилася, відфільтровують та промивають водою, етилацетатом та простим ефіром.

65

Вихід: 5,8г сполуки 6.

2г сполуки 6 змішують з 0,2г 5%-вого Pd/C в 30мл етанолу та гідрують у присутності водню. Потім концентрують та кристалізують з етанолу та толуолу.

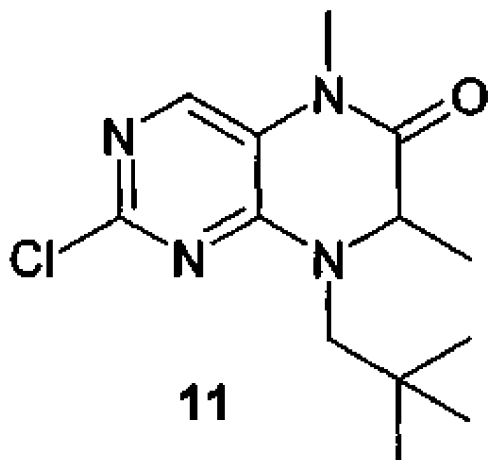
Вихід: 1,75г сполуки 7 у вигляді порошку білого кольору.

0,2г сполуки 5, 0,28г сполуки 7, 0,001г трет-бутилату натрію, 2,5мл диметилового ефіру етиленгліколю, 0,006г ацетату паладію(II) та 0,22г 2-(ди-трет-бутилфосфін)біфенілу розчиняють у 1,5мл N-метилпіролідону (N-МП). Потім розчин нагрівають до 160°C з витриманням при цій температурі протягом 0,5год. Після цього реакційну суміш очищають за допомогою 20г силікагелю та цільовий продукт кристалізують із простого ефіру, етилацетату та петролейного ефіру.

Вихід: 0,04г кристалів жовтого кольору, $t_{пл.}$: 180°C.

Приклади 218, 58 та 4

Для синтезу сполук 218, 58 та 4 спочатку одержують описаним нижче шляхом проміжну сполуку 11



55,8г гідрохлориду метилового ефіру DL-аланіну розчиняли у 500мл метанолу, після чого додавали 76,1мл 30%-вого розчину метилату натрію та сіль відфільтровували. До фільтрату додавали 37,8г триметилацетальдегіду та потім залишали стояти на 22год. Далі додавали 9,5г 10%-вого Pd/C та протягом 3,1год. гідрували при тиску 0,5бар та 20°C. Реакційну суміш відфільтровували через кізельгур вакуум-фільтрацією та упарювали. Залишок розчиняли у діетиловому ефірі, солі фільтрували через кізельгур та фільтрат упарювали.

Вихід: 55,8г сполуки 8 (прозора рідина).

48,5г 2,4-дихлор-5-нітропіримідину попередньо поміщали у 400мл діетилового ефіру, потім додавали 41,0г гідрокарбонату калію у 400мл води та охолоджували до -5°C. Далі 43,3г сполуки 8 розчиняли у 400мл діетилового ефіру та по краплях додавали при -5°C до першої суміші. Спочатку протягом 1год. перемішували при -5°C, а потім протягом 2год. при 0°C. Після цього реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та залишали стояти на 24год. Органічну фазу відокремлювали, сушили над $MgSO_4$ та упарювали досуха.

Вихід: 79,2г сполуки 9 (смола жовтого кольору).

79,0г сполуки 9 розчиняли у 1000 мл крижаної оцтової кислоти та нагрівали до 70 °C. Після видалення джерела нагрівання порціями додавали 52г заліза. Температура при цьому піднімалася до приблизно 110 °C та при такій температурі перемішували протягом 1год. Суспензію фільтрували в гарячому стані та фільтрат упарювали, залишок розчиняли у етилацетаті та змішували з 150мл концентрованої HCl, потім органічну фазу відокремлювали, а водну фазу кілька разів екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази упарювали, екстрагували з використанням силікагелю та очищали хроматографією на колонці (елюент: петролейний ефір/етилацетат у співвідношенні 1:1).

Оскільки, однак, виділена речовина містила ще значну кількість домішок, її повторно очищали за допомогою силікагелю. Необхідна сполука випадала у вигляді кристалів та ці кристали відокремлювали вакуум-фільтрацією. Матковий розчин упарювали та перекристалізували із суміші етилацетату та діетилового ефіру.

Вихід: 17,63г сполуки 10.

7,6г сполуки 10 та 6,4мл метилйодиду попередньо поміщали у 75мл диметилацетаміду (ДМА) та охолоджували до -15°C. Потім порціями додавали 1,25г NaH, 60%-ва дисперсія у мінеральній олії, та протягом 30хв. перемішували при температурі в інтервалі від -10 до -5°C. Далі додавали 150мл суміші води з льодом, кристали, які утворилися, відокремлювали вакуум-фільтрацією та промивали водою та петролейним ефіром. Потім кристали розчиняли у дихлорметані, фільтрували через кізельгур та фільтрат упарювали досуха. На завершення перекристалізували з петролейного ефіру.

Вихід: 6,3г сполуки 11 (кристали бежевого кольору).

1H -ЯМР (250МГц): 7,73 (1H, s), 4,35 (d, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,55 (d, 1H), 1,31 (d, 3H), 0,95 (s, 9H).

Синтез сполуки з приклада 218

0,2г сполуки 11, 3,5-дифтор-4-гідроксіанілін та 0,75мл сульфолану нагрівали протягом 15хв. до 130 °C, протягом 15хв. до 140°C та протягом 10хв. до 170°C. Потім змішували з простим ефіром, надосадовий розчин декантирували, а залишок кристалізували з метанолу/простого ефіру та повторно перекристалізували з

метанолу.

Вихід: 0,15г кристалів білого кольору, $t_{пл.}$: $>250^{\circ}C$.

Синтез сполуки з приклада 4

6,3г сполуки 11 розчиняли у 25мл сульфолану при $100^{\circ}C$, після чого змішували з 4,0г етилового ефіру 4-амінобензойної кислоти та нагрівали протягом 1год. до $170^{\circ}C$. Потім до суміші домішували 50мл простого ефіру. Після кристалізації, що почалася, додавали ще 50мл простого ефіру та 50мл метанолу. Кристали, які утворилися, перекристалізовували з метанолу.

Вихід: 6,6г сполуки 12 (кристали жовтуватого кольору), $t_{пл.}$: вище $65^{\circ}C$ починається розкладання.

3,55г сполуки 12 суспендували у 250мл метанолу та змішували при $60^{\circ}C$ з 25мл 4н. їдкою натру. Після закінчення 6год. додавали 15мл крижаної оцтової кислоти, кристали, які утворилися, відфільтровували та промивали сумішшю метанолу та простого ефіру.

Вихід: 1,2г сполуки 13 (кристали білого кольору).

1,5г сполуки 13 розчиняли у 7,5мл тіонілхлориду та нагрівали протягом 1год. до $80^{\circ}C$. Потім відганяли від тіонілхлориду, залишок розмішували з простим ефіром, кристали відокремлювали вакуум-фільтрацією та промивали простим ефіром.

Вихід: 1,7г сполуки 14 (кристали жовтого кольору).

0,18г 3-амінопіридину розчиняли у 10мл тетрагідрофурану (ТГФ) та змішували з 0,4мл триетиламіну. Після цього додавали 0,22г сполуки 14 та протягом 16год. перемішували при кімнатній температурі. Потім суміш упарювали досуха, розчиняли у етилацетаті, екстрагували водою, повторно упарювали та продукт кристалізували з етилацетату.

Вихід: 0,07г (кристали бежевого кольору), $t_{пл.}$: $215-216^{\circ}C$.

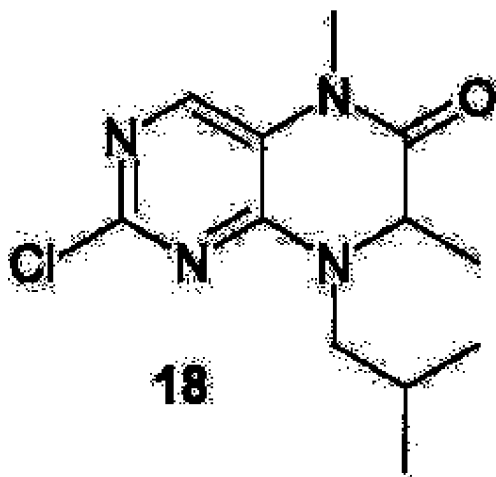
Синтез сполуки з приклада 58

0,05г сполуки 13 суспендували у 10мл дихлорметану та потім змішували з 0,15мл ДІПЕА та 0,05г ТБТУ. Далі розчин перемішували протягом 30хв. та змішували з 0,01мл 4-піколіламіну. Після закінчення 18год. суміш змішували з 20мл води, органічну фазу відокремлювали та продукт очищали хроматографією на силікагелі, на завершення перекристалізовували його з етилацетату/петролейного ефіру.

Вихід: 0,044г (кристали білого кольору), $t_{пл.}$: $238-240^{\circ}C$.

Приклади 65 та 125

Для синтезу сполук 65 та 125 спочатку одержують описаним нижче шляхом проміжну сполуку 18



28,3г ізобутиламіну, 36г етилового ефіру R,S-2-бромпропіонової кислоти та 28г карбонату калію кип'ятили в 150мл етилацетату протягом 6год. зі зворотнім холодильником. Після охолодження сіль відокремлювали вакуум-фільтрацією, а матковий розчин упарювали. Залишок змішували з 100мл толуолу й упарювали досуха.

Вихід: 37,2г сполуки 15 (олія жовтого кольору).

38,4г 2,4-дихлор-5-нітропіримідину попередньо поміщали у 300мл діетилового ефіру, додавали 30г гідрокарбонату калію в 300мл води та охолоджували до $0^{\circ}C$. Далі 37,0г сполуки 15 розчиняли у 300мл діетилового ефіру та при $0-3^{\circ}C$ додавали по краплях до першої суміші. Після закінчення 3год. фази розділяли, органічну фазу сушили й упарювали досуха.

Вихід: 71,6г сполуки 16.

40,0г сполуки 16 розчиняли у 300мл крижаної оцтової кислоти та нагрівали до $70^{\circ}C$. Після видалення джерела нагрівання порціями додавали 30г заліза. Температура при цьому піднімалася до $110^{\circ}C$. Далі реакційну суміш охолоджували до $90^{\circ}C$ та протягом 20хв. перемішували при цій температурі. Потім суміш фільтрували у гарячому стані та фільтрат упарювали. Залишок розмішували у 300мл води та 300мл дихлорметану та фільтрували через кізельгур. Фази розділяли. Органічну фазу промивали водою, сушили над $MgSO_4$ та упарювали досуха. На завершення продукт виділяли шляхом перемішування з петролейного ефіру.

Вихід: 26,7г сполуки 17.

15,0г сполуки 17 попередньо поміщали у 100мл ДМА, після чого додавали 4,13мл метилйодиду та охолоджували до $5^{\circ}C$. Далі порціями додавали 2,60г NaH у вигляді 60%-вої дисперсії у мінеральній олії.

Температура при цьому піднімалася до 13°C. Після закінчення 30хв. додавали 300мл суміші води з льодом, кристали, які випали у осад, відокремлювали вакуум-фільтрацією та промивали петролейним ефіром.

Вихід: 13,9г сполуки 18.

¹H-ЯМР (250МГц): 7,95 (1H, s), 4,30 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,30 (d, 3H), 0,96 (d, 3H), 0,92 (d, 3H).

Синтез сполуки з приклада 65

2,1г сполуки 18 змішували у 10мл сульфолану з етиловим ефіром 4-амінобензойної кислоти та перемішували протягом 2год. при 160°C. Потім змішували з простим ефіром та кристали, які випали в осад, промивали простим ефіром.

Вихід: 3,0г сполуки 19.

3г сполуки 19 змішували з 200мл метанолу та 25мл 4н. NaOH та протягом 4год. перемішували при 60°C. Потім домішували крижану оцтову кислоту, кристали, що випали у осад, відфільтровували та промивали простим ефіром.

Вихід: 2,3г сполуки 20 (кристали білого кольору).

0,1г сполуки 20 суспендували у 3мл дихлорметану та 3мл ДМФ та потім змішували з 0,13г ДІПЕА, 0,095г ТБТУ та 0,045г гідроксибензотриазолу (ГОБТ). Далі розчин перемішували протягом 30хв. та змішували з 0,035г N-метил-3-піколіламіну. Після закінчення 0,5год. до суміші домішували воду та 1г карбонату калію, водну фазу двічі екстрагували етилацетатом, додаючи його порціями по 50мл, та продукт очищали хроматографією на силікагелі, на завершення перекристалізували з етанолу/ацетону.

Вихід: 0,08г.

Синтез сполуки з приклада 125

3,7г сполуки 20, 3,8г ТБТУ, 1,6г ГОБТ та 5мл ДІПЕА розчиняли у 40мл ДМФ та протягом 4год. перемішували при кімнатній температурі. Потім суміш концентрували, розчиняли у 200мл етилацетату та двічі екстрагували 5%-вим розчином карбонату калію, додаючи його порціями по 5мл. Органічну фазу концентрували, кристали, які випали у осад відфільтровували та промивали етилацетатом та простим ефіром.

Вихід: 1,65г сполуки 21 (кристали жовтуватого кольору).

0,486г сполуки 21 разом із 0,33г 1,2-фенілендіаміну кип'ятили у 10мл толуолу протягом 0,5год. зі зворотнім холодильником, після чого суміш концентрували. Залишок змішували з 100мл етилацетату та органічну фазу двічі екстрагували водою. Потім органічну фазу концентрували, кристали, які випали у осад відокремлювали вакуум-фільтрацією та промивали невеликою кількістю етилацетату.

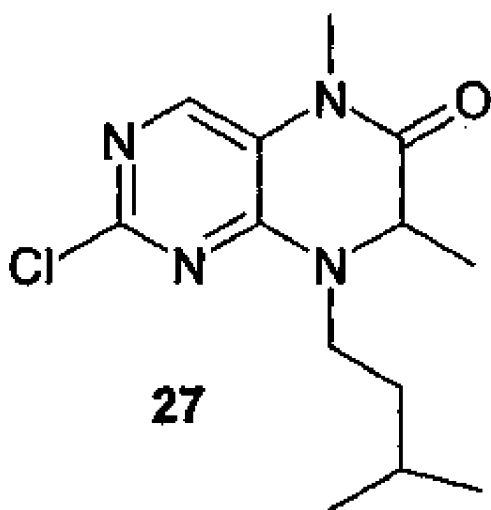
Вихід: 0,25г сполуки 22 (кристали білого кольору).

0,22г сполуки 22 перемішували у 20г поліфосфорної кислоти протягом 0,5год. при 150°C, після чого зливали на лід та змішували з аміаком. Потім двічі екстрагували етилацетатом, додаючи його порціями по 100мл, органічну фазу промивали водою та концентрували. Продукт, який випав у осад, (кристали) відокремлювали вакуум-фільтрацією та промивали етилацетатом та простим ефіром.

Вихід: 0,115г кристалів жовтуватого кольору, $t_{пл.}$: 287°C (розкладання).

Приклад 171

Для синтезу сполуки 171 спочатку одержують описаним нижче шляхом проміжну сполуку 27



34,4г N-ізопентилбензиламіну, 36,2г етилового ефіру 2-бромпропіонової кислоти та 42,0г карбонату калію попередньо поміщали у 250мл ДМФ та перемішували протягом 3год. при 110°C. Після охолодження неорганічні солі відфільтровували та фільтрат упарювали. Залишок екстрагували водою та діетиловим ефіром, органічну фазу промивали водою, сушили та упарювали досуха.

Вихід: 55,5г сполуки 23.

55,5г сполуки 23 попередньо поміщали у 600мл етанолу та протягом 20хв. гідрували за допомогою 20мл 32%-вої HCl та 6г 10%-вого Pd/C при 20°C та тиску 5бар. Потім фільтрували через силікагель та упарювали. Залишок змішували з 400мл діетилового ефіру, осад відокремлювали вакуум-фільтрацією та промивали

діетиловим ефіром.

Вихід: 23,5г сполуки 24, $t_{пл}$: 105°C.

23,5г сполуки 24 розчиняли у 200мл води та змішували з 20,0г (0,103молів) 2,4-дихлор-5-нітропіримідину у 400мл діетилового ефіру. Після охолодження реакційної суміші до -10°C порціями додавали 50,0г (0,499молів) карбонату калію. Далі протягом 1год. перемішували при -5°C та протягом 1год. при 0°C та потім нагрівали до кімнатної температури. Водну фазу відокремлювали, а органічну фазу промивали водою, сушили та упарювали досуха.

Вихід: 36,9г сполуки 25.

20,0г сполуки 25 розчиняли у 280мл крижаної оцтової кислоти та нагрівали до 70°C. Після видалення джерела нагрівання додавали 17г заліза. Температура при цьому піднімалася до 100°C, потім протягом 30хв. перемішували при цій температурі. Далі суміш фільтрували в гарячому стані та фільтрат упарювали. Залишок змішували з 300мл дихлорметану та 30мл 32%-вої HCl, фази розділяли, водну фазу екстрагували дихлорметаном, об'єднані органічні фази промивали водою та водним розчином аміаку, сушили та упарювали досуха. Залишок виділяли шляхом перемішування з діетиловим ефіром.

Вихід: 10,5г сполуки 26, $t_{пл}$: 182-185°C.

2,7г сполуки 26 та 2,5мл метилйодиду попередньо поміщали у 27мл ДМА та охолоджували до -10°C. Далі додавали 0,45г NaH, 60%-ва дисперсія в мінеральній олії, та протягом 30хв. перемішували при -5°C. Потім додавали 10г льоду та 5мл 2н. HCl та упарювали. Залишок екстрагували етилацетатом та водою, органічну фазу сушили, упарювали досуха та фільтрували через силікагель.

Вихід: 3,0г сполуки 27 (олія).

1H -ЯМР (250МГц): 7,67 (1H, s), 4,32-4,07 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,08 (m, 1H), 1,70-1,50 (m, 3H), 1,42 (d, 3H), 0,95 (m, 6H).

Синтез сполуки з приклада 171

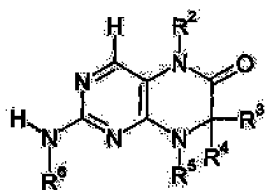
0,28г сполуки 27, 0,9мл сульфолану та 0,22г бензиламід у п-амінобензойної кислоти перемішували протягом 0,5год. при 170°C, потім суміш змішували з простим ефіром та кристали, які випали у осад, відфільтровували. На завершення продукт перекристалізували з етанолу.

Вихід: 0,15г (кристали жовтуватого кольору), $t_{пл}$: 228-240°C.

Аналогічно вищеописаній методиці одержують серед інших також сполуки формули (I), представлені у таблиці. У цій таблиці для позначення положення, у якому відповідний залишок R², R³, R⁴, R⁵ та R⁶ приєднаний до іншої частини молекули приведеної перед таблицею загальної формули, використовуються символи X₂, X₃, X₄, X₅ та X₆ відповідно.

Таблица

5



10

Приклад	R^2	R^3	R^4	Конфиг. R^2 або R^4	R^5	R^6	t_m [°C]	
1		H	H	рац.				
15	2			H	рац.			208
20	3			H	рац.			241
25	4			H	рац.			
30	5			H	рац.			175
35	6			H	R.			190
40	7			H	рац.			

У А

45

7

50

2




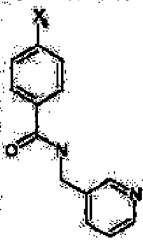


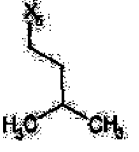
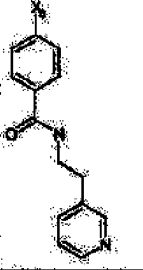


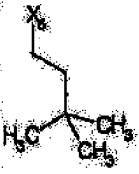
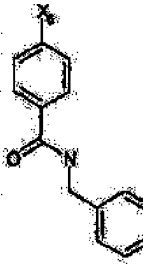


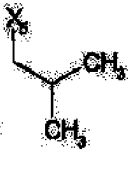
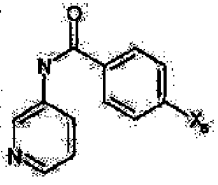



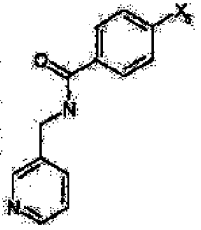


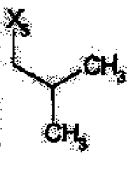
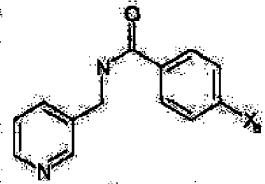
55

С 2

60

65

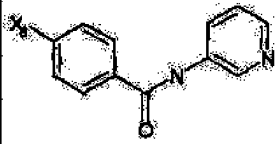
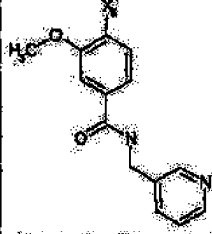
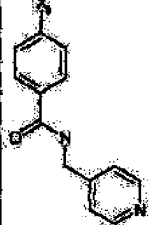

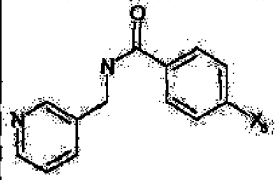
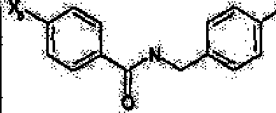
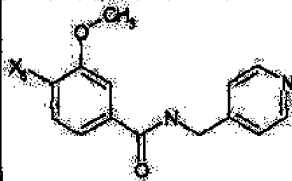
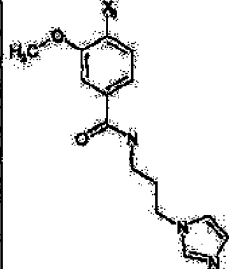
У А 7 6 5 1 2 С 2

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _м [°C]
8			H	рац.			200
9			H	рац.			168
10			H	рац.			190
11			H	рац.			
12			H	рац.			
13			H	рац.			145

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{мт} [°C]
14			H	рац.			
15			H	рац.			55
16			H	рац.			250
17			H	рац.			284
18			H	рац.			
19			H	рац.			

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



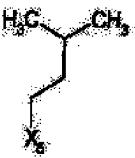
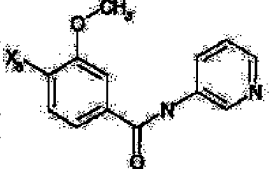


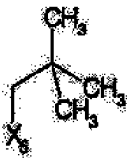
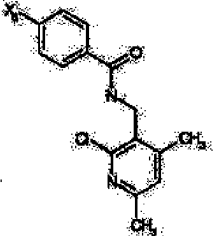


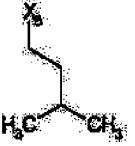
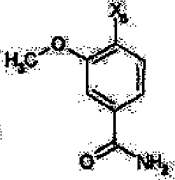


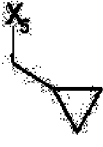
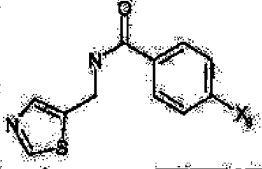



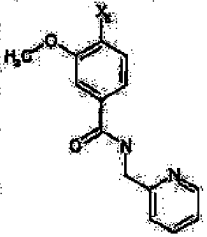



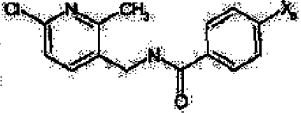


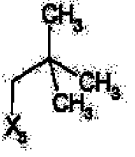
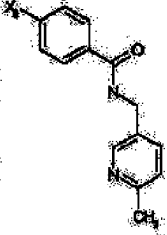
Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{пл} [°C]
20	$\begin{matrix} X \\ \\ CH_2 \end{matrix}$	H_3C-X	H	R	$\begin{matrix} H_3C & CH_3 \\ & \\ CH_2 & -CH_2- \\ \\ X \end{matrix}$		221
21	$\begin{matrix} CH_3 \\ \\ X \end{matrix}$	$X-CH_2-CH_3$	H	рац.	$\begin{matrix} X \\ \\ CH_2 \\ \\ CH \\ \quad \\ H_3C \quad CH_3 \end{matrix}$		172
22	$\begin{matrix} CH_3 \\ \\ X \end{matrix}$	$X-CH_2-CH_3$	H	рац.	$\begin{matrix} X \\ \\ CH_2 \\ \\ CH \\ \quad \\ H_3C \quad CH_3 \end{matrix}$		221
23	$\begin{matrix} CH_3 \\ \\ X \end{matrix}$	$X-CH_2-CH_3$	H	рац.			
24	$\begin{matrix} X \\ \\ CH_3 \end{matrix}$	H_3C-X	H	рац.	$\begin{matrix} CH_3 \\ \\ H_3C-CH \\ \quad \\ X \quad CH_3 \end{matrix}$		210
25	$\begin{matrix} X \\ \\ CH_3 \end{matrix}$	H_3C-X	H	R	$\begin{matrix} H_3C & CH_3 \\ & \\ CH_2 & -CH_2- \\ \\ X \end{matrix}$		213
26	$\begin{matrix} CH_3 \\ \\ X \end{matrix}$	$X-CH_2-CH_3$	H	рац.	$\begin{matrix} X \\ \\ CH_2 \\ \\ CH \\ \quad \\ H_3C \quad CH_3 \end{matrix}$		188

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{пл} [°C]
27			H	рац.			
28			H	S			
29			H	рац.			178
30			H	R			175
31			H	рац.			
32			H	рац.			221
33			H	R			124
34			H	рац.			136

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{пл.} [°C]
5 35			H	рац.			162
10 36			H	рац.			169
15 37			H	рац.			219
20 38			H	рац.			179
25 39			H	рац.			211
30 40			H	рац.			
35 41			H	рац.			

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{пл} [°C]
42			H	R			100
43			H	рац.			175
44			H	рац.			203
45			H	рац.			165
46			H	рац.			
47			H	рац.			
48			H	рац.			

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{пл} [°C]	
5	49			H	рац.			
10	50			H	рац.			212
15	51			H	S			
20	52			H	рац.			
25	53			H	рац.			
30	54			H	рац.			
35	55			H	рац.			191
40	56			H	рац.			158
45								
50								
55								
60								
65								

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{пл} [°C]
57			H	рац.			230
58			H	рац.			
59			H	R			125
60		H	H	рац.			250
61			H	рац.			
62			H	рац.			169
63			H	рац.			178

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _m [°C]
64			H	рап.			
65			H	рап.			
66			H	R			225
67			H	рап.			
68			H	рап.			
69			H	рап.			
70			H	рап.			

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{пл} [°C]
71			H	рац.			
72			H	рац.			
73			H	рац.			
74							167
75			H	рац.			
76			H	рац.			246
77			H	рац.			

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{пл} [°C]
78			H	рац.			172
79			H	рац.			170
80				рац.			222
81			H	рац.			187
82			H	рац.			215
83							199
84				рац.			127
85			H	рац.			

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфиг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{пл} [°C]
86			H	рац.			169
87			H	рац.			250
88			H	рац.			233
89			H	рац.			160
90			H	рац.			154
91			H	рац.			
92			H	рац.			

Присад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{пл} [°C]
5 93			H	рац.			
10 94			H	R			
15 95			H	рац.			150
20 96				рац.			300
25 97			H	рац.			243
30 98			H	рац.			209
35 99			H	рац.			182

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{пл} [°C]
100			H	рац.			
101			H	R			232
102			H	рац.			
103			H	рац.			
104			H	рац.			146
105			H	рац.			209
106			H	рац.			286




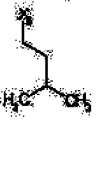
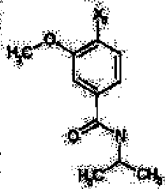

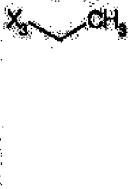

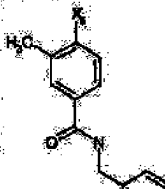
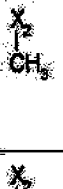
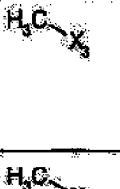
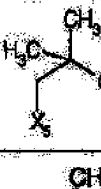
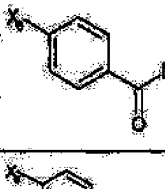


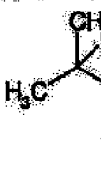
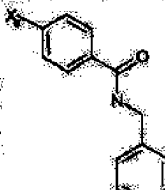



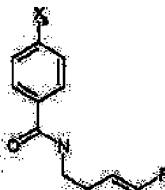

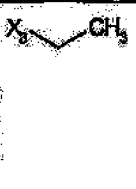
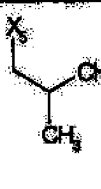
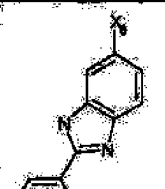

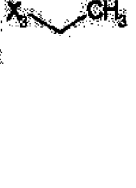
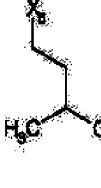
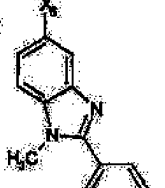
60

65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{пл} [°C]
107			H	рац.			
108			H	R			202
109			H	рац.			160
110			H	рац.			
111			H	рац.			250
112			H	рац.			
113			H	рац.			

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{пл} [°C]
114							237
115			H	рац.			135
116			H	рац.			
117			H	рац.			
118			H	рац.			
119			H	рац.			213
120			H	рац.			198

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{пл} [°C]
121			H	рац.			
122			H	рац.			
123			H	рац.			
124			H	рац.			
125			H	рац.			287
126			H	рац.			195
127			H	рац.			

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{мт} [°C]
5 128			H	рац.			
10 129			H	рац.			247
20 130			H	рац.			
25 131							281
30 132			H	рац.			
35 133			H	рац.			
40 134			H	рац.			208

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	[t _{пл}] [°C]
135			H	рац.			
136			H	R			192
137			H	рац.			212
138			H	рац.			
139			H	рац.			
140			H	рац.			148

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{пл} [°C]
141			H	рац.			
142			H	рац.			
143			H	рац.			186
144							199
145			H	рац.			214
146			H	рац.			155

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _m [°C]
147			H	рац.			
148			H	рац.			
149			H	рац.			245
150			H	рац.			
151			H	рац.			
152			H	рац.			
153			H	рац.			
154			H	рац.			

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{пл} [°C]
155			H	рац.			
156			H	рац.			265
157			H	рац.			192
158			H	рац.			222
159			H	рац.			221
160							298
161			H	рац.			181

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{пл} [°C]
162			H	S			
163							172
164			H	рац.			227
165			H	рац.			258
166							266
167			H	рац.			
168				рац.			159

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{пл} [°C]
169	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$						259
170	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	X_1-CH_3	H	рац.			213
171	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	X_1-CH_3	H	рац.			228
172	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	X_1-CH_3	H	рац.			181
173	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	X_1-CH_3	H	рац.			182
174	$\begin{array}{c} \text{X}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_1$	H	рац.			
175	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	$\text{X}_1-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	рац.			197

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{пл} [°C]
176			H	рац.			
177			H	рац.			216
178			H	рац.			200
179			H	рац.			197
180				рац.			143
181							234
182			H	рац.			

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{пл} [°C]
183			H	рац.			169
184			H	рац.			
185			H	рац.			198
186							202
187			H	рац.			200
188			H	рац.			
189			H	рац.			198

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{пл} [°C]
190							196
191							233
192			H	рац.			
193			H	рац.			201
194			H	рац.			250
195			H	рац.			198

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{пл.} [°C]
196			H	рац.			245
197			H	рац.			
198			H	рац.			
199			H	рац.			
200							198
201		H	H	рац.			
202			H	рац.			

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{пл} [°C]
5 203			H	рац.			198
10 204			H	рац.			
15 205			H	рац.			
20 206			H	рац.			
25 207			H	рац.			184
30 208			H	рац.			253
35 209			H	рац.			240

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{пл} [°C]
210			H	рац.			
211							266
212			H	рац.			
213			H	рац.			
214			H	рац.			
215			H	рац.			232
216			H	рац.			

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{пл} [°C]
5 217			H	рац.			
10 218			H	рац.			>250
15 219			H	рац.			260 (розпл.)
20 220			H	R			190
25 221			H	R			228
30 222			H	R			
35 223			H	R			243
40 224			H	R			258

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{пл} , °C
225			H	R			
226			H	R			
227			H	R			241
228			H	R			
229			H	R			300
230			H	R			200
231			H	R			232
232			H	R			149

5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60
 65

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{пл} [°C]
234			H	R			197
235			H	R			226
236			H	R			182
237			H	R			
238			H	R			
239			H	R			
240			H	R			

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{пл} [°C]
241			H	R			194
242			H	R			200
243			H	R			156
244			H	R			195
245			H	R			147
246			H	R			
247			H	R			85
248			H	R			

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{пл.} [°C]
249			H	R			
250			H	R			188
251			H	R			188
252			H	R			245
253			H	R			
254			H	R			128
255			H	R			
256			H	R			181

65

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{мв} [°C]
5 257			H	R			217
10 258			H	R			
15 259			H	R			
20 260			H	R			
25 261			H	R			230
30 262			H	R			193
35 263			H	R			
40 264			H	R			152

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфиг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{мр} [°C]
265			H	R			207
266			H	R			229
267			H	R			
268			H	R			183
269			H	R			
270			H	R			161
271			H	R			282
272			H	R			157

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{пл} [°C]
273			H	R			129
274			H	R			164
275			H	R			219
276			H	R			
277			H	R			200
278			H	R			200
279			H	R			
280			H	R			

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{мт} [°C]
281			H	R			
282			H	R			
283			H	R			277
284			H	R			197
285			H	R			
286			H	R			182
287			H	R			

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{пл} [°C]
288			H	R			163
289			H	R			212
290			H	R			
291			H	R			
292			H	R			
293			H	R			200
294			H	R			144
295			H	R			221

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{пл} [°C]
296			H	R			150
297			H	R			
298			H	R			163
299			H	R			
300			H	R			98
301			H	R			
302			H	R			

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфиг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{пл} [°C]
303			H	R			
304			H	R			
305			H	R			
306			H	R			
307			H	R			179
308			H	R			174
309			H	R			231

Пример	R ²	R ³	R ⁴	Конфиг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{пл} [°C]
310			H	R			
311			H	R			
312			H	R			
313			H	R			
314			H	R			69
315			H	R			200
316			H	R			210
317			H	R			131

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{пл} [°C]
318			H	R			
319			H	R			145
320			H	R			
321			H	R			
322			H	R			149
323			H	R			
324			H	R			

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{пл} [°C]
325			H	R			
326			H	R			
327			H	R			
328			H	R			176
329			H	R			
330			H	R			
331			H	R			
332			H	R			

Приклад	R ²	R ³	R ⁴	Конфіг. R ³ або R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _{fm} [°C]
333			H	R			
334							250
335							236

Сполуки загальної формули (I) володіють, як було встановлено, широкими можливостями для застосування в терапевтичних цілях, відповідно володіють високим терапевтичним потенціалом. Особливо при цьому слід зазначити можливість їхнього застосування в тих випадках, коли важливу роль грає інгібування специфічних кіназ, які беруть участь у регуляції клітинного циклу, насамперед інгібувальна дія, яка впливає на проліферацію пухлинних клітин людини, які культивуються, а також на проліферацію інших клітин, таких, наприклад, як ендотеліальні клітини.

За результатами FACS-аналізу (сортування клітин методом збудженої флуоресценції) вдалося встановити, що викликане запропонованими у винаході сполуками інгібування проліферації клітин опосередковується затримкою клітин головним чином у G₂/M-періоді клітинного циклу. Клітини в залежності від їх конкретного типу, який використовують у аналізі, затримуються в цій фазі клітинного циклу протягом визначеного проміжку часу, після чого настає запрограмована загибель клітин. Затримка клітин у G₂/M-періоді клітинного циклу ініціюється, наприклад, інгібуванням специфічних кіназ, які беруть участь у регуляції клітинного циклу. Дослідження, що проводилися на організмах-моделях, таких як *Schizosaccharomyces pombe* або *Xenopus*, або ж дослідження, які проводилися на людських клітинах, свідчать про те, що перехід від G₂-періоду до мітозу регулюється кіназою CDK1/циклін В (Nurse, 1990). Ця кіназа, названа також "фактором стимуляції мітозу" (MPF від англ. "mitosis promoting factor"), фосфорилує та регулює тим самим безліч різних білків, таких, наприклад, як ядерні пластинки, кінезинподібні моторні білки, конденсини та матриксні протеїни комплексу Гольджі, що відіграють важливу роль у руйнуванні оболонки клітинного ядра, у поділі центросом, у формуванні мітотичного веретена розподілу, у конденсації хромосом та у руйнуванні комплексу Гольджі (Nigg. E., 2001). В однієї з мишачих клітинних ліній з чуттєвим до температури мутантом кінази CDK1 після підвищення температури спостерігається швидке руйнування кінази CDK1 та наступна за ним затримка клітин у G₂/M-періоді клітинного циклу (Th'ng та ін., 1990). Обробка людських пухлинних клітин інгібіторами зі спрямованою проти CDK1/цикліна В дією, такими, наприклад, як бутиролактон, також призводить до затримки клітин у G₂/M-періоді та наступному їх апоптозу (Nishio та ін., 1996). Іншою кіназою, яка відіграє визначену роль у G₂-періоді та мітозі, є Polo-подібна кіназа 1 ("Polo-like kinase 1", Plk1), яка відповідальна за дозрівання центросом, за активацію фосфатази Cdc25C, а також за активацію стимулюючого анафази комплексу ("anaphase promoting complex") (Glover та ін., 1998, Qian та ін., 2001). Ін'єкція антитіл до Plk1 приводить до затримки у G₂-періоді нетрансформованих клітин, на відміну від яких затримка пухлинних клітин відбувається у мітозі (Lane та Nigg, 1996). Крім цього відповідно до літературних джерел істотну функцію при входженні в мітоз виконує й протеїнкіназа augoа В. Ця кіназа augoа В фосфорилує гістон H3 на Ser11 та тим самим ініціює конденсацію хромосом (Hsu J.Y. та ін., 2000). Однак специфічна зупинка клітинного циклу у G₂/M-періоді може також ініціюватися, наприклад, у результаті інгібування особливих фосфатаз, таких, наприклад, як Cdc25C (Russell та Nurse, 1986). Дріжджі з дефектним геном *cdc25* затримуються у G₂-періоді, у той час як понадекспресія *cdc25* призводить до передчасного входження у мітоз (Russell та Nurse, 1987). Разом із тим затримка клітин, відповідно зупинка клітинного циклу у G₂/M-періоді може також ініціюватися в результаті інгібування визначених моторних білків, тобто так званих кінезинів, як, наприклад, Eg5 (Mayer та ін., 1999), чи стабілізуючими або дестабілізуючими мікротрубочки агентами (наприклад колхіцином, таксоллом, етопозидом, вінбластином, вінкрістином) (Schiff та Horwitz, 1980).

Запропоновані у винаході сполуки загальної формули I, їхні ізомери та їх фізіологічно сумісні солі з урахуванням їхніх біологічних властивостей придатні для лікування захворювань, при яких характерна

надлишкова або аномальна проліферація клітин.

До подібних до захворювань відносяться, наприклад, вірусні інфекції (наприклад ВІЛ та саркома Капоши), запальні процеси й аутоімунні захворювання (наприклад, коліт, артрит, хвороба Альцгеймера, гломерулонефрит та процеси, які відбуваються при загоєнні ран), бактеріальні, грибові та/або паразитарні інфекції, різні типи лейкемії, лімфома, солідні пухлини, шкірні захворювання (наприклад псоріаз), захворювання кісток, а також серцево-судинні захворювання (наприклад, рестеноз та гіпертрофія). Крім цього запропоновані у винаході сполуки ефективні як захист клітин, що проліферують (наприклад, волоскових клітин, ентероцитів, гемоцитів та клітин-попередників) від ушкодження їх ДНК під впливом радіації, під впливом УФ-випромінювання та/або при цитостатичній терапії (Davis та ін., 2001).

Запропоновані у винаході нові сполуки можуть використовуватися для попередження, короткострокового або довгострокового лікування зазначених вище захворювань, у тому числі й у поєднанні з іншими діючими речовинами, які застосовують при тих же показаннях, наприклад з цитостатиками.

Дію запропонованих у винаході сполук визначали, наприклад, на клітинах HeLa3 у досліді на цитотоксичність з використанням людських пухлинних клітин, які культивували, та/або шляхом FACS-аналізу. Запропоновані у винаході сполуки при їх дослідженні обома цими методами виявили ефективність від доброї до дуже доброї, тобто, наприклад, отримане в досліді на цитотоксичності з використанням клітин HeLa3 значення EC_{50} складало менше 5мкмолей, як правило, навіть менше 1мкмоля.

Визначення цитотоксичності на людських пухлинних клітинах, які культивуються

Для визначення цитотоксичності на людських пухлинних клітинах, які культивуються, пухлинні клітини рака шийки матки лінії HeLa3 (отримані з Американської колекції типових культур (ATCC)) культивували у F12-середовищі Хема (фірма Life Technologies) та 10%-вій фетальний телячий сироватці (фірма Life Technologies) та збирали у фазі логарифмічного росту. Потім клітини HeLa3 вносили у 96-лункові планшети (фірма Costar) із щільністю 1000 клітин на лунку та інкубували протягом ночі в інкубаторі (при 37°C у атмосфері з 5%-вим вмістом CO_2), при цьому по 6 лунок на кожній планшеті заповнювали тільки культуральним середовищем (по 3 лунки використовували як контроль з культуральним середовищем та по 3 лунки використовували для інкубації з відновленим барвником блакитного кольору AlamarBlue). Діючі речовини додавали до клітин у різних концентраціях (у розчиненому у ДМСО вигляді, кінцева концентрація 1%) (досліди з діючими речовинами у кожній з досліджуваних концентрацій проводили в трьох повторностях). Після інкубації протягом 72год. у кожну лунку додавали по 20мкл барвника AlamarBlue (фірма AccuMed International) та клітини інкубували ще протягом 7год. Для контролю в 3 лунки додавали по 20мкл відновленого барвника AlamarBlue (реактив AlamarBlue, автоклаований протягом 30хв.). Після інкубації протягом 7год. визначали зміну кольору реактиву AlamarBlue в окремих лунках у флуоресцентному спектрофотометрі фірми PerkinElmer (довжина хвилі збудливого випромінювання 530нм, довжина хвилі випускаючого випромінювання 590нм, 15 щілин, час інтегрування 0,1с). Кількість реактиву AlamarBlue, яка прореагувала (змінила колір), є мірою метаболічної активності клітин. Відносну активність клітин розраховували у відсотковому відношенні до контролю (клітини HeLa3 без інгібітору) та за отриманим значенням визначали концентрацію діючої речовини, при якій активність клітин інгібується на 50% (IC_{50}). При цьому відповідні величини обчислювали на основі середнього значення за результатами трьох окремих дослідів з поправкою на значення, отримане у досліді без інгібітору (контроль з культуральним середовищем).

FACS-аналіз

Пропідійодид (ПІ) стехіометрично зв'язується з дволанковою ДНК та завдяки цій його властивості придатний для визначення кількості клітин, яка виражається у відсотках, які знаходяться у G_{1-1} , S- та $G_{2/M}$ -періодах клітинного циклу, на основі вмісту ДНК у клітині. Клітини, які знаходяться у G_{0-1} та G_{1-1} -періоді, містять диплоїдну ДНК (2N), а клітини, що знаходяться у G-періоді або у мітозі, містять 4N ДНК.

Для фарбування пропідійодидом, наприклад, 0,4млн. клітин HeLa3 висівали у колбу для культивування об'ємом 75см² та через 24год. до клітин додавали 1%-вий ДМСО як контроль, відповідно досліджувану речовину в різних концентраціях (у 1%-вому ДМСО). Потім клітини протягом 24год. інкубували в присутності досліджуваної речовини, відповідно ДМСО, після чого клітини промивали дворазовим забуференим фосфатом фізіологічним розчином (ЗФР) та відокремлювали за допомогою трипсину/ЕДТК. Далі клітини центрифугували (1000об./хв., 5хв., 4°C) та осад у пробірці, який містив клітини, після центрифугування двічі промивали ЗФР, а потім клітини ресуспендували у 0,1мл ЗФР. Після цього клітини фіксували 80%-вим етанолом протягом 16год. при 4°C або ж протягом 2год. при -20°C. Фіксовані клітини (10^6 клітин) центрифугували (1000об./хв., 5хв., 4°C), промивали ЗФР та потім знову центрифугували. Осад у пробірці, який містив клітини, після центрифугування ресуспендували у 2мл тритона X-100 у 0,25%-вому ЗФР та інкубували протягом 5хв. на льоді, після чого додавали 5мл ЗФР та повторно центрифугували. Осад у пробірці, який містив клітини, після центрифугування ресуспендували у 350мкл розчину барвника ПІ (0,1мг/мл РНКазі А, 10мкг/мл пропідійодиду в однократному ЗФР). Потім клітини протягом 20хв. інкубували у темряві в присутності буферного розчину барвника, після чого їх переносили у ємності для FACS-аналізу зразків. Вміст ДНК у клітинах визначали у FACS-аналізаторі фірми Becton Dickinson з використанням аргонного лазера (потужність 500мвт, довжина хвилі випромінювання 488нм) та програми DNA Cell Quest (фірми BD). Логарифмічну флуоресценцію ПІ визначали за допомогою смугового фільтра (BP 585/42). Для кількісної оцінки популяції клітин, що знаходяться в окремих періодах клітинного циклу, використовували програму ModFit LT, розроблену фірмою Becton Dickinson.

Сполуки загальної формули (I) можна застосовувати індивідуально або в сполученні з іншими запропонованими у винаході діючими речовинами, а за певних умов - й в сполученні з іншими фармакологічно

активними діючими речовинами. Як приклад прийнятних лікарських форм можна назвати таблетки, капсули, супозиторії, розчини, зокрема розчини для ін'єкцій (підшкірних, внутрішньовенних, внутрішньом'язових) та інфузії, мікстури, емульсії або порошки, які диспергуються. На частку фармацевтично активних(-ої) сполук(-и) у таких лікарських формах повинно приходиться в кожному випадку від 0,1 до 90мас.%, переважно від 0,5 до 50мас.%, від загальної маси препарату, тобто вміст фармацевтично активних(-ої) сполук(-и) у лікарських формах повинний бути достатнім для введення лікарської речовини в організм у дозуваннях, інтервали яких зазначені нижче. Такі дози при необхідності можна розподіляти на кілька прийомів удень.

Відповідні таблетки можна виготовляти, наприклад, змішуванням діючої речовини або діючих речовин з відомими допоміжними речовинами, наприклад інертними розріджувачами, такими як карбонат кальцію, фосфат кальцію або лактоза, розпушувачами, такими як кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота, зв'язувальними агентами, такими як крохмаль або желатин, змащувальними речовинами, такими як стеарат магнію або тальк, та/або засобами для забезпечення депо-ефекту, такими як карбоксиметилцеллюлоза, ацетатфталат або целюлози полівінілацетат. Таблетки можуть також складатися з декількох шарів.

Відповідним чином можна виготовляти драже, шляхом нанесення на отримані аналогічно таблеткам ядра покриття зі звичайно застосовуваних у цих цілях матеріалів, наприклад колідона або шелаку, гуміарабіка, тальку, діоксида або титана цукру. Ядра драже для забезпечення ефекту або щоб уникнути несумісності можна також виготовляти багатшаровими. Так само й оболонка драже також може складатися для забезпечення депо-ефекту з декількох шарів, при цьому можна використовувати допоміжні речовини, зазначені вище для таблеток.

До складу мікстур на основі запропонованих у винаході діючих речовин, відповідно їхніх комбінацій додатково можуть входити також підсолоджувальна речовина, така як сахарин, цикламат, гліцерин або цукор, а також поліпшувач смаку, наприклад ароматизатор, такий як ванілін або апельсиновий екстракт. Крім цього мікстури можуть містити суспендувальні допоміжні речовини або ті, що згущують, такі як натрійкарбоксиметилцеллюлоза, змочувальні агенти, наприклад продукти конденсації жирних спиртів з етиленоксидом, або консерванти (захисні речовини), такі як п-гідроксибензоати.

Розчини для ін'єкцій або інфузії одержують за відомою технологією, наприклад з додаванням агентів, які додають ізотонічність, консервантів, таких як п-гідроксибензоати, або стабілізаторів, таких як лужнометалічні солі етилендіамінтетрацетової кислоти, та при необхідності з застосуванням емульгаторів та/або диспергаторів, при цьому, наприклад, при застосуванні води як розріджувач при необхідності можна використовувати органічні розчинники в якості гідротропних солюбілізаторів або допоміжних розчинників, та потім розливають по пляшках або ампулах для ін'єкцій, відповідно по пляшках для інфузії.

Капсули, які містять одну або кілька діючих речовин, відповідно комбінації діючих речовин, можна виготовляти, наприклад, змішуванням діючих речовин з інертними носіями, такими як лактоза або сорбіт, та розфасовуванням отриманої суміші в желатинові капсули.

Відповідні супозиторії можна виготовляти, наприклад, змішуванням з передбаченими для цієї мети носіями, такими як нейтральні жири або поліетиленгліколь, відповідно їхні похідні.

Як приклад допоміжних речовин, які використовують при приготуванні лікарських форм, можна назвати воду, фармацевтично прийнятні (нешкідливі) органічні розчинники, такі як парафіни (наприклад, фракції мінеральної олії), олії рослинного походження (наприклад, арахісова або кунжутна олія), моно- або поліфункціональні спирти (наприклад, етанол або гліцерин), носії, такі як природне борошно гірських порід (наприклад, каолін, глиноземи, тальк, крейда), синтетичне борошно гірських порід (наприклад, високодисперсна кремнієва кислота та силікати), цукри (наприклад, очеретяний, молочний та виноградний цукор), емульгатори (наприклад, лігнін, відпрацьований сульфатний щелок, метилцеллюлоза, крохмаль та полівінілпіролідон) та речовини, що змащують, (наприклад стеарат магнію, тальк, стеаринова кислота та лаурилсульфат натрію).

Отримані на основі відповідних діючих речовин препарати вводять в організм звичайними методами, переважно перорально або трансдермально, переважно перорально. У випадку перорального введення відповідні таблетки можуть, як очевидно, крім вищевказаних носіїв містити також добавки, такі, наприклад, як цитрат натрію, карбонат кальцію та дикальційфосфат, разом з різного роду наповнювачами, такими як крохмаль, переважно картопляний крохмаль, желатин та т.і. Крім цього при виробництві таблеток можуть використовуватися також змащувальні речовини, такі як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію та тальк. У випадку водних суспензій діючі речовини крім вищеописаних допоміжних речовин можна також змішувати з різного роду покращувачами смаку або барвниками. Для парентерального введення можна використовувати розчини діючих речовин із придатними для цієї мети рідкими носіями.

При внутрішньовенному введенні доза, яка вводиться в організм, складає від 1 до 1000мг на годину, переважно від 5 до 500мг на годину.

Однак у деяких випадках, а саме, у залежності від ваги тіла пацієнта, відповідно шляху введення, індивідуальної реакції організму на лікарський засіб, типу фармацевтичної композиції та її природи та від моменту введення лікарського засобу, відповідно періоду часу, протягом якого вводиться лікарський засіб, доза, яка вводиться в організм, може відрізнятись від зазначених вище кількостей. Так, зокрема, іноді може виявитися достатнім використовувати діючу речовину або діючі речовини у дозуванні, меншому, ніж зазначена вище нижня межа, тоді як в інших випадках може знадобитися використовувати діючу речовину або діючі речовини в дозуванні, яке перевищує вищевказану верхню межу. При необхідності введення діючої речовини або діючих речовин у більшій дозі (дозах) може виявитися доцільним дробити її на кілька більш дрібних доз з розрахунку на кілька прийомів на день.

Нижче винахід проілюстрований на прикладах, у яких представлені сполуки деяких лікарських форм та які не

обмежують його обсяг.

Приклади фармацевтичних композицій

А) Таблетки

5

Компонент	Вміст із розрахунку на одну таблетку
діюча речовина	100мг
лактоза	140мг
кукурудзяний крохмаль	240мг
полівінілпіролідон	15мг
стеарат магнію	5мг
	500мг

10

Тонкоподрібнену діючу речовину змішують з лактозою та з частиною від всієї передбаченої кількості кукурудзяного крохмалю. Отриману суміш просівають, після чого її звожують розчином полівінілпіролідону у воді, місять, гранулюють у вологому стані та сушать. Отриманий гранулят разом із іншою кількістю кукурудзяного крохмалю та стеаратом магнію просівають та змішують між собою. З отриманої суміші пресують таблетки необхідної форми та розмірів.

15

Б) Таблетки

20

Компонент	Вміст із розрахунку на одну таблетку
діюча речовина	80мг
лактоза	55мг
кукурудзяний крохмаль	190мг
мікрокристалічна целюлоза	35мг
полівінілпіролідон	15мг
натрійкарбоксиметилкрохмаль	23мг
стеарат магнію	2мг
	400мг

25

30

Тонкоподрібнену діючу речовину змішують з частиною від усієї передбаченої кількості кукурудзяного крохмалю, лактозою, мікрокристалічною целюлозою та полівінілпіролідон, отриману суміш просівають та разом з іншою кількістю кукурудзяного крохмалю та водою переробляють у гранулят, який сушать та просівають. Далі додають натрійкарбоксиметилкрохмаль та стеарат магнію, перемішують та з отриманої суміші пресують таблетки необхідних розмірів.

35

В) Розчин в ампулах

40

діюча речовина 50мг
хлорид натрію 50мг
вода для ін'єкцій 5мл

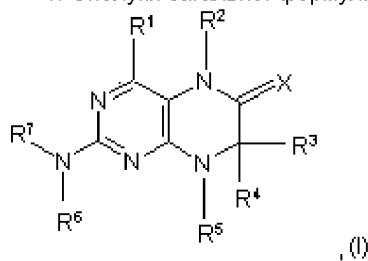
Діючу речовину при її власному значенні рН або при необхідності при рН від 5,5 до 6,5 розчиняють у воді та змішують із хлоридом натрію, який використовують як агент, що додає ізотонічність. Отриманий розчин фільтрують у непірогенних умовах та фільтрат в асептичних умовах розфасовують у ампули, які потім стерилізують та запаюють. Такі ампули можуть містити 5мг, 25мг або 50мг діючої речовини.

45

Формула винаходу

1. Сполуки загальної формули (I)

50



55

у якій

60

R¹ являє собою залишок, вибраний із групи, яка включає водень, NH₂, ХН, галоген та необов'язково заміщену одним або декількома атомами галогену С₁-С₃алкільну групу,

R² являє собою залишок, вибраний із групи, яка включає водень, СНО, ХН, -Х-С₁-С₂алкіл та необов'язково заміщену С₁-С₃алкільну групу,

65

R³ та R⁴ мають ідентичні або різні значення та являють собою залишок, вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений С₁-С₁₀алкіл, С₂-С₁₀алкєніл, С₂-С₁₀алкініл, арил, гетероарил, С₃-С₈циклоалкіл,

C₃-C₈гетероциклоалкіл, -X-арил, -X-гетероарил, -X-циклоалкіл, -X-гетероциклоалкіл, -NR⁸-арил, -NR⁸-гетероарил, -NR⁸-циклоалкіл та -NR⁸-гетероциклоалкіл, або являють собою залишок, вибраний із групи, яка включає водень, галоген, COXR⁸, CON(R⁸)₂, COR⁸ та XR⁸,

або R³ та R⁴ разом утворюють 2-5-членний алкільний місток, який може містити 1-2 гетероатоми,

R⁵ являє собою водень або залишок, вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений C₁-C₁₀алкіл, C₂-C₁₀алкеніл, C₂-C₁₀алкініл, арил, гетероарил та C₃-C₆циклоалкіл, або

R³ та R⁵ або R⁴ та R⁵ разом утворюють насичений або ненасичений C₃-C₄алкільний місток, який може містити 1-2 гетероатоми,

R⁶ являє собою необов'язково заміщений арил або гетероарил,

R⁷ являє собою водень або -C-O-X-C₁-C₄алкіл, і

X означає в кожному випадку незалежно від інших його значень O або S,

R⁸ являє собою в кожному випадку незалежно від інших його значень водень або залишок, вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений C₁-C₄алкіл, C₂-C₄алкеніл, C₂-C₄алкініл та феніл, необов'язково у вигляді їх таутомерів, їхніх рацематів, їх енантіомерів, їх діастереомерів та їх сумішей, а також необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей.

2. Сполуки за п. 1, які відрізняються тим, що

X та R⁶ мають зазначені вище значення, а

R¹ являє собою водень,

R² являє собою залишок, вибраний із групи, яка включає групу CHO, OH та CH₃,

R³ та R⁴ мають ідентичні або різні значення та являють собою залишок, вибраний із групи, яка включає водень, необов'язково заміщений C₁-C₆алкіл, C₂-C₆алкеніл, C₂-C₆алкініл та C₃-C₇циклоалкіл, або

R³ та R⁴ разом утворюють C₂-C₅алкільний місток,

R⁵ являє собою залишок, вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений C₁-C₁₀алкіл, C₂-C₁₀алкеніл, C₂-C₁₀алкініл та C₃-C₆циклоалкіл, або

R³ та R⁵ або R⁴ та R⁵ разом утворюють насичений або ненасичений C₃-C₄алкільний місток, який може містити 1-2 гетероатоми, і

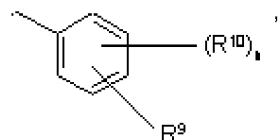
R⁷ являє собою водень,

необов'язково у вигляді їх таутомерів, їх рацематів, їх енантіомерів, їх діастереомерів та їх сумішей, а також необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей.

3. Сполуки за п. 1 або 2, які відрізняються тим, що

R¹-R⁵, R⁷, R⁸ та X мають зазначені вище значення, а

R⁶ являє собою залишок загальної формули



де

p означає 1, 2, 3 або 4,

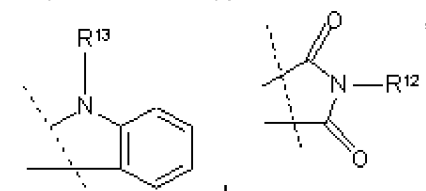
R⁹ являє собою залишок, вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений C₁-C₆алкіл, C₂-C₆алкеніл, C₂-C₆алкініл, -CONH-C₁-C₁₀алкілен, -O-арил, -O-гетероарил, -O-циклоалкіл, -O-гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл та гетероциклоалкіл, або являє собою залишок, вибраний із групи, яка включає -O-C₁-C₆алкіл-Q¹, -CONR⁸-C₁-C₁₀алкіл-Q¹, -CONR⁸-C₂-C₁₀алкеніл-Q¹, -CONR⁸-Q², галоген, OH, -SO₂R⁸, -SO₂N(R⁸)₂, -COR⁸, -COOR⁸, -N(R⁸)₂, -NHCOR⁸, CONR⁸O-C₁-C₁₀алкіл-Q¹ та CONR⁸O-Q², де

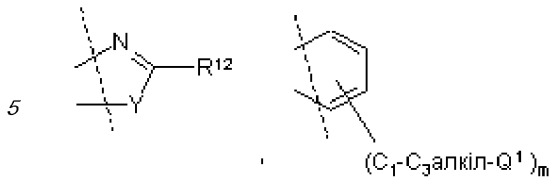
Q¹ означає водень, -NHCOR⁸ або залишок, вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщену -NH-арильну, -NH-гетероарильну, арильну, гетероарильну, C₃-C₈циклоалкільну та гетероциклоалкільну групу, а

Q² означає водень або залишок, вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщену арильну, гетероарильну, C₃-C₈гетероциклоалкільну, C₃-C₈циклоалкільну та C₁-C₄алкіл-C₃-C₈циклоалкільну групу,

R¹⁰ має ідентичні або різні значення та являє собою залишок, вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений C₁-C₆алкіл, C₂-C₆алкеніл та C₂-C₆алкініл, -O-C₁-C₆алкіл, -O-C₂-C₆алкеніл, -O-C₂-C₆алкініл, C₃-C₆гетероциклоалкіл та C₃-C₆циклоалкіл, або являє собою залишок, вибраний із групи, яка включає водень, -CONH₂, -COOR⁸, -OCON(R⁸)₂, -N(R⁸)₂, -NHCOR⁸, -NHCON(R⁸)₂, -NO₂ та галоген, або

розташовані поруч один з одним залишки R⁹ та R¹⁰ разом утворюють місток загальної формули





де

Y означає O, S або NR¹¹,

10 m означає 0, 1 або 2, а

R¹¹ являє собою водень або C₁-C₂алкіл, і

R¹² являє собою водень або залишок, вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений феніл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, -C₁-C₃алкілфеніл, -C₁-C₃алкілпіридил, -C₁-C₃алкілпіразиніл, -C₁-C₃алкілпіримідиніл та -C₁-C₃алкілпіридазиніл,

15 R¹³ являє собою C₁-C₆алкіл,

необов'язково у вигляді їх таутомерів, їх рацематів, їх енантіомерів, їх діастереомерів та їх сумішей, а також необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей.

4. Сполуки за будь-яким одним з пп. 1-3, які відрізняються тим, що

20 R³-R⁶, R⁸ та X мають зазначені вище значення, а

R¹ являє собою водень,

R² являє собою CH₃, і

R⁷ являє собою водень,

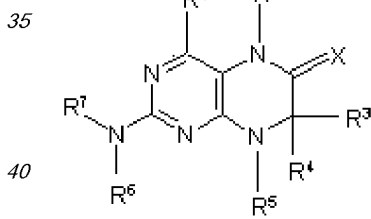
25 також необов'язково у вигляді їх таутомерів, їх рацематів, їх енантіомерів, їх діастереомерів та їх сумішей, а також необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей.

5. Сполука формули (I) за будь-яким одним з пп. 1-4, яка відрізняється тим, що призначена для застосування як лікарський засіб.

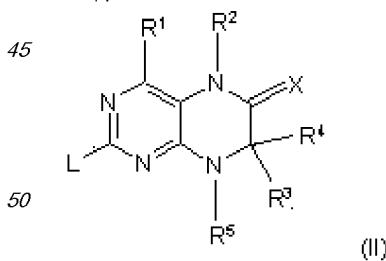
6. Сполука формули (I) за будь-яким одним з пп. 1-4, яка відрізняється тим, що призначена для застосування як лікарський засіб, який має антипроліферативну дію.

30 7. Фармацевтична композиція, яка містить як діючу речовину одну або кілька сполук загальної формули (I) за будь-яким одним з пп. 1-4 або її (їх) фізіологічно прийнятну сіль, при необхідності разом зі звичайними допоміжними речовинами та/або носіями.

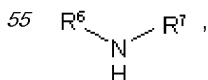
8. Спосіб одержання сполуки загальної формули (I)



де R¹-R⁷ та X мають значення, зазначені у пп. 1-4, який відрізняється тим, що сполуку загальної формули (II)



де R¹-R⁵ та X мають значення, зазначені у пп. 1-4, а L означає відхідну групу, піддають взаємодії з необов'язково заміщеною сполукою загальної формули (III)



(III)

60 де R⁶ та R⁷ мають значення, зазначені у пп. 1-4.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2006, N 8, 15.08.2006. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

65