

Даний винахід стосується бензімідазолів та імідазопіридинів, що мають антивірусну активність, зокрема, інгібіторну активність щодо реплікації респіраторного синцитіального вірусу. Крім того, даний винахід стосується їх одержання та композицій, що включають ці сполуки, і також їх застосування як медикаментів.

Респіраторний синцитіальний вірус людини (RSV) являє собою великий РНК вірус, що належить до родини параміксовірусів, підродини пневмовірусів разом з бичачим RSV вірусом. RSV людини спричиняє у людей будь-якого віку у світі цілий спектр хвороб дихальних шляхів. Він слугує головною причиною захворювання нижніх дихальних шляхів у немовлят та дітей. Більше половини всіх немовлят потерпають від RSV протягом першого року життя і майже всі на протязі перших двох років. Дана інфекція може спричинити у дітей ураження легенів, що зберігається протягом років і може сприяти виникненню хронічної легеневої хвороби у подальші роки (хронічний стридор, астма). Діти старшого віку та дорослі часто потерпають при RSV інфікуванні від (важкої) нежиті. У літньому віці чутливість до даного вірусу знову зростає, і RSV був причетним до ряду спалахів пневмонії у літніх людей, що спричинило значну смертність.

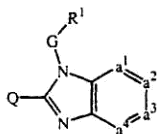
Інфікування вірусом із даної підгрупи не захищає від повторного інфікування RSV культурою із тієї самої підгрупи у наступний зимовий період. Таким чином, повторне інфікування RSV є звичайним, незважаючи на існування лише двох підтипів, А та В.

На теперішній час лише три лікарських препарати були ухвалені для застосування проти RSV інфекції. Рибавірин, аналог нуклеозиду, призначений для аерозольного лікування тяжких RSV інфекцій у дітей, підданих госпіталізації. Аерозольна схема застосування, токсичність (ризик тератогенності), висока вартість та варіююча у широких межах ефективність обмежують його застосування. Два інших препарати, респігам (RespiGam®) та палівізумаб, імуностимулятори поліклонального та моноклонального антитіл, призначені для використання як запобіжні засоби.

Інші спроби розробити безпечну та ефективну RSV вакцину не дали позитивного результату. Інактивовані вакцини не давали захисту від інфекції, і у деяких випадках фактично підсилювали хворобу під час наступного інфікування. Атенуйовані вакцини випробувались з обмеженим успіхом. Очевидно, що є потреба у ефективних нетоксичних ліках проти реплікації RSV, що легко застосовувати.

[Патенти EP-A-0005318, EP-A-0099139, EP-A-0145037, EP-A-0144101, EP-A-0151826, EP-A-0151824, EP-A-0232937, EP-A-0295742, EP 0297661, EP-A-0307014, WO 9201697] описують бензімідазол- та імідазопіридин-заміщені похідні піперидину та піперазину як антигістамінні та протиалергічні засоби або антагоністи серотоніну.

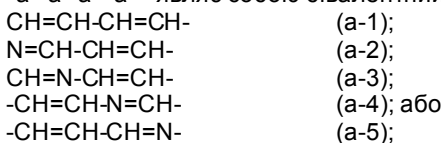
Таким чином, даний винахід стосується сполук формули (I)



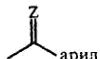
(I)

їх промедикаментів, N-оксидів, солей приєднання, четвертинних амінів, металічних комплексів та стереохімічною ізомерних форм, де

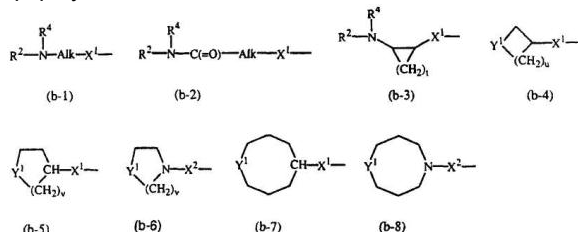
-a¹-a²-a³-a⁴ - являє собою бівалентний радикал формули



де кожен атом водню у радикалах (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) та (a-5) може бути замінений, при потребі, гало, C₁-₆алкілом, нітро, аміно, гідрокси, C₁-₆алкілокси, полігалюC₁-₆алкілом, карбоксиллом, аміноC₁-₆алкілом, моно- або ди(C₁-₄алкіл)аміноC₁-₆алкілом, C₁-₆алкілоксикарбонілом, гідроксиC₁-₆алкілом, або радикалом формули



де =Z є =O, =CH-C(=O)-NR⁵ᵃR⁵ᵇ, =CH₂, =CH-C₁-₆алкілом, =N-OH або =N-O-C₁-₆алкілом; Q є радикалом формули



де Alk являє собою C₁-₆алкандііл;

Y¹ являє собою бівалентний радикал формули -NR²- або CH(NR²R⁴)-;

X¹ являє собою NR⁴, S, S(=O), S(=O)₂, O, CH₂, C(=O), C(=CH₂), CH(OH), CH(CH₃), CH(OCH₃), CH(SCH₃), CH(NR⁵ᵃR⁵ᵇ), CH₂-NR⁴ або NR⁴-CH₂;

X² являє собою прямий зв'язок, CH₂, C(=O), NR⁴, C₁-₄алкіл-NR⁴, NR⁴-C₁-₄алкіл;

t є 2, 3, 4 або 5;

u є 1, 2, 3, 4 або 5;

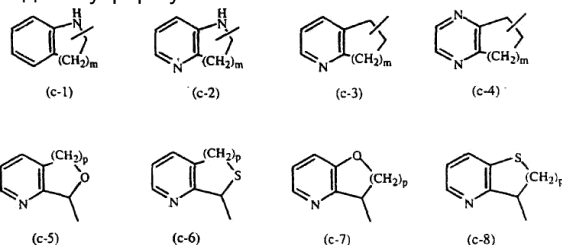
v є 2 або 3; i

де кожен атом водню у Alk та карбоциклах і гетероциклах, що визначені у

радикалах (b-3), (b-4), (b-5), (b-6), (b-7) та (b-8), може бути, при потребі, замінений на  $R^3$ ; за умови, що коли  $R^3$  являє собою гідрокси або  $C_{1-6}$ алкілокси,  $R^3$  не може замінювати атом водню у  $\alpha$  положенні відносно атому азоту;

G являє собою прямий зв'язок або  $C_{1-6}$ алкандііл, що заміщений, при потребі, одним, двома або трьома замісниками, котрі вибираються із гідрокси,  $C_{1-6}$ алкілокси, арил $C_{1-6}$ алкілокси,  $C_{1-6}$ алкілтіо, арил $C_{1-6}$ алкілтіо, арилкарбонілу,  $HO-(CH_2-CH_2-O)_n$ ,  $C_{1-6}$ алкілокси $(-CH_2-CH_2-O)_n$ , арил $C_{1-6}$ алкілокси $(-CH_2-CH_2-O)_n$ , аміно, моно- або ди( $C_{1-6}$ алкіл)аміно,  $C_{1-6}$ алкілоксикарбоніламіно та арилу;

$R^1$  являє собою біциклічний гетероцикл, що вибирається із хінолінілу, хіноксалінілу, бензофуранілу, бензотієнілу, бензімідазолілу, бензоксазолілу, бензтіазолілу, піридопіридилу, нафтиридинілу, 1H-імідазо[4,5-b]піридинілу, 3H-імідазо[4,5-b]піридинілу, імідазо[1,2-a]піридинілу, 2,3-дигідро-1,4-діоксина[2,3-b]піридилу або радикалу формули



i зазначені біциклічні гетероцикли можуть бути заміщені, при потребі, у будь-якому із двох даних циклів 1 або, де це можливо, більшою кількістю, такою як 2, 3 або 4, замісників, що вибираються із гало, гідрокси, аміно, ціано, карбокси,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкілокси,  $C_{1-6}$ алкілтіо,  $C_{1-6}$ алкілокси $C_{1-6}$ алкілу, арилу, арил $C_{1-6}$ алкілу, арил $C_{1-6}$ алкілокси, гідрокси $C_{1-6}$ алкілу, моно- або ди( $C_{1-6}$ алкіл)аміно, моно- або ди( $C_{1-6}$ алкіл)аміно $C_{1-6}$ алкілу, полігало $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкілкарбоніламіно,  $C_{1-6}$ алкіл-SO $_2$ -NR $^{5c}$ -, арил-SO $_2$ -NR $^{5c}$ -,  $C_{1-6}$ алкілоксикарбонілу, -C(=O)-NR $^{5c}$ R $^{5d}$ -,  $HO-(CH_2-CH_2-O)_n$ , гало $(-CH_2-CH_2-O)_n$ ,  $C_{1-6}$ алкілокси $(-CH_2-CH_2-O)_n$ , арил $C_{1-6}$ алкілокси $(-CH_2-CH_2-O)_n$ , та моно- або ди( $C_{1-6}$ алкіл)аміно $(-CH_2-CH_2-O)_n$ ;

кожне n є, незалежно, 1, 2, 3 або 4;

кожне m є, незалежно, 1 або 2;

кожне p є, незалежно, 1 або 2;

кожна  $R^2$  являє собою, незалежно, водень, форміл,  $C_{1-6}$ алкілкарбоніл, Геткарбоніл, піролідиніл, піперидиніл, гомопіперидиніл,  $C_{3-7}$ циклоалкіл, заміщений N( $R^6$ ) $_2$ , або  $C_{1-10}$ алкіл, заміщений N( $R^6$ ) $_2$  і, при потребі, другим, третім або четвертим замісником, що вибирається із аміно, гідрокси,  $C_{3-7}$ циклоалкілу,  $C_{2-5}$ алканділу, піперидинілу, моно- або ди( $C_{1-6}$ алкіл)аміно,  $C_{1-6}$ алкілоксикарбоніламіно, арилу та арилокси;

$R^3$  являє собою водень, гідрокси,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкілокси, арил $C_{1-6}$ алкіл або арил $C_{1-6}$ алкілокси;

$R^4$  являє собою водень,  $C_{1-6}$ алкіл або арил $C_{1-6}$ алкіл;

кожна із груп  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{5c}$  та  $R^{5d}$  є, незалежно, воднем або  $C_{1-6}$ алкілом; або

$R^{5a}$  та  $R^{5b}$ , або  $R^{5c}$  та  $R^{5d}$  утворюють разом бівалентний радикал формули  $-(CH_2)_s-$ , де s дорівнює 4 або 5;

$R^6$  являє собою водень,  $C_{1-4}$ алкіл, форміл, гідрокси $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкілкарбоніл або  $C_{1-6}$ алкілоксикарбоніл; арил являє собою феніл або феніл, заміщений 1 або більшою кількістю, такою як 2, 3, або 4, замісників, що вибираються із гало, гідрокси,  $C_{1-6}$ алкілу, гідрокси $C_{1-6}$ алкілу, полігало $C_{1-6}$ алкілу, та  $C_{1-6}$ алкілокси;

Гет являє собою піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл.

Під терміном промедикаменти у даному тексті маються на думці фармацевтично прийнятні похідні, наприклад, ефіри та аміді, такі, що утворений в результаті біотрансформації даної похідної продукт є активним медикаментом, як визначено у сполюках формули (I). На роботу Goodman and Gilman [The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8<sup>th</sup> ed., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", p.13-15], де описуються у загальному плані промедикаменти, у даному тексті зроблене посилання.

Як застосовується у даному тексті,  $C_{1-3}$ алкіл як група або частина групи визначає насичені вуглеводневі радикали з прямими або розгалуженими ланцюгами, що мають від 1 до 3 вуглецевих атомів, такі як метил, етил, пропіл, 1-метилетил і таке подібне;  $C_{1-4}$ алкіл як група або частина групи визначає насичені вуглеводневі радикали з прямими або розгалуженими ланцюгами, що мають від 1 до 4 вуглецевих атомів, такі як групи, що визначені для  $C_{1-3}$ алкілу, та бутіл і таке подібне;  $C_{2-4}$ алкіл як група або частина групи визначає насичені вуглеводневі радикали з прямими або розгалуженими ланцюгами, що мають від 2 до 4 вуглецевих атомів, такі як етил, пропіл, 1-метилетил, бутіл і таке подібне;  $C_{1-6}$ алкіл як група або частина групи визначає насичені вуглеводневі радикали з прямими або розгалуженими ланцюгами, що мають від 1 до 6 вуглецевих атомів, такі як групи, що визначені для  $C_{1-4}$ алкілу, та пентил, гексил, 2-метилбутіл і таке подібне;  $C_{1-9}$ алкіл як група або частина групи визначає насичені вуглеводневі радикали з прямими або розгалуженими ланцюгами, що мають від 1 до 9 вуглецевих атомів, такі як групи, що визначені для  $C_{1-6}$ алкілу, та гептил, октил, ноніл, 2-метилгексил, 2-метилгептил і таке подібне;  $C_{1-10}$ алкіл як група або частина групи визначає насичені вуглеводневі радикали з прямими або розгалуженими ланцюгами, що мають від 1 до 10 вуглецевих атомів, такі як групи, що визначені для  $C_{1-9}$ алкілу, та децил, 2-метилноніл і таке подібне.  $C_{3-7}$ циклоалкіл є дженериком до циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу та циклогептилу;  $C_{2-5}$ алкандііл визначає бівалентні насичені вуглеводневі радикали з прямими та розгалуженими ланцюгами, що мають від 2 до 5 вуглецевих атомів, такі як, наприклад, 1,2-етандііл, 1,3-пропандііл, 1,4-бутандііл, 1,2-пропандііл, 2,3-бутандііл, 1,5-пентандііл і таке подібне.  $C_{2-5}$ алкандііл є замісником у  $C_{1-10}$ алкілі як передбачено у визначенні  $R^2$ , мається на думці, що це заміщення відбувається по одному вуглецевому атому з результатом утворенням спіроскладової;  $C_{1-4}$ алкандііл визначає бівалентні насичені вуглеводневі радикали з прямими та розгалуженими ланцюгами, що мають від 1 до 4 вуглецевих атомів, такі як, наприклад, метилен, 1,2-етандііл, 1,3-пропандііл, 1,4-бутандііл і таке подібне;  $C_{1-6}$ алкандііл, як мається на думці, включає  $C_{1-4}$ алкандііл і вищі його гомологи, що мають від 5 до 6 вуглецевих атомів, такі як, наприклад, 1,5-пентандііл, 1,6-гександііл і таке подібне;  $C_{1-10}$ алкандііл, як мається

на думці, включає  $C_{1-6}$ алкандііл і вищі його гомологи, що мають від 7 до 10 вуглецевих атомів, такі як, наприклад, 1,7-гептандііл, 1,8-октандііл, 1,9-нонандііл, 1,10-декандііл і таке подібне.

Як застосовувалось у даному тексті вище, група (=O) утворює карбонільну складову, коли вона приєднана до вуглецевого атому, сульфоксидну складову, коли вона приєднана до атому сірки та сульфонільну складову, коли до атому сірки приєднані дві зазначених групи. Група (=N-OH) утворює гідроксилімінну складову, коли вона приєднана до вуглецевого атому.

Термін гало є дженериком до фторо, хлоро, бромо та йодо. Як застосовувалось у даному тексті вище та буде застосовано у подальшому викладі, полігало $C_{1-6}$ алкіл як група або частина групи визначається як моно- або полігалозаміщений  $C_{1-6}$ алкіл, зокрема метил з одним або більшою кількістю атомів фтору, наприклад, дифторометил або трифторометил. У випадку, коли до алкільної групи приєднано більше одного атома галогену, у межах визначення полігало $C_{1-6}$ алкілу вони можуть бути однаковими або різними.

Як зазначалось вище,  $R^1$  визначає біциклічний гетероцикл, який може бути, при потребі, заміщеним. Замісники можуть бути розподілені по обом кільцям або можуть бути приєднані до одного й того самого кільця.

Коли будь-яка змінна (наприклад, арил,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  і т.д.) зустрічається у будь-якій складовій більше одного разу, кожне визначення є незалежним.

Зрозуміло, що деякі зі сполук формули (I) та їх промедикаменти, N-оксиди, солі приєднання, четвертинні аміни, металічні комплекси та стереохімічно ізомерні форми можуть містити один або більше хіральних центрів та існувати як стереохімічно ізомерні форми.

Вираз "стереохімічно ізомерні форми", що застосовувався у попередньому викладі, визначає всі можливі стереоізомерні форми, котрі можуть мати сполуки формул (I) та їх промедикаменти, N-оксиди, солі приєднання, четвертинні аміни або фізіологічно функціональні похідні. Якщо окремо не зазначено або не вказано, хімічне позначення сполук відповідає суміші всіх можливих стереохімічно ізомерних форм, зазначені суміші містять як усі діастереомери та енантіомери базової молекулярної структури, так і кожен із окремих ізомерних форм формули (I) та їх промедикаментів, N-оксидів, солей, сольватів або четвертинних амінів у суттєво вільній формі, тобто асоційованих з менше 10%, краще, менше 5%, особливо, менше 2% і найкраще, з менше 1% інших ізомерів. Очевидно, що як мається на думці, стереохімічно ізомерні форми сполук формули (I) входять в обсяг даного винаходу.

Як буде застосовуватись у подальшому викладі, терміни транс або цис є добре відомими фахівцям у даній галузі.

Для терапевтичного застосування солі сполук формули (I) є такими, у яких протиіон є фармацевтично прийнятним. Проте, солі кислот та основ, що не є фармацевтично прийнятними, можуть також знайти застосування, наприклад, при одержанні або очищенні фармацевтично прийнятної сполуки. Усі солі, незалежно від того, чи є вони фармацевтично прийнятними, включені в обсяг даного винаходу.

Фармацевтично прийнятні кислоти та основні солі приєднання, що згадувались вище, включають, як мається на думці, терапевтично активні нетоксичні кислоти та основні форми солей приєднання, котрі здатні утворювати сполуки формули (I). Фармацевтично прийнятні кислоти солі приєднання можуть звичайно одержуватись обробкою основної форми такою відповідною кислотою. Відповідні кислоти включають, наприклад, неорганічні кислоти, такі як галоїдоводневі кислоти, наприклад, хлористоводнева або бромистоводнева кислота, сірчана, азотна, фосфорна і подібні кислоти; або органічні кислоти, такі як, наприклад, оцтова, пропанова, гідроксиоцтова, молочна, піровиноградна, щавлева (тобто етандикислота), малінова, бурштинова (тобто бутандикислота), малеїнова, фумарова, яблучна (тобто гідроксибутандикислота), винна, лимонна, метансульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова, р-толуолсульфонова, цикламінова, саліцилова, р-аміносаліцилова, памова і подібні кислоти.

Навпаки, зазначені сольові форми можуть бути перетворені обробкою відповідною основою у форму вільної основи.

Сполуки формули (I), що містять кислотний протон, можуть бути також перетворені в їх нетоксичні металічні або амініні форми солей приєднання обробкою відповідною органічною та неорганічною основами. Відповідні основні сольові форми включають, наприклад, амонієві солі, солі лужних та лужноземельних металів, наприклад, солі літію, натрію, калію, магнію, кальцію і таке подібне, солі з органічними основами, наприклад, бензатинові, N-метил-D-глюкамінові, гідрабамінові солі та солі з амінокислотами, такими як, наприклад, аргінін, лізін і таке подібне.

Вираз соль приєднання, як застосовується вище, включає також сольвати, котрі здатні утворювати сполуки формули (I), і також їх солі. Такими сольватами є, наприклад, гідрати, алкогольати і таке подібне.

Вираз "четвертинний амін", як застосовується вище, визначає солі четвертинного амонію, які здатні утворювати сполуки формули (I) шляхом реакції між азотистою основою сполуки формули (I) та відповідним агентом кватернізації, таким як, наприклад, заміщений, при потребі, галоїдоалкіл, галоїдоарил або галоїдоарилалкіл, наприклад, метилйодид або бензилйодид. Можуть також використовуватись інші реагенти з групами, що легко відщеплюються, такі як алкіл трифторометансульфонати, алкіл метансульфонати та алкіл р-толуолсульфонати. Четвертинний амін має позитивно заряджений азот.

Фармацевтично прийнятні протиіони включають хлоро, бромо, йодо, трифтороацетат та ацетат. Протиіон за вибором може бути уведений з використанням іонообмінних смол.

Зрозуміло, що сполуки формули (I) можуть мати металозв'язувальні, хелатуутворювальні та комплексоутворювальні властивості і тому можуть існувати у вигляді металічних комплексів або металічних хелатів. Такі металзовані похідні сполук формули (I) також включені, як мається на думці, в обсяг даного винаходу.

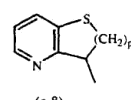
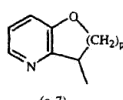
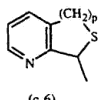
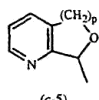
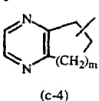
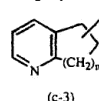
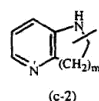
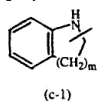
Деякі зі сполук формули (I) можуть також існувати у своїй таутомерій формі. Хоча такі форми й не вказані у явному вигляді у вищенаведених формулах, вони також включені, як мається на думці, в обсяг даного винаходу.

Спеціальну групу сполук складають ті сполуки формули (I), де застосовується одне або більше із наступних обмежень:

-Q є радикалом формули (b-1), (b-3), (b-4), (b-5), (b-6), (b-7) або (b-8);

-X<sup>2</sup> є прямим зв'язком, CH<sub>2</sub> або C(=O);

-R<sup>1</sup> являє собою біциклічний гетероцикл, що вибирається із хінолінілу, хіноксалінілу, бензофуранілу, бензотієнілу, бензімідазолілу, бензоксазолілу, бензтіазолілу, піридопіридилу, нафтиридинілу, 1H-імідазо[4,5-b]піридинілу, 3H-імідазо[4,5-b]піридинілу, імідазо[1,2-a]піридинілу, або радикалу формули



і зазначені біциклічні гетероцикли можуть бути заміщені, при потребі, у будь-якому із двох даних циклів 1 або, де це можливо, більшою кількістю, такою як 2, 3 або 4, замісників, що вибираються із гало, гідрокси, аміно, ціано, карбокси, C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>алкілокси, C<sub>1-6</sub>алкілтію, C<sub>1-6</sub>алкілоксиC<sub>1-6</sub>алкілу, арилу, арилC<sub>1-6</sub>алкілу, арилC<sub>1-6</sub>алкілокси, гідроксиC<sub>1-6</sub>алкілу, моно- або ди(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміно, моно- або ди(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміноC<sub>1-6</sub>алкілу, полігалоC<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>алкілкарбоніламіно, C<sub>1-6</sub>алкіл-SO<sub>2</sub>-NR<sup>5c</sup>-, арил-SO<sub>2</sub>-NR<sup>5c</sup>-, C<sub>1-6</sub>алкілоксикарбонілу, -C(=O)-NR<sup>5d</sup>, HO-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>n</sub>-, гало-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>n</sub>-, C<sub>1-6</sub>алкілокси-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>n</sub>-, арилC<sub>1-6</sub>алкілокси-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>n</sub>-, та моно- або ди(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміно-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>n</sub>-, кожне n є, незалежно, 1, 2, 3 або 4; кожне m є, незалежно, 1 або 2; кожне p є, незалежно, 1 або 2;

-кожна R<sup>2</sup> являє собою, незалежно, водень, піролідиніл, піперидиніл, гомопіперидиніл, C<sub>3-7</sub>циклоалкіл, заміщений NHR<sup>6</sup>, або C<sub>1-10</sub>алкіл, заміщений NHR<sup>6</sup> і, при потребі, другим, третім або четвертим замісником, що вибирається із аміно, гідрокси, C<sub>3-7</sub>циклоалкілу, C<sub>2-5</sub>алканділу, піперидинілу, моно- або ди(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміно, C<sub>1-6</sub>алкілоксикарбоніламіно, арилу та арилокси;

-R<sup>3</sup> являє собою водень, гідрокси, C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкілокси або арилC<sub>1-6</sub>алкіл;

-R<sup>6</sup> являє собою водень, C<sub>1-4</sub>алкіл, форміл, C<sub>1-6</sub>алкілкарбоніл або C<sub>1-6</sub>алкілоксикарбоніл.

Іншу спеціальну групу сполук складають ті сполуки, де -a<sup>1</sup>=a<sup>2</sup>-a<sup>3</sup>=a<sup>4</sup>- являє собою радикал формули (a-1), (a-2) або (a-3).

Ще одну спеціальну групу сполук складають ті сполуки, де Q є радикалом формули (b-5), в якій v дорівнює 2, і Y<sup>1</sup> є -NR<sup>2</sup>-.

Являють також інтерес ті сполуки, де R<sup>2</sup> є C<sub>1-10</sub>алкілом, що заміщений NHR<sup>6</sup>.

Іншими інтересними сполуками є ті сполуки, де G являє собою прямий зв'язок або C<sub>1-10</sub>алканділ, заміщений, при потребі, одним, двома або трьома замісниками, що вибираються із гідрокси, C<sub>1-6</sub>алкілокси, арилC<sub>1-6</sub>алкілокси, HO-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>n</sub>-, C<sub>1-6</sub>алкілокси-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>n</sub>-, арилC<sub>1-6</sub>алкілокси-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>n</sub>-.

Сполуки, яким віддається перевага, наступні:

(±)-N-[1-(2-аміноетил)-4-піперидиніл]-4-метил-1-(8-хінолініл)етил]-1H-бензімідазол-2-амін моногідрат;

(±)-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-1-(2-бромо-5,6,7,8-тетрагідро-8-хінолініл)-1H-бензімідазол-2-амін тригідроклорид тригідрат;

(±)-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-1-[(2-етоксиетокси)-8-хінолінілметил]-4-метил-1H-бензімідазол-2-амін;

(+)-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-1-(2-хлоро-5,6,7,8-тетрагідро-5-хіноксалініл)-1H-бензімідазол-2-амін тригідроклорид тригідрат;

(±)-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-1-[(1-метил-1H-бензімідазол-4-іл)метил]-1H-бензімідазол-2-амін;

(±)-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-1-(етокси-8-хінолінілметил)-1H-бензімідазол-2-амін;

(±)-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-4-метил-1-(5,6,7,8-тетрагідро-5-хіноксалініл)-1H-бензімідазол-2-амін;

(±)-N-[1-(2-аміноетил)-4-піперидиніл]-7-метил-3-(8-хінолінілметил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін тетрагідроклорид тригідрат;

(±)-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-7-метил-3-(8-хінолінілметил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін тетрагідроклорид моногідрат;

(±)-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-1-(8-хінолінілметил)-1H-імідазо[4,5-c]піридин-2-амін тригідроклорид дигідрат;

N-[1-(2-аміноетил)-4-піперидиніл]-4-метил-1-(8-хінолінілметил)-1H-бензімідазол-2-амін;

N-[1-(8-хінолінілметил)-1H-бензімідазол-2-іл]-1,3-пропандіамін тригідроклорид моногідрат;

(±)-N-[1-(2-аміноетил)-4-піперидиніл]-1-[(2-етоксиетокси)-8-хінолінілметил]-1H-бензімідазол-2-амін тригідроклорид дигідрат;

(±)-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-1-(8-хінолінілметил)-1H-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін тригідроклорид дигідрат;

(±)-N-[1-[1-(амінометил)-2-метилпропіл]-4-піперидиніл]-1-[(2-етоксиетокси)-8-хінолінілметил]-1H-бензімідазол-2-амін;

(±)-N-[1-(2-аміноетил)-4-піперидиніл]-3-(2-хінолінілметил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін тригідроклорид тригідрат;

(±)-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-1-(1-ізохінолінілметил)-1H-бензімідазол-2-амін тригідроклорид тригідрат;

N-[1-(2-аміноетил)-4-піперидиніл]-1-(5,6,7,8-тетрагідро-5-хіноксалініл)-1Н-бензімідазол-2-амін тригідрохлорид тригідрат;

їх промедикаменти, N-оксиди, солі приєднання, четвертинні аміни, металічні комплекси та стереохімічно ізомерні форми.

Сполуки, яким віддається найбільша перевага:

(±)-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-3-(хінолінілметил)-3Н-імідазо[4,5-В]піридин-2-амін;

(±)-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-4-метил-1-(8-хінолінілметил)-1Н-бензімідазол-2-амін;

(±)-N-[1-(2-аміноетил)-4-піперидиніл]-1-(2-хлоро-5,6,7,8-тетрагідро-5-хіноксалініл)-4-метил-1Н-бензімідазол-2-амін тригідрохлорид тригідрат;

(±)-N-[1-(2-аміноетил)-4-піперидиніл]-1-(5,6,7,8-тетрагідро-2,3-диметил-5-хіноксалініл)-1Н-бензімідазол-2-амін тригідрохлорид тригідрат;

(±)-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-1-[(2-етоксиетокси)-8-хінолінілметил]-1Н-бензімідазол-2-амін;

(±)-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-1-(3-хлоро-5,6,7,8-тетрагідро-5-хіноксалініл)-1Н-бензімідазол-2-амін тригідрохлорид моногідрат;

(±)-N-[1-(2-аміноетил)-4-піперидиніл]-1-(3-хлоро-5,6,7,8-тетрагідро-5-хіноксалініл)-4-метил-1Н-бензімідазол-2-амін тригідрохлорид дигідрат;

(±)-N-[1-(2-аміноетил)-4-піперидиніл]-1-[(2-етоксиетокси)-8-хінолінілметил]-4-метил-1Н-бензімідазол-2-амін моногідрат;

(±)-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-3-(8-хінолінілметил)-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-амін тригідрохлорид тетрагідрат;

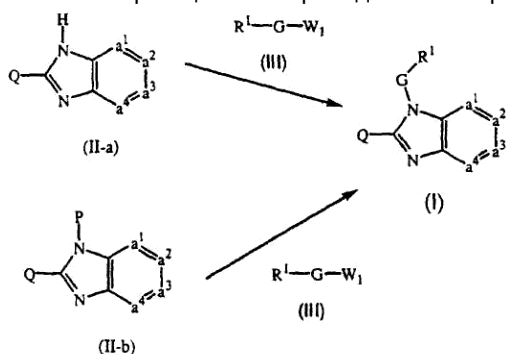
(±)-N-[1-(2-аміноетил)-4-піперидиніл]-3-(8-хінолінілметил)-3Н-імідазо[4,5-В]піридин-2-амін;

(±)-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-4-метил-1-[(1-метил-1Н-бензімідазол-4-іл)метил]-1Н-бензімідазол-2-амін;

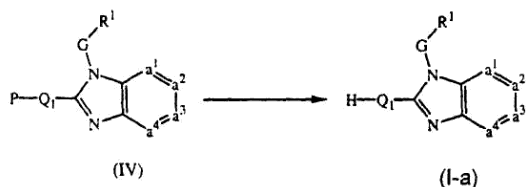
(±)-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-1-(2-хлоро-5,6,7,8-тетрагідро-5-хіноксалініл)-4-метил-1Н-бензімідазол-2-амін;

їх промедикаменти, N-оксиди, солі приєднання, четвертинні аміни, металічні комплекси та стереохімічно ізомерні форми.

Загалом, сполуки формули (I) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (II-a) або (II-b), де Р являє собою захисну групу, таку як, наприклад, С<sub>1</sub>-алкілоксикарбоніл, або захисні групи, що згадуються у Розділі 7 "Protective Groups in Organic Synthesis" by T. Greene and P. Wuyts [John Wiley & Sons Inc., 1991], з проміжною сполукою формули (III), де W<sub>1</sub> є прийнятною групою, що відщеплюється, така як атом галогену, наприклад, хлоро, бромо, у присутності придатної основи, такої як, наприклад, гідрид натрію. Зазначена реакція може проводитись в інертному щодо реакції розчиннику, такому як N,N-диметилформамід.



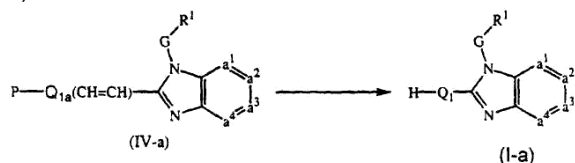
Сполуки формули (I), де, у визначенні Q, R<sup>2</sup> або принаймні один замісник R<sup>6</sup> є воднем, зазначена Q подана H-Q<sub>1</sub>, і зазначені сполуки подані формулою (I-a), можуть бути одержані шляхом депротектування проміжної сполуки формули (IV), де Р являє собою захисну групу, наприклад, С<sub>1</sub>-алкілоксикарбоніл, бензил або захисні групи, що згадуються у Розділі 7 "Protective Groups in Organic Synthesis" by T. Greene and P. Wuyts [John Wiley & Sons Inc., 1991].



Коли Р являє собою, наприклад, С<sub>1</sub>-алкілоксикарбоніл, зазначена реакція депротектування може здійснюватись, наприклад, шляхом кислотного гідролізу у присутності придатної кислоти, такої як бромистоводнева, хлористоводнева, сірчана, оцтова, або трифторооцтова, або суміші зазначених кислот, або шляхом основного гідролізу у присутності придатної основи, такої як, наприклад, гідроксид калію, у придатному розчиннику, такому як вода, спирт, суміш вода-спирт, метиленхлорид. Придатними спиртами є метанол, етанол, 2-пропанол, 1-бутанол і таке подібне. Для підвищення швидкості даної реакції бажано нагрівати реакційну суміш, зокрема до температури перегонки. Як альтернатива, коли Р являє собою, наприклад, бензил, реакція депротектування може здійснюватись шляхом каталітичного гідрування у присутності водню та відповідного каталізатора в інертному щодо реакції розчиннику. Придатним каталізатором у вищезазначеній реакції слугує, наприклад, платина на вугіллі, паладій на вугіллі і таке подібне. Відповідним інертним розчинником для зазначеної реакції є, наприклад, спирт, наприклад, метанол,

етанол, 2-пропанол і таке подібне, складний ефір, наприклад, етилацетат і таке подібне, кислота, наприклад, оцтова кислота і таке подібне.

Описана вище реакція каталітичного гідрування може також використовуватись для одержання сполуки формули (I-a) шляхом депротектування та відновлення проміжної сполуки формули (IV), де  $Q_1$  включає ненасичений зв'язок, зазначена  $Q_1$  подана  $Q_{1a}(CH=CH)$ , і зазначена проміжна сполука подана формулою (IV-a).

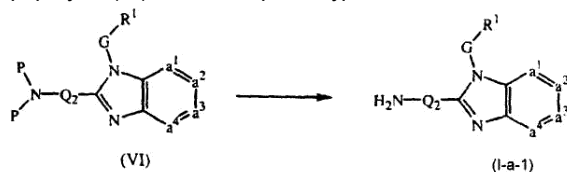


Сполуки формули (I), де, у визначенні  $Q$ , обидва замісники  $R^6$  є воднем, або  $R^2$  та  $R^4$  є обидві воднем, зазначена  $Q$  подана  $H_2N-Q_2$ , і зазначені сполуки подані формулою (I-a-1), можуть бути також одержані шляхом депротектування проміжної сполуки формули (V).

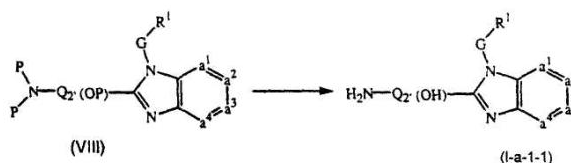
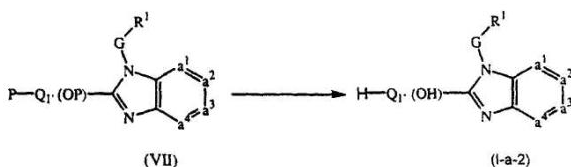


Зазначена реакція депротектування може здійснюватись у присутності придатної основи, такої як, наприклад, гідразин, або у присутності придатної кислоти, такої як хлористоводнева кислота і таке подібне, у придатному розчиннику, такому як спирт, оцтова кислота і таке подібне.

Сполуки формули (I-a-1) можуть бути також одержані шляхом депротектування проміжної сполуки формули (VI) згідно з процедурою, що описана для одержання сполук формули (I-a).



Сполуки формули (I-a) або (I-a-1), де  $Q_1$  або  $Q_2$  включає гідрокси замісника, зазначені  $Q_1$  або  $Q_2$  подані  $Q_1\cdot OH$  або  $Q_2\cdot OH$ , і зазначені сполуки подані формулою (I-a-2) або (I-a-1-1), можуть бути одержані шляхом депротектування проміжної сполуки формули (VII) або (VIII) як описано вище для одержання сполук формули (I-a).



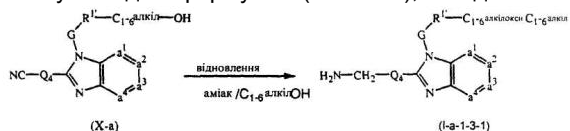
Сполуки формули (I), де, у визначенні  $Q$ , обидва замісники  $R^6$  є воднем, або  $R^2$  та  $R^4$  є обидві воднем, і вуглецевий атом, суміжний з азотом, що несе  $R^6$  або  $R^2$  та  $R^4$  замісників, містить принаймні один атом водню, зазначена  $Q$  подана  $H_2N-Q_3H$ , і зазначені сполуки подані формулою (I-a-1-2), можуть бути також одержані відновлювальним амінуванням проміжних сполук формули (IX) у присутності придатного агента амінування, такого як, наприклад, аміак, гідроксиамін, або бензиламін, і у присутності придатного відновлювального агента, наприклад, водню, і відповідного каталізатора. Відповідним каталізатором у зазначеній вище реакції слугує, наприклад, платина на вугіллі, паладій на вугіллі, родій на  $Al_2O_3$  і таке подібне, при потребі, у присутності каталітичної отрути, такої як розчин тіофену. Придатним інертним щодо реакції розчинником є, наприклад, спирт, наприклад, метанол, етанол, 2-пропанол і таке подібне.



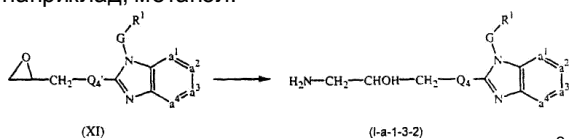
Сполуки формули (I), де  $Q$  включає  $-CH_2NH_2$  складову, зазначена  $Q$  подана  $H_2N-CH_2-Q_4$ , і зазначені сполуки подані формулою (I-a-1-3), можуть бути одержані відновленням проміжної сполуки формули (X).



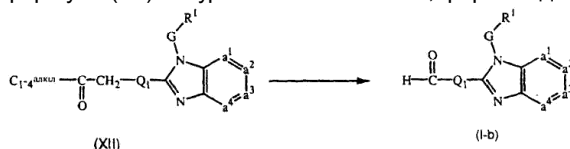
Зазначена реакція може здійснюватись за допомогою придатного відновлювального агента, такого як літійалюміній гідрид або водень, при потребі, у присутності придатного каталізатора, такого як нікель Рені. Придатним розчинником для вищезазначеної реакції є, наприклад, тетрагідрофуран або розчин аміаку у спирті. Придатними спиртами є метанол, етанол, 2-пропанол і таке подібне. Зазначена реакція відновлення, що проводиться у розчині аміаку у спирті, може також використовуватись для одержання сполук формули (I-a-1-3), де R¹ замінена C<sub>1-6</sub>алкілоксиC<sub>1-6</sub>алкілом, зазначена R¹ подана R¹-C<sub>1-6</sub>алкілоксиC<sub>1-6</sub>алкілом, і зазначені сполуки подані формулою (I-a-1-3-1), виходячи із проміжної сполуки формули (X-a).



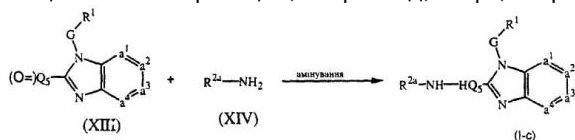
Сполуки формули (I), де Q включає -CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> складову, зазначена Q подана H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>-Q<sub>4</sub>, і зазначені сполуки подані формулою (I-a-1-3-2), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XI) з аміаком у присутності придатного інертного щодо реакції розчинника, такого як спирт, наприклад, метанол.



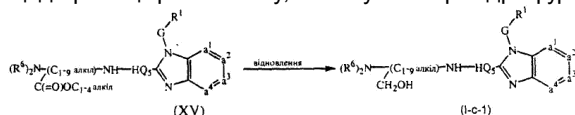
Сполуки формули (I), де, у визначенні Q, R² або один замісник R⁶ є формілом, зазначена Q подана H-C(=O)-Q<sub>1</sub>, і зазначені сполуки подані формулою (I-b), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XII) з мурашиною кислотою, формамідом та аміаком.



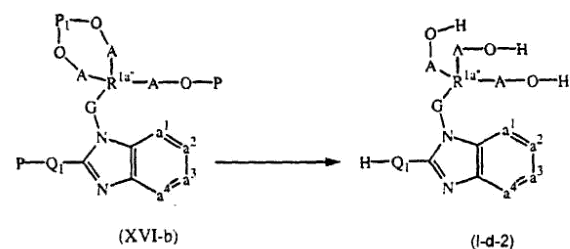
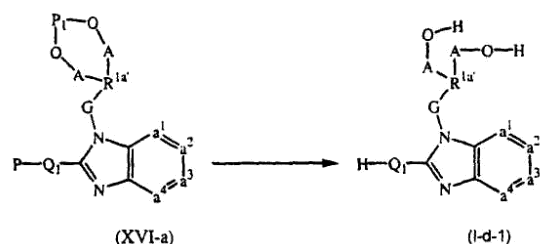
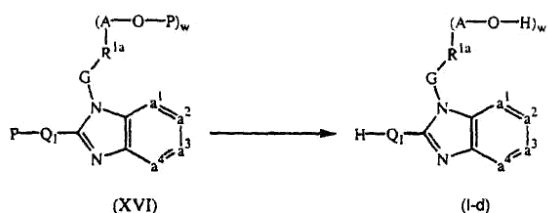
Сполуки формули (I), де, у визначенні Q, R² є відмінною від водню, зазначена R² подана R<sup>2a</sup>, R⁴ являє собою водень, і вуглецевий атом, суміжний з азотом, що несе R² та R⁴ замісників, несе також принаймні один атом водню, зазначена Q подана R<sup>2a</sup>-NH-HQ<sub>5</sub>, і зазначені сполуки подані формулою (I-c), можуть бути одержані відновлювальним амінуванням проміжної сполуки формули (XIII) проміжною сполукою формули (XIV) у присутності придатного відновлювального агента, такого як водень, і придатного каталізатора, такого як паладій на вугіллі, платина на вугіллі і таке подібне. Придатним інертним щодо реакції розчинником для вищезазначеної реакції є, наприклад, спирт, наприклад, метанол, етанол, 2-пропанол і таке подібне.



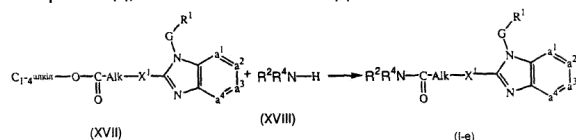
Сполуки формули (I-e), де R<sup>2a</sup> являє собою C<sub>1-10</sub>алкіл, заміщений N(R⁶)<sub>2</sub> та гідрокси, і вуглецевий атом, що несе гідрокси, несе також два атоми водню, зазначена R<sup>2a</sup> подана [(C<sub>1-9</sub>алкіл)CH<sub>2</sub>OH]-N(R⁶)<sub>2</sub>, і зазначені сполуки подані формулою (I-c-1), можуть бути одержані відновленням проміжної сполуки формули (XV) у присутності придатного відновлювального агента, такого як літійалюміній гідрид, у придатному інертному щодо реакції розчиннику, такому як тетрагідрофуран.



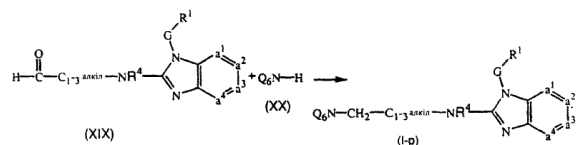
Сполуки формули (I), де, у визначенні Q, R² або один R⁶ замісник є воднем, зазначена Q подана H-Q<sub>1</sub>, і де R¹ являє собою біциклічний гетероцикл, заміщений 1 або більше замісників, що вибираються із гідрокси, гідроксиC<sub>1-6</sub>алкілу, або HO-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>n</sub>, зазначені замісники подані формулою A-OH, зазначена R¹ подана R<sup>1a</sup>-(A-OH)<sub>w</sub>, де w відповідає кількості замісників при R<sup>1a</sup>, що варіює від 1 до 4, і зазначені сполуки подані формулою (I-d), можуть бути одержані шляхом депротектування проміжної сполуки формули (XVI) придатною кислотою, такою як хлористоводнева кислота і таке подібне, при потребі, у присутності придатного розчинника, такого як спирт. Придатними спиртами є метанол, етанол, 2-пропанол і таке подібне. Як альтернатива, одна захисна група може також захищати більше одного замісника при R<sup>1a</sup>, зазначена захисна група подана P<sub>1</sub> як показано у формулі (XVI-a). Два шляхи протектування замісників R<sup>1a</sup>, тобто окремо, як у формулі (XVI), або комбінованою, як у формулі (XVI-a), захисною групою, можуть бути скомбіновані в одній проміжній сполуці як зображено формулою (XVI-b).



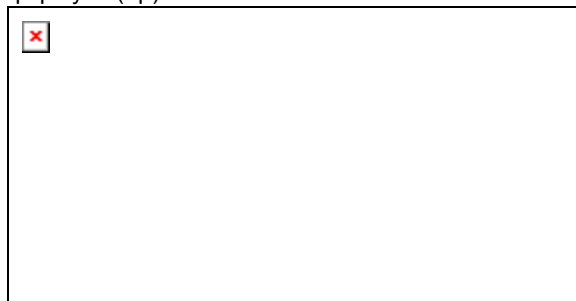
Сполуки формули (I), де Q являє собою радикал формули (b-2), зазначені сполуки, подані формулою (I-e), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XVII) з проміжною сполукою формули (XVIII) у присутності ціаніду натрію та придатного інертного щодо реакції розчинника, такого як спирт, наприклад, метанол і таке подібне.



Сполуки формули (I), де, у визначенні Q, X<sup>2</sup> являє собою C<sub>2-4</sub>алкіл-NR<sup>4</sup>, зазначена Q подана Q<sub>6</sub>-N-CH<sub>2</sub>-C<sub>1-3</sub>алкіл-NR<sup>4</sup>, і зазначені сполуки подані формулою (I-p), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XIX) з проміжною сполукою формули (XX) у присутності ізопропіл титанату (IV) та придатного відновлювального агента, такого як NaBH<sub>3</sub>CN, та у присутності придатного інертного щодо реакції розчинника, такого як метиленхлорид або спирт, наприклад, етанол.

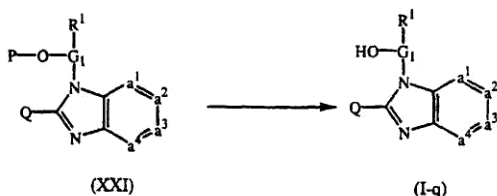


Сполуки формули (I-p), де R<sup>2</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкілкарбоніл, і Q являє собою радикал формули (b-6), де Y<sup>1</sup> є NR<sup>2</sup>, зазначені сполуки подані формулою (I-p-1), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XIX) з проміжною сполукою формули (XX-a) згідно з процедурою, що описана для приготування сполуки формули (I-p).

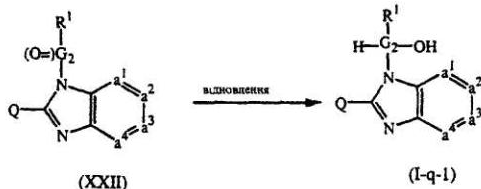


Сполуки формули (I), де G є заміщена гідрокси або HO(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>, зазначена G подана G<sub>1</sub>-OH, і зазначені сполуки подані формулою (I-q), можуть бути одержані депротектуванням проміжної сполуки формули (XXI), де P являє собою придатну захисну групу, наприклад, бензил. Зазначена реакція депротектування може проводитись шляхом каталітичного гідролізу у присутності водню та відповідного каталізатора в інертному щодо реакції розчиннику. Придатним каталізатором у вказаній вище реакції слугує, наприклад, платина на вугіллі, паладій на вугіллі і таке подібне. Придатним інертним щодо зазначеної реакції розчинником є, наприклад, спирт, наприклад, метанол, етанол, 2-пропанол і таке подібне, складний ефір, наприклад, етилацетат і таке подібне, кислота, наприклад, оцтова кислота і таке подібне.





Сполуки формули (I), де G є заміщена гідрокси, і вуглецевий атом, що несе гідрокси замісника, несе також принаймні один водень, зазначена G подана H-G<sub>2</sub>-OH, і зазначені сполуки подані формулою (I-q-1), можуть бути також одержані відновленням проміжної сполуки формули (XXII).

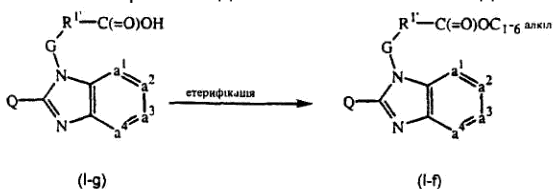


Зазначена реакція відновлення може проводитись у присутності придатного відновлювального агента, такого як, наприклад, борогідрид натрію, в інертному щодо реакції розчиннику, такому як спирт або тетрагідрофуран, або їх суміші. Придатними спиртами є метанол, етанол, 2-пропанол і таке подібне.

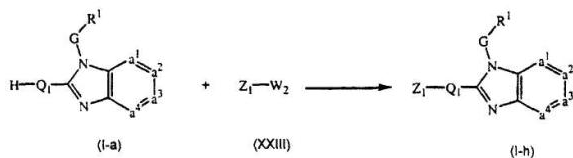
Сполуки формули (I) можуть бути перетворені одна в одну з використанням відомих у даній галузі реакцій трансформування функціональних груп, включаючи ті реакції, що описані далі.

Сполуки формули (I) можуть бути перетворені у відповідні N-оксидні форми з використанням відомих у даній галузі процедур для перетворення тривалентного азоту в його N-оксидну форму. Зазначена реакція N-окиснення може бути, загалом, здійснена шляхом реакції вихідного матеріалу формули (I) з відповідним органічним або неорганічним пероксидом. Відповідні неорганічні пероксиди включають, наприклад, пероксид водню, пероксиди лужних або лужноземельних металів, наприклад, пероксид натрію, пероксид калію; відповідні органічні пероксиди можуть включати перкислоти, такі як, наприклад, пербензойна кислота або гало заміщена пербензойна кислота, наприклад, 3-хлорпербензойна кислота, пералканові кислоти, наприклад, пероцтова кислота, алкілгідропероксиди, наприклад, t-бутил гідропероксид. Придатними розчинниками слугують, наприклад, вода, нижчі спирти, наприклад, етанол і таке подібне, вуглеводні, наприклад, толуол, кетони, наприклад, 2-бутанон, галогеновані вуглеводні, наприклад, дихлорометан, та суміші таких розчинників.

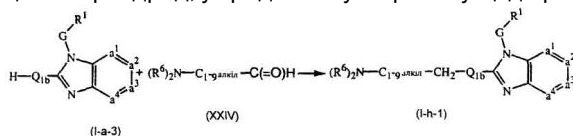
Сполуки формули (I), де R<sup>1</sup> являє собою біциклічний гетероцикл, заміщений C<sub>1-6</sub>алкілоксикарбонілом, зазначений R<sup>1</sup> поданий R<sup>1</sup>-C(=O)OC<sub>1-6</sub>алкілом, і зазначені сполуки подані формулою (I-f), можуть бути одержані етерифікацією сполуки формули (I-g) у присутності придатного спирту, наприклад, метанолу, етанолу, пропанолу, бутанолу, пентанолу, гексанолу і такого подібного, і у присутності придатної кислоти, такої як хлористоводнева кислота і таке подібне.



Сполуки формули (I-a) можуть бути перетворені у сполуки формули (I), де, у визначенні Q, R<sup>2</sup> або принаймні один замісник R<sup>6</sup> є відмінним від водню, зазначена R<sup>2</sup> або R<sup>6</sup> подана Z<sub>1</sub>, зазначена Q подана Z<sub>1</sub>-Q<sub>1</sub>, і зазначені сполуки подані формулою (I-h), шляхом реакції реагенту формули (XXIII), де W<sub>2</sub> є придатною групою, що відщеплюється, такою як галогідний атом, наприклад, бром, або 4-метилбензилсульфонат, у присутності придатної основи, такої як, наприклад, динатрій карбонат, дикалій карбонат, гідроксид натрію і таке подібне, в інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, 3-метил-2-бутаноні, ацетонітрилі, N,N-диметилформаміді.

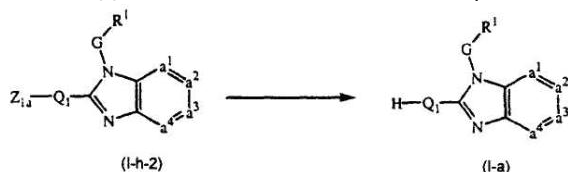


Сполуки формули (I-h), де, у визначенні Z<sub>1</sub>, R<sup>2</sup> є CH<sub>2</sub>-C<sub>1-9</sub>алкілом, заміщеним N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, зазначені сполуки подані формулою (I-h-1), можуть бути також одержані шляхом реакції сполуки формули (I-a), де, у визначенні H-Q<sub>1</sub>, R<sup>2</sup> являє собою водень, зазначена H-Q<sub>1</sub> подана H-Q<sub>1b</sub>, і зазначені сполуки подані формулою (I-a-3), з проміжною сполукою формули (XXIV), у присутності придатного відновлювального агента, такого як натрій ціаноборогідрид, у придатному інертному щодо реакції розчиннику, такому як спирт.

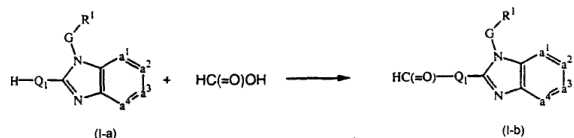


Сполуки формули (I-h), де Z<sub>1</sub> включає форміл, C<sub>1-6</sub>алкілкарбоніл, геткарбоніл або C<sub>1-6</sub>алкілоксикарбоніл, зазначена Z<sub>1</sub> подана Z<sub>1a</sub>, і зазначені сполуки подані формулою (I-h-2), можуть бути перетворені у сполуки формули (I-a) шляхом кислотного гідролізу у присутності придатної

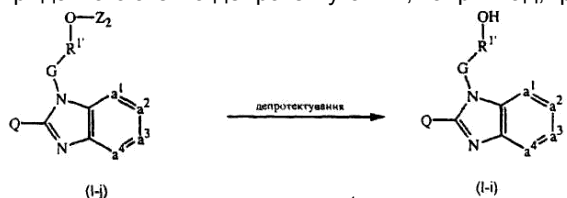
кислоти, такої як бромистоводнева, хлористоводнева, сірчана, оцтова або трифторооцтова кислота, або суміші зазначених кислот, або шляхом основного гідролізу у присутності придатної основи, такої як, наприклад, гідроксид калію, у придатному розчиннику, такому як вода, спирт, суміш вода-спирт, метиленхлорид. Придатними спиртами слугують метанол, етанол, 2-пропанол, 1-бутанол, втор, бутанол і таке подібне. Для підвищення швидкості даної реакції бажано працювати при підвищених температурах.



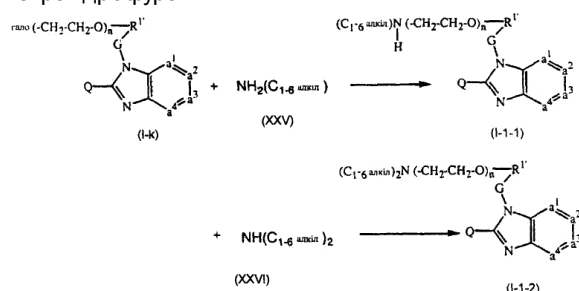
Сполуки формули (I-b) можуть бути одержані шляхом реакції сполуки формули (I-a) з мурашиною кислотою.



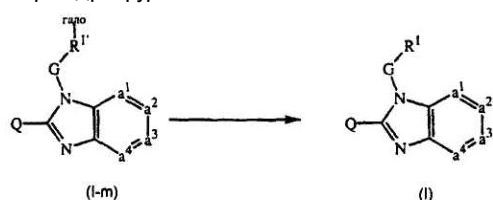
Сполуки формули (I), де R<sup>1</sup> являє собою біциклічний гетероцикл, заміщений гідрокси, зазначена R<sup>1</sup> подана HO-R<sup>1</sup>, і зазначені сполуки подані формулою (I-i), можуть бути одержані шляхом депротектування сполуки формули (I-j), де R<sup>1</sup> являє собою біциклічний гетероцикл, заміщений C<sub>1-6</sub>алкілокси або арилC<sub>1-6</sub>алкілокси, зазначені C<sub>1-6</sub>алкіл або арилC<sub>1-6</sub>алкіл подані Z<sub>2</sub>, і зазначена R<sup>1</sup> подана Z<sub>2</sub>-O-R<sup>1</sup>. Зазначене депротектування може проводитись у інертному щодо реакції розчиннику, такому як, наприклад, метиленхлорид, у присутності придатного агента депротектування, наприклад, трибромоборану.



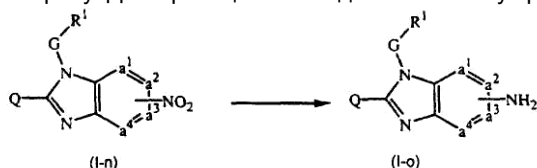
Сполуки формули (I), де R<sup>1</sup> являє собою біциклічний гетероцикл, заміщений гало(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>n</sub>, зазначені сполуки подані формулою (I-k), можуть бути перетворені у сполуки формули (I-1-1) або (I-1-2) шляхом реакції з відповідним аміном формули (XXV) або (XXVI) у придатному інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані.



Сполуки формули (I), де R<sup>1</sup> являє собою біциклічний гетероцикл, заміщений гало, зазначені сполуки подані формулою (I-m), можуть бути перетворені у сполуки формули (I) шляхом реакції з 1-бутантіолом у присутності паладію на вугіллі та CaO у придатному інертному щодо реакції розчиннику, такому як тетрагідрофуран.

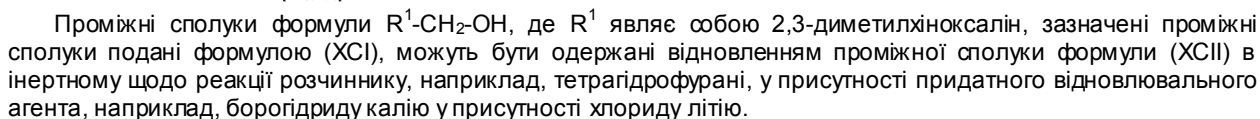
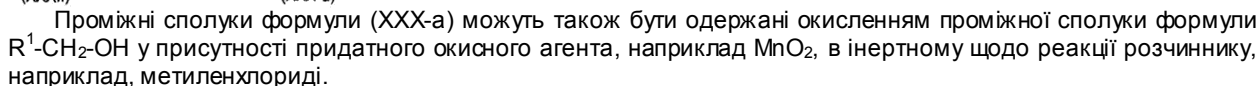
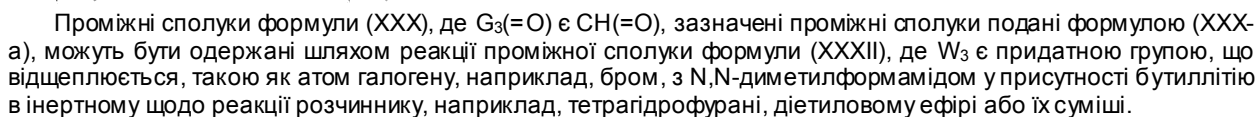
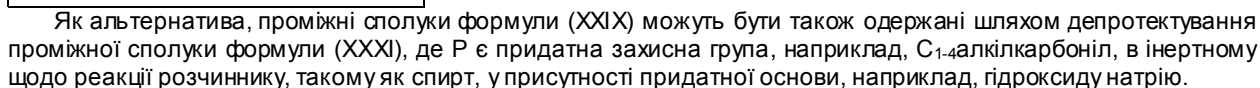
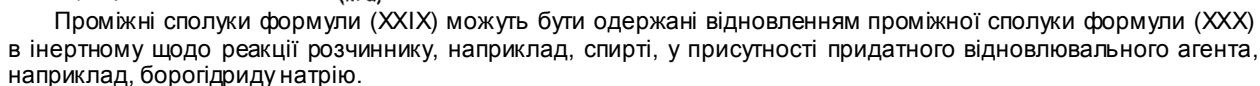
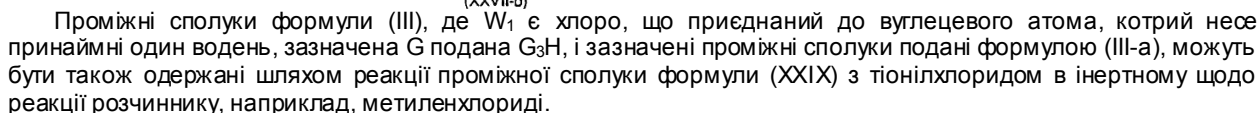
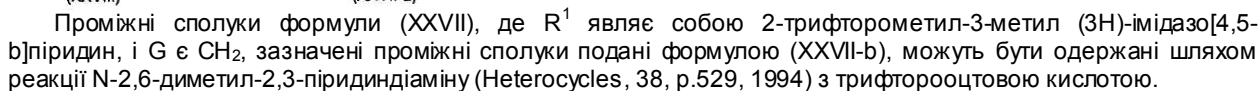
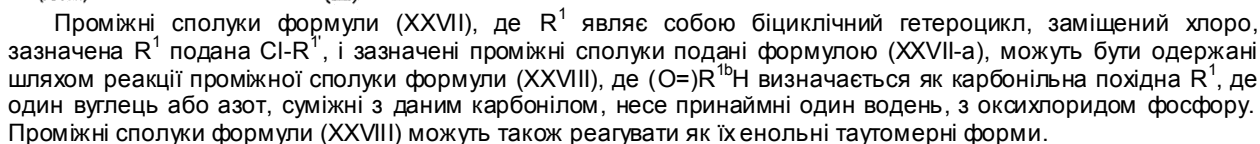


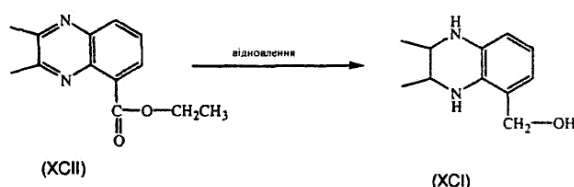
Сполуки формули (I), де атом водню у радикалах формули (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) або (a-5) замінений на нітро, зазначені сполуки подані формулою (I-n), можуть бути відновлені до сполуки формули (I-o) у присутності придатного відновлювального агента, такого як водень, при потребі, у присутності придатного каталізатора, такого як платина на вугіллі, і, при потребі, у присутності придатної каталітичної отрути, наприклад, розчину тіофену. Дана реакція може здійснюватись у придатному інертному щодо реакції розчиннику, такому як спирт.



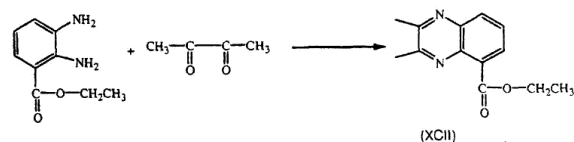
У наступних параграфах описано кілька способів одержання проміжних сполук у вищезазначених процедурах. Ряд проміжних сполук та вихідних матеріалів є у продажу або являють відомі сполуки, що можуть

Проміжні сполуки формули (III) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XXVII) з придатною групою, що відщеплюється, тобто  $W_1$ , що вводить агент, наприклад, 1-гало-2,5-піролідиндіон, у присутності дибензоїл пероксиду, в інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, тетрахлометані.

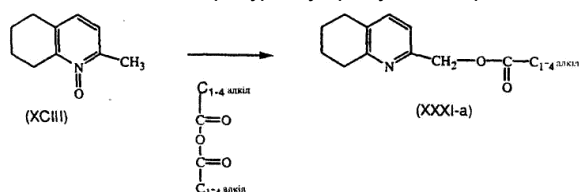




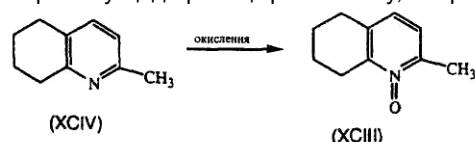
Проміжні сполуки формули (XCII) можуть бути одержані шляхом реакції етил 2,3-діамінобензоату (Tetrahydron, 28, 3271, 1972) з 2,3-бутандіоном у присутності динатрій дисульфіту.



Проміжні сполуки формули (XXXI), де  $R^1$  являє собою 5,6,7,8-тетрагідрохінолін, що може бути при потребі заміщений,  $G_3H$  є  $CH_2$ , і  $P$  є  $C_{1-4}$ алкілкарбонілом, зазначені проміжні сполуки подані формулою (XXXI-a), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XCIII) з ангідридом  $C_{1-4}$ алкілкислоти при підвищених температурах у присутності придатної основи, наприклад, гідроксиду натрію.



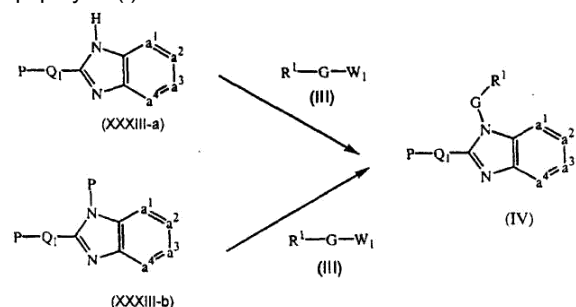
Проміжні сполуки формули (XCIII) можуть бути одержані шляхом окислення проміжної сполуки формули (XCIV) придатним окисним агентом, наприклад, пероксидом, таким як 3-хлоропербензойна кислота, в інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, метиленхлориді.



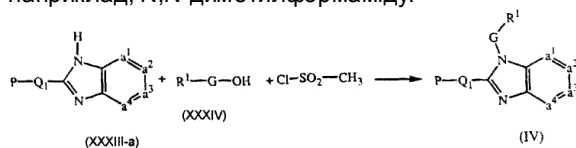
Проміжні сполуки формули (XCIV) можуть бути одержані відновленням проміжної сполуки формули (XCV) [Org. Prep. Proced. Int., 23, p.386-387, 1991] відповідним відновлювальним агентом, наприклад, воднем, у присутності придатного каталізатора, наприклад, паладію на вугіллі, та придатної кислоти, наприклад, трифторооцтової кислоти.



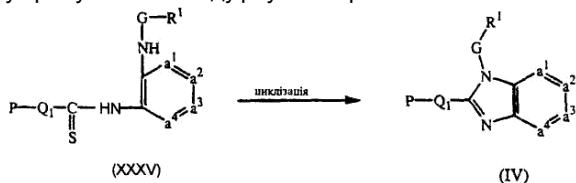
Проміжні сполуки формули (IV) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XXXIII-a) або (XXXIII-b), де  $P$  являє собою придатну захисну групу, таку як, наприклад,  $C_{1-4}$ алкілоксикарбоніл, з проміжною сполукою формули (III), згідно з реакцією, що описана для загальних способів одержання сполук формули (I).



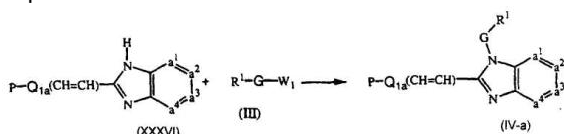
Проміжні сполуки формули (IV) можуть бути також одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XXXII-a) з проміжною сполукою формули (XXXIV), що реагувала з метансульфонілхлоридом, у присутності придатної основи, такої як гідрід натрію, та у присутності придатного інертного щодо реакції розчинника, наприклад, N,N-диметилформаміду.



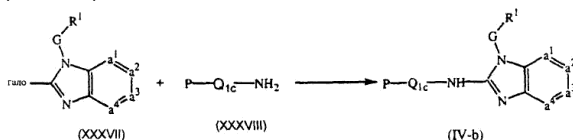
Проміжні сполуки формули (IV) можуть бути також одержані за допомогою реакції циклізації проміжної сполуки формули (XXXV) в інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, спирті або N,N-диметилформаміді, у присутності оксиду ртуті та сірки.



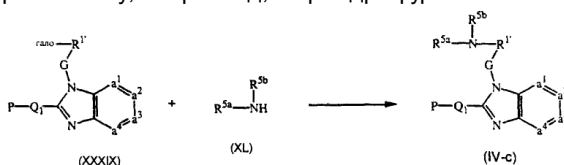
Проміжні сполуки формули (IV), де  $Q_1$  включає ненасичений зв'язок, зазначена  $Q_1$  подана  $Q_{1a}(\text{CH}=\text{CH})$ , і зазначені проміжні сполуки формулою (IV-a), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XXXVI) з проміжною сполукою формули (III) у присутності придатної основи, такої як дикалій карбонат.



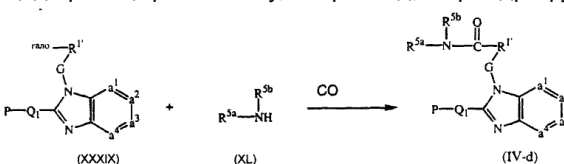
Проміжні сполуки формули (IV), де, у визначенні  $Q_1$ ,  $X^1$  або  $X^2$  складові у радикалах формул (b-1)-(b-8) являють собою NH, зазначена  $Q_1$  подана  $Q_{1c}-\text{NH}$ , і зазначені проміжні сполуки формулою (IV-b), можуть бути також одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XXXVII) з проміжною сполукою формули (XXXVIII).



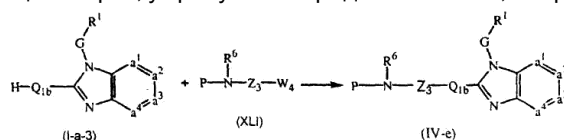
Проміжні сполуки формули (IV), де R являє собою біциклічний гетероцикл, заміщений аміно- або моно-, або ди( $C_{1-6}$ алкіл)аміно, зазначена  $R^1$  подана  $R^{5a}R^{5b}N-R^1$ , де  $R^{5a}$  та  $R^{5b}$  визначаються як описано вище, і зазначені проміжні сполуки подані формулою (IV-c), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XXXIX) з відповідним аміном, що поданий формулою (XL), у присутності відповідного каталізатора, наприклад, паладію, та (R)-(+)-2,2'-біс(дифеніл-фосфіно)-1,1'-бінафтилу, у придатному інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані.



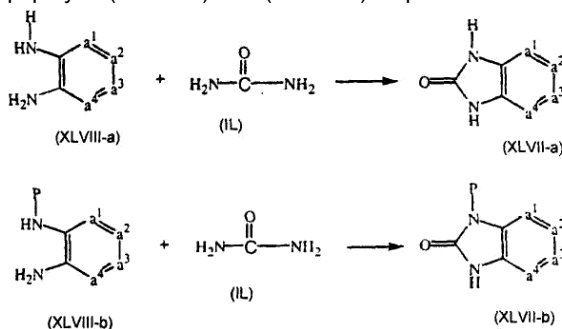
Проміжні сполуки формули (IV), де  $R^1$  являє собою біциклічний гетероцикл, заміщений  $C(=O)-NR^{5a}R^{5b}$ , де  $R^{5a}$  та  $R^{5b}$  визначаються як описано вище, зазначена  $R^1$  подана  $R^{5a}R^{5b}N-C(=O)-R^1$ , і зазначені проміжні сполуки подані формулою (IV-d), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XXXIX) з відповідним аміном, що поданий формулою (XL), в атмосфері монооксиду вуглецю, у присутності придатного каталізатора, наприклад, паладію (II) ацетату, та 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропану, у придатному інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані.



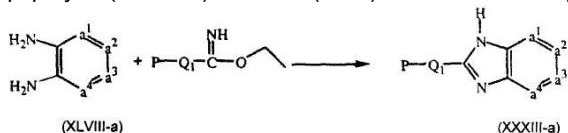
Проміжні сполуки формули (IV), де  $P-Q_1$  включає  $C_{1-10}$ алкіл або  $C_{3-7}$ циклоалкіл, заміщений  $NR^6-P$ , зазначений  $C_{1-10}$ алкіл або  $C_{3-7}$ циклоалкіл поданий  $Z_3$ , зазначена  $P-Q_1$  подана  $P-NR^6-Z_3-Q_{1b}$ , і зазначені проміжні сполуки подані формулою (IV-e), можуть бути одержані шляхом реакції сполуки формули (I-a-3) з проміжною сполукою формули (XLI), де  $W_4$  являє собою придатну групу, що відщеплюється, таку як p-толуолсульфонат. Зазначена реакція може проводитись у інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, ацетонітрілі, у присутності придатної основи, наприклад, дикалій карбонату.



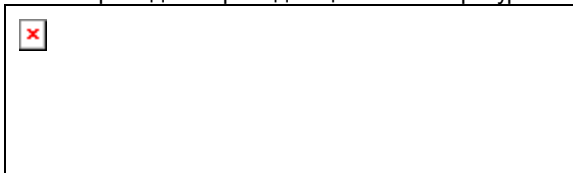
Проміжні сполуки формули (IV-e), де  $R^6$  являє собою гідроксигетероцикл, зазначені проміжні сполуки подані формулою (IV-e-1), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XLII) з проміжною сполукою формули (XLIII) у присутності придатної основи, наприклад, динатрій карбонату, та придатного розчинника, наприклад, ацетонітрилу.



Проміжні сполуки формули (XXXIII-a) можуть також бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XLVIII-a) з  $P-Q_1-C(=NH)-O-CH_2-CH_3$  в інертному щодо реакції розчиннику, такому як спирт.



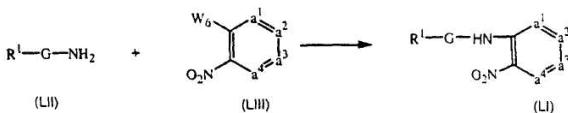
Проміжні сполуки формули (XXXV) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (L) з проміжною сполукою формули  $P-Q_1-C=S$ , що синтезується згідно з процедурами, котрі [описані у EP 0005318], в інертному щодо реакції розчиннику, такому як спирт, наприклад, етанол. Для підвищення швидкості реакції її можна проводити при підвищених температурах.



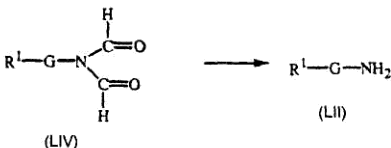
Проміжні сполуки формули (L) можуть бути одержані відновленням проміжної сполуки формули (LI) в інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, спирті, у присутності придатного відновлювального агента, наприклад, водню, та відповідного каталізатора, наприклад, нікелю Рені.



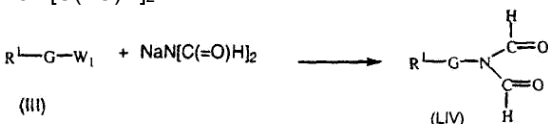
Проміжні сполуки формули (LI) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (LII) з проміжною сполукою (LIII), де  $W_6$  являє собою придатну групу, що відщеплюється, таку як атом галогену, наприклад, хлор. Дана реакція може проводитись в інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, ацетонітрілі, у присутності придатної основи, наприклад, дикалію карбонату.



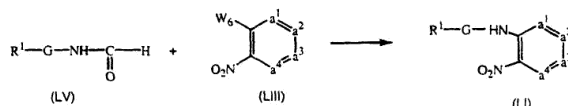
Проміжні сполуки формули (LII) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (LIV) з придатною кислотою, такою як хлористоводнева кислота, у присутності придатного розчинника, наприклад, спирту, наприклад, етанолу.



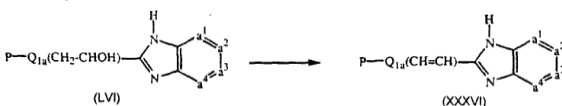
Проміжні сполуки формули (LIV) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (III) з  $NaN[C(=O)H]_2$ .



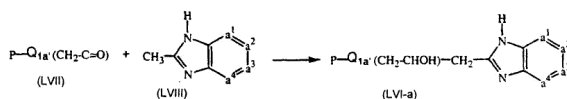
Проміжні сполуки формули (LI) можуть бути також одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (LIII) з проміжною сполукою формули (LV) [J. Org. Chem., 25, p.1138, 1960] в інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, N,N-диметилформаміді, у присутності відповідної основи, наприклад, гідриду натрію.



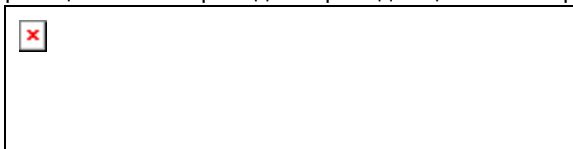
Проміжні сполуки формули (XXXVI) можуть бути одержані шляхом дегідратації проміжної сполуки формули (LVI) придатною кислотою, такою як сірчана кислота.



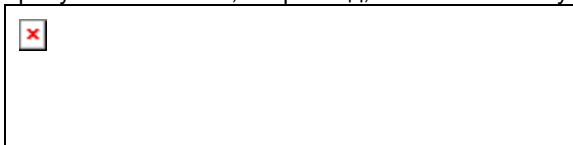
Проміжні сполуки формули (LVI), де, у визначенні  $Q_{2a}$ ,  $X^1$  та  $X^2$  складові являють собою  $CH_2$ , зазначена  $Q_{1a}$  подана  $Q_{1a'}$ , і зазначені проміжні сполуки подані формулою (LVI-a), можуть бути одержані шляхом реакції карбонільної складової формули (LVII) з проміжною сполукою формули (LVIII) у присутності N,N-діізопропіламіну та бутиллітію, у придатному інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, тетрагідрофурани.



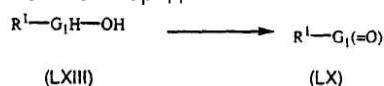
Проміжні сполуки формули (IV), де G являє собою C<sub>1-10</sub>алкандііл, заміщений C<sub>1-6</sub>алкілокси, арилC<sub>1-6</sub>алкілокси, HO(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-, C<sub>1-6</sub>алкілокси(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-, або арилC<sub>1-6</sub>алкілокси(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-, зазначена група замісників подана O-Z<sub>4</sub>, зазначена G подана Z<sub>4</sub>-O-G<sub>1</sub>, і зазначені проміжні сполуки подані формулою (IV-f), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XXXIIП-a) з проміжною сполукою формули (LIX), при потребі, у присутності придатної кислоти, такої як р-толуолсульфонова кислота і таке подібне, і, при потребі, у присутності придатного розчинника, такого як N,N-диметилацетамід. Для підвищення швидкості реакції її можна проводити при підвищених температурах.



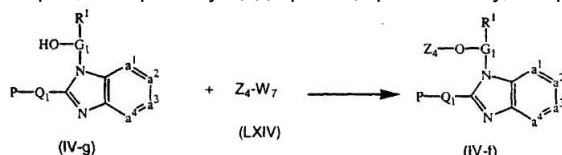
Проміжні сполуки формули (LIX) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (LX) з реагентом формули (LXI) або (LXII) в інертному щодо реакції розчиннику, такому як спирт або толуол, у присутності кислоти, наприклад, 4-метилбензолсульфонової кислоти.



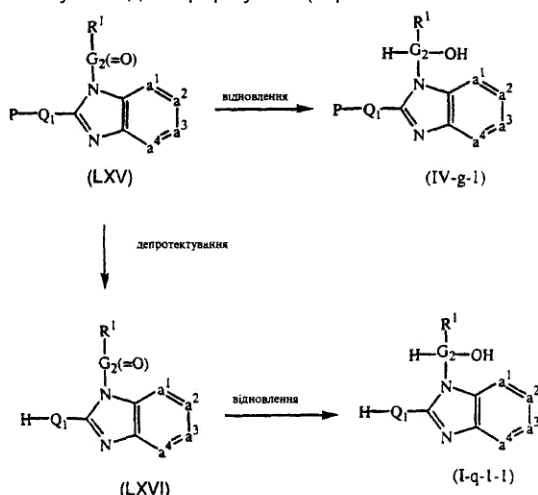
Проміжні сполуки формули (LX) можуть бути одержані окисленням проміжної сполуки формули (LXIп) придатним окисним агентом, наприклад, MnO<sub>2</sub>, в інертному щодо реакції розчиннику, такому як метиленхлорид.



Проміжні сполуки формули (IV-f) можуть також бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (IV), де G являє собою C<sub>1-10</sub>алкандііл, заміщений гідрокси, зазначений G поданий G<sub>1</sub>-OH, і зазначені проміжні сполуки подані формулою (IV-g), з проміжною сполукою формули (LXIV), де W<sub>7</sub> є придатною групою, що відщеплюється, такою як атом галогену, наприклад, йод, у присутності придатної основи, наприклад, гідриду натрію, в інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, тетрагідрофурани.



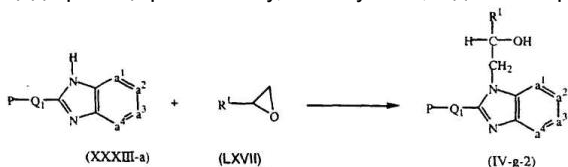
Проміжні сполуки формули (IV-g), де вуглецевий атом G<sub>1</sub>, що несе гідрокси, несе також атом водню, зазначена G<sub>1</sub>-OH подана H-G<sub>2</sub>-OH, і зазначені проміжні сполуки подані формулою (IV-g-1), можуть бути одержані відновленням проміжної сполуки формули (LXV) у присутності придатного відновлювального агента, наприклад, борогідриду натрію, в інертному щодо реакції розчиннику, такому як спирт, тетрагідрофурани або їх суміші. Проміжні сполуки формули (LXV) можуть також спочатку бути піддані депротектуванню, наприклад, у присутності придатної кислоти, такої як хлористоводнева кислота і таке подібне, що дає проміжні сполуки формули (LXVI), з наступним відновленням, що дає сполуку формули (I-q-1), де Q являє собою H-Q<sub>1</sub>, зазначені сполуки подані формулою (I-q-1-1).



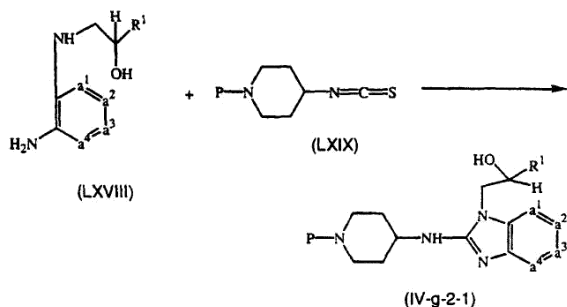
Проміжні сполуки формули (IV), де G являє собою етил, заміщений гідрокси, зазначені проміжні сполуки подані формулою (IV-g-2), можуть також бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XXXIII-a) з



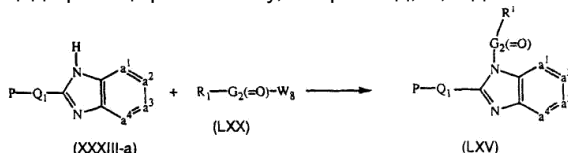
проміжною сполукою формули (LXVII) у присутності придатної основи, такої як гідрид натрію, в інертному щодо реакції розчиннику, такому як N,N-диметилформамід.



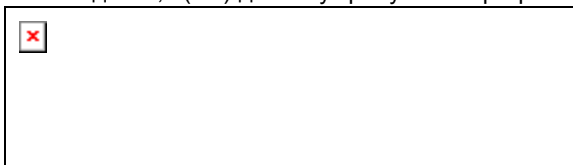
Підгрупа проміжних сполук формули (IV-g-2), що подані формулою (IV-g-2-1), може також бути одержана шляхом реакції проміжної сполуки формули (LXVIII) з проміжною сполукою формули (LXIX) у присутності 1,3-дициклогексилкарбодііміду, в інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, толуолі.



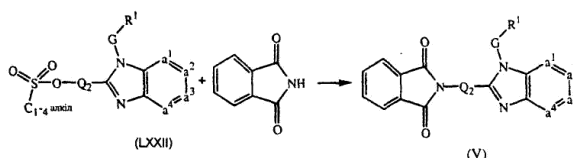
Проміжні сполуки формули (LXV) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XXXIII-a) з проміжною сполукою формули (LXX), де  $W_8$  являє собою придатну групу, що відщеплюється, таку як атом галогену, наприклад, бром, у присутності придатної основи, наприклад, гідриду натрію, в інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, N,N-диметилформаміді.



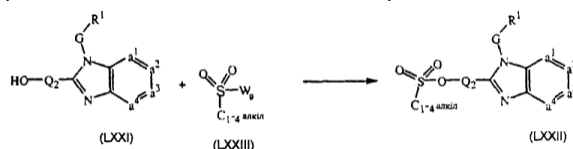
Проміжні сполуки формули (V) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (LXXI) з 1H-ізоіндол-1,3 (2H)-діоном у присутності трифенілфосфіну та діетил азодикарбоксилату.



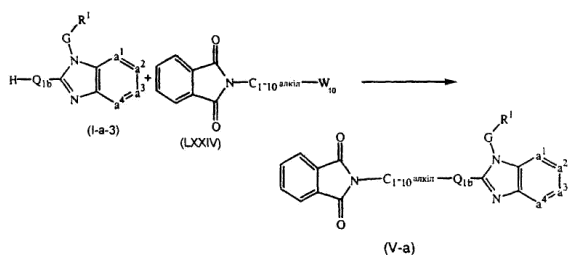
Проміжні сполуки формули (V) можуть бути також одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (LXXII) з 1H-ізоіндол-1,3 (2H)-діоном у присутності придатної основи, такої як гідрид натрію, та придатного розчинника, такого як N,N-диметилформамід.



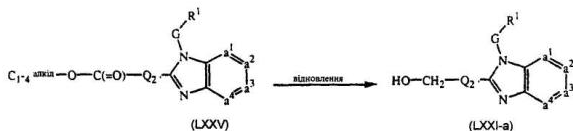
Проміжні сполуки формули (LXXII) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (LXXI) з проміжною сполукою формули (LXXIII), де  $W_9$  являє собою придатну групу, що відщеплюється, таку як атом галогену, наприклад, хлор, у присутності придатної основи, такої як N,N-діетилетанамін, та придатного розчинника, такого як метиленхлорид.



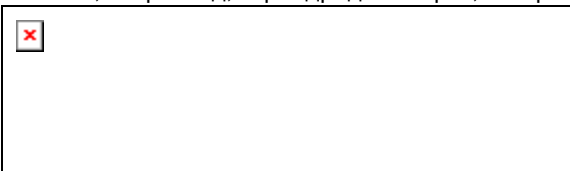
Проміжні сполуки формули (V), де, у визначенні  $Q_2$ ,  $R^2$  являє собою  $C_{1-10}$ алкіл, зазначена  $Q_2$  подана  $C_{1-10}$ алкіл- $Q_{1b}$ , і зазначені проміжні сполуки формулою (V-a), можуть бути одержані шляхом реакції сполуки формули (I-a-3) з проміжною сполукою формули (LXXIV), де  $W_{10}$  являє собою придатну групу, що відщеплюється, таку як атом галогену, наприклад, хлор, у присутності придатної основи, такої як дикалій карбонат, та придатного розчинника, такого як ацетонітрил.



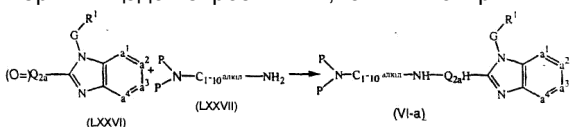
Проміжні сполуки формули (LXXI), де, у визначенні  $Q_2$ , вуглецевий атом, що несе гідрокси, несе також два атоми водню, зазначена  $HO-G_2$  подана  $HO-CH_2-Q_2$ , і зазначені проміжні сполуки подані формулою (LXXI-a), можуть бути одержані відновленням проміжної сполуки (LXXV) у присутності придатного відновлювального агента, такого як літійалюміній гідрид, у придатному інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані.



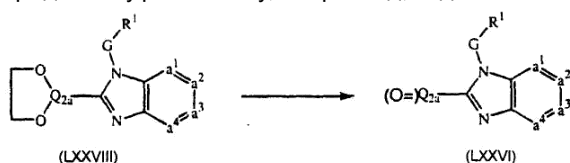
Проміжні сполуки формули (LXXI), де, у визначенні  $Q_2$ , вуглецевий атом, що несе гідрокси, несе також принаймні один атом водню, зазначена  $HO-Q_2$  подана  $HO-Q_3H$ , і зазначені проміжні сполуки подані формулою (LXXI-b), можуть бути одержані відновленням проміжної сполуки формули (IX) придатним відновлювальним агентом, наприклад, борогідридом натрію, в інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, спирті.



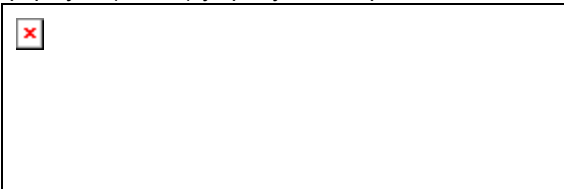
Проміжні сполуки формули (VI), де, у визначенні  $Q_2$ ,  $R^2$  являє собою  $C_{1-10}$ алкіл, заміщений  $N(P)_2$ , і вуглецевий атом, суміжний з атомом азоту, що несе  $R^2$  замісника, несе також принаймні один атом водню, зазначена  $Q_2$  подана  $(P)_2-N-C_{1-10}$ алкіл- $NH-Q_{2a}H$ , і зазначені проміжні сполуки подані формулою (VI-a), можуть бути одержані відновлювальним амінуванням проміжної сполуки формули (LXXVI) проміжною сполукою формули (LXXVII) у присутності придатного відновлювального агента, такого як водень, та придатного каталізатора, такого як палладій на вугіллі, платина на вугіллі і таке подібне, і, при потребі, у присутності придатного каталітичної отрути, такої як розчин тіофену. Придатним розчинником у даній реакції слугує інертний щодо неї розчинник, такий як спирт.



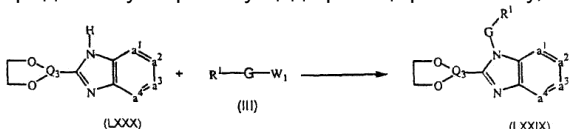
Проміжні сполуки формули (LXXVI) можуть бути одержані шляхом депротектування проміжної сполуки формули (LXXVIII) у присутності придатної кислоти, такої як хлористоводнева кислота і таке подібне, у придатному розчиннику, наприклад, воді.



Проміжні сполуки формули (IX) можуть бути одержані шляхом депротектування проміжної сполуки формули (LXXIX) у присутності придатної кислоти, наприклад, хлористоводневої кислоти і такого подібного.



Проміжні сполуки формули (LXXIX) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (LXXX) з проміжною сполукою формули (III) у присутності придатної основи, наприклад, дикалій карбонату, у придатному інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, ацетонітрілі.



Проміжні сполуки формули (LXXX), де, у визначенні  $Q_3$ ,  $X^1$  або  $X^2$  складові радикалів формул (b-1)-(b-8) являють собою  $NH$ , зазначена  $Q_3$  подана  $Q_3-NH$ , і зазначені проміжні сполуки подані формулою (LXXX-a),

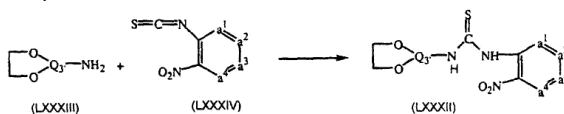
можуть бути одержані циклізацією проміжної сполуки формули (LXXXI) у присутності оксиду ртуті та сірки, у придатному інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, спирті.



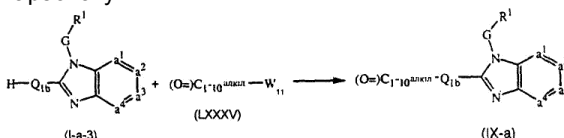
Проміжні сполуки формули (LXXXI) можуть бути одержані відновленням проміжної сполуки формули (LXXXII) у присутності придатного відновлювального агента, такого як водень, у присутності придатного каталізатора, такого як паладій на вугіллі, платина на вугіллі і таке подібне, у придатному розчиннику, наприклад, суміші аміаку та спирту. Придатними спиртами є метанол, етанол, 2-пропанол і таке подібне.



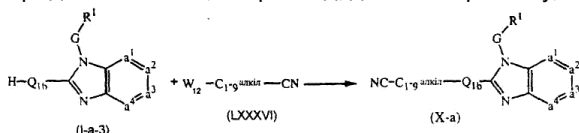
Проміжні сполуки формули (LXXXII) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (LXXXIII) з проміжною сполукою формули (LXXXIV) у придатному інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, етанолі.



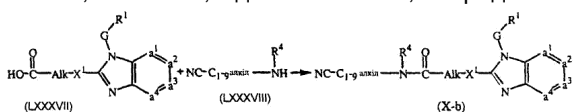
Проміжні сполуки формули (IX), де, у визначенні  $Q_3$ ,  $R^2$  включає  $C_{1-10}$ алкіл, зазначена  $Q_3$  подана  $C_{1-10}$ алкіл- $Q_{1b}$ , і зазначені проміжні сполуки подані формулою (IX-a), можуть бути одержані шляхом реакції сполуки формули (I-a-3) з реагентом формули (LXXXV), де  $(O=C)C_{1-10}$ алкіл являє собою карбонільну похідну  $C_{1-10}$ алкілу і де  $W_{11}$  являє собою придатну групу, що відщеплюється, таку як атом галогену, наприклад, бром, в інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, ацетонітрилі, у присутності придатної основи, наприклад, дикалій карбонату.



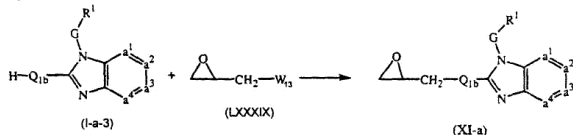
Проміжні сполуки формули (X), де  $Q_4$  включає  $C_{1-9}$ алкіл, зазначена  $Q_4$  подана  $C_{1-9}$ алкіл- $Q_{1b}$ , і зазначені проміжні сполуки подані формулою (X-a), можуть бути одержані шляхом реакції сполуки формули (I-a-3) з реагентом формули (LXXXVI), де  $W_{12}$  являє собою придатну групу, що відщеплюється, таку як атом галогену, наприклад, хлор, в інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, 3-метил-2-бутаноні, у присутності придатної основи, наприклад, дикалій карбонату, бікарбонату натрію і такого подібного.



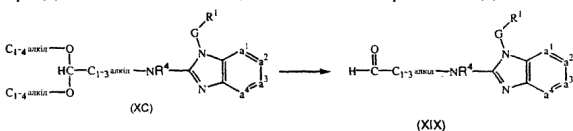
Проміжні сполуки формули (X), де  $NC-Q_4$  являє собою  $NC-(C_{1-9}алкіл)(R^4)N-C(=O)-Alk-X^1$ , зазначені проміжні сполуки подані формулою (X-b), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (LXXXVII) з проміжною сполукою формули (LXXXVIII) у присутності ди-1Н-імідазол-2-іл-метанону, придатної основи, такої як N,N-діетилетанамін, та придатного розчинника, такого як метиленхлорид.



Проміжні сполуки формули (XI), де  $Q_4$  являє собою  $Q_{1b}$ , зазначені проміжні сполуки подані формулою (XI-a), можуть бути одержані шляхом реакції сполуки формули (I-a-3) з проміжною сполукою формули (LXXXIX), де  $W_{13}$  являє собою придатну групу, що відщеплюється, таку як атом галогену, наприклад, хлор, у присутності придатної основи, такої як динарій карбонат, та у присутності придатного розчинника, такого як 3-метил-2-бутанон.



Проміжні сполуки формули (XIX) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XC) з придатною кислотою, такою як хлористоводнева кислота.



Чисті стереохімічно ізомерні форми сполук формули (I) можуть бути одержані застосуванням відомих у даній галузі процедур. Діастереомери можуть бути відокремлені за допомогою фізичних методів, таких як селективна кристалізація, та хроматографічних методів, наприклад, протиточним розподілом, рідинною хроматографією і таких подібних.

Сполуки формули (I), що одержані за допомогою описаних вище способів, являють собою, загалом, рацемічні суміші енантіомерів, котрі можуть бути відокремлені один від одного з використанням відомих у даній галузі процедур розщеплення. Рацемічні сполуки формули (I), що є суттєво основними або кислотними, можуть бути перетворені у відповідні діастереомерні сольові форми шляхом реакції з придатною хіральною кислотою, відповідно хіральною основою. Зазначені діастереомерні сольові форми потім розділяють, наприклад, селективною або фракційною кристалізацією, і енантіомери виділяють лугом або кислотою. Альтернативний спосіб розділення енантіомерних форм сполук формули (I) включає рідинну хроматографію, зокрема, рідинну хроматографію з використанням хіральної стаціонарної фази. Зазначені чисті стереохімічно ізомерні форми можуть також бути виділені із відповідних чистих стереохімічно ізомерних форм відповідних вихідних матеріалів, за умови, що дана реакція здійснюється у стереоспецифічний спосіб. Якщо потрібен специфічний стереоізомер, то краще, коли зазначену сполуку синтезують стереоспецифічними методами одержання. У цих методах переважно застосовуються енантіомерно чисті вихідні матеріали.

Сполуки формули (I) виявляють антивірусні властивості. Вірусні інфекції, що піддаються лікуванню сполуками та способами даного винаходу, включають ті інфекції, що спричинені орто- та параміксовірусами і, зокрема, респіраторним синцитіальним вірусом людини та бичачим вірусом (RSV).

In vitro антивірусна активність даних сполук щодо RSV випробувалась у дослідях, що описані в експериментальній частині даного опису, і може бути також проілюстрована у пробі на зниження виходу вірусу. In vivo антивірусна активність даних сполук щодо RSV може бути продемонстрована у дослідній моделі з використанням бавовняних хом'яків, [як описано Wyde et al., *Antiviral Research* (1998), 38, 31-42].

Завдяки своїм антивірусним властивостям, зокрема, анти-RSV властивостям, сполуки формули (I) або будь-якої їх підгрупи, їх промедикаменти, N-оксиди, солі приєднання, четвертинні аміни, металічні комплекси та стереохімічно ізомерні форми придатні для лікування індивідумів, що потерпають від вірусної інфекції, зокрема, RSV інфекції, і для профілактики зазначених інфекцій. Загалом, сполуки даного винаходу можуть бути корисними у лікуванні теплокровних тварин, інфікованих цими вірусами, зокрема, респіраторним синцитіальним вірусом.

Тому сполуки даного винаходу або будь-якої їх підгрупи можуть застосовуватись як медикаменти. Використання як ліків або як способу лікування включає систематичне введення інфікованим вірусом суб'єктам або суб'єктам, які є чутливими до вірусних інфекцій, ефективної кількості ліків, що здатна протистояти станам, котрі асоціюються з даною вірусною інфекцією, зокрема, RSV інфекцією.

Даний винахід також стосується використання даних сполук або будь-якої їх підгрупи у виробництві медикаментів для лікування або запобігання вірусним інфекціям, зокрема, RSV інфекції.

Сполуки даного винаходу або будь-якої їх підгрупи можуть застосовуватись для складання різних фармацевтичних форм лікувального призначення. Придатними композиціями можуть бути будь-які композиції, що звичайно застосовуються для системного призначування ліків. Для приготування фармацевтичних композицій даного винаходу ефективну кількість даної сполуки, при потребі, у формі солі приєднання або металічного комплексу, як активний інгредієнт комбінують в однорідну суміш з фармацевтично прийнятним носієм, що може приймати широкий різновид форм у залежності від форми препарату, бажаної для застосування. Зазначені фармацевтичні композиції краще мати в одиничній дозовій формі, що придатна, зокрема, для перорального, ректального, черезшкірного застосування або застосування у вигляді парентеральної ін'єкції. Наприклад, при приготуванні даних композицій в оральній дозовій формі може використовуватись будь-яке звичайне фармацевтичне середовище, таке як, наприклад, вода, гліколі, олії, спирти і таке подібне у випадку оральних рідких препаратів, таких як суспензії, сиропи, еліксири, емульсії та розчини; або тверді носії, такі як крохмалі, цукри, каолін, мастила, зв'язувальні речовини, дезінтегратори і таке подібне у випадку порошків, пілюль, капсул та таблеток. Завдяки легкості уживання, таблетки та капсули являють собою найбільш зручні оральні одиничні дозові форми, в яких очевидно використовуються тверді фармацевтичні носії. Для парентеральних композицій даний носій звичайно включає стерильну воду, принаймні у більшій своїй частині, хоча можуть бути включені й інші інгредієнти, наприклад, для поліпшення розчинності. Розчини для ін'єкцій можуть готуватись, наприклад, таким чином, що носій включає сольовий розчин, розчин глюкози або суміш сольового розчину та розчину глюкози. Суспензії для ін'єкцій можуть готуватись таким чином, що містять відповідні рідкі носії, агенти для суспендування і таке подібне. Включені також препарати твердих форм, котрі, як мається на думці, переводяться у препарати рідкої форми безпосередньо перед уживанням. У композиціях, придатних для черезшкірного введення, носій включає, при потребі, агент, що поліпшує проникнення, та/або придатний змочувальний агент, при потребі, у поєднанні з придатними добавками будь-якої природи у незначних пропорціях, котрі не дають значного шкідливого впливу на шкіру.

Сполуки даного винаходу можуть також вводитись шляхом пероральної інгаляції або інсуфляції з використанням способів та препаратів, що застосовуються у даній галузі для введення за цією схемою. Загалом, сполуки даного винаходу можуть вводитись у легені в формі розчину, суспензії або сухого порошку, перевага віддається розчину. Будь-яка система, що розроблена для доставки розчинів, суспензій або сухих порошків шляхом інгаляції або інсуфляції, придатна для введення сполук даного винаходу.

Таким чином, даний винахід запроваджує також фармацевтичну композицію, що адаптована до введення шляхом інгаляції або інсуфляції через рот, котра включає сполуку формули (I) та фармацевтичне прийнятний носій. Краще, коли сполуки даного винаходу вводяться шляхом інгаляції розчину у вигляді розпиленого або аерозольного дозу.

Особлива перевага віддається складанню вищезазначених фармацевтичних композицій в одиничній дозовій формі для легкості уживання та однорідності дозування. Одинична дозова форма в даному тексті

стосується фізично дискретних одиниць як уніфікованих дозових форм, кожна одиниця містить попередньо визначену кількість активного інгредієнта, що розрахована на отримання бажаного терапевтичного ефекту, сумісно з потрібним фармацевтичним носієм. Прикладами таких одиничних дозових форм слугують таблетки (включаючи таблетки з покриттям), капсули, пілюлі, порошкові упаковки, супозиторії, облатки, розчини для ін'єкцій або суспензії і таке подібне, та кратні їм сегреговані порції.

Загалом, вважається, що ефективна щодо вірусу добова кількість складає від 0,01мг/кг до 500мг/кг ваги тіла, краще, від 0,1мг/кг до 50мг/кг ваги тіла. У деяких випадках доцільно потрібну дозу розділяти на дві, три, чотири або більше доз і вживати через відповідні інтервали часу протягом доби. Зазначені "субدوزи" можуть бути складені як одиничні дозові форми, що містять, наприклад, від 1 до 1000мг, і, зокрема, від 5 до 200 мг активного інгредієнта на одиничну дозову форму.

Точне дозування та частота вживання залежать від конкретної сполуки формули (I), що застосовується, конкретного стану, що піддається лікуванню, тяжкості стану, що піддається лікуванню, віку, ваги, статі, ступеня розладу та загального фізичного стану конкретного пацієнта, як і від інших ліків, що може вживати пацієнт, як це добре відомо фахівцям у даній галузі. Крім того, зрозуміло, що зазначена ефективна добова кількість може бути знижена або підвищена у залежності від реакції суб'єкта, що піддається лікуванню, та/або у залежності від оцінки лікаря, котрий приписує сполуки даного винаходу. Тому зазначені вище ефективні добові кількості слугують лише орієнтирами.

Крім того, як ліки можуть використовуватись комбінації інших антивірусних агентів та сполук формули (I). Таким чином, даний винахід стосується також продукту, що містить (а) сполуку формули (I), та (б) іншу антивірусну сполуку, як комбінований препарат для одночасного, окремого або послідовного використання в антивірусному лікуванні. Різні ліки можуть комбінуватись в єдиний препарат разом з фармацевтично прийнятними носіями. Наприклад, сполуки даного винаходу можуть комбінуватись з інтерфероном-бета або фактором-альфа пухлинного некрозу для лікування або запобігання RS V інфекціям.

Наступні приклади мають на меті проілюструвати даний винахід.

Експериментальна частина

У наступному викладі "DMF" визначається як N,N-диметилформамід, "DIPE" визначається як діізопропіловий ефір.

A. Одержання проміжних сполук

Приклад A1

а) Метилат натрію (0,2моль) додавали до суміші N-(4-піперидиніл)-1H-бензімідазол-2-амін дигідроброміду (0,1моль) у метанолі (389мл), дану суміш охолоджували на льодяній бані та перемішували протягом 2 годин.

До охолодженої суміші на льодяній бані додавали ди-трет-бутилдикарбонат (0,1моль) і потім перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Дану суміш випарювали та суспендували у вода/DIPE. Залишок відфільтровували, промивали сумішшю вода/DIPE та висушували. Залишок піддавали кип'ятінню у  $\text{CH}_3\text{OH}$  з виходом 17,46г (55,2%) 1,1-диметилетил 4-(1H-бензімідазол-2-іламіно)-1-піперидинкарбоксилату; Тпл. 249,4°C (проміжна сполука 1).

б) Суміш проміжної сполуки (1) (0,05моль), 2-(хлорометил)хінолін моногідрохлориду (0,055моль) та карбонату натрію (0,075моль) у DMF (250мл) перемішували при 55°C протягом ночі. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли у  $\text{H}_2\text{O}$  та  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар відокремлювали, висушували, фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  97/3 та 97/5). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок суспендували у DIPE, відфільтровували та висушували з виходом 13,5г (59%) 1,1-диметилетил 4-[[1-(хінолінілметил)-1H-бензімідазол-2-іл]аміно]-1-піперидинкарбоксилату (проміжна сполука 2).

Приклад A2

а) Суміш 5,6,7,8-тетрагідро-2(1H)-хіноксалінону у фосфорилхлориді (200мл) перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 3 годин. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли у льодяній воді та  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Суміш підлугували  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Органічний шар відокремлювали, осушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали з виходом 34г (86%) 2-хлоро-5,6,7,8-тетрагідрохіноксаліну (проміжна сполука 3).

б) Суміш проміжної сполуки (3), 1-бромо-2,5-піролідіндіону (0,116моль) та дибензоїлпероксиду (1,3г) у тетрахлорометані (400мл) перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 35 хвилин, охолоджували до кімнатної температури і потім фільтрували. З використанням тих самих кількостей знову проводили дану реакцію. Залишки поєднували. Розчинник випарювали. Залишок (60г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc 85/5; 15-35мкм). Дві чисті фракції збирали, і їх розчинники випарювали з виходом 25г (43%) ( $\pm$ )-5-бромо-2-хлоро-5,6,7,8-тетрагідрохіноксаліну (проміжна сполука 4) та 12г (21%) ( $\pm$ )-8-бромо-2-хлоро-5,6,7,8-тетрагідрохіноксаліну.

с) Дисперсію гідриду натрію у мінеральному маслі (60%) (0,0518моль) додавали порціями при 5°C під током  $\text{N}_2$  до суміші проміжної сполуки (1) (0,0471моль) у DMF (200мл). Дану суміш перемішували при 5°C/10°C протягом 1 години. По краплях додавали розчин проміжної сполуки (4) (0,0565моль) у DMF (50мл). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин і виливали у  $\text{H}_2\text{O}$ . Залишок відфільтровували і розчиняли у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний розчин осушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (32г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  95/5/0,1; 20-45мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали з виходом 13,3г (58%) ( $\pm$ )-1,1-диметилетил 4-[[1-(2-хлоро-5,6,7,8-тетрагідро-5-хіноксалініл)-1H-бензімідазол-2-іл]аміно]-1-піперидинкарбоксилату (проміжна сполука 5).

Приклад A3

а) 2,3-бутандіон (0,0776моль) додавали при кімнатній температурі до розчину піросульфату натрію (0,1моль) у воді (75мл). Дану суміш нагрівали до 70°C і потім додавали до розчину етил 2,3-діамінобензоату (0,0776моль) у воді (75мл). Суміш перемішували при 100°C протягом 12 годин, охолоджували, підлугували  $\text{K}_2\text{CO}_3$  10% та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, осушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (17,5г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  93/7; 20-45мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали з виходом 12г (67%) етил 2,3-диметил-5-хіноксалінкарбоксилату (проміжна сполука 6).

b) Літій хлорид (0,6моль) додавали порціями при 80°C до суміші проміжної сполуки (6) (0,06моль) та тетрагідроборату калію (0,6моль) у тетрагідрофурани (300мл). Дану суміш перемішували при 80°C протягом 5 годин, охолоджували, виливали у  $\text{H}_2\text{O}$  та екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар відокремлювали, промивали  $\text{H}_2\text{O}$ , осушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали з виходом 10,5г (91%) ( $\pm$ )-1,2,3,4-тетрагідро-2,3-диметил-5-хіноксалін-метанолу (проміжна сполука 7).

c)  $\text{MnO}_2$  (100г) додавали порціями при кімнатній температурі до суміші проміжної сполуки (7) (0,0546моль) у дихлорометані (500мл). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, фільтрували через целіт, промивали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , і фільтрат випарювали. Даний продукт використовували без додаткової очистки з виходом 7,8г (77%) 2,3-диметил-5-хіноксалінкарбоксальдегіду (проміжна сполука 8).

d) Тетрагідроборат натрію (0,084моль) додавали порціями при 5°C до суміші проміжної сполуки (8) (0,042моль) у метанолі (100мл). Дану суміш перемішували при 5°C протягом 30 хвилин, гідролізували у холодному стані та екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар відокремлювали, осушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали з виходом 6,7г (85%) 2,3-диметил-5-хіноксалінметанолу (проміжна сполука 9).

e) Тіонілхлорид (0,045моль) додавали по краплях при 5°C до суміші проміжної сполуки (9) (0,03моль) у дихлорометані (50мл). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, виливали на лід та  $\text{K}_2\text{CO}_3$  10%. Органічний шар відокремлювали, промивали  $\text{K}_2\text{CO}_3$  10%, осушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали. Даний продукт використовували без додаткової очистки з виходом 6,2г (кількісний) 5-(хлорометил)-2,3-диметил-хіноксаліну (проміжна сполука 10).

f) Дисперсію гідриду натрію у мінеральному маслі (60%) (0,021моль) додавали порціями при 5°C під током  $\text{N}_2$  до суміші проміжної сполуки (1) (0,02моль) у  $\text{DMF}$  (30мл). Дану суміш перемішували при 5°C під током  $\text{N}_2$  протягом 1 години. По краплях додавали розчин проміжної сполуки (10) (0,03моль) у невеликій кількості  $\text{DMF}$  при 5°C. Дану суміш перемішували при кімнатній температурі під током  $\text{N}_2$  протягом 2 годин, гідролізували та екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар відокремлювали, промивали кілька разів  $\text{H}_2\text{O}$ , осушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (12,5г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  97,5/2,5/0,1; 20-45мкм). Дві чисті фракції збирали, і їх розчинники випарювали з виходом 7,8г (80%) 1,1-диметилетил 4-[[1-[(2,3-диметил-5-хіноксалініл)метил]-1H-бензімідазол-2-іл]аміно]-1-піперидинкарбоксилату (проміжна сполука 11).

#### Приклад A4

8-бромо-2-метилхінолін (0,0675моль) додавали порціями при -70°C під током азоту до суміші розчину бутиллітію у гексані (1,6М) (0,135моль) у тетрагідрофурани (300мл) та діетиловому ефірі (300мл). Дану суміш перемішували протягом 30 хвилин. Швидко додавали розчин  $\text{DMF}$  (0,405моль) у тетрагідрофурани (100мл). Суміш охолоджували до -70°C та перемішували протягом 15 хвилин. Додавали етанол (70мл) та розчин  $\text{NH}_4\text{Cl}$  10%. Дану суміш підігрівали до кімнатної температури та розмішували протягом 15 хвилин. Додавали  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Суміш екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар відокремлювали, промивали  $\text{H}_2\text{O}$ , осушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали. Продукт використовували без додаткової очистки з виходом 15г (>100%) 2-метил-8-хінолінкарбоксальдегіду (проміжна сполука 12).

#### Приклад A5

a) Суміш 3-метокси-2-метилхіноліну (0,081моль) у трифторооцтовій кислоті (150мл) піддавали гідруванню при кімнатній температурі під тиском 3-4бар протягом 48 годин з використанням паладію на активованому вугіллі (2г) як каталізатора. Після поглинання водню (2еквів.) каталізатор відфільтровували через целіт та промивали водою. Фільтрат підлговували концентрованим розчином  $\text{NH}_4\text{OH}$  та екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар відокремлювали, осушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали з виходом 14,3г (кількісн.) 5,6,7,8-тетрагідро-3-метокси-2-метилхіноліну (проміжна сполука 13).

b) 3-хлорпербензойну кислоту (0,1моль) додавали порціями при 5°C до суміші проміжної сполуки (13) (0,067моль) у дихлорометані (300мл). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, підлговували  $\text{K}_2\text{CO}_3$  10% та розділяли на відповідні шари. Водний шар екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Об'єднаний органічний шар осушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали з виходом 13,7г (кількісн.) 5,6,7,8-тетрагідро-3-метокси-2-метилхінолін, 1-оксиду (проміжна сполука 14).

c) Суміш проміжної сполуки (14) (0,067моль) в оцтовому ангідриді (100мл) перемішували при 90°C протягом 1 години, виливали на лід та підлговували  $\text{NaOH}$  3N. Додавали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар відокремлювали, промивали розведеним розчином  $\text{NaOH}$ , осушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали з виходом 16,8г (кількісн.) 5,6,7,8-тетрагідро-3-метокси-2-хінолінметанол ацетату (ефір) (проміжна сполука 15).

d) Суміш проміжної сполуки (15) (0,067моль) та гідроксиду натрію (13г) у метанолі (60мл) перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 20 хвилин, виливали на лід та екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар відокремлювали, осушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали з виходом 12,3г (95%) 5,6,7,8-тетрагідро-3-метокси-2-хінолінметанолу (проміжна сполука 16).

У подібний спосіб одержували також ( $\pm$ )-5,6,7,8-тетрагідро-2-метил-8-хінолін (проміжна сполука 17).

#### Приклад A6

До суміші ( $\pm$ )-5,6,7,8-тетрагідро-2-метил-8-хінолінолу (проміжна сполука 17) (0,03моль) у толуолі (20мл) додавали по краплях при 0°C/5°C під током  $\text{N}_2$  трибромід фосфору (0,0105моль). Дану суміш підігрівали до кімнатної температури та перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали льодяну воду. Суміш підлговували концентрованим розчином  $\text{NaOH}$  та екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар відокремлювали, осушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (6г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  99/1; 20-45мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали з виходом 2г (29%) ( $\pm$ )-8-бромо-5,6,7,8-тетрагідро-2-метилхіноліну (проміжна сполука 18).

#### Приклад A7

а) Суміш N-2,6-диметил-2,3-піридиндіаміну (0,122моль) у трифторооцтовій кислоті (250мл) перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 6 годин і охолоджували до кімнатної температури. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та  $\text{K}_2\text{CO}_3$  10%. Органічний шар відокремлювали, осушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (32г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  97/3; 20-45мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок розчиняли у петролейному ефірі. Осад відфільтровували та висушували з виходом 15г залишку (фракція 1). Маточний шар випарювали. Залишок поєднували з 14,1г фракції 1 з виходом 28,9г 1,6-диметил-2-(трифторометил)-1H-імідазо[4,5-b]піридину; Тпл. 100°C (проміжна сполука 19).

б) 1-бромо-2,5-піролідіндіон (0,0735моль) та дибензоїлпероксид (1,5г) додавали при кімнатній температурі до розчину проміжної сполуки (19) (0,07моль) у тетрахлорометані (450мл). Суміш перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 7 годин, потім охолоджували до кімнатної температури та фільтрували. З використанням тих самих кількостей знову проводили дану реакцію. Суміші поєднували. Розчинник випарювали. Залишок (50г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  100/0 та 98/2; 20-45мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали з виходом 20,2г (49%) 6-(бромометил)-1-метил-2-(трифторометил)-1H-імідазо[4,5-b]піридину (проміжна сполука 20).

с) Суміш етил 4-(1H-бензімідазол-2-іламіно)-1-піперидин-карбоксилату (0,0464моль), проміжної сполуки (20) (0,051моль) та карбонату калію (0,1392моль) в ацетонітрилі (250мл) перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 90 хвилин і потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали воду, і суміш екстрагували два рази  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Об'єднаний органічний шар осушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали. Даний продукт використовували без додаткової очистки з виходом 23г (>100%) етил 4-[[1-[[1-метил-2-(трифторометил)-1H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл]метил]-1H-бензімідазол-2-іл]аміно]-1-піперидинкарбоксилату (проміжна сполука 21).

#### Приклад А8

Суміш етил 4-(1H-бензімідазол-2-іламіно)-1-піперидин-карбоксилату (0,0289моль), 7-хлоро-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридину (0,0289моль) та карбонату калію (0,0867моль) в ацетонітрилі (250мл) перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 48 годин і потім охолоджували до кімнатної температури. З використанням тих самих кількостей знову проводили дану реакцію. Суміші поєднували, виливали у воду та екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар відокремлювали, промивали  $\text{H}_2\text{O}$ , осушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (25г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  97/3/0,5; 20-45мкм). Дві фракції збирали, і їх розчинники випарювали з виходом 8г етил 4-[[1-(6,7-дигідро-5H-1-піридин-7-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]аміно]-1-піперидинкарбоксилату (проміжна сполука 22).

#### Приклад А9

а) Дисперсію гідриду натрію у мінеральному маслі (0,261моль) додавали порціями при кімнатній температурі під током  $\text{N}_2$  до суміші N-8-хінолінілформаміду (0,174моль) у DMF (500мл). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. По краплях додавали розчин 1-хлоро-2-нітробензолу (0,53моль) у DMF (200мл). Дану суміш перемішували при 140°C протягом 12 годин і потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали  $\text{H}_2\text{O}$ , і суміш екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар відокремлювали, осушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (110г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /циклогексан 80/20; 20-45мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали з виходом 9,8г (21%) N-(2-нітрофеніл)-8-хінолінаміну (проміжна сполука 23).

б) Суміш 6-хінолінметанаміну (0,074моль), 2-хлоро-3-нітропіридину (0,0888моль) та карбонату калію (0,185моль) в ацетонітрилі перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 5 годин і потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали  $\text{EtOAc}$  та  $\text{H}_2\text{O}$ . Дану суміш екстрагували  $\text{HCl}$  3N. Водний шар підлюговували твердим  $\text{K}_2\text{CO}_3$  та екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Об'єднаний органічний шар осушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали з виходом 17,8г (84%) N-(3-нітро-2-піридиніл)-8-хінолінметанаміну (проміжна сполука 24).

#### Приклад А10

а) Суміш проміжної сполуки (24) (0,064моль) у метанолі (200мл) піддавали гідруванню під тиском 3 бар протягом 2 годин з використанням нікелю Рені (10г) як каталізатора. Після поглинання водню (3еквів.) каталізатор відфільтровували через целіт, і фільтрат випарювали з виходом 14,8г (93%) N2-(8-хінолінілметил)-2,3-піридиндіаміну (проміжна сполука 25).

б) Суміш проміжної сполуки (25) (0,059моль) та етил 4-ізотіоціанато-1-піперидинкарбоксилату (0,059моль) у метанолі (150мл) перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 4 годин і охолоджували до кімнатної температури. Розчинник випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  97/3; 20-45мкм). Потрібні фракції збирали, і розчинник випарювали з виходом 10,5г (37%) етил 4-[[[2-[(8-хінолінілметил)аміно]-3-піридиніл]аміно]сульфініл]аміно]-1-піперидинкарбоксилату (проміжна сполука 26).

с) Суміш проміжної сполуки (26) (0,026моль), оксиду ртуті (II) (0,052моль) та сірки (0,2г) в етанолі (120мл) перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 2 годин, охолоджували до кімнатної температури та фільтрували через целіт. Фільтрат випарювали з виходом 8,7г (96%) 4-[[1-(8-хінолінілметил)-1H-імідазо[4,5-b]піридин-2-іл]аміно]-1-піперидинкарбоксилату (проміжна сполука 27).

#### Приклад А11

а) Суміш 8-хінолінкарбоксальдегіду (0,092моль) та 4-метилбензолсульфонової кислоти (0,3г) у 2-етоксиетанолі (110мл) перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 24 годин з використанням приладу Діна Старка (Dean Stark). Розчинник випарювали. З використанням тих самих кількостей знову проводили дану реакцію. Залишки поєднували та розчиняли у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний розчин промивали  $\text{K}_2\text{CO}_3$  10% та піддавали декантації. Органічний шар осушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (14г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$

98/2; 20-45мкм). Дві чисті фракції збирали, і їх розчинники випарювали з виходом 20г (34%) 8-[біс(2-етоксиетокси)метил]хіноліну (проміжна сполука 28).

б) Суміш 8-хінолінкарбоксальдегіду (0,248моль), триетоксиметану (0,4464моль) та 4-метилбензолсульфонової кислоти (4г) в етанолі (250мл) перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 1 години, охолоджували до кімнатної температури, виливали у  $K_2CO_3$  10% та екстрагували  $EtOAc$ . Органічний шар відокремлювали, осушували ( $MgSO_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали. Даний продукт використовували без додаткової очистки з виходом 48,5г (80%) 8-(діетоксиметил)-хіноліну (проміжна сполука 29).

с) Суміш 8-хінолінкарбоксальдегіду (0,08моль) та 4-метилбензолсульфонової кислоти (0,25г) в етанолі (100мл) перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 48 годин і охолоджували до кімнатної температури. З використанням тих самих кількостей знову проводили дану реакцію. Суміші поєднували. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли у  $CH_2Cl_2$ . Органічний розчин промивали  $K_2CO_3$  10% та водою, потім осушували ( $MgSO_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали. Даний продукт використовували без додаткової очистки з виходом 32,5г 2-(діетоксиметил)хіноліну (проміжна сполука 30).

#### Приклад А12

Проміжну сполуку (1) (0,0377моль) та проміжну сполуку (29) (0,0755моль) нагрівали при  $160^\circ C$  протягом 1 години і потім очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $CH_2Cl_2/CH_3OH$  98/2; 15-35мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали з виходом 15г (79%) ( $\pm$ )-1,1-диметилетил 4-[[1-[етокси(8-хінолініл)метил]-1Н-бензімідазол-2-іл]аміно]-1-піперидинкарбоксилату (проміжна сполука 31).

#### Приклад А13

4-метилбензолсульфоніл хлорид (0,2222моль) додавали порціями при  $10^\circ C$  до суміші 1,1-диметилетил [1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл]карбамінової кислоти (ефіру) 90,202моль у піридині (65мл). Дану суміш перемішували при  $10^\circ C$  протягом 2 годин. При  $10^\circ C$  додавали  $H_2O$  (75мл). Осад відфільтровували, промивали водою та розчиняли у  $CH_2Cl_2$ . Органічний розчин промивали водою, осушували, фільтрували, і розчинник випарювали з виходом 49г (68%) ( $\pm$ )-1,1-диметилетил[1-[[[4-метилфеніл]сульфоніл]окси]метил]-2-метилпропіл]карбамату; Тпл.  $85^\circ C$  (проміжна сполука 32).

#### Приклад А14

а) Суміш сполуки (33) (0,0347моль), 1-бromo-3-метил-2-бутанону (0,052моль) та карбонату калію (0,104моль) в ацетонітрилі (255мл) перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 2 годин і потім фільтрували. Фільтрат випарювали. Залишок розчиняли у воді, і дану суміш екстрагували  $EtOAc$ . Органічний шар відокремлювали, осушували ( $MgSO_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали. Даний продукт використовували без додаткової очистки з виходом 16,84г ( $\pm$ )-1-[4-[[1-[етокси(8-хінолініл)метил]-1Н-бензімідазол-2-іл]аміно]-1-піперидиніл]-3-метил-2-бутанону (проміжна сполука 34) (кількісн.). У подібний спосіб були також одержані:

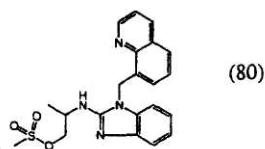
1-[4-(1Н-бензімідазол-2-іламіно)-1-піперидиніл]-3-метил-2-бутанон;

1-[4-[[1-(8-хінолініл)-1Н-бензімідазол-2-іл]аміно]-1-піперидиніл]-3-метил-2-бутанон;та

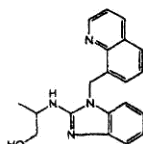
1-[4-[[1-(2-хінолінілметил)-1Н-бензімідазол-2-іл]аміно]-1-піперидиніл]-3-метил-2-бутанон.

б) Суміш проміжної сполуки (34) (0,036моль) у метанолі (200мл) перемішували при  $10^\circ C$ . Порціями додавали тетрагідроборат натрію (0,04моль). Суміш перемішували протягом 90 хвилин. Додавали  $H_2O$ . Розчинник випарювали. Залишок екстрагували  $CH_2Cl_2$ . Органічний шар відокремлювали, промивали водою, осушували ( $MgSO_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали з виходом 17г (96%) ( $\pm$ )-4-[[1-[етокси(8-хінолініл)метил]-1Н-бензімідазол-2-іл]аміно]-альфа-(1-метилетил)-1-піперидинетанолу (проміжна сполука 35).

с) Діетил азодикарбоксилат (0,015моль) додавали по краплях при  $0^\circ C$  під током  $N_2$  до розчину проміжної сполуки (35) (0,01моль), фталіміду (0,015моль) та трифенілфосфіну (0,015моль) у тетрагідрофурани (100мл). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали  $EtOAc$ . Суміш екстрагували  $HCl$  3N та розділяли на відповідні шари. Водний шар промивали два рази  $EtOAc$ , підлюговували твердим  $K_2CO_3$  та екстрагували  $CH_2Cl_2$ . Об'єднаний органічний шар осушували ( $MgSO_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$  97/3/0,2; 20-45мкм). Дві чисті фракції збирали, і їх розчинники випарювали з виходом 2,3г (30%) ( $\pm$ )-2-[2-[4-[[1-[етокси(8-хінолініл)метил]-1Н-бензімідазол-2-іл]аміно]-1-піперидиніл]-3-метилбутил]-1Н-ізоіндол-1,3(2H)діону (проміжна сполука).



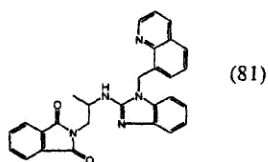
#### д) Одержання проміжної сполуки



Розчин (0,024моль) (одержаний згідно з А14b) та  $Et_3N$  (0,072моль) у  $CH_2Cl_2$  (100мл) охолоджували до  $0^\circ C$  під током  $N_2$ . По краплях додавали суміш метансульфонілхлориду (0,036моль) у  $CH_2Cl_2$  (невелика кількість).

Дану суміш охолоджували до кімнатної температури при перемішуванні протягом 3 годин. Додавали воду. Суміш піддавали декантації. Органічний шар осушували ( $MgSO_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали з виходом 8,5г проміжної сполуки (80) (86%).





е) Одержання проміжної сполуки

Розчин 1Н-ізоіндол-1,3(2Н)-діону (0,0828моль) у DMF (80мл) охолоджували до 10°C. Порціями додавали NaN 60% у маслі (0,0828моль). При перемішуванні протягом 1 години суміш охолоджували до кімнатної температури. По краплях додавали суміш проміжної сполуки (80) (0,0207моль) (одержаної згідно з A14d) у DMF (невелика кількість). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 години, при 60°C протягом 5 годин і при кімнатній температурі протягом тижня. Залишок (9,6г) кристалізували із діетилового ефіру та CH<sub>3</sub>CN. Осад відфільтровували та висушували з виходом 4г проміжної сполуки (81) (42%).

Приклад A15

а) Суміш 1-[4-(1Н-бензімідазол-2-іламіно)-1-піперидиніл]-3-метил-2-бутанону (0,03моль) та бензолметанаміну (0,09моль) у метанолі (200мл) піддавали гідруванню при 40°C під тиском 3 бар протягом 48 годин з використанням паладію на активованому вугіллі (1,3г) як каталізатора. Після поглинання водню каталізатор відфільтровували через целіт, промивали CH<sub>3</sub>OH, і фільтрат випарювали. Гідрування продовжували протягом 24 годин. Після поглинання водню каталізатор відфільтровували через целіт, промивали CH<sub>3</sub>OH, і фільтрат випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 85/14/1; 20-45мкм). Потрібні фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок кристалізували із діетилового ефіру. Осад відфільтровували та висушували з виходом 0,4г (±)-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-1Н-бензімідазол-2-аміну; Тпл. 138°C (проміжна сполука 37).

б) Ди-трет-бутил дикарбонат (0,02моль) додавали при 5°C до суміші проміжної сполуки (37) (0,0186моль) у дихлорометані (60мл). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин та виливали у H<sub>2</sub>O. Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали. Даний продукт використовували без додаткової очистки з виходом 5,9г (±)-1,1-диметилетил [1-[[4-[[1-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл]аміно]-1-піперидиніл]метил]-2-метилпропіл]карбамату (проміжна сполука 38).

Приклад A16

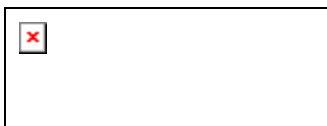
Суміш 1-[4-[[1-(8-хінолініл)-1Н-бензімідазол-2-іл]аміно]-1-піперидиніл]-3-метил-2-бутанону (0,0222моль) та бензолметанаміну (0,0666моль) у метанолі (250мл) піддавали гідруванню при 40°C під тиском 3 бар протягом 24 години з використанням паладію на активованому вугіллі (1,5г) як каталізатора. Після поглинання водню каталізатор відфільтровували через целіт, промивали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> та CH<sub>3</sub>OH, і фільтрат випарювали. Знову додавали паладій на активованому вугіллі (1,5г) та метанол (250мл). Гідрування продовжували при 40°C під тиском 3 бар протягом 24 годин. Після поглинання водню каталізатор відфільтровували через целіт, промивали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, і фільтрат випарювали. Залишок (22г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 95/5/0,1 та 85/15/1; 20-45мкм). Три чисті фракції збирали, і їх розчинники випарювали з виходом 2,6г 1-[4-[[1-(1,2,3,4-тетрагідро-8-хінолініл)-1Н-бензімідазол-2-іл]аміно]-1-піперидиніл]-3-метил-2-бутанону (проміжна сполука 40) (фракція 1), 2,9г фракції 2 та 0,7г фракції 3. Фракції 2 та 3 кристалізували із CH<sub>3</sub>CN. Осад відфільтровували та висушували з виходом 0,82г (±)-N-[1-[3-метил-2-[[фенілметил]аміно]бутил]-4-піперидиніл]-1-(1,2,3,4-тетрагідро-8-хінолініл)-1Н-бензімідазол-2-аміну; Тпл. 126°C та 0,55г N-(4-піперидиніл)-1-(1,2,3,4-тетрагідро-8-хінолініл)-1Н-бензімідазол-2-аміну; Тпл. 205°C (сполука 48).

Приклад A17

а) Суміш N-(4-піперидиніл)-1-(4-хінолінілметил)-1Н-бензімідазол-2-аміну (сполука 23) (0,0129моль), хлороацетонітрилу (0,0155моль), йодиду калію (0,00129моль) та карбонату калію (0,0258моль) у 4-метил-2-пентаноні (80мл) перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 5 годин. Додавали H<sub>2</sub>O. Розчинник випарювали. Додавали H<sub>2</sub>O та CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Осад відфільтровували. Фільтрат розділяли на відповідні шари. Органічний шар осушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (3,5г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 95/5/0,3; 15-40мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок кристалізували із CH<sub>3</sub>CN. Осад відфільтровували та висушували з виходом 0,94г 4-[[1-(4-хінолінілметил)-1Н-бензімідазол-2-іл]аміно]-1-піперидинацетонітрилу; Тпл. 190°C (проміжна сполука 41).

б) Суміш N-(4-піперидиніл)-[1,2'-bi-1Н-бензімідазол-2-аміну (сполука 71) (0,01моль), хлороацетонітрилу (0,01моль) та бікарбонату натрію (0,02моль) у DMF (50мл) перемішували при 50°C протягом ночі. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли у воді, і суміш екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар відокремлювали, фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок суспендували у DIPE, відфільтровували та висушували з виходом 2,3г (63%) продукту. Цю фракцію очищали з використанням силікагелю на скляному фільтрі (елюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub> 97/3). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали з виходом 1,36г (37%) 4-[[1,2'-bi-1Н-бензімідазол-2-іл]аміно]-1-піперидин-ацетонітрилу (проміжна сполука 42).

Приклад A18

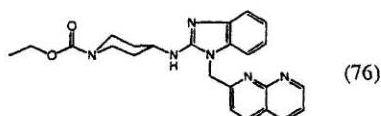


Одержання проміжної сполуки

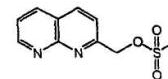
Суміш 2-хлоро-1Н-бензімідазолу (0,0189моль) та 1,1-диметилетил 2-аміноциклогексанкарбамоату (0,04725моль) (одержаного згідно з A1a) перемішували при 140°C протягом 3 годин, потім охолоджували до кімнатної температури та розчиняли у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH. Таку саму процедуру повторювали 3 рази з використанням тих самих кількостей 2-хлоро-1Н-бензімідазолу та 1,1-диметилетил 2-

аміноциклогексанкарбамоату. Маточні шари поєднували, осушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (28г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  96/4/0,1; 15-35мм). Дві фракції збирали, і розчинник випарювали з виходом 4,5г проміжної сполуки (84) (24%).

Приклад A19

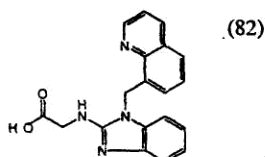


Одержання проміжної сполуки

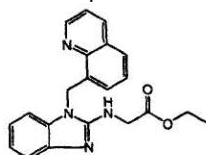


Суміш етил 4-(1H-бензімідазол-2-іламіно)-1-піперидинкарбоксилату (0,0154моль), (0,0154моль) (одержаного згідно з A14d) та  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,0463моль) у  $\text{CH}_3\text{CN}$  (50мл) та DMF (5мл) перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 6 годин, виливали у воду та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, осушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  97/3; 35-70мм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали з виходом 0,87г проміжної сполуки (76) (13%).

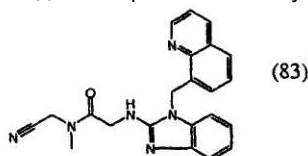
Приклад A20



а) Одержання проміжної сполуки



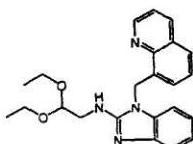
Розчин (0,0105 моль) (одержаний згідно з Alb) у HCl 6N (60мл) перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 12 годин і потім охолоджували до кімнатної температури. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли у 2-пропанолі. Осад відфільтровували, промивали  $\text{CH}_3\text{CN}$ , діетиловим ефіром та висушували з виходом 4г проміжної сполуки (82) (94%).



б) Одержання проміжної сполуки

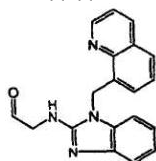
Проміжну сполуку (82) (0,0094моль) додавали при кімнатній температурі до  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70мл). Додавали  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,0188моль). Додавали 1,1'-карбонілбіс-1H-імідазол (0,0188моль). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4,5 годин. Додавали (метиламіно)ацетонітрил.HCl (0,0188моль). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Органічний шар відокремлювали, промивали два рази водою, осушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  98,5/1,5; 35-70мм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок (2,2г) кристалізували із  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Осад відфільтровували та висушували з виходом 1,5г проміжної сполуки (83) (41%).

Приклад A21



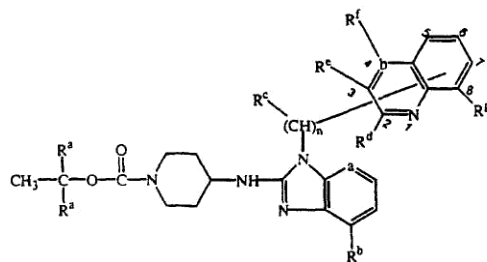
Суміш проміжної сполуки (проміжна сполука 85)

(0,0461моль) (одержаної згідно з Alb) у HCl 3N (200мл) перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 1 години. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли у EtOAc та  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Дану суміш перемішували протягом 30 хвилин та фільтрували. Розчинник випарювали. Даний продукт був використаний без додаткової очистки з виходом 14г



(проміжна сполука 86) (100%).

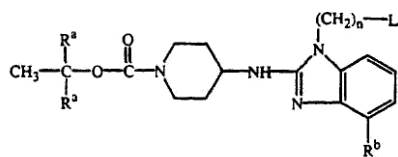
У Таблицях 1,2 та 3 подано перелік проміжних сполук, що були одержані у спосіб, аналогічний до застосованого в одному з вищенаведених прикладів.

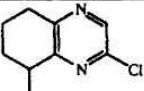
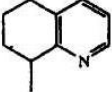
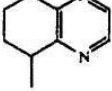
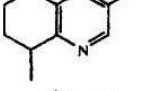
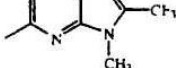


Пром. сп. №	Пр. №	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	R <sup>c</sup>	n	A	*	b	R <sup>d</sup>	R <sup>e</sup>	R <sup>f</sup>	R <sup>g</sup>
43	A10c	H	H	H	1	N	2	C	-	H	H	H
44	A12	CH <sub>3</sub>	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1	CH	8	C	H	H	H	-
45	A12	CH <sub>3</sub>	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1	CH	2	C	-	H	H	H
46	A7c	CH <sub>3</sub>	H	H	1	CH	2	N	-	OCH <sub>3</sub>	-	H
47	A7c	H	H	H	1	CH	2	C	-	H	H	Cl
48	A7c	H	H	H	1	CH	2	C	-	H	Cl	H
49	A7c	H	H	H	1	CH	2	C	-	H	H	H
2	A1b	CH <sub>3</sub>	H	H	1	CH	2	C	-	H	H	H
50	A12	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1	CH	8	C	H	H	H	-
51	A12	CH <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1	CH	2	C	-	H	H	H
52	A12	CH <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1	CH	2	C	-	OCH <sub>3</sub>	H	H
31	A12	CH <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1	CH	8	C	H	H	H	-
53	A3f	H	H	H	1	CH	8	C	H	H	H	-
54	A3f	CH <sub>3</sub>	H	H	1	CH	8	N	H	H	H	-
55	A7c	CH <sub>3</sub>	H	H	1	CH	8	C	CH <sub>3</sub>	H	H	-
11	A3f	CH <sub>3</sub>	H	H	1	CH	8	N	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-	-
56	A7c	H	H	H	1	CH	4	C	H	H	-	H
57	A7c	H	CH <sub>3</sub>	H	1	CH	8	C	H	H	H	-
27	A10c	H	H	H-	1	N	8	C	H	H	H	-
58	A10c	H	H	-	0	CH	8	C	H	H	H	-
66	A12	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1	CH	8	C	H	H	H	-
67	A12	CH <sub>3</sub>	H	O(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1	CH	8	C	H	H	H	-
68	A1b	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1	CH	8	C	H	H	H	-
69	A1b	CH <sub>3</sub>	H	H	1	CH	2	C	-	OCH <sub>3</sub>	H	H
70	A1b	CH <sub>3</sub>	H	H	1	CH	2	N	-	H	-	H
71	A1b	CH <sub>3</sub>	H	H	1	CH	8	C	OCH <sub>3</sub>	H	H	-

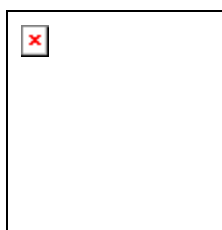
\* = Положення біциклічного гетероциклу

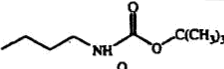
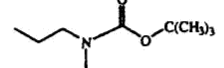
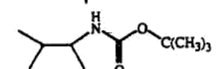
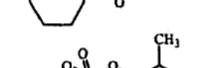
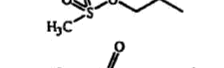
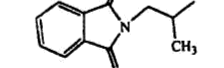
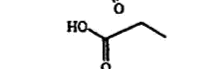
Таблиця 2



Пром. сп. №	Прикл. №	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	n	L
59	A2c	CH <sub>3</sub>	H	0	
60	A8	H	H	0	
61	A2c	H	H	0	
5	A2c	CH <sub>3</sub>	H	0	
21	A7c	H	H	1	

Таблиця 3



Пром. сп. №	Прикл. №	L	Фізичні дані
77	A1b		транс
78	A1b		
79	A1b		
80	A14d		
81	A14e		
82	A20		
83	A20		

#### В. Одержання кінцевих сполук Приклад В1

а) Суміш 2-пропанолу та хлористоводневої кислоти (15мл) додавали до суміші проміжної сполуки (2) (0,0284моль) у 2-пропанолі (150мл). Дану суміш перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 90 хвилин та охолоджували. Осад відфільтровували, промивали 2-пропанолом та DIPE і висушували з виходом 10,36г N-(4-піперидиніл)-1-(2-хінолінілметил)-1H-бензімідазол-2-аміну дигідрохлориду (сполука 1).

б) Суміш сполуки (1) (0,01моль) та карбонату натрію (0,03моль) у 4-метил-2-пентаноні (250мл) перемішували і нагрівали із оберненим холодильником протягом кількох годин з використанням водовіддільника (до припинення виділення газу). Додавали 1,1-диметилетиловий ефір 2-бромоетилкарбамінової кислоти (0,015моль). Дану суміш перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 18 годин з використанням водовіддільника, потім охолоджували, промивали водою,

осушували, фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  95/5 та 90/10). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали з виходом 3,8г 1,1-диметилетил [2-[4-[(2-хінолінілметил)-1Н-бензімідазол-2-іл]аміно]-1-піперидиніл]етил]карбамату (сполука 2).

с) Суміш сполуки (2) (0,0076моль) у суміші 2-пропанолу та хлористоводневої кислоти (10мл) і 2-пропанолу (100мл) перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 1 години, і потім охолоджували. Осад відфільтровували, промивали 2-пропанолом та DIPE і висушували з виходом 3,08г N-[1-(2-аміноетил)-4-піперидиніл]-1-(2-хінолінілметил)-1Н-бензімідазол-2-аміну тетрагідрохлориду моногідрату (сполука 3).

d) Суміш сполуки (115) (0,00305моль) у  $\text{HBr}/\text{HOAc}$  33% (34мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, виливали на лід, підлговували концентрованим розчином  $\text{NH}_4\text{OH}$  та екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар відокремлювали, осушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  96/4/0,2; 15-40мкм). Дві фракції (F1 та F2) збирали, і їх розчинники випарювали з виходом 0,56г F1 (46%) та 0,69г F2 (50%). F1 кристалізували із діетилового ефіру. Осад відфільтровували та висушували з виходом 0,27г ( $\pm$ )-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-4-метил-1-(8-хінолінілметил)-1Н-бензімідазол-2-аміну (сполука 116).

e) Суміш сполуки (155) (0,0024моль) у  $\text{CH}_3\text{OH}$  (3мл) та 2-пропанолу (15мл) перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 2 годин, фільтрували, промивали 2-пропанолом та висушували. Залишок (1,05г) розчиняли у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та підлговували  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Органічний шар відокремлювали, осушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (0,42г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  85/15/2; 15-40мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок (0,35г) розчиняли у  $\text{CH}_3\text{OH}$  і переводили у сіль етандикислоти. Осад відфільтровували та висушували. Цю фракцію розчиняли у воді та  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та підлговували  $\text{K}_2\text{CO}_3$  10%. Органічний шар відокремлювали, осушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (0,21г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  75/28/1; 15-40мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали з виходом 0,13г сполуки (156).

#### Приклад B2

Суміш сполуки (27) (0,02моль) у хлористоводневій кислоті (6N) (85мл) перемішували та нагрівали із оберненим холодильником при 50°C протягом ночі і потім охолоджували до кімнатної температури. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли у  $\text{K}_2\text{CO}_3$  10% та екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар відокремлювали, осушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали з виходом 5г (69%) N-(4-піперидиніл)-3-(8-хінолінілметил)-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-2-аміну (сполука 41).

#### Приклад B3

Суміш проміжної сполуки (41) (0,00668моль) у розчині амонію в метанолі (7N) (70мл) піддавали гідруванню при кімнатній температурі під тиском 3 бар протягом 5 годин з використанням нікелю Рені (2,7г) як каталізатора. Після поглинання водню (2еквів.) каталізатор відфільтровували через целіт, промивали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та  $\text{CH}_3\text{OH}$ , і фільтрат випарювали. Залишок розчиняли у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та невеликій кількості  $\text{CH}_3\text{OH}$ . Органічний шар промивали водою, осушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок кристалізували із EtOAc. Осад відфільтровували та висушували з виходом 1,6г (60%) N-[1-(2-аміноетил)-4-піперидиніл]-1-(4-хінолінілметил)-1Н-бензімідазол-2-аміну; Тпл. 196°C (сполука 24).

#### Приклад B4

Суміш проміжної сполуки (36) (0,00351моль) у гідразині (2,5мл) та етанолу (30мл) перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 20 хвилин і охолоджували до кімнатної температури. Додавали льодяну воду. Дану суміш екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та розділяли на відповідні шари. Водний шар промивали два рази  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Об'єднаний органічний шар осушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок розчиняли у діетиловому ефірі. Осад відфільтровували та висушували з виходом 1г ( $\pm$ )-N-[1-[1-(амінометил)-2-метилпропіл]-4-піперидиніл]-1-[етокси(8-хінолініл)метил]-1Н-бензімідазол-2-аміну; Тпл. 202°C (сполука 100).

#### Приклад B5

Проміжну сполуку (32) (0,1382моль) додавали при 55°C до суміші ( $\pm$ )-1-[етокси(3-метокси-2-хінолініл)метил]-N-(4-піперидиніл)-1Н-бензімідазол-2-аміну (0,0346моль) та карбонату калію (0,242моль) в ацетонітрилі (108мл) та DMF (20мл) (1еквів. проміжної сполуки (32) додавали кожну годину). Дану суміш перемішували при 55°C протягом 1 години та фільтрували. Фільтрат виливали у воду, і дану суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим розчином  $\text{NaCl}$ , осушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  98/2/0,4 та 96/4/0,5; 20-45мкм). Дві фракції збирали, і їх розчинники випарювали з виходом 2,5г (23%) ( $\pm$ )-1,1-диметилетил[1-[4-[1-[етокси(3-метокси-2-хінолініл)метил]-1Н-бензімідазол-2-іл]аміно]-1-піперидиніл]метил]-2-метилпропіл]карбамату (сполука 38).

#### Приклад B6

Суміш 1-[4-[[1-(2-хінолінілметил)-1Н-бензімідазол-2-іл]аміно]-1-піперидиніл]-3-метил-2-бутанону (0,0158моль) та бензолметанаміну (0,0474моль) у метанолі (150мл) піддавали гідруванню при 40°C під тиском 3 бар протягом 48 годин з використанням паладію на активованому вугіллі (0,7г) як каталізатора. Після поглинання водню (1еквів.) каталізатор відфільтровували через целіт, промивали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ , і фільтрат випарювали. Залишок (11,5г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  94/6/0,5; 20-45мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали з виходом 4г залишку. Дану фракцію перетворювали у сіль хлористоводневої кислоти за допомогою 2-пропанол/ $\text{HCl}$ . Осад відфільтровували та висушували з виходом 5,1г продукту. Цю фракцію перетворювали у вільну основу і потім очищали методом колонкової хроматографії на  $\text{C}_{18}$  (елюент:  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OAc}$  60/40 та 80/20; колонка: KROMASIL C18). Дві чисті фракції збирали, і їх розчинники випарювали з виходом 0,8г фракції 1 та 2г фракції 2. Фракцію 1 кристалізували із діетилового ефіру. Осад відфільтровували та висушували з виходом 0,5г ( $\pm$ )-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-1-(2-хінолінілметил)-1Н-бензімідазол-2-аміну; Тпл. 135°C (сполука 6).

Фракцію 2 розчиняли у 2-пропанолі та переводили у сіль хлористоводневої кислоти (1:4). Осад відфільтровували та висушували з виходом 2,2г ( $\pm$ )-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-1-[(1,2,3,4-тетрагідро-2-хінолініл)метил]-1H-бензімідазол-2-аміну тетрагідрохлориду моногідрату; Тпл. 230°C (сполука 46).

#### Приклад B7

а) Дисперсію гідриду натрію у мінеральному маслі (60%) (0,01моль) додавали порціями при 0°C під током  $N_2$  до суміші проміжної сполуки (38) (0,005моль) у DMF (25мл). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. По краплях додавали розчин 2-(бромометил)-3-метоксигіноліну (0,0055моль) у DMF (10мл). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, гідролізували  $K_2CO_3$  10% та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали NaCl, осушували ( $MgSO_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали з виходом 4,5г (>100%) ( $\pm$ )-1,1-диметилетил[1-[[4-[[1-(3-метокси-2-хінолініл)метил]-1H-бензімідазол-2-іл]-аміно]-1-піперидиніл]метил]-2-метилпропіл]карбамату (сполука 14).

б) Дисперсію гідриду натрію у мінеральному маслі (60%) (0,014моль) додавали порціями при 0°C під током  $N_2$  до суміші проміжної сполуки (38) (0,007моль) у DMF (30мл). Дану суміш перемішували при 5°C протягом 1 години. По краплях додавали розчин ( $\pm$ )-2,8-дибромо-5,6,7,8-тетрагідрогіноліну (0,0084моль) у DMF (10мл). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали  $H_2O$  та EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим розчином NaCl, осушували ( $MgSO_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (5,6г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$  97/3/0,5; 20-45мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали з виходом 1,1г (25%) ( $\pm$ )-1,1-диметилетил[1-[[4-[[1-(2-бромо-5,6,7,8-тетрагідро-8-хінолініл)-1H-бензімідазол-2-іл]аміно]-1-піперидиніл]метил]-2-метилпропіл]карбамату (сполука 55).

с) Суміш проміжної сполуки 84 (0,0145моль), 8-бромометилхіноліну (0,0174моль) та  $K_2CO_3$  (0,029моль) у  $CH_3N$  (70мл) перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 4 годин, потім охолоджували до кімнатної температури. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли у  $H_2O$  та екстрагували два рази  $CH_2Cl_2$ . Органічний шар відокремлювали, осушували ( $MgSO_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок кристалізували із діетиловий ефір/ $CH_3CN$ . Осад відфільтровували та висушували з виходом 5,07г сполуки 79 (74%).

#### Приклад B8

с) ( $\pm$ )-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-1-[(5,6,7,8-тетрагідро-3-метокси-2-хінолініл)метил]-1H-бензімідазол-2-амін тетрагідрохлорид моногідрат (0,00218моль) підлгоували  $K_2CO_3$  10%. Дану суміш екстрагували  $CH_2Cl_2$ . Органічний шар відокремлювали, осушували ( $MgSO_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали з одержанням А'. Суміш А' у дихлорометані (50мл) охолоджували до 0°C. По краплях додавали розчин трибромоборану у дихлорометані (0,01526моль). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, виливали на лід, підлгоували концентрованим розчином  $NH_4OH$ , декантували та екстрагували  $CH_2Cl_2$ . Органічний шар відокремлювали, осушували ( $MgSO_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (1,1г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$  90/10/0,5; 20-45мкм). Потрібні фракції збирали, і розчинник випарювали. Даний залишок переводили у сіль хлористоводневої кислоти (1:4) за допомогою  $HCl/2$ -пропанол. Осад відфільтровували та висушували з виходом 0,5г (37%) ( $\pm$ )-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-1-[(5,6,7,8-тетрагідро-3-гідрокси-2-хінолініл)метил]-1H-бензімідазол-2-аміну тетрагідрохлориду моногідрату; Тпл. 240°C (сполука 63).

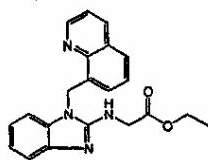
#### Приклад B9

а) Суміш сполуки 158 (0,0089моль) у  $HCl$  3N (40мл) перемішували при 100°C протягом 12 годин, потім охолоджували до кімнатної температури та виливали на лід і  $NH_4OH$ . Додавали EtOAc. Осад відфільтровували, промивали EtOAc та висушували з виходом 2г сполуки 159.

б) Суміш сполуки 168 (0,00895моль) у  $HCl$  3N (35мл) перемішували при 100°C протягом 24 годин. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли у EtOAc. Дану суміш підлгоували  $NH_4OH$ . Органічний шар відокремлювали, осушували ( $MgSO_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали. Частину цієї фракції (0,7г) кристалізували із  $CH_3CN$ . Залишок відфільтровували та висушували з виходом 0,3г сполуки 167.

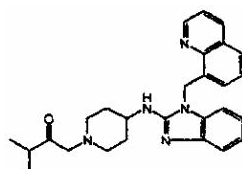
с) Суміш сполуки 176 (0,00373моль) у  $HCl$  3N (20мл) перемішували при 100°C протягом 12 годин, охолоджували до кімнатної температури, виливали на лід, підлгоували  $NH_4OH$  та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, осушували ( $MgSO_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали. Цю фракцію розчиняли у 2-пропанолі та переводили у сіль хлористоводневої кислоти (1:3). Осад відфільтровували та висушували з виходом 1,5г сполуки 173 (77%).

#### Приклад B10



Суміш проміжної сполуки (проміжна сполука 87) (0,002моль) (що була одержана згідно з Alb), 1,2-етандіаміну (0,02моль) та NaCN (0,0002моль) у  $CH_3OH$  (7мл) нагрівали при 45°C протягом 4 годин і потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали воду. Дану суміш екстрагували  $CH_2Cl_2$ . Органічний шар відокремлювали, осушували ( $MgSO_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (0,65г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$  90/10/1; 35-70мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали з виходом 0,42г сполуки 170(56%).

#### Приклад B11



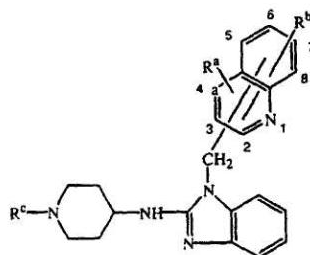
Суміш проміжної сполуки (проміжна сполука 88) (0,0077моль) (що була одержана згідно з А14а) та мурашиної кислоти/ $\text{NH}_3$  (0,0462моль) у формаміді (35мл) перемішували при  $140^\circ\text{C}$  протягом 30 хвилин і потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар відокремлювали, промивали  $\text{K}_2\text{CO}_3$  10%, осушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (4г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  97/3/0,1; 15-40мкм). Дві чисті фракції збирали, і їх розчинники випарювали. Другу фракцію кристалізували із  $\text{CH}_3\text{CN}$  та діетилового ефіру. Осад відфільтровували та висушували з виходом 1,37г сполуки 137(46%).

#### Приклад В12

До суміші проміжної сполуки 85 (0,0245моль) та 1-ацетилпіперазину (0,027моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50мл) та етанолі (50мл) при кімнатній температурі додавали ізопропіл титанат (IV) (0,0294моль). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 7 годин. Порціями додавали  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (0,0245моль) Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Додавали  $\text{H}_2\text{O}$ . Суміш фільтрували через целіт та промивали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Фільтрат розділяли на два шари. Органічний шар осушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (6,7г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  95/5/0,2; 15-40мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Дану фракцію кристалізували із 2-пропанону. Осад відфільтровували та висушували з виходом 0,64г сполуки 176.

У Таблицях 4-13 подано перелік сполук формули (I), що були одержані згідно з одним із наведених вище прикладів.

Таблица 4



Спол. №	Прикл. №	a	$\text{R}^a$	$\text{R}^b$	*	$\text{R}^c$	Фізичні дані
1	B1a	CH	H	H	2	H	HCl(1:2)
2	B1b	CH	H	H	2	**	
3	B1c	CH	H	H	2	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	HCl(1:4); $\text{H}_2\text{O}$ (1:1)
4	B1a	CH	H	H	8	H	
5	B1a	CH	H	H	2	H	
6	B5	CH	H	H	2	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{2-пропіл})\text{NH}_2$	
7	B3	CH	H	H	8	$\text{CH}(\text{2-пропіл})\text{CH}_2\text{NH}_2$	
8	B3	CH	H	H	2	$\text{CH}(\text{2-пропіл})\text{CH}_2\text{NH}_2$	$\text{H}_2\text{O}$ (1:1)
9	B1a	CH	H	8-Cl	2	H	HCl(1:2)
10	B1c	CH	H	H	8	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{2-пропіл})\text{NH}_2$	1
11	B3	CH	H	8-Cl	2	$\text{CH}(\text{2-пропіл})\text{CH}_2\text{NH}_2$	
12	B1a	CH	4-OH	H	2	H	
13	B3	CH	H	8-Cl	2	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{2-пропіл})\text{NH}_2$	
14	B6a	CH	3- $\text{OCH}_3$	H	2	$(\text{C}=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$	
15	B1c	CH	3- $\text{OCH}_3$	H	2	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{2-пропіл})\text{NH}_2$	
16	B6a	N	3- $\text{CH}_3$	H	2	***	•
17	B1a	CH	H	H	8	H	HCl(1:3)
18	B1a	N	H	H	8	H	
19	B1c	N	H	H	8	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{2-пропіл})\text{NH}_2$	HCl; $\text{H}_2\text{O}$ (1:3)
20	B1a	N	3- $\text{OCH}_3$	H	2	H	
21	B4	N	3- $\text{OCH}_3$	H	2	***	
22	B1c	N	3- $\text{OCH}_3$	H	2	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{2-пропіл})\text{NH}_2$	
23	B1a	CH	H	H	4	H	
24	B2	CH	H	H	4	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	
88	B1a	N	2- $\text{CH}_3$	3- $\text{CH}_3$	8	H	
89	B1c	N	2- $\text{CH}_3$	3- $\text{CH}_3$	8	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{2-пропіл})\text{NH}_2$	HCl(1:4); $\text{H}_2\text{O}$ (1:2)
90	B1a	CH	2- $\text{CH}_3$	H	8	H	
91	B1c	CH	2- $\text{CH}_3$	H	8	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{2-пропіл})\text{NH}_2$	$\text{H}_2\text{O}$ (1:1)
92	B2	CH	2- $\text{CH}_3$	H	8	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	
104	B3	CH	H	H	8	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{2-пропіл})\text{NH}_2$	
105	B3	CH	H	H	8	$\text{CH}(\text{2-пропіл})\text{CH}_2\text{NH}_2$	
106	B1c	N	3- $\text{CH}_3$	H	2	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{2-пропіл})\text{NH}_2$	$\text{H}_2\text{O}$ (1:2)

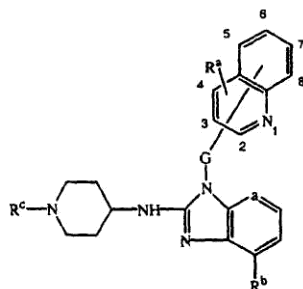
109	B5	CH	H	H	8	***	
110	B5	N	2-CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	8	***	
111	B5	CH	2-CH <sub>3</sub>	H	8	***	
112	B5	N	H	H	8	***	
113	B7	CH	H	H	8	***	

\* положення біциклічного гетероциклу

\*\* (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH(C=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

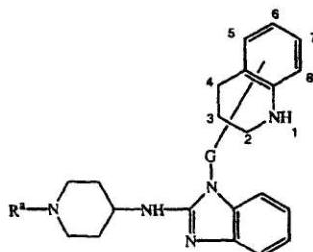
\*\*\* CH<sub>2</sub>CH(2-пропіл)NH(C=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

Таблиця 5



Спол. №	Прикл. №	a	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	*	R <sup>c</sup>	G	Фізичні дані
25	B1a	CH	H	H	2	H	CHOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
26	B3	CH	H	H	2	CH(2-пропіл)CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	CHOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H <sub>2</sub> O (1:1)
27	B3	CH	H	H	2	CH <sub>2</sub> CH(2-пропіл)NH <sub>2</sub>	CHOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
28	B1a	CH	H	H	2	H	***	
29	B3	CH	H	H	2	CH(2-пропіл)CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	***	H <sub>2</sub> O (1:1)
30	B1a	CH	H	H	8	H	***	
31	B3	CH	H	H	8	CH <sub>2</sub> CH(2-пропіл)NH <sub>2</sub>	***	
32	B3	CH	H	H	8	CH(2-пропіл)CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	***	
33	B1a	CH	H	H	8	H	CHOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
34	B1a	CH	3-OCH <sub>3</sub>	H	2	H	CHOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
35	B1a	N	H	H	2	H	CH <sub>2</sub>	
36	B4	N	H	H	2	**	CH <sub>2</sub>	
37	B1c	N	H	H	2	CH <sub>2</sub> CH(2-пропіл)NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	HCl (1:4)
38	B4	CH	3-OCH <sub>3</sub>	H	2	**	CHOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
39 <sup>(9)</sup>	B1c	CH	3-OCH <sub>3</sub>	H	2	CH <sub>2</sub> CH(2-пропіл)NH <sub>2</sub>	CHOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	HCl (1:3); H <sub>2</sub> O (1:2)
40	B2	N	H	H	2	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	
41	B1a	N	H	H	8	H	CH <sub>2</sub>	
42	B1c	N	H	H	8	CH <sub>2</sub> CH(2-пропіл)NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	
43	B1a	CH	H	CH <sub>3</sub>	8	H	CH <sub>2</sub>	
44	B1a	CH	H	CH <sub>3</sub>	8	H	CHOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
45	B2	N	H	H	8	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	
100	B3	CH	H	H	8	CH(2-пропіл)CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	CHOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
107	B1c	CH	H	H	8	CH <sub>2</sub> CH(2-пропіл)NH <sub>2</sub>	CHOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
115	B5	CH	H	CH <sub>3</sub>	8		CH <sub>2</sub>	
116	B1d	CH	H	CH <sub>3</sub>	8	CH <sub>2</sub> CH(2-пропіл)NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	

Таблиця 6

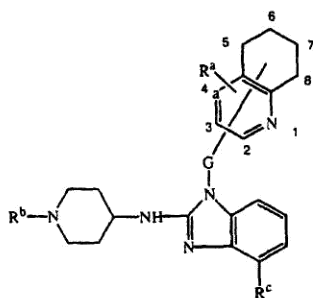


Спол. №	Прикл. №	*	G	R <sup>a</sup>	Фізичні дані
46	B5	2	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH(2-пропіл)NH <sub>2</sub>	HCl(1:4); H <sub>2</sub> O(1:1)
47	B5	8	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH(2-пропіл)NH <sub>2</sub>	HCl(1:4); H <sub>2</sub> O(1:1)
48	B5	8	-	H	
49	B5	8	-	CH <sub>2</sub> CH(2-пропіл)NH <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O(1:1)

\* положення біциклічного гетероциклу



Таблиця 7

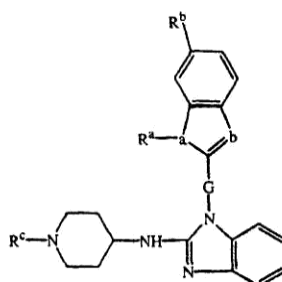


Спол. №	Прикл. №	*	a	R <sup>a</sup>	G	R <sup>b</sup>	R <sup>c</sup>	Фізичні дані
50	B1a	8	CH	H		H	H	
51	B5	8	CH	H	-	CH <sub>2</sub> CH(2-пропіл)NH <sub>2</sub>	H	
52	B1a	8	N	H	-	H	H	HCl (1:3)
53	B3	8	N	H	-	CH(2-пропіл)CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	
54 <sup>(3)</sup>	B3	8	N	H	-	CH <sub>2</sub> CH(2-пропіл)NH <sub>2</sub>	H	H <sub>2</sub> O(1:1)
55	B6b	8	CH	2-Br		**	H	
56	B1c	8	CH	2-Br	-	CH <sub>2</sub> CH(2-пропіл)NH <sub>2</sub>	H	HCl(1:3); H <sub>2</sub> O(1:3)
57	B6b	8	CH	2-CH <sub>3</sub>	-	**	H	
58	B1c	8	CH	2-CH <sub>3</sub>	-	CH <sub>2</sub> CH(2-пропіл)NH <sub>2</sub>	H	HCl(1:4); H <sub>2</sub> O(1:1)
59	B6a	2	CH	H	CH <sub>2</sub>	**	H	
60	B1c	2	CH	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH(2-пропіл)NH <sub>2</sub>	H	HCl(1:4); H <sub>2</sub> O(1:1)
61	B6a	2	CH	3-OCH	CH <sub>2</sub>	**	H	
62	B1c	2	CH	3-OCH	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH(2-пропіл)NH <sub>2</sub>	H	HCl(1:4); H <sub>2</sub> O(1:1)
63	B7	2	CH	3-OH	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH(2-пропіл)NH <sub>2</sub>	H	HCl(1:4); H <sub>2</sub> O(1:1)
64	B1a	8	N	3-Cl	-	H	H	
65	B4	8	N	3-Cl	-	**	H	
66	B1c	8	N	3-Cl	-	CH <sub>2</sub> CH(2-пропіл)NH <sub>2</sub>	H	HCl(1:3); H <sub>2</sub> O(1:1)
67	B2	8	N	H	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	HCl(1:3); H <sub>2</sub> O(1:1)
68	B1a	8	N	2-Cl	-	H	H	
69	B4	8	N	2-Cl		**	H	
70 <sup>(10)</sup>	B1c	8	N	2-Cl	-	CH <sub>2</sub> CH(2-пропіл)NH <sub>2</sub>	H	HCl(1:3); H <sub>2</sub> O(1:1)
139	B1c	5	N	3-Cl	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	HCl(1:3); H <sub>2</sub> O(1:2)
140	B1d	5	N	H	-	CH <sub>2</sub> CH(2-пропіл)NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	
141	B1c	5	N	2-Cl	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	HCl(1:3); H <sub>2</sub> O(1:3)
142	B1c	5	N	2-Cl	-	CH <sub>2</sub> CH(2-пропіл)NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	

\*положення біциклічного гетероциклу

\*\*CH<sub>2</sub>CH(2-пропіл)NH(C=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

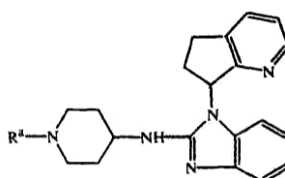
Таблиця 8



Спол. №	Прикл. №	a	b	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	G	R <sup>c</sup>	Фізичні дані
71	B1a	N	N	H	H	-	H	HBr(1:2); H <sub>2</sub> O(2:1)
72		S	N	-	H	-	H	
73		O	N	-	H	-	H	
74		N	N	H	H	CH <sub>2</sub>	H	
75		N	N	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	
76	B1c	O	CH	-	H	CH <sub>2</sub>	H	H <sub>2</sub> O(1:1)
77		N	N	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	H	
78		N	N	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	
79		S	CH	-	H	CH <sub>2</sub>	H	
80		S	N	-	H	CH <sub>2</sub>	H	
81	B1a	S	N	-	H	CH <sub>2</sub>	H	HCl(1:2); H <sub>2</sub> O(1:1) HCl(1:4)
82	B2	N	N	H	H	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	
83	B1a	N	N	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	H	H <sub>2</sub> O HCl(1:3); H <sub>2</sub> O(1:1)
84	B1b	S	N	-	H	-	*	
85	B1c	S	N	-	H	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	
86	B1b	N	N	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	H	
87	B1b	O	N	-	H	-	*	
88	B1c	O	N	-	H	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	

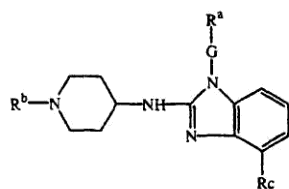
\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH(C=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

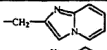
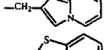
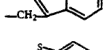
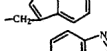
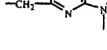
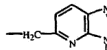

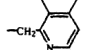
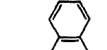
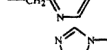
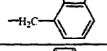
Таблиця 9



Спол. №	Прикл. №	R <sup>a</sup>	Фізичні дані
102	B1a	H	HCl(1:1)
103	B5	CH <sub>2</sub> CH(2-пропіл)NH <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O(1:1)

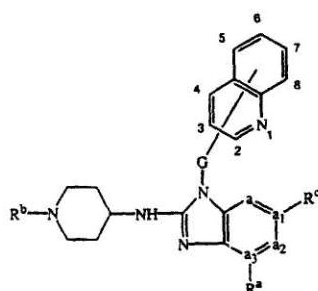
Таблиця 10



Спол. №	Прикл. №	R <sup>b</sup>	R <sup>c</sup>	G-R <sup>a</sup>	Фізичні дані
93		H	H		
101		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H		
94		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH(C=O)OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H		
95		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H		
96	B1a	H	H		
97	B2	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H		HCl(1:3); H <sub>2</sub> O(1:1)
98	B1a	H	H		
99	B1c	CH <sub>2</sub> CH(2-пропіл)NH <sub>2</sub>	H		HCl(1:3); H <sub>2</sub> O(1:3)
108	B5	CH <sub>2</sub> CH(2-пропіл)NH <sub>2</sub>	H		
114	*		H		
143	B6	CH <sub>2</sub> CH(2-пропіл)NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>		

\*CH<sub>2</sub>CH(2-пропіл)NH(C=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

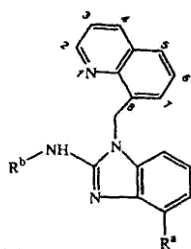
Таблиця 11



Спол. №	Прикл. №	a-a1-a2-a3	*	R <sup>a</sup>	R <sup>c</sup>	R <sup>b</sup>	G	Фізичні дані
144	B1c	CH=N-CH=C	8	H	-	CH <sub>2</sub> CH(2-пропіл)NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	HCl(1:3); H <sub>2</sub> O(1:4)
145	B1c	CH=C-N=C	8	H	H	CH <sub>2</sub> CH(2-пропіл)NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	HCl(1:3); H <sub>2</sub> O(1:2)
146	B1c	CH=C-C=N	8	-	H	CH <sub>2</sub> CH(2-пропіл)NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	HCl(1:3); H <sub>2</sub> O(1:2)
147	B2	CH=C-CH=C	8	CH <sub>3</sub>	Cl	H	CH <sub>2</sub>	
148	B3	CH=N-CH=C	8	H	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	CHOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
149	B2	CH=C-CH=N	8	-	H	H	CH <sub>2</sub>	HCl(1:2); H <sub>2</sub> O(1:1)
150	B1c	CH=C-CH=C	7	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	HCl(1:4); H <sub>2</sub> O(1:2)
151	B3	CH=N-CH=C	8	H	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	
152	B2	CH=N-CH=C	8	H	-	H	CH <sub>2</sub>	HCl(1:4); H <sub>2</sub> O(1:2)
153	B3	CH=C-CH=N	8	-	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	CHOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	

\* положення біциклічного гетероциклу

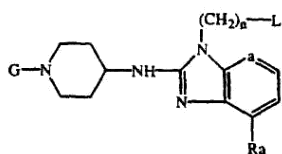
Таблиця 12

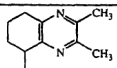
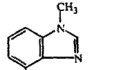
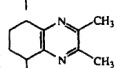
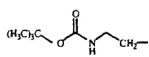
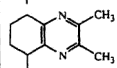
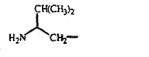
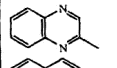
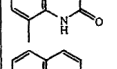
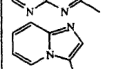
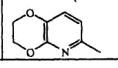



Спол. №	Прикл. №	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	Фізичні дані
154	B1c	H	3-пропіламін	HCl(1:3);H <sub>2</sub> O(1:1)
155	B1b	H		
156	B1e	H		
157	B7c	H		транс
158	B7c	H		
159	B9a	H	2-етиламін	
160	B1c	H	3-пропілметиламін	шис ;HCl(1:3);H <sub>2</sub> O(1:1)
161	B1c	H		
162	B1c	H		HCl(1:4);H <sub>2</sub> O(1:1)
163	B4	H	3-нобутиламін	
164	B1c	H	2-етилметиламін	HCl(1:2)

Спол. №	Прикл. №	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	Фізичні дані
165	B1a	H		транс ;H <sub>2</sub> O(1:1)
166	B9a	CH <sub>3</sub>	2-етиламін	
167	B9b	H		шис
168	B7c	H		шис
169	B3	H		HCl(1:3);H <sub>2</sub> O(1:2)
170	B10	H		
171	B10	H		H <sub>2</sub> O(1:1)
172	B1c	H		HCl(1:4);H <sub>2</sub> O(1:2)
173	B9c	H		HCl(1:3)H <sub>2</sub> O(1:2)
174	B1c	H		
175	B7c	H		шис
176	B12	H		

Таблиця 13



Спол. №	Прис. №	G	L	a.	R <sub>4</sub>	Фізичні дані
177	Bld	2-етіламін		CH	H	HCl(1:3);H <sub>2</sub> O (1:3)
178	Blc	2-етіламін		N	H	HCl(1:4);H <sub>2</sub> O (1:4)
179	Blc	2-етіламін		CH	CH <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O(1:1)
180	B1b			CH	H	
181	Blc			CH	H	HCl(1:3);H <sub>2</sub> O (1:2)
182	Blc	2-етіламін		CH	H	HCl(1:3);H <sub>2</sub> O (1:2)
183	Blc	2-етіламін		CH	H	
184	Blc	2-етіламін		CH	H	HCl(1:4);H <sub>2</sub> O (1:1)
185	Bld	2-етіламін		CH	H	C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (2:7)

Таблиця 14

## Фізичні дані

Спол. №	C		H		N		Точка плавлення
	Теор.	Експ.	Теор.	Експ.	Теор.	Експ.	
1	61,40	60,70	5,85	6,04	16,27	15,54	
3	51,08	51,16	6,07	6,35	14,89	14,17	
4	73,92	73,29	6,49	6,52	19,59	19,38	206°C
6	73,27	73,12	7,74	7,73	18,99	18,77	135°C
7	73,27	71,85	7,74	7,80	18,99	18,61	188°C
8	70,40	69,73	7,88	7,40	18,24	17,56	80°C
9							>250°C
10	73,27	72,82	7,74	7,58	18,99	18,63	172°C
11							190°C
13	67,98	66,43	6,97	6,79	17,62	17,02	164°C
15	71,16	70,66	7,68	7,58	17,78	17,81	210°C
19	51,45	51,64	6,97	6,89	16,15	15,96	240°C
22	68,47	68,04	7,45	7,52	20,70	20,55	206°C
23	73,92	71,40	6,49	6,53	19,59	19,92	140°C
24	71,97	69,89	7,05	7,10	20,98	20,07	196°C
89	51,46	53,22	6,94	7,11	15,00	15,14	24°C
91	70,85	69,82	8,07	8,29	17,71	17,48	180°C
92	72,43	71,51	7,29	7,30	20,27	20,10	176°C
104	72,87	70,26	7,53	7,27	19,61	18,73	88°C
105	72,87	71,37	7,53	7,39	19,61	19,39	135°C
106	65,69	66,19	7,96	7,62	19,86	19,71	110°C
26	69,02	69,16	7,99	7,68	16,65	16,79	140°C
27	71,57	70,60	7,87	7,80	17,27	17,14	166°C
29	67,86	67,64	8,08	7,79	15,32	15,15	100°C
31	70,16	68,97	7,98	7,97	15,84	15,56	110°C
32	70,16	69,35	7,98	8,34	15,84	14,73	98°C
33	71,79	70,72	6,78	7,17	17,44	16,69	145°C
37							215°C
39							209°C
40	68,80	66,01	6,78	6,60	24,42	23,31	138°C
42	70,40	69,14	7,50	7,50	22,10	21,68	180°C
43	74,36	73,02	6,78	6,65	18,85	18,41	155°C
44	72,26	71,53	7,03	7,26	16,85	16,40	186°C
45	68,80	66,74	6,78	6,64	24,42	23,77	178°C
100	71,57	71,16	7,87	7,93	17,27	17,44	202°C
107	71,57	69,77	7,87	7,85	17,27	16,40	78°C
46							230°C
47							230°C

48	72,59	71,54	7,25	7,13	20,16	19,91	205°C
49	69,30	70,08	8,50	8,37	18,65	18,93	140°C
51	72,19	70,66	8,39	8,43	19,43	18,79	120°C
53	69,25	68,88	8,14	8,28	22,61	22,23	
54	66,49	66,30	8,26	7,77	21,71	21,53	144°C
56	46,27	47,19	6,57	6,44	12,45	12,16	>250°C
58							210°C
60							212°C
62	52,51	53,38	7,24	7,63	13,12	12,37	240°C
63	51,76	52,74	7,08	7,32	13,41	12,93	240°C
66	50,43	50,60	6,60	6,58	16,47	16,28	>250°C
67	47,62	46,73	6,90	6,83	17,67	17,19	230°C
70							238°C
80							210°C
81	48,38	47,77	5,61	5,61			
82	67,00	66,51	6,43	6,29	22,32	22,12	
83	61,15	62,11	6,71	6,60	16,46	16,88	
84	48,51	48,46	5,62	5,35	16,16	16,03	
87	67,00	66,42	6,43	6,55	22,32	21,80	
103	68,78	68,77	8,31	8,23	19,25	18,78	88°C
96	58,73	58,59	5,16	5,03	22,83	22,40	144°C
97							210°C
99	53,51	52,63	7,15	7,02	13,87	13,24	200°C
108	70,08	68,99	7,92	8,10	22,00	21,65	160°C
116							203°C
117							218°C
141							225°C
177							>260°C
139							190°C
118							48°C
144							220°C
143	70,55	66,03	8,11	8,14	21,33	18,98	
119							145°C
121							185°C
140							172°C
120							210°C
142							98°C
122							245°C
154							90°C
145							190°C
123							194°C
124							150°C
146							240°C
125							74°C
178							160°C
150							>250°C
126					.		90°C
127							200°C
128							210°C
157							185°C
159							140°C
151							212°C
160	73,02	72,95	6,71	6,70	20,27	20,35	
129							170°C
130							150°C
131							>250°C
152							230°C
153							169°C
131							120°C
161							206°C
132							160°C
133							210°C
134							81°C
162							210°C
147							>250°C
163							168°C
179							116°C
135	62,16	62,10	6,12	6,06	15,76	15,71	
164							146°C
136							188°C

165							112°C
166							114°C
149							210°C
180							247°C
167							167°C
181							235°C
182							>250°C
184	47,75	47,58	6,01	6,37	17,72	17,00	
169							180°C
170							73°C
171							72°C
172							178°C
173							190°C
137							196°C
175							228°C
176							168°C
185							158°C

#### С. Фармакологічний приклад

Приклад С1: In vitro скринінг активності проти респіраторного синцитіального вірусу.

Ступінь захисту у відсотках проти цитопатології, спричиненої вірусами (антивірусна активність або IC<sub>50</sub>), що досягається випробуваними сполуками, та їх цитотоксичність (CC<sub>50</sub>) обчислювались за кривими доза-чутливість. Селективність антивірусного ефекту подається індексом селективності (SI), що обчислюється шляхом поділу CC<sub>50</sub> (цитотоксичної дози для 50% клітин) на IC<sub>50</sub> (антивірусна активність для 50% даних клітин).

Для визначення IC<sub>50</sub> та CC<sub>50</sub> випробуваних сполук застосовували автоматизовані колориметричні проби на основі тетразолію. Пластикові мікротитрувальні 96-коміркові планшети з плоским дном заповнювали 180мкл базального середовища Ігл (Eagle's Basal Medium), що було доповнене 5% FCS (сироватка плода корови) (0% для FLU) та 20мМ буфера Гепес (Hepes). Потім додавали маточні розчини (7,8-кінцевим тестовим концентраціям) сполук у 45мкл об'ємах до ряду трикратно дубльованих комірок з метою одночасної оцінки впливу даних сполук на інфіковані вірусом клітини та на клітини з імітацією інфікування. Безпосередньо у мікротитрувальних планшетах з використанням роботосистеми готували п'ять п'ятикратних розведень. У кожен дослід включали необроблені контрольні проби вірусу та контрольні клітини HeLa. До двох із трьох рядів в об'ємі 50мкл додавали приблизно 100 TCID<sub>50</sub> респіраторного синцитіального вірусу. Той самий об'єм середовища додавали до третього ряду для вимірювання цитотоксичності даних сполук при тих самих концентраціях, що використовувались для вимірювання антивірусної активності. Через дві години інкубування до всіх комірок додавали суспензію (4×10<sup>5</sup>клітин/мл) клітин HeLa в об'ємі 50мкл. Дані культури інкубували при 37°C в атмосфері 5% CO<sub>2</sub>. Через сім днів після інфікування цитотоксичність та антивірусну активність визначали спектрофотометричним способом. До кожної комірки мікротитрувального планшета додавали 25мкл розчину МТТ (3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифенілтетразолій бромід). Планшети додатково інкубували при 37°C протягом 2 годин, після чого середовище вилучали із кожної чашки. Розчинності кристалів формазану досягали шляхом уведення 100мкл 2-пропанолу. Цілковите розчинення кристалів формазану відбувалось після поміщення планшетів на планшетний шейкер на 10 хвилин. Нарешті, за допомогою восьмиканального фотометра з комп'ютерним контролем (Multiskan MCC, Flow Laboratories) при двох λ (540 та 690nm) вимірювали оптичну густину. Оптична густина, що вимірювалась при 690nm, автоматично віднімалась від густини при 540nm, щоб виключити ефекти неспецифічної абсорбції.

Перелік окремих значень IC<sub>50</sub>, CC<sub>50</sub> та SI наведений у наступній Таблиці 15

Таблиця 15

Спол. №	IC <sub>50</sub> (мкМ)	CC <sub>50</sub> (мкМ)	SI
42	0,0004	>10,05	>25119
31	0,0008	12,68	15849
56	0,0016	12,71	7943
145	0,00631	25,12	3981
6	0,0126	10,00	794
156	0,01259	19,95	1585
131	0,0316	19,94	631
53	0,1259	>9,95	>79
29	0,3162	10,12	32
148	1	25	25
97	1,5849	>99,85	>63