



МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ  
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **UA** <sup>(11)</sup> **46 765** <sup>(13)</sup> **C2**

(51)МПК <sup>7</sup> **C 07D 211/62 A, C 07D 211/64  
B, C 07D 211/66 B, C 07D 211/58  
B, C 07D 295/14 B, C 07D 401/04  
B, C 07D 401/12 B, C 07D 471/10  
B, A 61K 31/495 B, A 61K 31/445  
B**

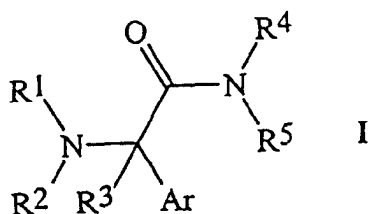
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 97115493, 11.04.1996  
(24) Дата начала действия патента: 17.06.2002  
(30) Приоритет: 14.04.1995 DE 195 14 112.1  
25.05.1995 DE 195 19 245.1  
(46) Дата публикации: 15.06.2002  
(86) Заявка РСТ:  
РСТ/EP96/01548, 19960411

(72) Изобретатель:  
Шнорренберг Герд, DE,  
Доллингер Хорст, DE,  
Эссер Франц, DE,  
Брим Ханс, DE,  
Юнг Биргит, DE,  
Шпек Георг, DE  
(73) Патентовладелец:  
БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ КГ, DE

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ АРИЛГЛИЦИНАМИДОВ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ЭТИ СОЕДИНЕНИЯ

(57) Реферат:  
Изобретение касается новых производных арилглицинамидов общей формулы (I):



где радикалы R<sup>1</sup> - R<sup>5</sup>, Ar и n имеют

приведенные в описании значения, и их фармацевтически приемлемые соли, которые могут представлять собой активное вещество фармацевтической композиции, проявляющей активность антагониста нейрокина (тахикинина).

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2002, N 6, 15.06.2002. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

U A 4 6 7 6 5 C 2

U A 4 6 7 6 5 C 2



MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF  
UKRAINE  
STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL  
PROPERTY

(19) **UA** <sup>(11)</sup> **46 765** <sup>(13)</sup> **C2**  
(51) Int. Cl.<sup>7</sup> **C 07D 211/62 A, C 07D 211/64**  
**B, C 07D 211/66 B, C 07D 211/58**  
**B, C 07D 295/14 B, C 07D 401/04**  
**B, C 07D 401/12 B, C 07D 471/10**  
**B, A 61K 31/495 B, A 61K 31/445**  
**B**

(12) DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION

(21), (22) Application: 97115493, 11.04.1996  
(24) Effective date for property rights: 17.06.2002  
(30) Priority: 14.04.1995 DE 195 14 112.1  
25.05.1995 DE 195 19 245.1  
(46) Publication date: 15.06.2002  
(86) PCT application:  
PCT/EP96/01548, 19960411

(72) Inventor:  
Shnorenberg Herd, DE,  
Dollinger Horst, DE,  
Esser Franz, DE,  
Brim Hans, DE,  
Jung Birgyt, DE,  
Shpek George, DE  
(73) Proprietor:  
BERINGER INGELHEIM KG, DE

(54) ARYLGLYCINAMIDE DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING THESE COMPOUNDS

(57) Abstract:

The invention concerns novel aryl glycinamide derivatives of general formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof, the symbols having the following meanings: R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> together with the nitrogen atom to which they are bound form a ring of formula (II) shown in which p is 2 or 3 and X stands for oxygen, N(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>6</sup> or CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; and R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, Ar and n have

the meanings indicated in the description. The invention also concerns the production and use of these substances. The novel compounds are valuable neurokinin (tachykinin) antagonists.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2002, N 6, 15.06.2002. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 4 6 7 6 5 C 2

U A 4 6 7 6 5 C 2



МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
 ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
 ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(19) **UA** (11) **46 765** (13) **C2**

(51)МПК<sup>7</sup> **C 07D 211/62 A, C 07D 211/64  
 B, C 07D 211/66 B, C 07D 211/58  
 B, C 07D 295/14 B, C 07D 401/04  
 B, C 07D 401/12 B, C 07D 471/10  
 B, A 61K 31/495 B, A 61K 31/445  
 B**

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:  
 97115493, 11.04.1996

(24) Дата набуття чинності: 17.06.2002

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької  
 конвенції : 14.04.1995 DE 195 14 112.1  
 25.05.1995 DE 195 19 245.1

(46) Публікація відомостей про видачу патенту  
 (деклараційного патенту): 15.06.2002

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки  
 відповідно до договору РСТ:  
 РСТ/ЕР96/01548, 19960411

(72) Винахідник(и):

Шнорренберг Герд , DE,  
 Доллінгер Хорст , DE,  
 Ессер Франц , DE,  
 Брім Ханс , DE,  
 Юнг Біргіт , DE,  
 Шпек Георг , DE

(73) Власник(и):

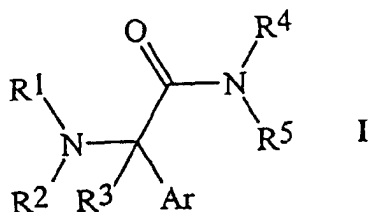
БЕРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ КГ, DE

(54) ПОХІДНІ АРИЛГЛІЦИНАМІДІВ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ ЦІ СПОЛУКИ

(57) Реферат:

Винахід стосується нових похідних арилгліцинамідів загальної формули (I):

, (I)



де радикали R<sup>1</sup> - R<sup>5</sup>, Ar та n мають наведені в описі значення, і їх фармацевтично прийнятні солі, які можуть являти собою активну речовину фармацевтичної композиції, що проявляє активність антагоніста нейрокініну (тахікініну).

UA  
46765  
C2

UA  
46765  
C2

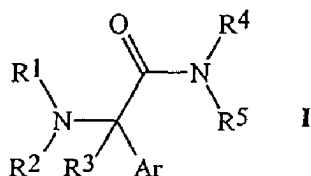
## Опис винаходу

Винахід стосується азотовмісних сполук, які можуть бути активною речовиною фармацевтичних композицій, що проявляють активність в якості антагоніста нейрокініну, більш особливо винахід стосується арилгліцинамідів і фармацевтичної композиції, що містять ці сполуки.

Відомі похідні 4-карбоксамідопіридину, які представляють собою активну речовину фармацевтичної композиції, що проявляє активність антагоніста нейрокініну (див. Заявку WO 94/10146, КП.С070 211/58, АБ1К 31/445, 11.05.1994г.)

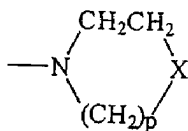
Задача винаходу полягає у розробці нових азотовмісних сполук, які можуть представляти активну речовину фармацевтичної композиції, що проявляє активність антагоніста нейрокініну.

Поставлена задача вирішується похідними арилгліцинамідів загальної формули (I):



або їх фармацевтичне прийнятними солями, де Ar означає незаміщений або від одного до п'яти разів заміщений феніл або ж незаміщений або від одного до двох разів заміщений нафтил (причому замісники фенільного та нафтильного фрагментів незалежно один від одного є атомами галогену (фтор, хлор, бром, йод), гідроксильною групою, алкілом з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох, алкоксилем з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох, трифторметилом, трифторметоксилом або групою  $-NR^9R^{10}$ , в якій  $R^9$  та  $R^{10}$  незалежно один від одного означають атом водню або метил, Ar може також означати феніл, заміщений  $-O(CH_2)_n-$  або  $-O(CH_2)_2O-$  групою;

$r_1$  і  $R_2$  разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють цикл



в якому:

$p$  означає числа 2 або 3;

X означає атом кисню, групу  $N(CH_2)_nR^6$  або  $CR^7R^8$ , де:

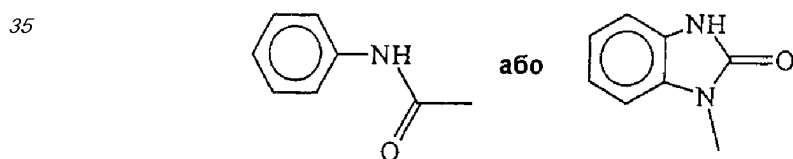
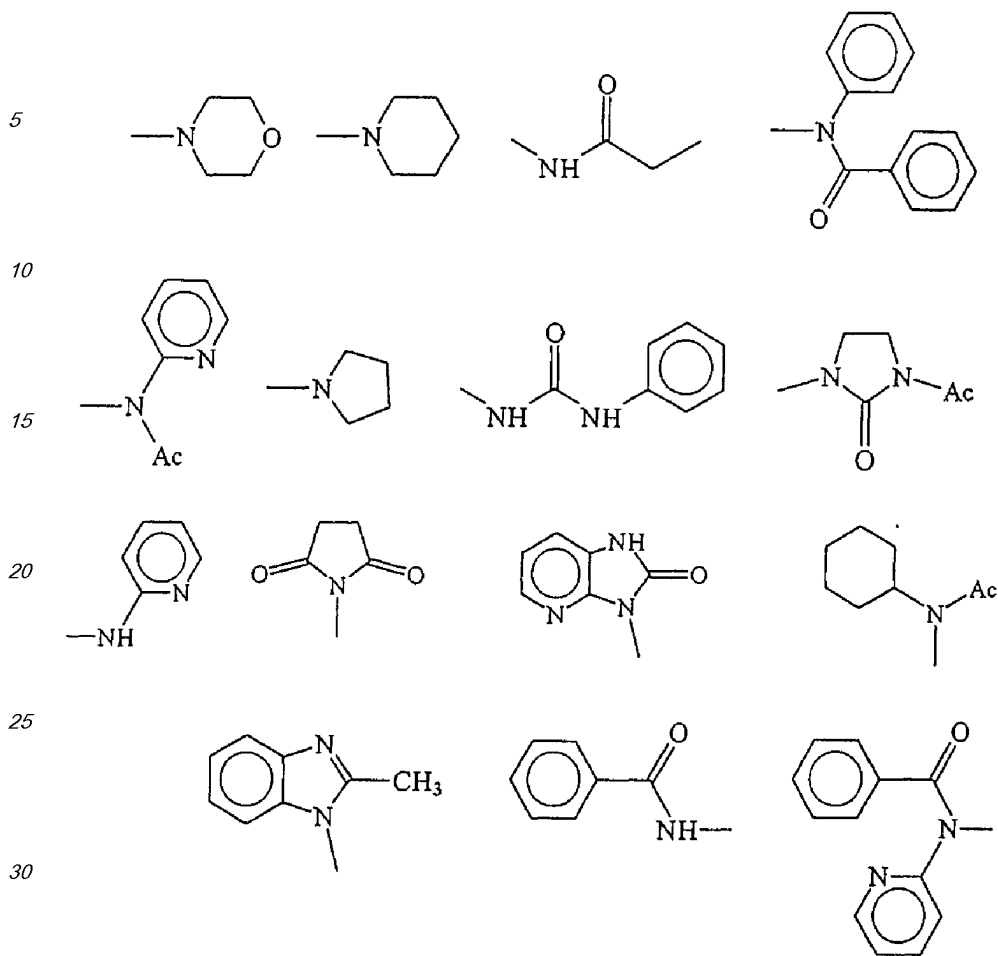
$n$  означає числа 0, 1 або 2;

$R^6$  означає циклоалкіл з числом атомів вуглецю від трьох до семи, феніл або нафтил, причому феніл може бути від одного до трьох разів заміщеним атомами галогену (фтор, хлор, бром, йод).

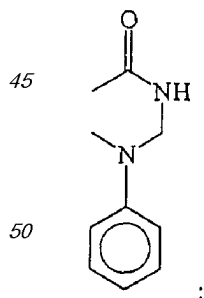
$R^7$  та  $R^8$  мають одне із таких значень:

а)  $R^7$  та  $R^8$  означають атом водню, якщо  $R^3$  означає феніл;

б)  $R^7$  означає феніл, піперидинил, 1-метилпіперидинил або залишок таких формул



у тих випадках, коли R<sup>8</sup> означає атом водню, карбаміол, ацетиламін, ацетил-N-метиламін або нітрил;  
в) R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> разом утворюють залишок



R<sup>3</sup> означає атом водню або феніл;

55 R<sup>4</sup> означає фенілакіл або нафтілакіл з числом атомів вуглецю у алкільних фрагментах від одного до чотирьох, причому феніл може бути незалежно від одного до трьох разів заміщеним атомами галогену (фтор, хлор, бром, йод), алкілом з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох, алкоксильною групою з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох або трифторметилом,

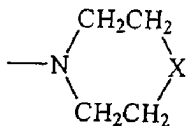
60 R<sup>5</sup> означає атом водню, алкіл з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох, циклоалкіл з числом атомів вуглецю від трьох до шести, карбоксиметил або карбаміолметил.

65 Сполуки загальної формули (I) можуть включати кислотні функціональні групи, головним чином карбоксильні групи та/або основні групи, наприклад, змінні функції. Тому сполуки загальної формули (I) можуть бути одержані у вигляді внутрішніх солей, солей з неорганічними кислотами, що застосовуються у фармацевтичній практиці, наприклад, з соляною кислотою, сірчаною кислотою, фосфорною кислотою, сульфаною кислотою, або з такими органічними кислотами, як, наприклад, малеїнова, фумарова, лимонна, винна або оцтова кислота,

або ж вони можуть бути одержані у вигляді солей з основами, що застосовуються у фармацевтичній практиці, наприклад, з гідроксидами лужних або лужноземельних металів, з карбонатами, з гідроксидами цинку або амонію або з органічними амінами, наприклад, з діетиламіном, триетиламіном, триетаноламіном та з іншими амінами.

Сполуки за даним винаходом можуть бути рацематами, але вони можуть бути одержані і у вигляді чистих енантіомерів, тобто у (R)- або у (S)-формі.

В першу групу переважних похідних арилгліцинамідів формули (I), входять сполуки в яких R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють шестичленне кільце формули



де

X означає групу N(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>6</sup> або CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, де n, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> мають визначені раніше значення.

В другу групу переважних похідних арилгліцинамідів формули (I), входять сполуки, в яких X означає групу N(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>6</sup>, в якій

n означає число 0, 1 або 2, переважно 0,

R<sup>6</sup> означає циклоалкіл з числом атомів вуглецю від трьох до семи або феніл.

В третю групу переважних похідних арилгліцинамідів формули (I), входять сполуки, в яких n означає число 0,

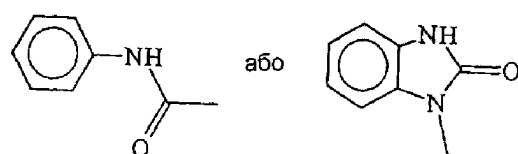
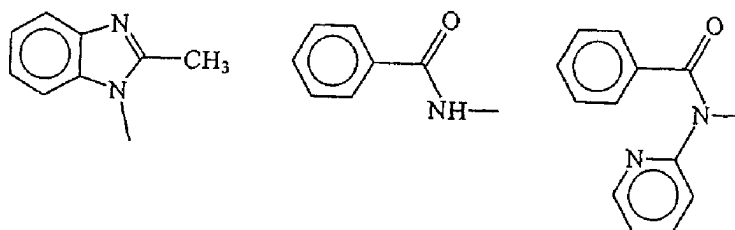
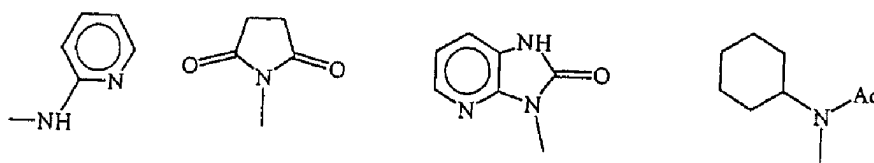
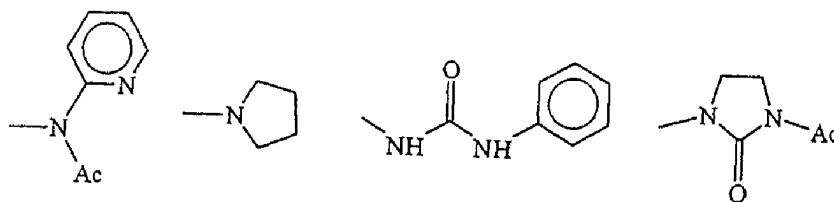
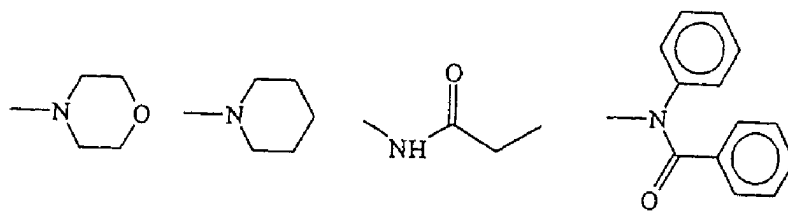
R<sup>6</sup> означає циклоалкіл з числом атомів вуглецю від трьох до семи, переважно, циклобутил або циклогексил.

В четверту групу переважних похідних арилгліцинамідів формули (I), входять сполуки, в яких

R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> мають такі значення:

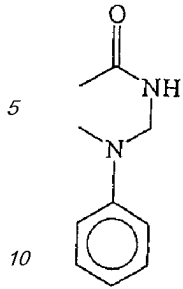
а) R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> означають атом водню, якщо R<sup>3</sup> представлений фенілом;

б) R<sup>7</sup> означає феніл, піперидинил, групу наступних формул



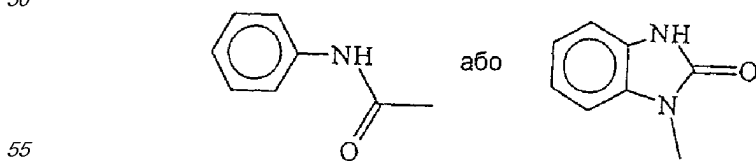
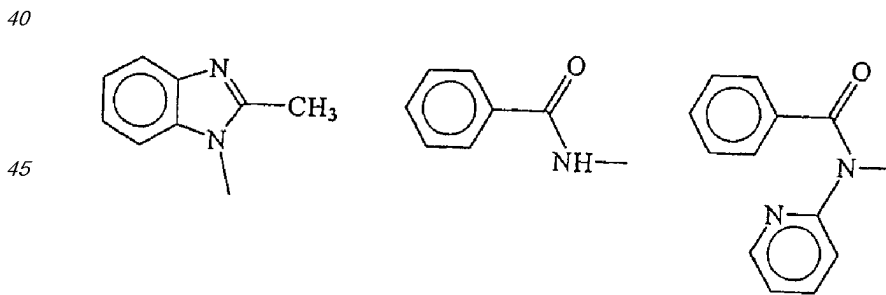
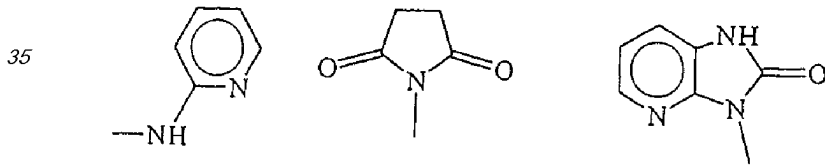
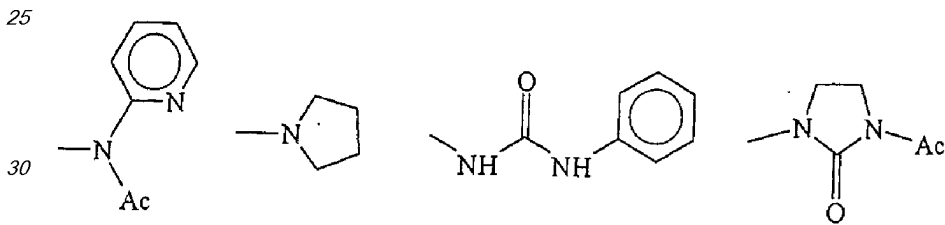
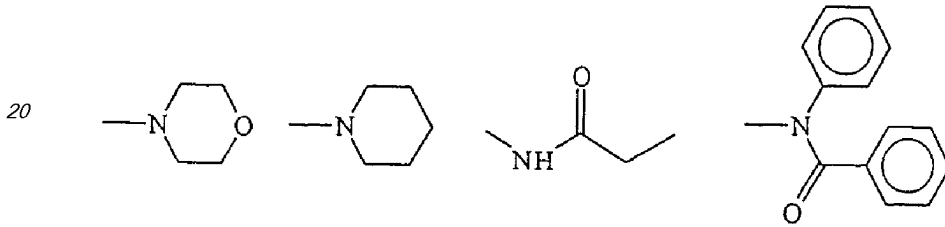
якщо R<sup>8</sup> означає атом водню, карбамоїл, ацетиламін, ацетил-N-метиламін або нітрил, або

в) R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> разом утворюють залишок

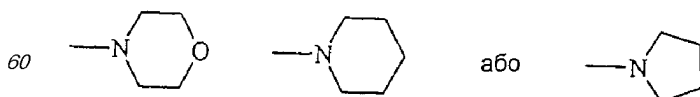


В п'яту групу переважних похідних арилгліцинамідів формули (I), входять сполуки, в яких  $R^7$  та  $R^8$  мають такі значення:

- 15
- а)  $R^7$  та  $R^8$  означають атом водню, якщо  $R^3$  представлений фенілом,  
 б)  $R^7$  означає феніл або групу наступних формул

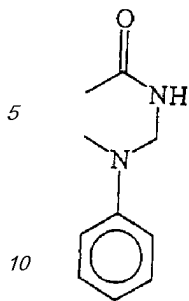


переважно  $R^7$  означає феніл або групу



якщо  $R^8$  означає атом водню або нітрил;  
 в)  $R^7$  та  $R^8$  разом утворюють залишок

65



Зокрема, переважними сполуками п'ятої групи є такі в яких R<sup>7</sup> означає піридинил і R<sup>8</sup> означає атом водню.

В шосту групу переважних похідних арилгліцинамідів формули (I), входять сполуки, в яких

15 Ag означає незаміщений або від одного до двох разів заміщений феніл або незаміщений нафтил, причому замісники у фенільному фрагменті незалежно один від одного представлені атомами галогену (фтор, хлор, бром, йод), гідроксильною, метильною, метоксильною, трифторметильною, трифторметоксильною групою або диметиламіногрупою, або ж

Ag означає заміщений -OCH<sub>2</sub>O-групою феніл, причому діоксиметиленова група з'єднує 2,3- або 3,4-положення фенільного кільця.

20 У сьому групу переважних похідних арилгліцинамідів формули (I), входять сполуки, в яких

Ag означає незаміщений або від одного до двох разів заміщений феніл або незаміщений нафтил, причому замісники у фенільного фрагмента незалежно один від одного представлені атомами галогену (фтор, хлор, бром, йод), метоксильною або трифторметильною групою, або ж

25 Ag означає заміщений -OCH<sub>2</sub>O-групою феніл, причому діоксиметиленова група з'єднує 2,3- або 3,4-положення фенільного кільця.

Зокрема, переважними сполуками сьомої групи є сполуки в яких Ag означає феніл, 3,4-дихлорфеніл, 3,4-диметоксифеніл або 3,4-метилендіоксифеніл.

У восьму групу переважних похідних арилгліцинамідів формули (I), входять сполуки, в яких

R<sup>3</sup> означає атом водню.

30 У дев'яту групу переважних похідних арилгліцинамідів формули (I), входять сполуки, в яких

R<sup>3</sup> означає феніл.

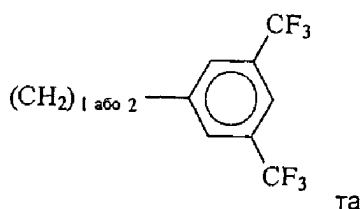
У десяту групу переважних похідних арилгліцинамідів формули (I), входять сполуки, в яких

35 R<sup>4</sup> означає фенілалкіл з числом атомів вуглецю у алкільних фрагментах від одного до трьох і де феніл може нести один або два замісники, причому замісники незалежно один від одного представлені атомами галогену (фтор, хлор, бром, йод), метильною, метоксильною, трифторметильною або трифторметоксильною групою, і

R<sup>5</sup> означає атом водню, алкіл з числом атомів вуглецю від одного до трьох, карбоксиметил, карбамоїлметил або фенетил.

Зокрема, переважними сполуками десятої групи є сполуки в яких

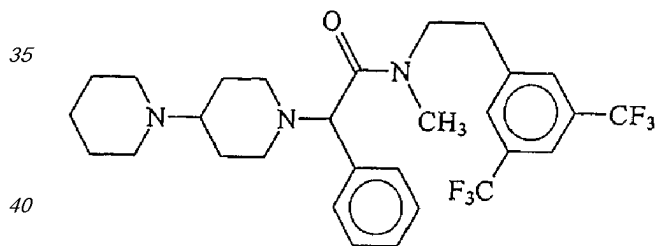
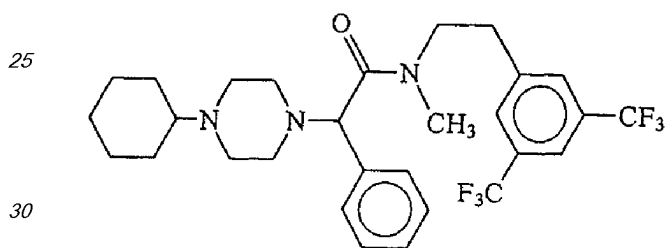
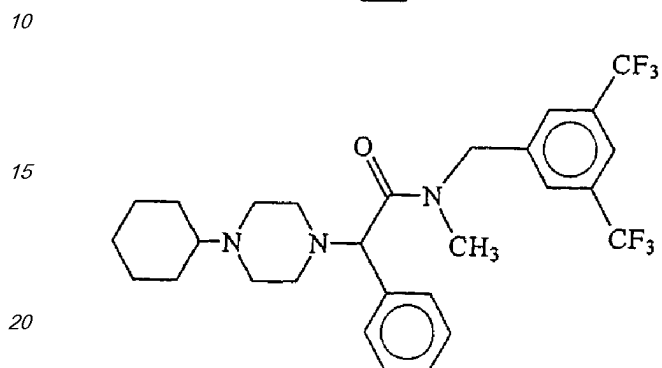
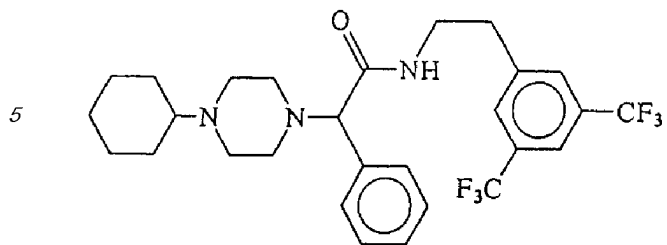
40 R<sup>4</sup> означає



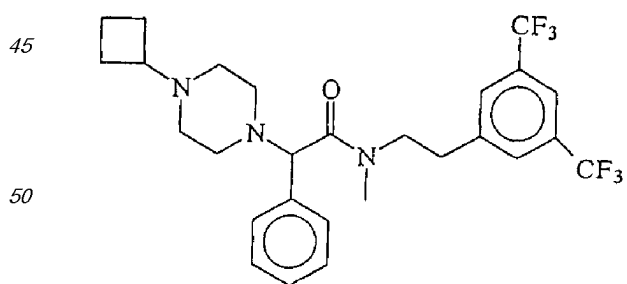
50 R<sup>5</sup> означає атом водню або метил.

У одинадцяту групу переважних похідних арилгліцинамідів формули (I), входять наступні сполуки





та



55 Як вказувалось вище, сполуки, згідно винаходу, можна використати в якості антагоніста нейрокініну.  
Результати дослідження сполук за даним винаходом:

Спорідненість до NK<sub>1</sub>-рецептора (рецептора на сполуку Р) визначають на клітинах лімфобластоми людини (IM-9) з клонованими NK<sub>1</sub>-рецепторами, причому вимірюють витіснення міченої <sup>125</sup>I сполуки Р. Одержані таким чином значення K<sub>i</sub> показують ефективність сполук:

60

K<sub>i</sub>

Сполука за прикладом 3 : 1,4 нмоль/л

Сполука за прикладом 4 : 1,0 нмоль/л

Сполука за прикладом 5 : 1,3 нмоль/л

Сполука за прикладом 33 : 1,3 нмоль/л

Сполука за прикладом 45 : 1,6 нмоль/л

65

	Сполука за прикладом 46 : 1,4 нмоль/л
	Сполука за прикладом 52 : 1,1 нмоль/л
	Сполука за прикладом 53 : 2,3 нмоль/л
5	Сполука за прикладом 58 : 6,4 нмоль/л
	Сполука за прикладом 59 : 4,2 нмоль/л
	Сполука за прикладом 65 : 9,2 нмоль/л
	Сполука за прикладом 66 : 1,4 нмоль/л
10	Сполука за прикладом 68 : 1,5 нмоль/л
	Сполука за прикладом 70 : 2,8 нмоль/л
	Сполука за прикладом 71 : 2,1 нмоль/л
	Сполука за прикладом 72 : 6,8 нмоль/л
	Сполука за прикладом 73 : 1,7 нмоль/л
15	Сполука за прикладом 74 : 11,8 нмоль/л
	Сполука за прикладом 75 : 180 нмоль/л
	Сполука за прикладом 76 : 7,0 нмоль/л

Сполуки за даним винаходом є цінними антагоністами нейрокініну (тахікініну), антагонізм яких виявляється головним чином на NK<sub>1</sub>-рецепторах, але вони виявляють також властивості NK<sub>2</sub>- та NK<sub>3</sub>-антагоністів.

Сполуки за даним винаходом є цінними антагоністами нейрокініну (тахікініну), які виявились антагоністами як сполуки P, так і нейрокініну A, і, відповідно, нейрокініну Б. Вони можуть бути корисними при лікуванні та профілактиці захворювань, пов'язаних з нейрокінінами. Це може бути лікування та профілактика запальовальних та алергічних захворювань дихальних шляхів, таких як астма, хронічний бронхіт, емфізема, риніт, кашель, таких захворювань очей, як кон'юнктивіт та ірит, таких захворювань шкіри, як дерматит при контактній екземі, кропив'янка, псоріаз, сонячний опік, укуси комах, нейродерміт, короста, постгерпетичні болі, таких захворювань шлунково-кишкового тракту, як виразки шлунку та дванадцятипалої кишки, Colitis ulcerosa (виразковий коліт), Morbus Crohn, Colon irritabile, M. Hirschsprung, таких захворювань суглобів, як ревматоїдний артрит, реактивний артрит та синдром Рейтера;

ці сполуки придатні для лікування захворювань центральної нервової системи, таких як деменція (недоумство), хвороба Альцгеймера, шизофренія, психози, депресія, головні болі (наприклад, мігрень або головний біль при гіпертонії), епілепсія;

вони придатні для лікування злоякісних пухлин, колагенозів, дисфункції сечовидільних шляхів, гемороїдальних станів, нудоти та блювання, спричинених, наприклад, опроміненням або прийманням цитостатиків або ж руховою активністю та болями різного роду.

З огляду на вищевикладене, винахід стосується також застосування сполук за винаходом в якості лікарських засобів та лікарських форм, що містять ці сполуки. Бажано їх застосування для лікування людей. Вони можуть вводитись до організму людини внутрішньовенне, підшкірне, внутрішньом'язово, внутрішньочеревинно, через слизову оболонку носу, інгаляційне, через шкіру; у разі потреби їх введення можна інтенсифікувати за допомогою іонофорезу або інших відомих із літератури допоміжних засобів, можливо також і пероральне введення.

Для парентерального введення сполуки формули (I) або їх фізіологічне прийнятні солі переводять до розчинів, суспензій або емульсій з можливим застосуванням відомих у цій галузі речовин, таких як розчинники, емульгатори або інші допоміжні речовини. В якості розчинників можуть, наприклад, використовуватись вода, фізіологічні розчини кухонної солі або спирти, наприклад, етанол, пропандіол або гліцерин, розчини цукрів, такі як розчини глюкози або маніту, але також і суміші різних розчинників.

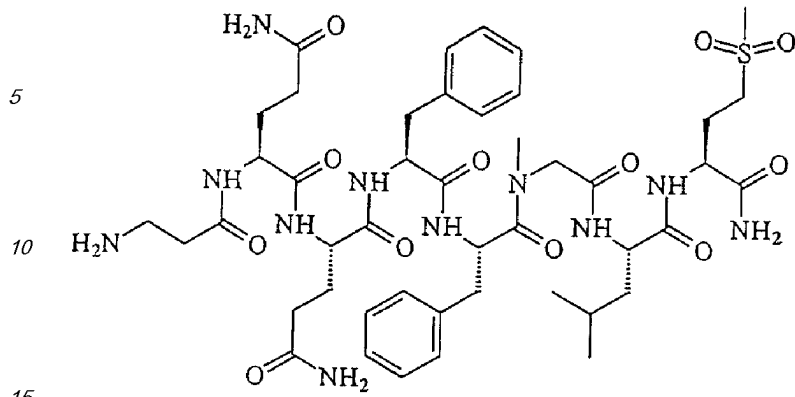
Крім того, ці сполуки можуть застосовуватись і в лікарських формах для імплантації, наприклад, з поліактидом, полігліколідом полігідроксимасляною кислотою, а також у лікарських формах для введення через ніс.

Пероральна ефективність сполук загальної формули (I) може бути показано у такому стандартному досліді.

Гальмування зниження тиску крові, викликаного дією NK<sub>1</sub> у анестезованих морських свинок.

Інтраперитонеальним введенням пентобарбіталу в дозі 50мг/кг анестезують морських свинок вагою 300-500г і підключають їх до апарату штучного дихання з інтенсивністю 10мл кімнатного повітря на кг ваги із частотою 60 вдихів у хвилину. Тиск крові вимірюють безпосередньо у шийній артерії. Для внутрішньовенного введення речовин використовують канюлю в шийній вені.

Внутрішньовенним введенням агоністу NK<sub>1</sub> [Я-Ala<sup>4</sup>,Sar<sup>9</sup>,Met(O<sub>2</sub>)<sup>11</sup>]SP(4-11)



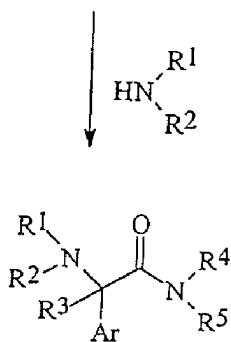
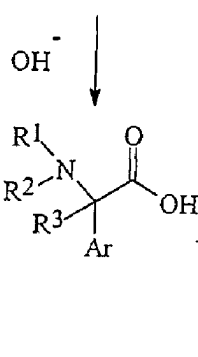
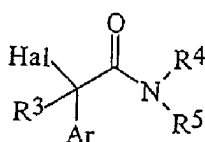
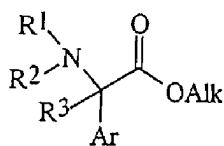
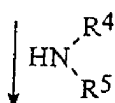
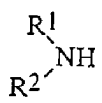
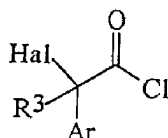
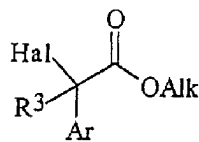
у дозі 0,2мкмоль/кг викликають короточасне зниження тиску крові, яке підтримують повторним введенням агоністу NK<sub>1</sub> з інтервалом у 10 хвилин. Потім через дванадцятипалу кишку вводять антагоніст нейрокініну і викликають зниження тиску крові повторним введенням агоністу NK<sub>1</sub> з інтервалом у 10 хвилин.

Визначають гальмування падіння тиску крові, яке викликано названим вище агоністом NK<sub>1</sub>, вимірюючи його до та після введення антагоністу нейрокініну.

Для сполук за прикладом 5 визначено значення ID<sub>50</sub>, яке дорівнює 1,4мг/кг (ID<sub>50</sub> -доза, що знімає викликане агоністом NK<sub>1</sub> падіння тиску крові на 50%).

Сполуки за винаходом можуть бути одержані загальновідомими способами.

Одержання цих сполук може проводитись різними способами. Два з них, які найчастіше використовуються, зображено на схемі.



Спосіб А. Одержання аміду із карбонової кислоти і аміну HN(R<sup>5</sup>)R<sup>4</sup> може здійснюватись різними способами. До звичайних способів належать реакції сполучення, які використовують в хімії пептидів. При цьому до реагуючих сполук додають близькі до еквівалентних кількості таких допоміжних реагентів як тетрафторборат О-бензотриазолілтетраметилуронію, дциклогексилкарбодіімід з 1-гідроксибензтриазолом, карбонілімідазол і аналогічні сполуки. Придатними розчинниками при цьому є диметилформамід, тетрагідрофуран, метиленхлорид, хлороформ, ацетонітрил або інші інертні розчинники або їх суміші. Оптимальний температурний інтервал знаходиться у межах від -50°C до +120°C, бажано від 0°C до 40°C.

Можна також, використовуючи відомі способи, попередньо перевести карбонову кислоту дією тіонілхлориду, сульфурілхлориду, фосфортрихлориду, фосфорпентахлориду або фосфортрибромиду або їх сумішей до відповідного галогенангідриду і потім провести його реакцію з аміном HN(R<sup>5</sup>)R<sup>4</sup> у такому інертному розчиннику,

як, наприклад, метиленхлорид, тетрагідрофуран або діоксан при температурах від  $-50^{\circ}\text{C}$  до  $+100^{\circ}\text{C}$ , звичайно від  $0^{\circ}\text{C}$  до  $20^{\circ}\text{C}$ .

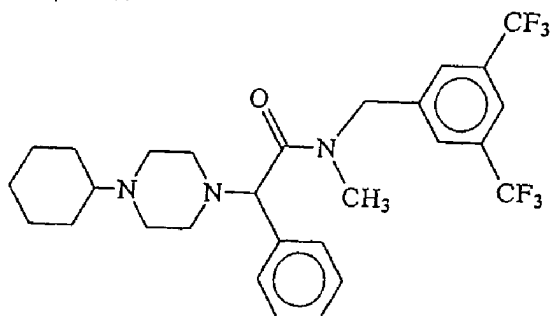
Ще один варіант включає на першій стадії перетворення карбонової кислоти відомими способами на її алкіловий ефір (звичайно це метиловий ефір), який потім вводять до реакції з аміном  $\text{HN}(\text{R}^5)\text{R}^4$  у такому інертному розчиннику, як, наприклад, диметилформамід, діоксан або тетрагідрофуран. Температура реакцій знаходиться у межах від  $20^{\circ}\text{C}$  до  $150^{\circ}\text{C}$ , звичайно у інтервалі від  $50^{\circ}\text{C}$  до  $120^{\circ}\text{C}$ . Цю реакцію можна також проводити у апаратурі під тиском.

Спосіб Б. У цій послідовності операцій одержане відомими способами похідне  $\alpha$ -галоген-арилацетаміду вводять до реакції з аміном  $\text{HN}(\text{R}^1)\text{R}^2$ . Внаслідок цієї реакції відщеплюється галогеноводень, і для зв'язування виділеного або ж надлишкового галогеноводню використовують такі неорганічні основи, як, наприклад, бікарбонат калію, бікарбонат натрію або карбонат кальцію, а також органічні основи, наприклад, триетиламін, основу Гуніга, піридин або 4-диметиламінопіридин, або ж реакцію проводять з надлишком аміну  $\text{HN}(\text{R}^1)\text{R}^2$ . При цьому використовують диметилформамід, тетрагідрофуран, діоксан або інші інертні розчинники. Температура реакцій знаходиться у межах від  $0^{\circ}\text{C}$  до  $100^{\circ}\text{C}$ , звичайно в інтервалі від  $10^{\circ}\text{C}$  до  $80^{\circ}\text{C}$ .

Спосіб В. Сполуки за винаходом, структурний елемент яких  $\text{R}^5$  не означає атом водню, можуть бути одержані також таким чином. Спочатку за способом А або за способом Б синтезують сполуку, у якій  $\text{R}^5$  означає атом водню, і після цього проводять N-алкілювання з введенням алкільної, циклоалкільної або карбоксиметильної групи. Для цього сполуку за винаходом з атомом водню у ролі  $\text{R}^5$  депротонують дією еквівалентної кількості гідриду натрію, аміду натрію, гідроксиду калію, метилату натрію або іншої сильної основи. Для реакції використовують безводні інертні розчинники, наприклад, тетрагідрофуран, діоксан або діетиловий ефір. Після цього повільно додають відповідний алкілюючий засіб у вигляді відповідного галогеніду, тозилату або мезилату. Взаємодію проводять в температурному інтервалі від  $-50^{\circ}\text{C}$  до  $+100^{\circ}\text{C}$ , звичайно у межах від  $0^{\circ}\text{C}$  до  $+50^{\circ}\text{C}$ . Цей спосіб детально описано у прикладі 33.

Приклади:

Приклад 1



Перша стадія. У 150мл безводного диметилформаміду розчиняють 2,2г 1-циклогексилпіперазину, додають 2г карбонату калію, 20 хвилин перемішують при кімнатній температурі та охолоджують до температури  $5^{\circ}\text{C}$ . Потім додають 2,7г метилового ефіру (R,S)- $\alpha$ -бромфенілоцтової кислоти і залишають суспензію, що утворюється, на ніч при перемішуванні при кімнатній температурі. Осад відфільтровують і упарюють фільтрат, залишок розчиняють у етилацетаті та екстрагують двічі 10%-ним розчином бікарбонату калію та один раз насиченим розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушать сульфатом натрію, фільтрують та упарюють. Одержують 3,7г метилового ефіру (R,S)-1-циклогексил-4-піперазино-фенілоцтової кислоти у вигляді жовтого масла.

Вихід біля 100%.

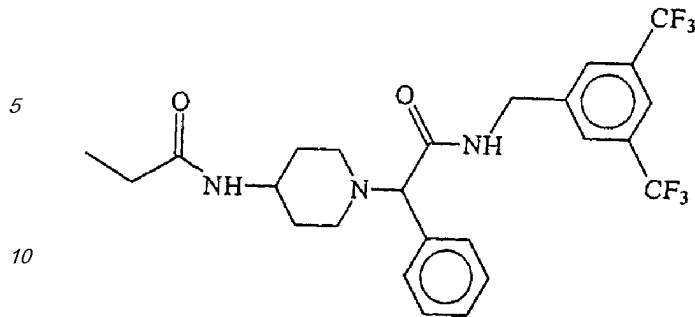
Друга стадія. У 10мл метанолу розчиняють 2,3г одержаного на першій стадії продукту, додають 14мл 1Н розчину гідроксиду натрію і залишають емульсію, що утворюється, при перемішуванні при кімнатній температурі на ніч. Потім прозорий розчин нейтралізують додаванням 14мл 1Н розчину соляної кислоти, упарюють досуха, екстрагують залишок ізопропанолом, відфільтровують тверду речовину та упарюють фільтрат. Залишок знову розтирають з ізопропанолом, відсмоктують тверду речовину та об'єднують його з одержаним раніше осадом. Таким чином одержують 1,6г (R,S)-1-циклогексил-4-піперазино-фенілоцтової кислоти у вигляді твердої речовини.

Вихід 75%.

Третя стадія. У 60мл суміші тетрагідрофурану та метиленхлориду (1:1) суспендують 0,6г одержаного на другій стадії продукту., 0,48г 3,5-біс-(трифторметил)-бензиламіну і 0,32г 1-гідроксибензотриазолу, додають 0,7мл основи Гуніга до значення pH 8,5, потім 0,77г тетрафторборату O-бензотриазоліл-тетраметилуронію і залишають при перемішуванні на ніч при кімнатній температурі. Прозору реакційну масу упарюють у вакуумі, залишок розчиняють в метиленхлориді і два рази струшують з 10%-ним розчином бісульфату калію, один раз з насиченим розчином хлориду натрію, два рази з 10%-ним розчином бісульфату калію і один раз з насиченим розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію, фільтрують і упарюють з одержанням кристалічного продукту. Одержують 0,685г N-(3,5-біс-трифторметилбензил)аміду (R,S)-1-циклогексил-4-піперазино-фенілоцтової кислоти у вигляді жовтуватої твердої речовини.

Вихід 64%, т.пл.  $124-129^{\circ}\text{C}$ , мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 528,2$ .

Приклад 2

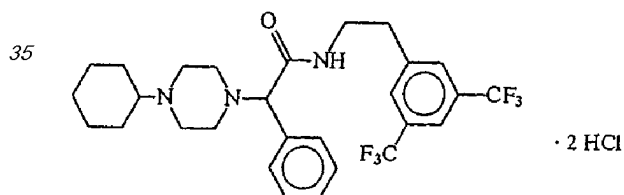


15 Перша стадія. У 30мл безводного метиленхлориду розчиняють 0,49г 3,5-біс-(трифторметил)-бензиламіну, додають 0,3мл триетиламіну, охолоджують суміш у бані з льодом і на протязі 20 хвилин додають по краплям розчин 0,46г хлорангідриду (R,S)- $\alpha$ -бромфенілоцтової кислоти у 10мл метиленхлориду. Реакційну масу залишають на два дні при кімнатній температурі, відганяють розчинник, розтирають твердий залишок з сірчаним ефіром, відсмоктують та упарюють фільтрат. В результаті одержують

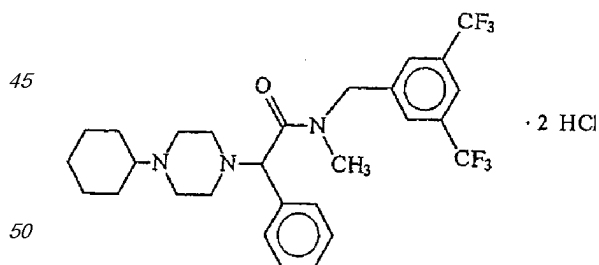
20 М-(біс-трифторметилбензил)амід  $\alpha$ -фенілоцтової кислоти у вигляді світло-бежевої твердої речовини. Вихід 43,5%.

25 Друга стадія. У 30мл безводного диметилформаміду розчиняють 0,21г гідрохлориду 4-пропіоніламіно-піперидину, додають 0,33г карбонату калію і 30 хвилин перемішують при кімнатній температурі. До одержаної суміші протягом 20 хвилин додають по краплям розчин 0,68г одержаного на першій стадії продукту у 1 мл диметилформаміду і залишають при перемішуванні на ніч при кімнатній температурі. Суспензію фільтрують, фільтрат упарюють, одержаний у вигляді масла залишок розчиняють в етилацетаті та екстрагують два рази 10%-ним розчином бікарбонату калію і один раз насиченим розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію, фільтрують, фільтрат упарюють, а одержаний частково твердий залишок розтирають з діетиловим ефіром та відсмоктують. В результаті одержують 0,33г

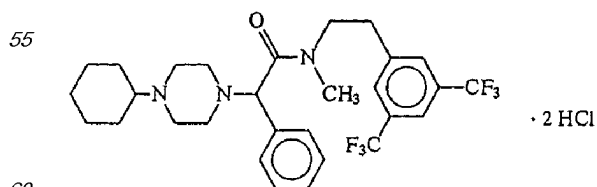
30 N-(3,5-біс-трифторметилбензил)аміду (R,S)-4-пропіоніламіно-1-піперидино-фенілоцтової кислоти у вигляді білої твердої речовини. Вихід 64%, т. пл. 189-191 °С, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами:  $(M+H)^+ = 516,4$ . Аналогічно можуть бути одержані інші сполуки за винаходом, наприклад, такі, що наведені далі: Приклад 3



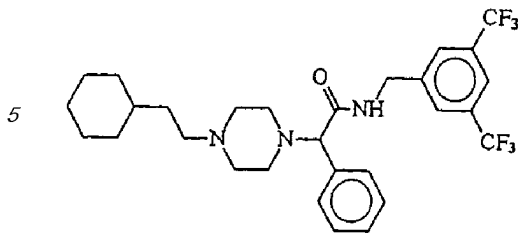
45 Т. пл. 235-238°С, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами:  $(M+H)^+ = 542,2$ . Приклад 4



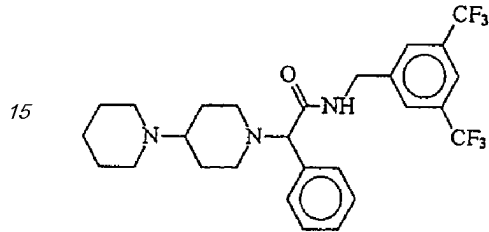
55 Т. пл. >240°С, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами:  $(M+H)^+ = 542,3$ . Приклад 5



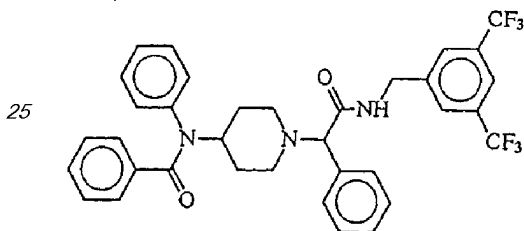
65 Т. пл. 158-164°С, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами:  $(M+H)^+ = 556,4$ . Приклад 6



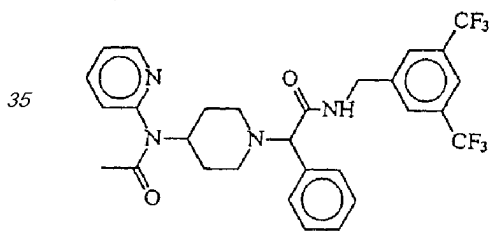
10 Т. пл. 97-99°C, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами: (M+H)<sup>+</sup> = 556,3.  
Приклад 7



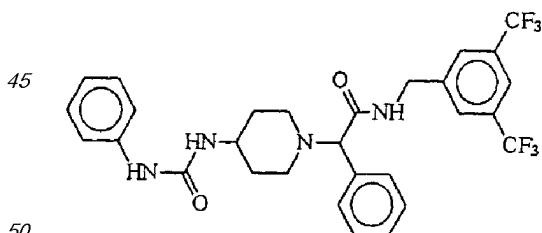
20 Т. пл. >240°C (розкл.), мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами: (M+H)<sup>+</sup> = 528,4.  
Приклад 8



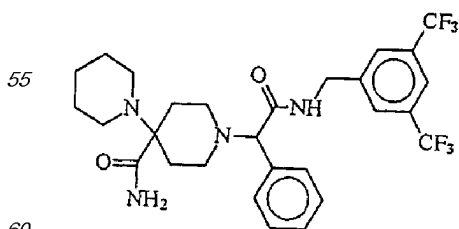
30 Т. пл. 102-105°C, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами: (M+H)<sup>+</sup> = 640,3.  
Приклад 9



40 Т. пл. 141-149°C, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами: (M+H)<sup>+</sup> = 579,2.  
Приклад 10

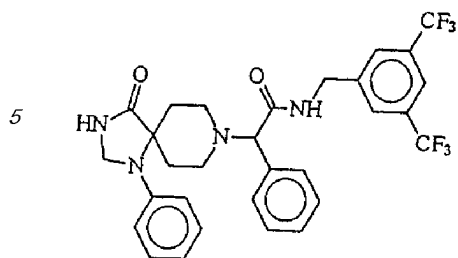


50 Т. пл. 218-223°C, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами: (M+H)<sup>+</sup> = 579,3.  
Приклад 11



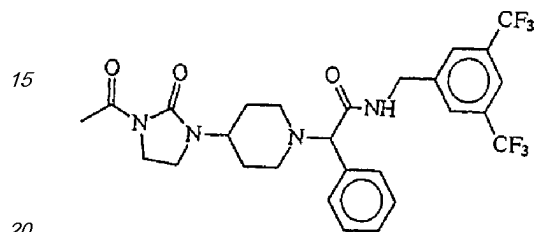
60 Т. пл. >220°C (розкл.), мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами: (M+H)<sup>+</sup> = 571,3.  
Приклад 12

65



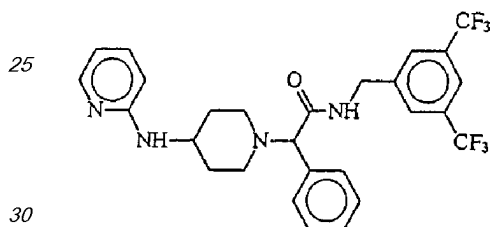
10

Т. пл. 205-210°C, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами:  $(M+H)^+ = 591,3$ .  
Приклад 13



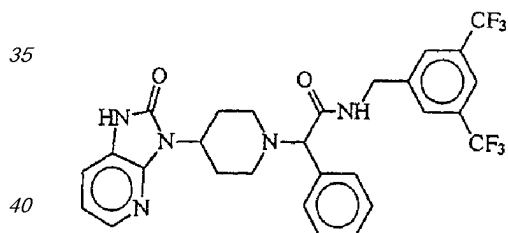
20

Т. пл. 87-95°C, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами:  $(M+H)^+ = 571,2$ .  
Приклад 14



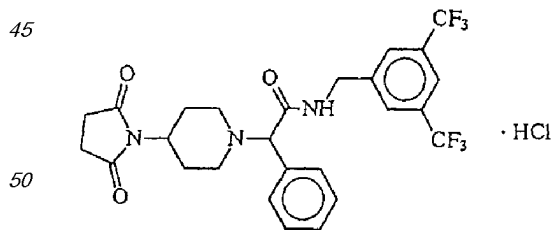
30

Т. пл. 164-166°C, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами:  $(M+H)^+ = 537,3$ .  
Приклад 15

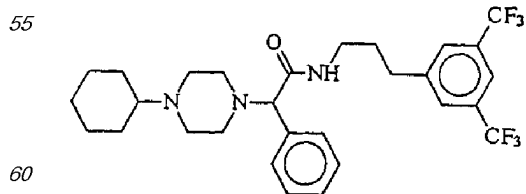


40

Т. пл. 208-210°C, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами:  $(M+H)^+ = 578,3$ .  
Приклад 16



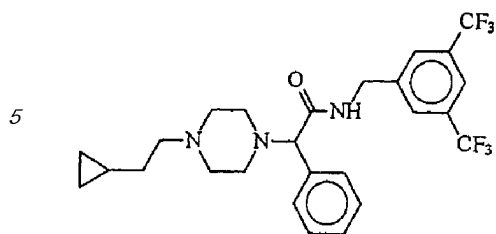
Т. пл. 110-115°C, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами:  $(M+H)^+ = 542,3$ .  
Приклад 17



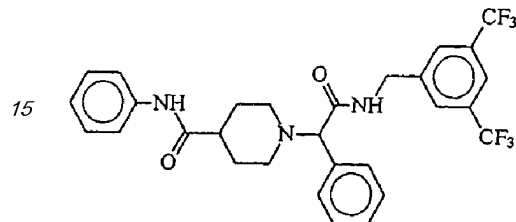
60

Т. пл. 118-123°C, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами:  $(M+H)^+ = 556,3$ .  
Приклад 18

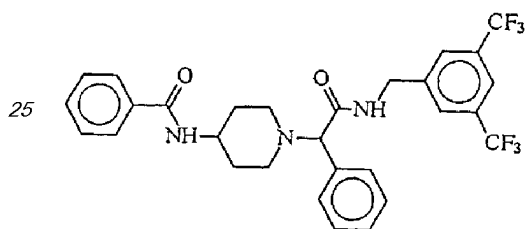
65



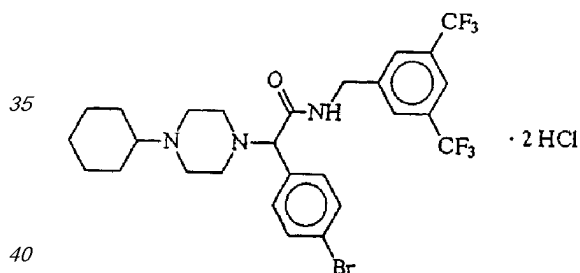
10 Т. пл. 134-136°C, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами:  $(M+H)^+ = 514,3$ .  
Приклад 19



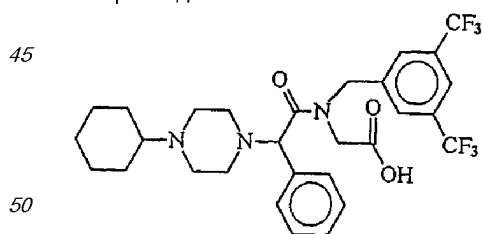
20 Т. пл. >240°C (розкл.), мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами:  $(M+H)^+ = 564$ .  
Приклад 20



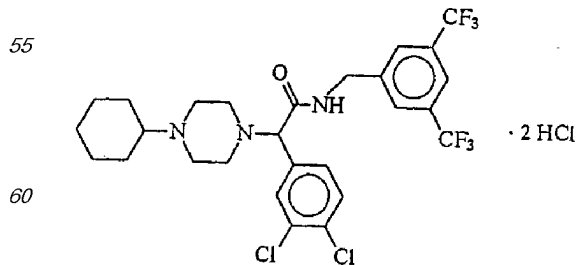
30 Т. пл. 180-185°C, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами:  $(M+H)^+ = 564,3$ .  
Приклад 21



Т. пл. 228-232°C, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами:  $(M+H)^+ = 606/608$ .  
Приклад 22



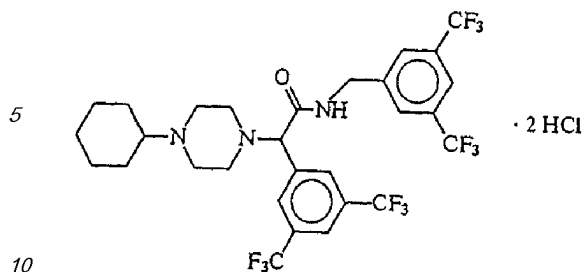
Т. пл. 70-73°C, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами:  $(M+H)^+ = 586$ .  
Приклад 23



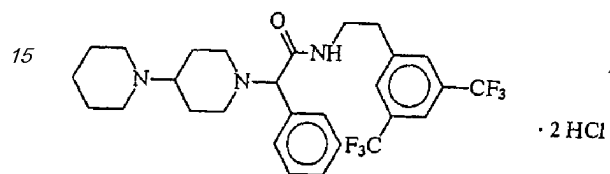
Т. пл. 248-254°C, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами:  $(M+H)^+ = 596/598/600$ .  
Приклад 24

65

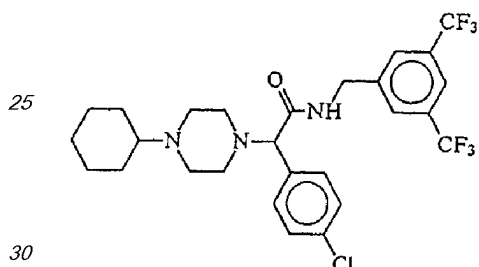




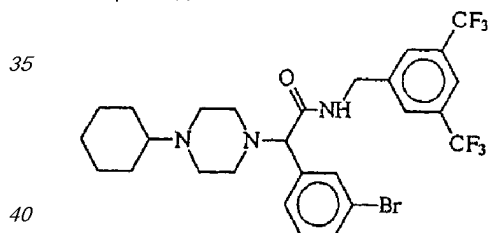
Т. пл. 210°C, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами:  $(M+H)^+ = 664,1$ .  
Приклад 25



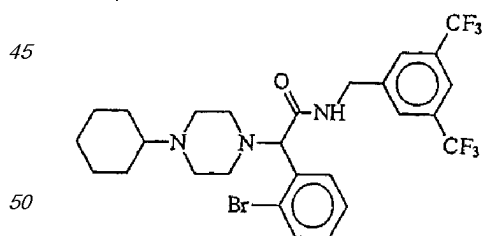
Т. пл. 192-199°C, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами:  $(M+H)^+ = 542,3$ .  
Приклад 26



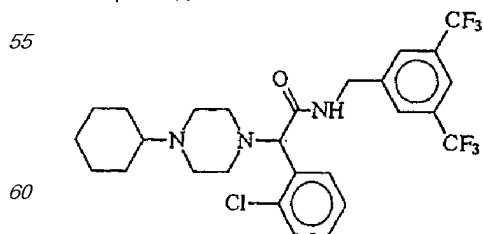
Т. пл. 112-118°C, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами:  $(M+H)^+ = 562/564$ .  
Приклад 27



Т. пл. 124-127°C, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами:  $(M+H)^+ = 606/608$ .  
Приклад 28

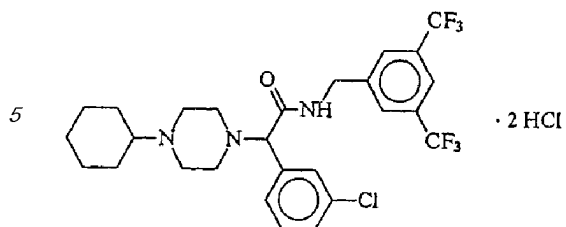


Т. пл. 118-120°C, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами:  $(M+H)^+ = 606/608$ .  
Приклад 29

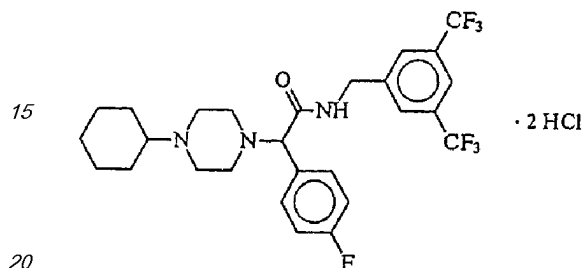


Т. пл. 120-122°C, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами:  $(M+H)^+ = 562/564$ .  
Приклад 30

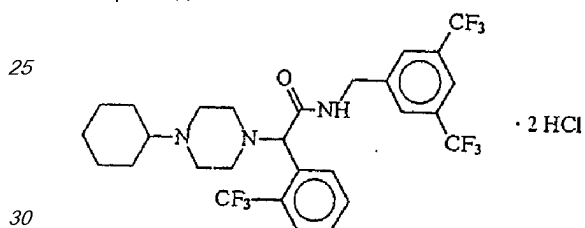
65



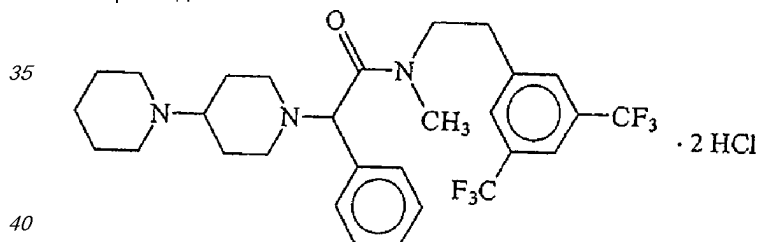
10 Т. пл. >240°C, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами: (M+H)<sup>+</sup> = 562/564.  
Приклад 31



20 Т. пл. >240°C, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами: (M+H)<sup>+</sup> = 546,3.  
Приклад 32



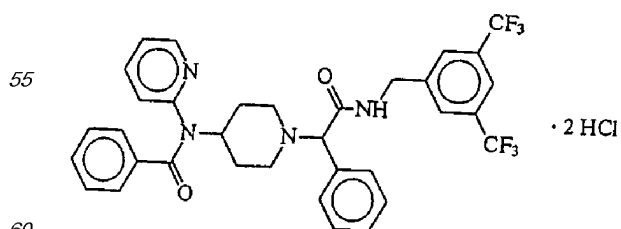
30 Т. пл. 125-130°C (розкл.), мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами: (M+H)<sup>+</sup> = 610,4.  
Приклад 33



40 За допомогою бікарбонату калію перетворюють на відповідну вільну основу 0,3г одержаної за прикладом 25 сполуки, висушують його і розчиняють у 5мл безводного тетрагідрофурану. До розчину додають 34мг 60%-ного гідриду натрію у вигляді суспензії у маслі, 1,5 години перемішують при кімнатній температурі, після цього додають 0,1г метилйодиду і залишають на ніч при перемішуванні. До реакційної маси додають 2мл суміші (1:1) тетрагідрофурану та води, потім додають 25мл води і тричі екстрагують сірчаним ефіром. Об'єднані ефірні екстракти сушать над сульфатом натрію і упарюють у вакуумі. В результаті одержують 170мг цільової сполуки у вигляді вільної основи (масло). Доданням розчину надлишку хлористого водню у ефірі його перетворюють на дигідрохлорид, який осаджується у вигляді жовтих кристалів.

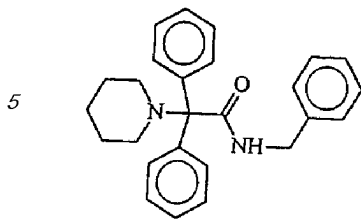
45 Вихід 113мг (36%).

50 Т. пл. >240°C, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами: (M+H)<sup>+</sup> = 556,4.  
Приклад 34

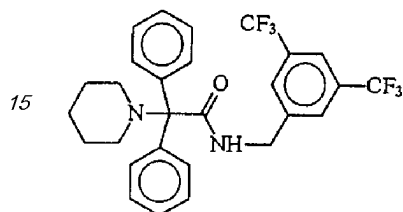


60 Т. пл. 145-151 °С, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами: (M+H)<sup>+</sup> = 641,3.  
Приклад 35

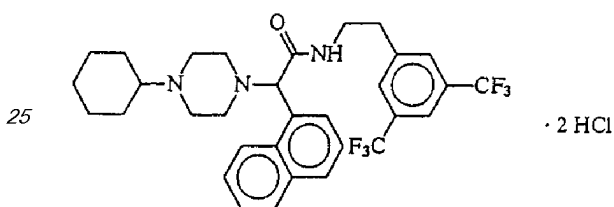
65



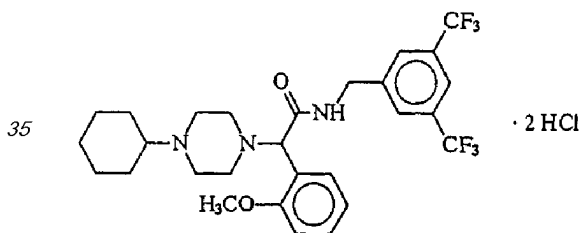
10 Т. пл. 175-176,5°C.  
Приклад 36



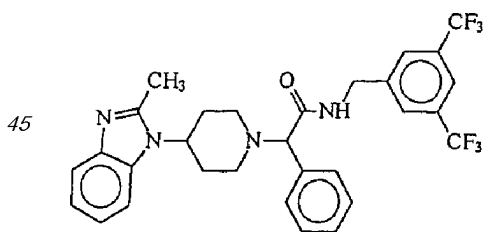
20 Т. пл. 157-158°C.  
Приклад 37



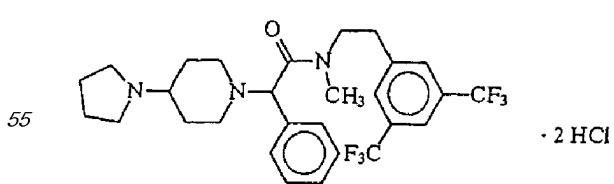
30 Т. пл. 155-172°C, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами: (M+H)<sup>+</sup> = 592,2.  
Приклад 38



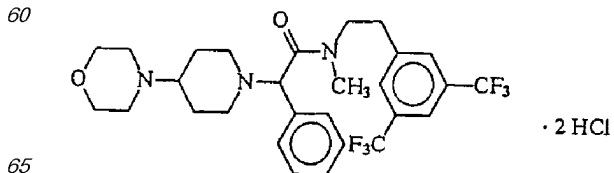
40 Т. пл. 142-150°C, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами: (M+H)<sup>+</sup> = 558,2.  
Приклад 39



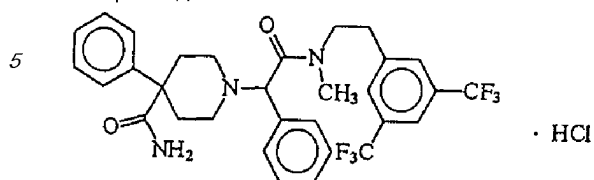
50 Т. пл. 107-111 °С, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами: (M+H)<sup>+</sup> = 575,6.  
Приклад 40



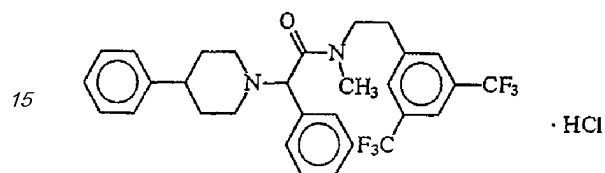
60 Т. пл. >230°C  
Приклад 41



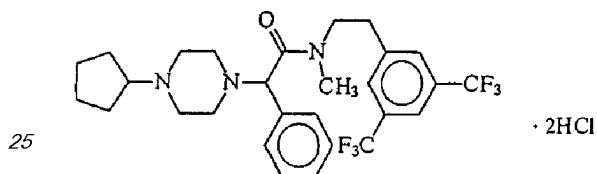
Т. пл. >230°C  
Приклад 42



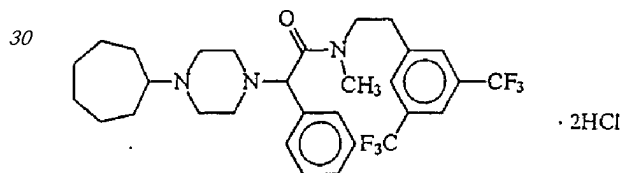
10 Т. пл. 127-137°C, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами:  $(M+H)^+ = 592$ .  
Приклад 43



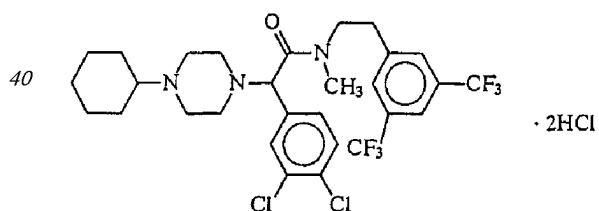
20 Т. пл. 106-110°C, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами:  $(M+H)^+ = 549,4$ .  
Приклад 44



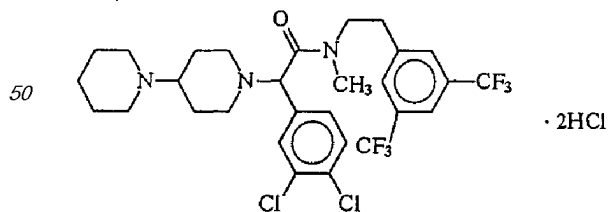
30 Т. пл. 133-143°C, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами:  $(M+H)^+ = 542,3$ .  
Приклад 45



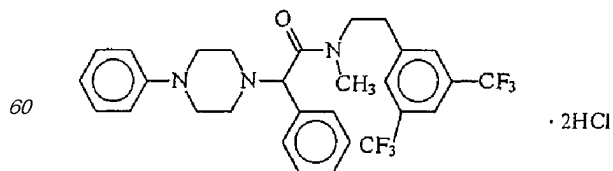
35 Т. пл. 110-120°C, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами:  $(M+H)^+ = 570,4$ .  
Приклад 46



45 Т. пл. 212-216°C, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами:  $(M+H)^+ = 624,3/626,3/628,3$ .  
Приклад 47



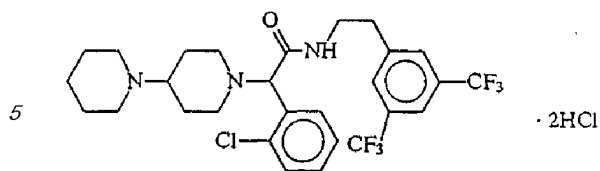
55 Т. пл. 244-246°C, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами:  $(M+H)^+ = 624,1/626,2/628$ .  
Приклад 48



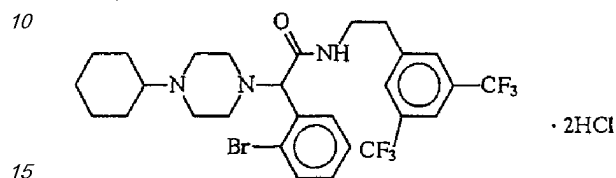
65 Т. пл. 113-123°C, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами:  $(M+H)^+ = 550,3$ .  
Приклад 49

U A  
4 6 7 6 5  
C 2

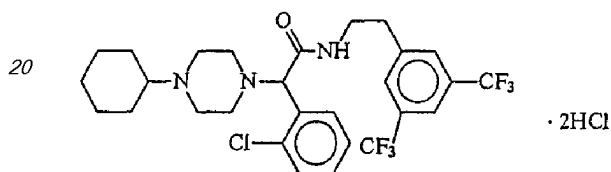
U A  
4 6 7 6 5  
C 2



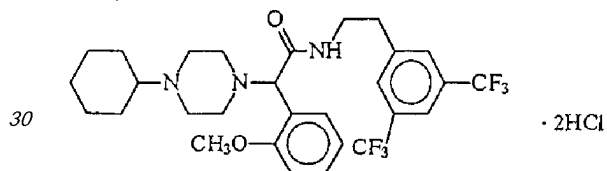
Т. пл. 195-205°C  
Приклад 50



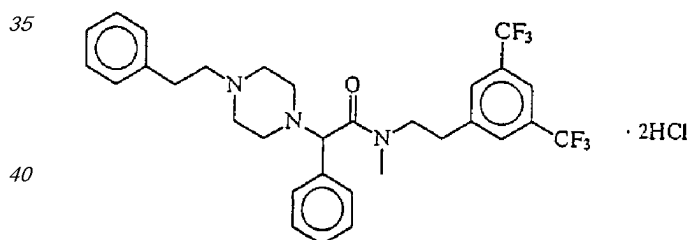
Т. пл. 210-218°C, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами:  $(M+H)^+ = 620/622$ .  
Приклад 51



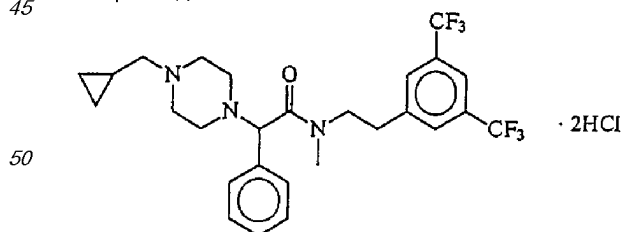
Т. пл. 215-224°C, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами:  $(M+H)^+ = 576/578$ .  
Приклад 52



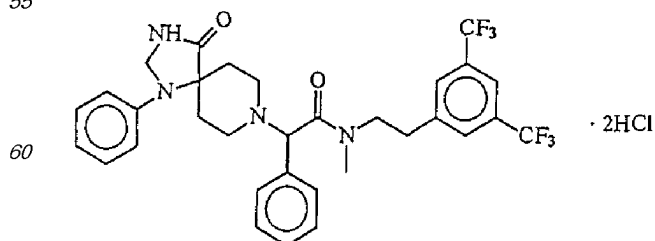
Т. пл. 85-92°C, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами:  $(M+H)^+ = 572,5$ .  
Приклад 53



Т. пл. 248-256°C, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами:  $(M+H)^+ = 578,4$ .  
Приклад 54

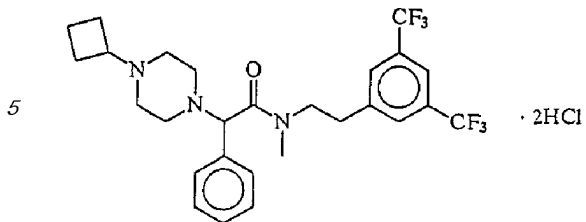


Т. пл. 113-117°C (розкл.), мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами:  $(M+H)^+ = 528,5$ .  
Приклад 55

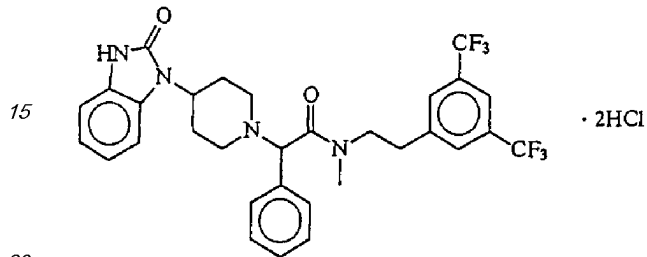


Т. пл. 265-268°C (розкл.), мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами:  $(M+H)^+ = 619,3$ .  
Приклад 56

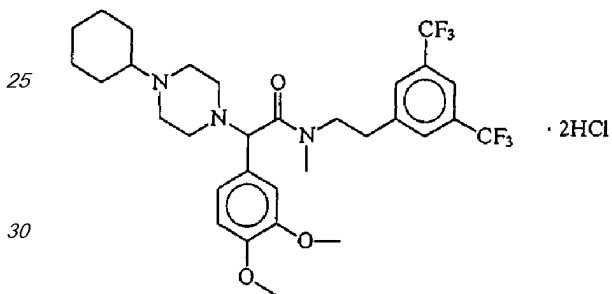
65



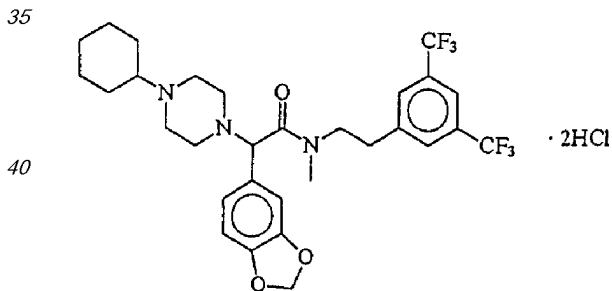
10 Т. пл. 236-238°С (розкл.), мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами: (M+H)<sup>+</sup> = 528,3.  
Приклад 57



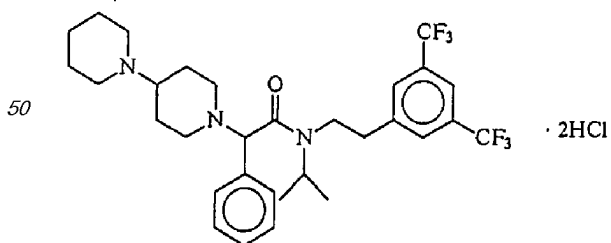
20 Т. пл. 177-187°С, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами: (M+H)<sup>+</sup> = 605,3.  
Приклад 58



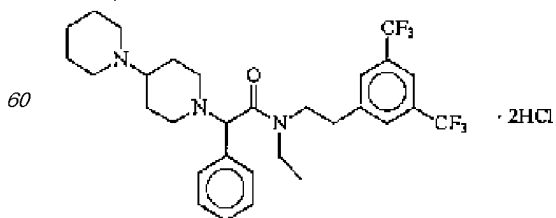
30 Т. пл. 123-133°С (розкл.), мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами: (M+H)<sup>+</sup> = 616,3.  
Приклад 59



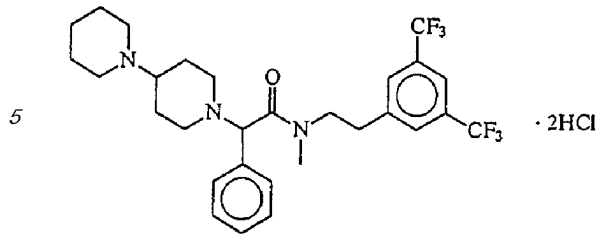
40 Т. пл. 87-97°С, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами: (M+H)<sup>+</sup> = 600,2.  
Приклад 60



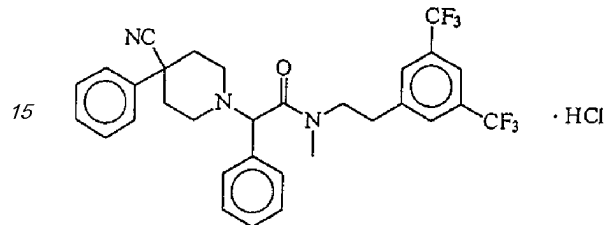
50 Т. пл. >230°С.  
Приклад 61



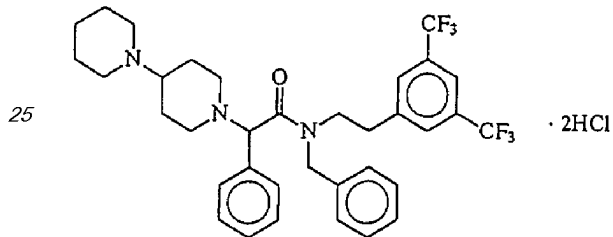
60 Т. пл. >230°С.  
Приклад 62



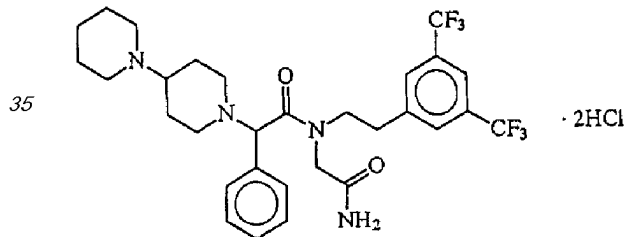
10 Т. пл. >230°C.  
Приклад 63



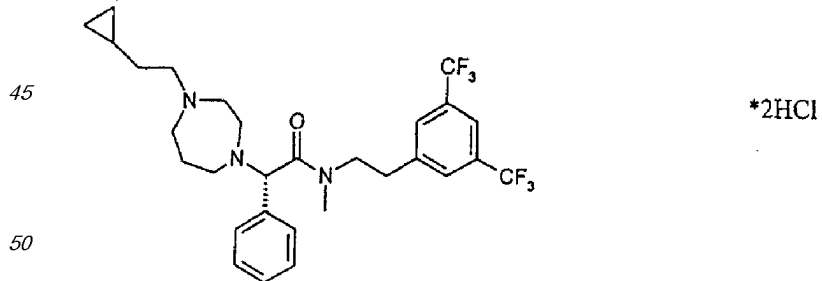
20 Т. пл. 91-98°C, мас-спектр при бомбардуванні швидкими атомами: (M+H)<sup>+</sup> =574,4.  
Приклад 64



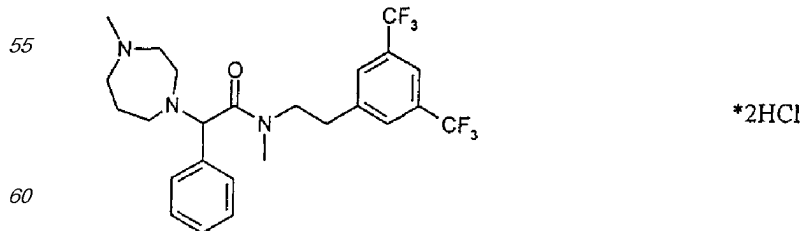
30 Т. пл. 234-236°C.  
Приклад 65



40 Т. пл. 195-198°C.  
Приклад 66



50 Т.пл. 129-134 °С.  
Приклад 67

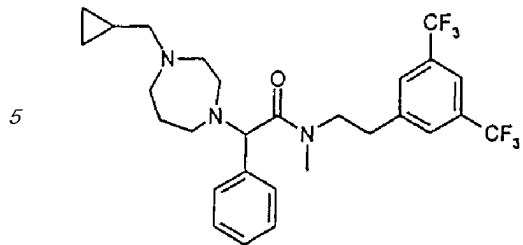


60 Т.пл. 138-148 °С.  
Приклад 68

65

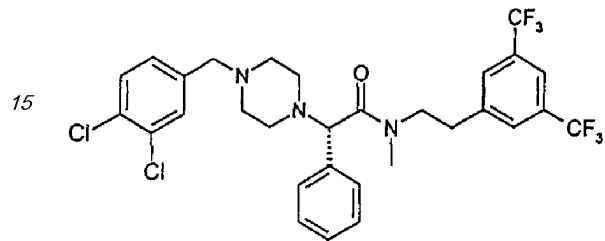
U A 4 6 7 6 5 C 2

U A 4 6 7 6 5 C 2



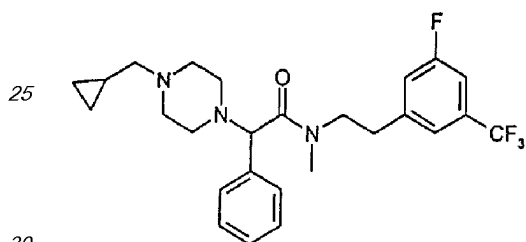
\*2HCl

10 Т. пл. 75-80 °С.  
Приклад 69



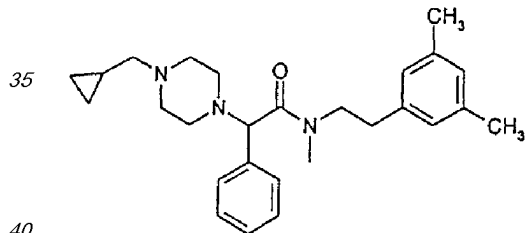
\*2HCl

20 Т.пл. 168-173 °С.  
Приклад 70



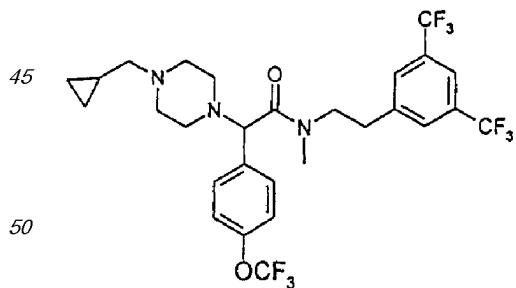
\*2HCl

30 Т. пл. 223-225 °С.  
Приклад 71



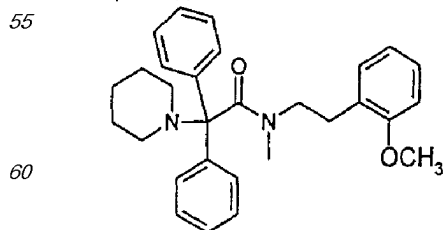
\*2HCl

40 Т. пл. 224-227 °С.  
Приклад 72



\*2HCl

50 Т. пл. 117-124 °С.  
Приклад 73



\*2HCl

60 Т.пл. 160-161 °С.

65

U A 4 6 7 6 5 C 2

U A 4 6 7 6 5 C 2



**Фармацевтичні композиції**

Розчин для ін'єкцій

5	200 мг	Активна речовина*	
	1,2 мг	монокалієва сіль фосфорної кислоти (KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> )	)
10			} (буфер)
	0,2 мг	динатрієва сіль фосфорної кислоти (Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O)	)
	94 мг	хлорид натрію або	)
15			} (ізотонічні складові)
	520 мг	глюкоза	)
20	4 мг	альбумін (для захисту від протеаз),	
	q.s.	розчин гідроксиду натрію,	)
			} до значення рН 6
25	q.s.	соляна кислота	)
	до 10 мл	вода для ін'єкцій	

Розчин для ін'єкцій:

30	200 мг	Активна речовина*	
	94 мг	хлорид натрію або	
	520 мг	глюкоза,	
35	4 мг	альбумін,	
	q.s.	розчин гідроксиду натрію,	)
			} до значення рН 9
40	q.s.	соляна кислота	)
	до 10 мл	вода для ін'єкцій	

Ліофілізат:

Активна речовина\* 200мг  
Маніт (ізотонічна та структуроутворююча добавка) 520мг  
Альбумін 520мг

Розчинник 1 для ліофілізату:

10мл води для ін'єкцій.

Розчинник 2 для ліофілізату:

20мг полісорбату® 80 = твін® 80 (поверхнево-активна речовина),

10мл води для ін'єкцій.

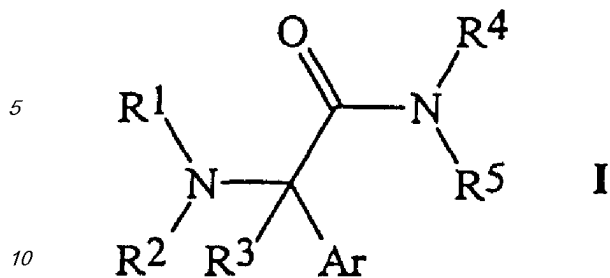
\* Активна речовина: сполука за винаходом, наприклад, за прикладами від 1 до 78. Дозування для людини вагою 67кг від 1 до 500мг.

**Формула винаходу**

1. Похідні арилгліцинамідів загальної формули (I):

U A 4 6 7 6 5 C 2

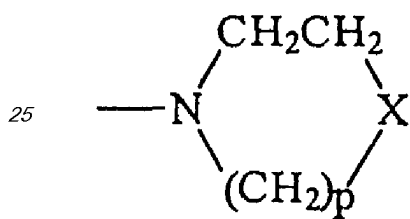
U A 4 6 7 6 5 C 2



або їх фармацевтично прийнятні солі, де

15 Ar означає незаміщений або від одного до п'яти разів заміщений феніл, або ж незаміщений, або від одного до двох разів заміщений нафтил, причому замісники фенільного та нафтильного фрагментів незалежно один від одного є атомами галогену (фтор, хлор, бром, йод), гідроксильною групою, алкілом з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох, алкоксиллом з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох, трифторметильною, трифторметоксильною групою або групою  $-NR^9R^{10}$ , в якій  $R^9$  та  $R^{10}$  незалежно один від одного означають атом водню, метил, Ar може також означати феніл, заміщений  $-O(CH_2)_nO$ - або  $-O(CH_2)_2O$ -групою;

20  $R^1$  і  $R^2$  разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють цикл



в якому

p означає число 2 або 3

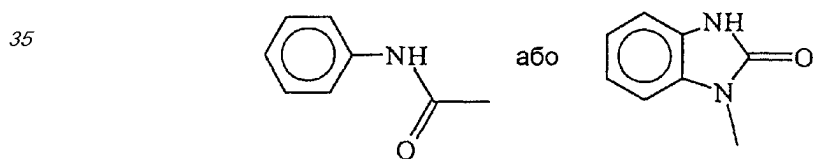
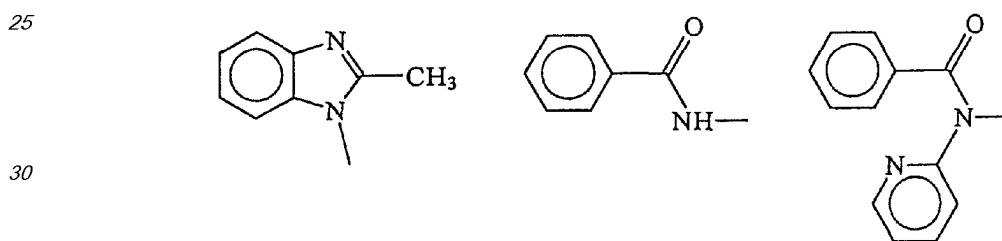
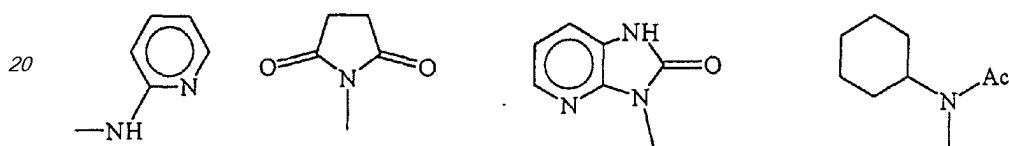
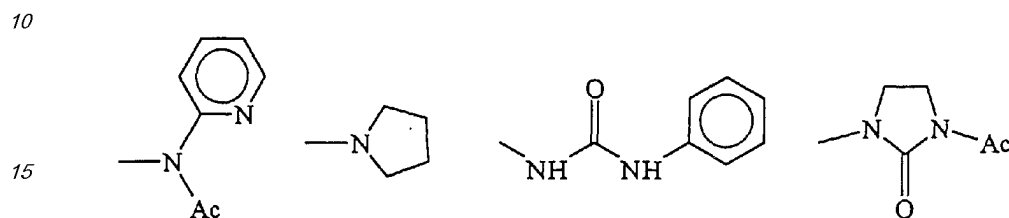
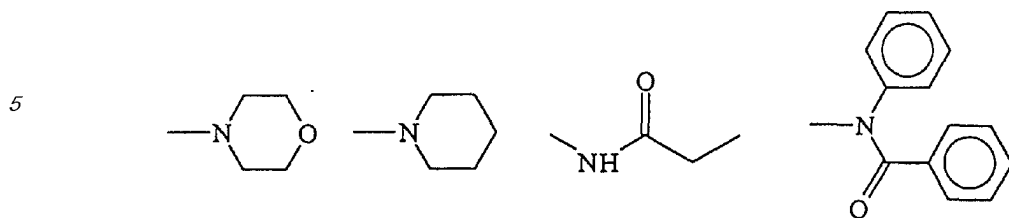
X означає групу  $N(CH_2)_nR^6$  або  $CR^7R^8$ , де n означає число 0, 1 або 2,

35  $R^6$  означає циклоалкіл з числом атомів вуглецю від трьох до семи, феніл або нафтил, причому феніл може бути від одного до трьох разів заміщеним атомами галогену (фтор, хлор, бром, йод),

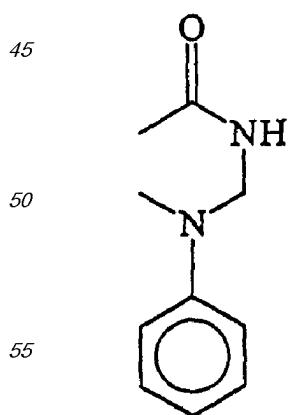
$R^7$  та  $R^8$  мають одне із таких значень:

а)  $R^7$  та  $R^8$  означають атом водню, якщо  $R^6$  означає незаміщений або заміщений феніл,

б)  $R^7$  означає феніл, піперидиніл, 1-метилпіперидиніл або групу



40 у тих випадках, коли R<sup>8</sup> означає атом водню, карбамоїл, ацетиламін, ацетил-N-метиламін або нітрил, в) R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> разом утворюють залишок



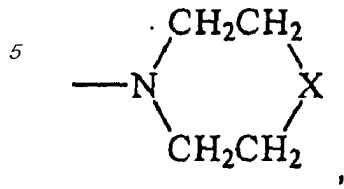
60 R<sup>3</sup> означає атом водню або феніл;

R<sup>4</sup> означає фенілалкіл або нафталкіл з числом атомів вуглецю у алкільних фрагментах від одного до чотирьох, причому феніл може бути від одного до трьох раз заміщеним атомами галогену (фтор, хлор, бром, йод), алкілом з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох, алкоксильною групою з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох або трифторметилом,

65 R<sup>5</sup> означає атом водню, алкіл з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох, циклоалкіл з числом атомів вуглецю від трьох до шести, карбоксиметил або карбамоїлметил.

2. Сполука за п. 1, в якій

$R^1$  та  $R^2$  разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють шестичленне кільце формули



де

X означає групу  $N(CH_2)_nR^6$  або  $CR^7R^8$ , де n,  $R^6$ ,  $R^7$  та  $R^8$  мають визначені раніше значення.

3. Сполука за п. 2, в якій

X означає групу  $N(CH_2)_nR^6$ , в якій n означає число 0, 1 або 2, і

15  $R^6$  означає циклоалкіл з числом атомів вуглецю від трьох до семи або феніл.

4. Сполука за п. 3, в якій

n означає число 0, і

$R^6$  означає циклоалкіл з числом атомів вуглецю від трьох до семи.

20 5. Сполука за п. 4, в якій

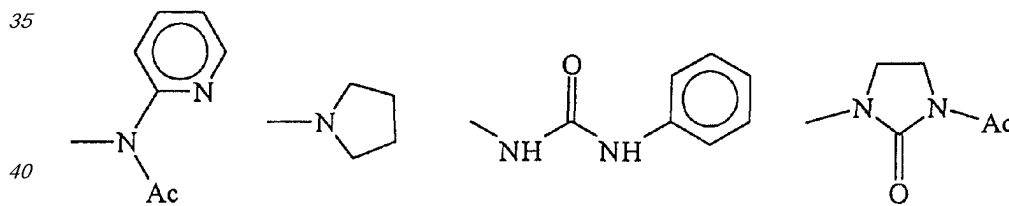
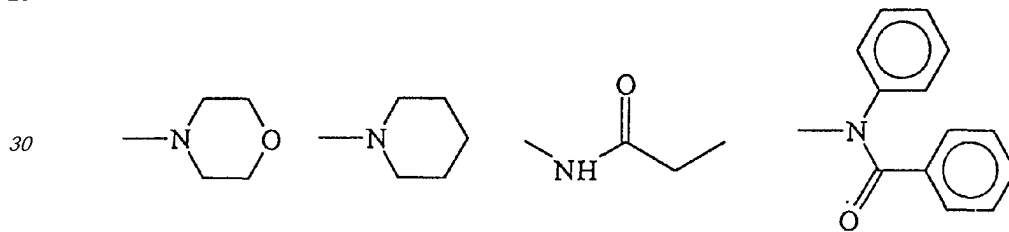
$R^6$  означає циклобутил або циклогексил.

6. Сполука за п. 2, в якій

X означає  $CR^7R^8$ , де  $R^7$  та  $R^8$  мають одне з наступних значень:

а)  $R^7$  та  $R^8$  означають атом водню, якщо  $R^3$  представлений фенілом,

25 б)  $R^7$  означає феніл, піперидиніл, групу наступної формули



U A

4

6

7

6

5

C 2

60

65

C 2

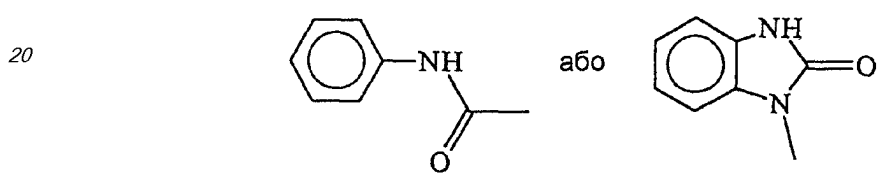
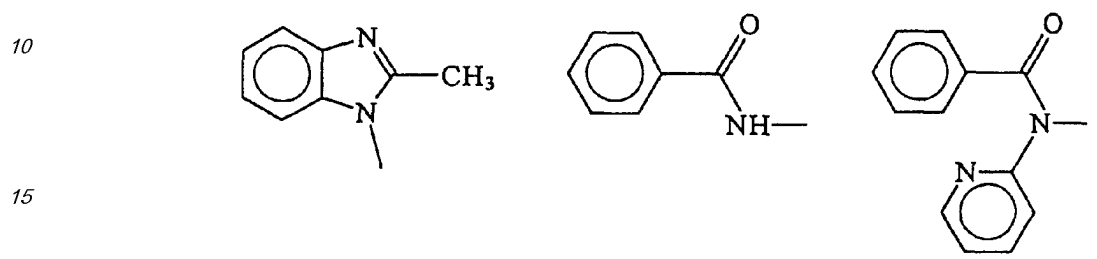
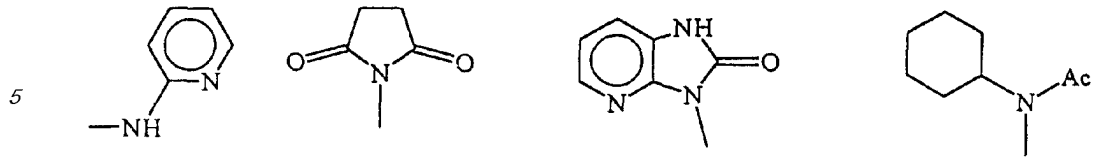
5

6

7

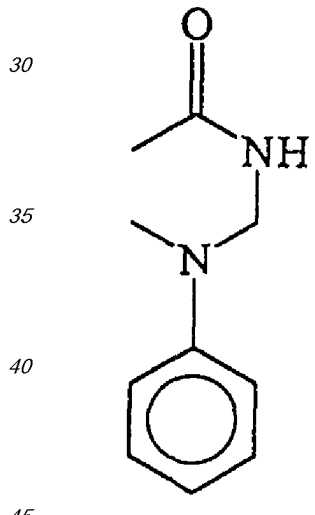
4

A U



25

якщо  $R^8$  означає атом водню, карбамоїл, ацетиламін, ацетил-N-метиламін або нітрил, або  
в)  $R^7$  та  $R^8$  разом утворюють залишок



45

7. Сполука за п. 6, в якій  
 $R^7$  та  $R^8$  мають одне з наступних значень:  
50 а)  $R^7$  та  $R^8$  означають атом водню, якщо  $R^3$  представлений фенілом,  
б)  $R^7$  означає феніл або групу наступної формули

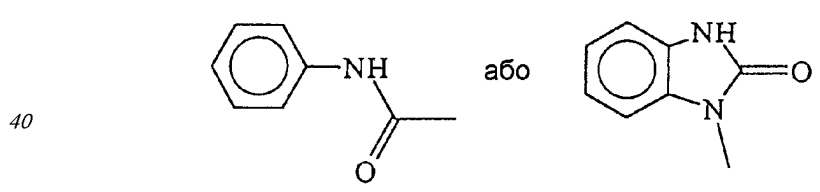
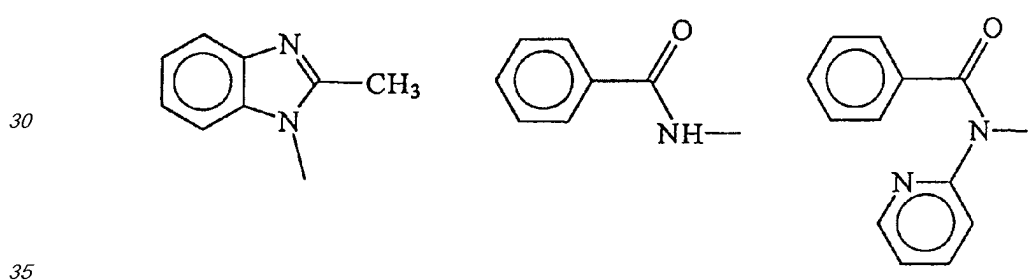
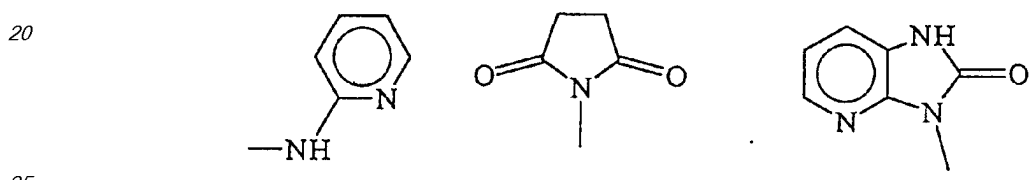
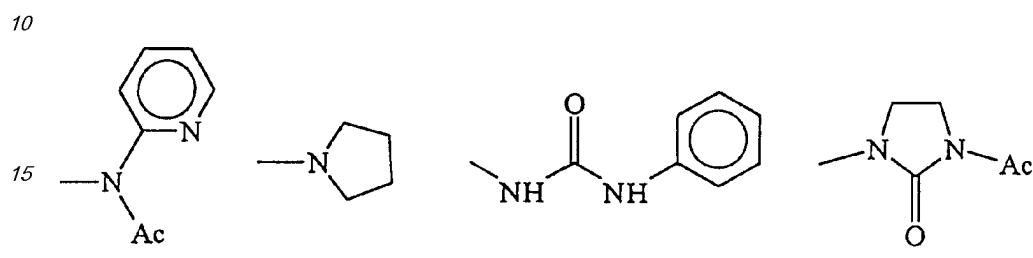
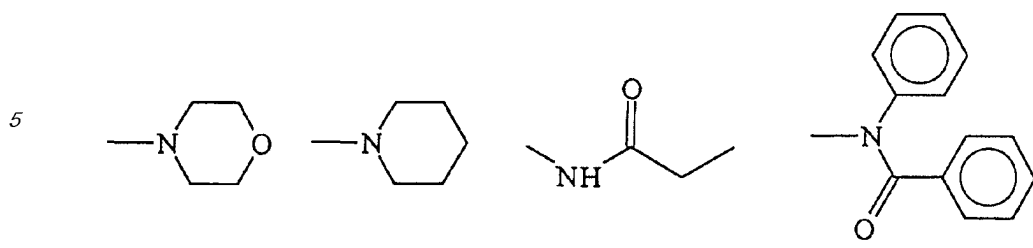
55

60

65

U A 4 6 7 6 5 C 2

U A 4 6 7 6 5 C 2



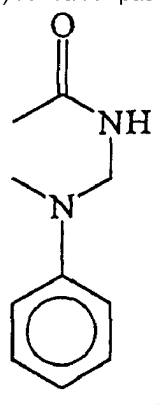
якщо  $R^8$  означає атом водню, карбамііл або нітрілгрупу, або  
 в)  $R^7$  та  $R^8$  разом утворюють залишок

45

50

55

С 2



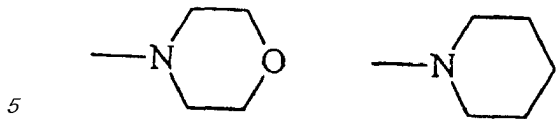
60

8. Сполука за п. 7, в якій  
 $R^7$  означає феніл, групу

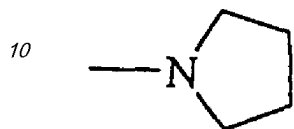
65

U A 4 6 7 6 5 C 2

U A 4 6 7 6 5 C 2



або



15

якщо  $R^8$  означає атом водню або нітрил.

9. Сполука за п. 8, в якій  $R^7$  означає піридиніл і  $R^8$  означає атом водню.

10. Сполука за одним з пп. від 1 по 9, в якій

20  $Ar$  означає незаміщений або від одного до двох разів заміщений феніл або незаміщений нафтил, причому замісники фенільного фрагмента незалежно один від одного представлені атомами галогену (фтор, хлор, бром, йод), гідроксилом, метилом, метоксилом, трифторметилом, трифторметоксилом або диметиламіногрупою, або ж  $Ar$  означає заміщений  $-OCH_2O-$ групою феніл, причому діоксиметиленова група з'єднує 2,3- або 3,4-положення фенільного кільця.

11. Сполука за п. 10, в якій

25  $Ar$  означає незаміщений або від одного до двох разів заміщений феніл або незаміщений нафтил, причому замісники фенільного фрагмента незалежно один від одного представлені атомами галогену (фтор, хлор, бром, йод), метоксилом або трифторметилом, або ж

$Ar$  означає заміщений  $-OCH_2O-$ групою феніл, причому діоксиметиленова група з'єднує 2,3- або 3,4-положення фенільного кільця.

30 12. Сполука за п. 11, в якій

$Ar$  означає феніл, 3,4-дихлорфеніл, 3,4-диметоксифеніл або 3,4-метилендіоксифеніл.

13. Сполука за одним із пп. від 1 до 12, в якій  $R^3$  означає атом водню.

14. Сполука за одним із пп. від 1 до 12, в якій  $R^3$  означає феніл.

15. Сполука за одним із пп. від 1 до 14, в якій

35

$R^4$  означає фенілалкіл з числом атомів вуглецю в алкільному фрагменті від одного до трьох і де феніл може нести один або два замісники, причому замісники незалежно один від одного представлені атомами галогену (фтор, хлор, бром, йод), метилом, метоксилом, трифторметилом, і

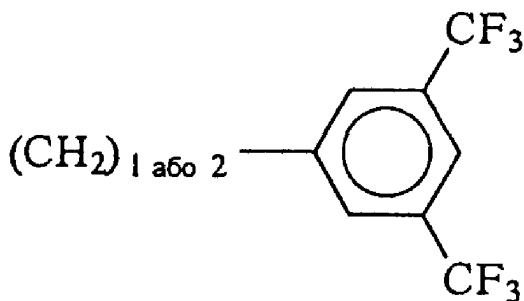
$R^5$  означає атом водню, алкіл з числом атомів вуглецю від одного до трьох, карбоксиметил, карбамоїлметил або фенетил.

40

16. Сполука за п. 15, в якій

$R^4$  означає групу

45



50

та

55

$R^5$  означає атом водню або метил.

17. Сполука за п. 1, яка представлена формулами

60

65





мікросхем", 2002, N 6, 15.06.2002. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

U A 4 6 7 6 5 C 2

U A 4 6 7 6 5 C 2