

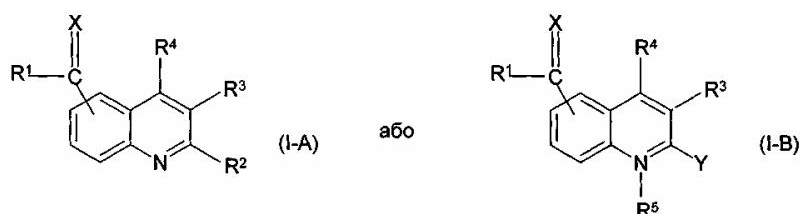
Даний винахід стосується хіноліну та похідних хіноліну, які демонструють антагоністичну активність відносно метаботропних глутаматних рецепторів та їх отримання; винахід додатково стосується композицій які містять їх, також як їх використання як лікарських засобів.

Нейромедіатор глутамат вважається найважливішим нервовим нейромедіатором центральної нервової системи ссавців. Зв'язування цього нейромедіатора з метаботропними глутаматними рецепторами (mGluRs), які є підродиною з'єднаних з G-білком рецепторів та які включають 8 відмінних підтипів mGluR, а саме mGluR1, що через mGluR8, активізує ряд систем внутрішньоклітинного вторинного месенджера. mGluR можуть бути розділені на 3 групи, виходячи з гомології послідовностей амінокислоти, системи внутрішньоклітинного вторинного месенджера, що використовується рецепторами та фармакологічних характеристик. Група I mGluR, яка включає mGluR підтипу 1 та 5, зв'язується з фосфоліпазою C та їх активація призводить до внутрішньоклітинної кальцій-іонної активації. Група II mGluR (mGluR2 та 3) та група III mGluR (mGluR4, 6, 7 та 8) зв'язуються з аденилатциклазою та їх активація викликає зниження вторинному месенджері cAMP та, таким чином, скидання нейронної активності. Лікування антагоністами Групи I mGluR було показано для транслювання у пресинапсі до зменшеного виділення нейромедіатора глутамата та зменшення опосередкованого глутаматом нейронного збудження крізь постсинаптичний механізм. Зважаючи на те, що патофізіологічні процеси та стани хвороби, що уражають центральну нервову систему, вважаються, такими, що є наслідком надмірного збудження глутаматом нейронів центральної нервової системи, антагоністи Групи I mGluR можуть бути терапевтично корисні при лікуванні хвороб центральної нервової системи.

Міжнародна публікація WO 99/26927 розкриває антагоністи mGlu рецепторів Групи I для лікування неврологічних хвороб та розладів, засновані - поміж інших - на хіноліновій структурі.

Міжнародна публікація WO 99/03822 розкриває біциклічні ліганди метаботропного глутаматного рецептору, ні один з них засновано на хіноліновій структурі або хіноліні.

Даний винахід стосується сполук формули

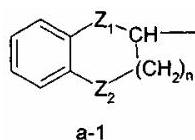


їх N-оксидних форм, фармацевтично прийнятних адитивних солей, четвертинних амінів та стереохімічно ізомерних форм, де

X являє собою O; C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> де R<sup>6</sup> є воднем, арилом або C<sub>1-6</sub>алкілом необов'язково заміщеним аміногрупою або моно- або ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміногрупою; S або N-R<sup>7</sup> де R<sup>7</sup> є аміногрупою або гідроксигрупою;

R<sup>1</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл; арил; тієніл; хінолініл; циклоC<sub>3-12</sub>алкіл або (циклоC<sub>3-12</sub>алкіл)C<sub>1-6</sub>алкіл, де циклоC<sub>3-12</sub>алкільна складова необов'язково може містити подвійний зв'язок та де один атом вуглецю у циклоC<sub>3-12</sub>алкільній складовій може бути заміщений атомом кисню або NR<sup>8</sup>-складовою де R<sup>8</sup> є воднем, бензилом або C<sub>1-6</sub>алкілоксикарбонілом; де один або більше атомів водню у C<sub>1-6</sub>алкільній-складовій або у циклоC<sub>3-12</sub>алкільній-складовій необов'язково можуть бути заміщені C<sub>1-6</sub>алкілом, гідроксиC<sub>1-6</sub>алкілом, галоC<sub>1-6</sub>алкілом, аміноC<sub>1-6</sub>алкілом, гідроксигрупою, C<sub>1-6</sub>алкілоксигрупою, арилC<sub>1-6</sub>алкілоксигрупою, галогеном, C<sub>1-6</sub>алкілоксикарбонілом, арилом, аміногрупою, моно- або ді(C<sub>1-6</sub>алкілом)аміногрупою, C<sub>1-6</sub>алкілоксикарбоніламіногрупою, галогеном, піперазинілом, піридинілом, морфолінілом, тієнілом або бівалентним радикалом формули -O-, -O-CH<sub>2</sub>-O або -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-;

або радикал формули (a-1)

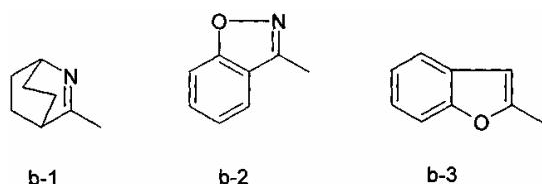


де Z<sub>1</sub> є одним ковалентним зв'язком, O, NH або CH<sub>2</sub>;

Z<sub>2</sub> є одним ковалентним зв'язком, O, NH або CH<sub>2</sub>;

n є цілим числом 0, 1, 2 або 3; та де кожний атом водню у фенільному кільці, незалежно, може необов'язково бути заміщений галогеном, гідроксигрупою, C<sub>1-6</sub>алкілом, C<sub>1-6</sub>алкілокси або гідроксиC<sub>1-6</sub>алкілом;

або X та R<sup>1</sup> можуть бути взяті разом з атомом вуглецю до якого X та R<sup>1</sup> приєднані для утворення радикалу формули (b-1), (b-2) або (b-3);



R<sup>2</sup> являє собою водень; галоген; ціаногрупу; C<sub>1-6</sub>алкіл; C<sub>1-6</sub>алкілоксигрупу; C<sub>1-6</sub>алкілтіогрупу; C<sub>1-6</sub>алкілкарбоніл; C<sub>1-6</sub>алкілоксикарбоніл; C<sub>1-6</sub>алкілкарбонілоксиC<sub>1-6</sub>алкіл; C<sub>2-6</sub>алкеніл; гідроксиC<sub>2-6</sub>алкеніл; C<sub>2-</sub>

алкініл; гідроксис<sub>2-6</sub>алкініл; три(С<sub>1-6</sub>алкіл)силанС<sub>2-6</sub>алкініл; аміногрупу; моно- або ді(С<sub>1-6</sub>алкіл)аміногрупу; моно- або ді(С<sub>1-6</sub>алкілоксиС<sub>1-6</sub>алкіл)аміногрупу; моно- або ді(С<sub>1-6</sub>алкілтіоС<sub>1-6</sub>алкіл)аміногрупу; арил; арилС<sub>1-6</sub>алкіл; арилС<sub>1-6</sub>алкініл; С<sub>1-6</sub>алкілоксиС<sub>1-6</sub>алкіламіноС<sub>1-6</sub>алкіл; амінокарбоніл необов'язково заміщений С<sub>1-6</sub>алкілом, С<sub>1-6</sub>алкілоксиС<sub>1-6</sub>алкілом, С<sub>1-6</sub>алкілоксикарбонілС<sub>1-6</sub>алкілом або піридинілС<sub>1-6</sub>алкілом; гетероцикл обраний з тієнілу, фуранілу, пірролілу, тіазолілу, оксазолілу, імідазолілу, ізотіазолілу, ізоксазолілу, піразолілу, піридилу, піразинілу, піридазинілу, піримідинілу, піперидинілу та піперазинілу, необов'язково N-заміщений С<sub>1-6</sub>алкілоксиС<sub>1-6</sub>алкілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, діоксанілом або дитіанілом;

радикал -NH-C(=O)R<sup>9</sup> де R<sup>9</sup> являє собою

С<sub>1-6</sub>алкіл необов'язково заміщений циклоС<sub>3-12</sub>алкілом, С<sub>1-6</sub>алкілокси, С<sub>1-6</sub>алкілоксикарбонілом, арилом, арилоксигрупою, тієнілом, піридинілом, моно-або ді(С<sub>1-6</sub>алкіл)аміногрупою, С<sub>1-6</sub>алкілтіогрупою, бензилтіогрупою, піридинілтіогрупою або піримідинілтіогрупою; циклоС<sub>3-12</sub>алкіл; циклогексеніл; аміногрупу; арилциклоС<sub>3-12</sub>алкіламіногрупу; моно- або -ді(С<sub>1-6</sub>алкіл)аміногрупу; моно- або ді(С<sub>1-6</sub>алкілоксикарбонілС<sub>1-6</sub>алкіл)аміногрупу; моно- або ді(С<sub>1-6</sub>алкілоксикарбоніл)аміногрупу; моно- або ді(С<sub>2-6</sub>алкеніл)аміногрупу; моно- або ді(арилС<sub>1-6</sub>алкіл)аміногрупу; моно- або діарилоаминогрупу, арилС<sub>2-6</sub>алкеніл; фуранілС<sub>2-6</sub>алкеніл; піперидиніл; піперазиніл; індоліл; фуріл; бензофуріл; тетрагідрофуріл; інденіл; адамантіл; піридиніл; піразиніл; арил; арилС<sub>1-6</sub>алкілтіогрупу або радикал формули (a-1);

сульфонамід -NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>10</sup> де R<sup>10</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>алкіл, моно- або полігалоС<sub>1-6</sub>алкіл, арилС<sub>1-6</sub>алкіл, арилС<sub>2-6</sub>алкеніл, арил, хінолініл, ізоксазоліл або ді(С<sub>1-6</sub>алкіл)аміногрупу;

R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> кожний незалежно являє собою водень; галоген; гідроксигрупу; ціаногрупу; С<sub>1-6</sub>алкіл; С<sub>1-6</sub>алкілоксигрупу; С<sub>1-6</sub>алкілоксиС<sub>1-6</sub>алкіл; С<sub>1-6</sub>алкілкарбоніл; С<sub>1-6</sub>алкілоксикарбоніл; С<sub>2-6</sub>алкеніл; гідроксиС<sub>2-6</sub>алкеніл; С<sub>2-6</sub>алкініл; гідроксиС<sub>2-6</sub>алкініл; три(С<sub>1-6</sub>алкіл)силанС<sub>2-6</sub>алкініл; аміногрупу; моно- або ді(С<sub>1-6</sub>алкіл)аміногрупу; моно- або ді(С<sub>1-6</sub>алкілоксиС<sub>1-6</sub>алкіл)аміногрупу; моно- або ді(С<sub>1-6</sub>алкілтіоС<sub>1-6</sub>алкіл)аміногрупу; арил; морфолінілС<sub>1-6</sub>алкіл або піперидинілС<sub>1-6</sub>алкіл; або

R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> можуть бути взяті разом для утворення -R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup>-, який являє собою бівалентний радикал формули -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-, -CH=CH-CH=CH-, -Z<sub>4</sub>-CH=CH-, -CH=CH-Z<sub>4</sub>-, -Z<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-Z<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Z<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Z<sub>4</sub>-, -Z<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-Z<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>- або -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Z<sub>4</sub>-, де Z<sub>4</sub> являє собою O, S, SO<sub>2</sub> або NR<sup>11</sup> де R<sup>11</sup> є воднем, С<sub>1-6</sub>алкілом, бензилом або С<sub>1-6</sub>алкілоксикарбонілом; та де кожний бівалентний радикал є необов'язково заміщений С<sub>1-6</sub>алкілом. або R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> може бути взяті разом для утворення бівалентного радикалу формули

-CH=CH-CH=CH- або -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;

R<sup>5</sup> являє собою водень; циклоС<sub>3-12</sub>алкіл; піперидиніл; оксо-тієніл; тетрагідротієніл, арилС<sub>1-6</sub>алкіл; С<sub>1-6</sub>алкілоксиС<sub>1-6</sub>алкіл; С<sub>1-6</sub>алкілоксикарбонілС<sub>1-6</sub>алкіл або С<sub>1-6</sub>алкіл необов'язково заміщений радикалом C(=O)NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>, де R<sub>x</sub> та R<sub>y</sub>, кожний незалежно є воднем, циклоС<sub>3-12</sub>алкілом, С<sub>2-6</sub>алкінілом або С<sub>1-6</sub>алкілом необов'язково заміщеним ціаногрупою, С<sub>1-6</sub>алкілоксигрупою, С<sub>1-6</sub>алкілоксикарбонілом, фуранілом, пірролідинілом, бензилтіогрупою, піридинілом, пірролілом або тієнілом;

Y являє собою O або S; або Y та R<sup>5</sup> можуть бути взяті разом для утворення =Y-R<sup>5</sup>- який являє собою радикал формули

-CH=N-N= (c-1);

-N=N-N= (c-2);

або

-N-CH=CH- (c-3);

арил являє собою феніл або нафтіл необов'язково заміщений одним або більше замісниками обраними з галогену, гідроксигрупи, С<sub>1-6</sub>алкілу, С<sub>1-6</sub>алкілоксигрупи, фенілоксигрупи, нітрогрупи, аміногрупи, тіогрупи, С<sub>1-6</sub>алкілтіогрупи, галоС<sub>1-6</sub>алкілу, полігалоС<sub>1-6</sub>алкілу, полігалоС<sub>1-6</sub>алкілоксигрупи, гідроксиС<sub>1-6</sub>алкілу, С<sub>1-6</sub>алкілоксиС<sub>1-6</sub>алкілу, аміноС<sub>1-6</sub>алкілу, моно- або ді(С<sub>1-6</sub>алкіл)аміногрупи; моно- або ді(С<sub>1-6</sub>алкіл)аміноС<sub>1-6</sub>алкілу, ціаногрупи, -CO-R<sup>12</sup>, -CO-OR<sup>13</sup>, -NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -SOR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>; де кожний R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> та R<sup>14</sup> незалежно являє собою С<sub>1-6</sub>алкіл; циклоС<sub>3-6</sub>алкіл; феніл; феніл заміщений галогеном, гідроксигрупою, С<sub>1-6</sub>алкілом, С<sub>1-6</sub>алкілоксигрупою, галоС<sub>1-6</sub>алкілом, полігалоС<sub>1-6</sub>алкілом, фуранілом, тієнілом, пірролілом, імідазолілом, тіазолілом або оксазолілом;

та коли R<sup>1</sup>-C(=X) складова зв'язана з іншим положенням ніж 7 або 8 положення, тоді згадані 7 та 8 положення можуть бути заміщені R<sup>15</sup> та R<sup>16</sup> де один з них або обидва з R<sup>15</sup> та R<sup>16</sup> являють собою С<sub>1-6</sub>алкіл, С<sub>1-6</sub>алкілоксигрупу R<sup>15</sup> та R<sup>16</sup> взяті разом можуть утворювати бівалентний радикал формули -CH≡N-CH=CH-.

При використанні у вищенаведених визначеннях та далі по тексту С<sub>1-6</sub>алкіл як група або частина групи охоплює насичені вуглеводневі радикали з лінійним та розгалуженим ланцюгом, які мають від 1 до 6 атомів вуглецю такі як, наприклад, метил, етил, пропіл, бутил, пентил або гексил; С<sub>2-6</sub>алкеніл як група або частина групи охоплює насичені вуглеводневі радикали з лінійним та розгалуженим ланцюгом, які мають від 2 до 6 атомів вуглецю та мають подвійний зв'язок, такі як етеніл, пропеніл, бутеніл, пентеніл, гексеніл, 3-метилбутеніл та т.п.; С<sub>2-6</sub>алкініл як група або частина групи позначає вуглеводневі радикали з лінійним та розгалуженим ланцюгом, які мають від 2 до 6 атомів вуглецю та мають потрійний зв'язок, такі як етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл, гексиніл, 3-метилбутиніл та т.п.; циклоС<sub>3-6</sub>алкіл охоплює моноциклічні алкільні кільцеві структури, такі як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, та циклогексил; циклоС<sub>3-12</sub>алкіл охоплює моно-, бі- або трициклічні алкільні кільцеві структури та є загальним для наприклад циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, циклогептилу, циклооктилу, норборнанілу, адамантілу.

Термін галоген є загальним для фтору, хлору, бром та йоду. Як використовується вище та далі по тексту, полігалоС<sub>1-6</sub>алкіл як група або частина групи визначається як моно- або полігалозаміщений С<sub>1-6</sub>алкіл, зокрема метил з одним або більше атомами фтору, наприклад, дифторметил або трифторметил. У випадку коли більш ніж один атом галогену приєднані до алкільної групи, в межах визначення полігалоС<sub>1-6</sub>алкілу, вони можуть бути однаковими або різними.

Коли будь-яка перемінна, наприклад арил, трапляється більш ніж один раз у будь якій частині, кожне визначення є незалежним.

Коли будь-який зв'язок проведено у кільцеву структуру, це означає, що відповідний замісник може бути приєднаний до будь якого атому згаданої кільцевої структури. Це означає, наприклад, що R<sup>1</sup>-C(=X)

складова може приєднана до хінолінової або хінолінової складової у положенні 5, 6, 7, 8 але також у положенні 3 або положенні 4.

Для терапевтичного використання, солі сполук формули (I-A) та (I-B) є такими де протиіон є фармацевтично прийнятним. Проте, солі кислот та основ, які не фармацевтично прийнятними можуть також знайти застосування, наприклад, при приготуванні або очищенні фармацевтично прийнятних сполук. Усі солі, як фармацевтично прийнятні так і не фармацевтично прийнятні входять в межі даного винаходу.

Передбачається, що фармацевтично прийнятні адитивні солі, які було згадано вище, включають терапевтично активні нетоксичні форми кислотно-адитивних солей, які здатні утворювати сполуки формули (I-A) та (I-B). Останні можуть бути зручно одержані шляхом обробки основної форми такими придатними кислотами як, наприклад, галоїдводневі кислоти, наприклад, хлористоводнева, бромистоводнева кислота і т.п.; сірчана кислота, азотна кислота; фосфорна кислота і т.п., або органічні кислоти, такі як, наприклад, оцтова, пропанова, оксиоцтова, 2-оксипропанова, 2-оксопропанова, щавлева, малінова, бурштинова, малеїнова, фумарова, яблучна, винна, 2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбонова, метансульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова, 4-метилбензолсульфонова, циклогексансульфамінова, 2-гідроксибензойна, 4-аміно-2-гідроксибензойна і т.п. кислоти. Навпаки, форма солі може бути перетворена шляхом обробки лугом у форму вільної основи.

Сполуки формули (I-A) та (I-B), що містять кислотні протони, можуть бути також перетворені в їх нетоксичні або адитивні форми солей металу або аміна шляхом обробки відповідними органічними або неорганічними основами. Відповідні основні сольові форми включають, наприклад, амонієві солі, солі лужних та лужноземельних металів, наприклад, літію, натрію, калію, магнію, кальцію і подібні, солі з органічними основами, наприклад, бензатином, N-метил-D-глюкаміном, 2-аміно-2-(гідроксиметил)-1,3-пропандіолом, гідрабінової солі та солі з амінокислотами, такими, наприклад, як аргінін, лізин, холін і подібними. Навпаки форма солі може бути перетворена у форму вільної кислоти шляхом обробки кислотою.

Термін "адитивна сіль" також включає гідрати та адитивні форми розчинника, які сполуки формули (I-A) та (I-B) здатні утворювати. Прикладами таких форм є, наприклад, гідрати, алкоголіати та т.п.

Термін "четвертинний амін" який використовується вище, позначає солі четвертинного амонію, які сполуки формули (I-A) та (I-B) здатні утворювати за допомогою реакції між азотистою основою сполуки формули (I-A) або (I-B) та прийнятним четвертинним агентом, таким як, наприклад, необов'язково заміщений алкілгалід, арилгалід або арилкалілгалід, наприклад метилйодид або бензилйодид. Інші реактанти з добре відщеплюваними групами можуть також бути використані, такі як алкіл трифторметансульфонати, алкіл метансульфонати, та алкіл p-толуолсульфонати. Четвертинний амін позитивно заряджений азот. Фармацевтично прийнятні протиіони включають хлор, бром, йод, трифторацетат та ацетат. Кращий протиіон може бути введений використовуючи смоли іонного обміну.

Цінним є те, що деякі з сполук формули (I-A) та (I-B) та їх N-оксиди, солі, четвертинні аміни та стереохімічно ізомерні форми можуть містити один або більше центри хіральності та існують як стереохімічно ізомерні форми.

Термін "стереохімічно ізомерні форми", у тому значенні, що використовувалось вище, визначає усі можливі ізомерні форми, які можуть мати сполуки формул (I-A) та (I-B), та їх N-оксиди, солі, четвертинні аміни або фізіологічно функціональні похідні можуть мати. Якщо не вказано інше, хімічні назви сполук позначають суміш усіх можливих стереохімічно ізомерних форм, причому вказані суміші містять усі діастереомери та енантіомери основної молекулярної структури так же як кожна з окремих ізомерних форм формули (I-A) та (I-B) та їх N-оксиди, солі, сольвати або четвертинні аміни загалом вільні, тобто пов'язані з менш ніж 10%, переважно менше ніж 5%, зокрема менше ніж 2% та більш бажано менше ніж 1% інших ізомерів. Передбачається, що стереохімічно ізомерні форми сполук формули (I-A) та (I-B) включені у межі даного винаходу. Теж саме стосується проміжних сполук, які описані при цьому, та використовуються для приготування кінцевих сполук формули (I-A) та (I-B).

Терміни цис та транс використовуються відповідно до номенклатури Chemical Abstracts.

У деяких сполук формули (I-A) та (I-B) та у проміжних сполук, що використовуються при їх приготуванні, абсолютна стереохімічна конфігурація не була визначена. У цих випадках, стереоізомерна форма яка була першою виділена позначається як "A" та виділена другою "B", без додаткового посилання на фактичну стереохімічну конфігурацію.

Проте, згадані "A" та "B" стереоізомерні форми можуть бути однозначно охарактеризовані фізико-хімічними характеристиками такими як їх обертання площини обертання поляризації світла у випадку коли "A" та "B" мають енантіомерну залежність. Спеціаліст у даній галузі здатен визначити абсолютну конфігурацію таких сполук використовуючи загальновідомі методи такі як, наприклад, дифракція на рентгенівських променях. У випадку коли "A" та "B" є стереоізомерними сумішами, вони можуть бути далі розділені завдяки чому відповідні перші виділені фракції позначені як "A1" та "B1" та друга як "A2" та "B2", без подальшого посилання на дійсну стереохімічну конфігурацію.

N-оксидні форми сполук за даним винаходом, як передбачається, включають сполуки формули (I-A) та (I-B) де один або кілька атомів азоту окислені до так званого N-оксиду.

Деякі з сполук формули (I-A) та (I-B) можуть також існувати у їх таутомерній формі. Такі форми, хоча неявно вказані у вищевказаній формули, передбачаються включеними в межі даного винаходу.

У будь-який раз при використанні далі, передбачається, що термін "сполуки формули (I-A) та (I-B)" також включає їх N-оксидні форми, їх солі, їх четвертинні аміни та їх стереохімічно ізомерні форми. Особливий інтерес викликають ті сполуки формули (I-A) та (I-B), які є стереохімічно чистими.

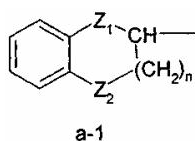
Цікавою групою сполук є ті сполуки формули (I-A) та (I-B) де

X являє собою O; C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> де R<sup>6</sup> є воднем або арилом; або NR<sup>7</sup> де R<sup>7</sup> є аміногрупою або гідроксигрупою;

R<sup>1</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл; арил; тієніл; хінолініл; циклоC<sub>3-12</sub>алкіл або (циклоC<sub>3-12</sub>алкіл)C<sub>1-6</sub>алкіл, де циклоC<sub>3-12</sub>алкільна складова необов'язково може містити подвійний зв'язок та де один атом вуглецю у циклоC<sub>3-12</sub>алкільній складовій може бути заміщений атомом кисню або NR<sup>8</sup>-складовою де R<sup>8</sup> є бензилом або C<sub>1-6</sub>алкілоксикарбонілом; де один або більше атомів водню у C<sub>1-6</sub>алкільній-складовій або у циклоC<sub>3-12</sub>алкільній-складовій необов'язково можуть бути заміщені C<sub>1-6</sub>алкілом, галоC<sub>1-6</sub>алкілом, гідроксигрупою, C<sub>1-</sub>

6алкілоксигрупою, арилC<sub>1-6</sub>алкілоксигрупою, галогеном, арилом, моно- або ді(C<sub>1-6</sub>алкілом)аміногрупою, C<sub>1-6</sub>алкілоксикарбоніламіногрупою, галогеном, піперазинілом, піридинілом, морфолінілом, тієнілом або бівалентним радикалом формули -O- або -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-;

або радикал формули (a-1)



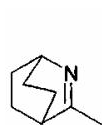
де Z<sub>1</sub> є одним ковалентним зв'язком, O або CH<sub>2</sub>;

Z<sub>2</sub> є одним ковалентним зв'язком, O або CH<sub>2</sub>;

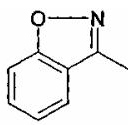
n є цілим числом 0,1 або 2;

та де кожний атом водню у фенільному кільці, незалежно, може необов'язково бути заміщений галогеном або гідроксигрупою;

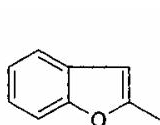
або X та R<sup>1</sup> можуть бути взяті разом з атомом вуглецю до якого X та R<sup>1</sup> приєднані для утворення радикалу формули (b-1), (b-2) або (b-3);



b-1



b-2



b-3

R<sup>2</sup> являє собою водень; галоген; ціаногрупу; C<sub>1-6</sub>алкіл; C<sub>1-6</sub>алкілоксигрупу; C<sub>1-6</sub>алкілтіогрупу; C<sub>1-6</sub>алкілкарбоніл; C<sub>1-6</sub>алкілоксикарбоніл; C<sub>2-6</sub>алкеніл; гідроксисC<sub>2-6</sub>алкеніл; C<sub>2-6</sub>алкініл; гідроксисC<sub>2-6</sub>алкініл; три(C<sub>1-6</sub>алкіл)оланC<sub>2-6</sub>алкініл; аміногрупу; моно- або ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміногрупу; моно- або ді(C<sub>1-6</sub>алкілокси C<sub>1-6</sub>алкіл)аміногрупу; моно- або ді(C<sub>1-6</sub>алкілтіоC<sub>1-6</sub>алкіл)аміногрупу; арил; арилC<sub>1-6</sub>алкіл; арилC<sub>2-6</sub>алкініл; C<sub>1-6</sub>алкілоксиC<sub>1-6</sub>алкіламіноC<sub>1-6</sub>алкіл; амінокарбоніл необов'язково заміщений C<sub>1-6</sub>алкілоксикарбоніломC<sub>1-6</sub>алкілом; гетероцикл обраний з тієнілу, фуранілу, тiazолілу та піперидинілу, необов'язково N-заміщений морфолінілом або тіоморфолінілом;

радикал -NH-C(=O)R<sup>9</sup> де R<sup>9</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл необов'язково заміщений циклоC<sub>3-12</sub>алкілом, C<sub>1-6</sub>алкілокси, C<sub>1-6</sub>алкілоксикарбонілом, арилом, арилоксигрупою, тієнілом, піридинілом, моно- або ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміногрупою, C<sub>1-6</sub>алкілтіогрупою, бензилтіогрупою, піридинілтіогрупою або піримідинілтіогрупою; циклоC<sub>3-12</sub>алкіл; циклогексеніл; аміногрупу; арилциклоC<sub>3-12</sub>алкіламіногрупу; моно- або -ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміногрупу; моно- або ді(C<sub>1-6</sub>алкілоксикарбонілC<sub>1-6</sub>алкіл)аміногрупу; моно- або ді(C<sub>1-6</sub>алкілоксикарбоніл)аміногрупу; моно- або ді(C<sub>2-6</sub>алкеніл)аміногрупу; моно- або ді(арилC<sub>1-6</sub>алкіл)аміногрупу; моно- або діарилоаміногрупу; арилC<sub>2-6</sub>алкеніл; фуранілC<sub>2-6</sub>алкеніл; піперидиніл; піперазиніл; індоліл; фуріл; бензофуріл; тетрагідрофуріл; інденіл; адамантіл; піридиніл; піразиніл; арил або радикал формули (a-1);

сульфонамід -NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>10</sup> де R<sup>10</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл, моно- або поліалоC<sub>1-6</sub>алкіл, арилC<sub>1-6</sub>алкіл або арил;

R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> можуть бути взяті разом для утворення -R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup>-, який являє собою бівалентний радикал формули -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -Z<sub>4</sub>-CH=CH-, -Z<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- або -Z<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, де Z<sub>4</sub> являє собою O, S, SO<sub>2</sub> або NR<sup>11</sup> де R<sup>11</sup> є воднем, C<sub>1-6</sub>алкілом, бензилом або C<sub>1-6</sub>алкілоксикарбонілом; та де кожний бівалентний радикал є необов'язково заміщений C<sub>1-6</sub>алкілом,

або R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> можуть бути взяті разом для утворення бівалентного радикалу формули -CH=CH-CH=CH- або -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;

R<sup>5</sup> являє собою водень; піперидиніл; оксо-тієніл; тетрагідротієніл, арилC<sub>1-6</sub>алкіл; C<sub>1-6</sub>алкілоксикарбонілC<sub>1-6</sub>алкіл або C<sub>1-6</sub>алкіл необов'язково заміщений радикалом C(=O)NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>, де R<sub>x</sub> та R<sub>y</sub>, кожний незалежно є воднем, циклоC<sub>3-12</sub>алкілом, C<sub>2-6</sub>алкінілом або C<sub>1-6</sub>алкілом необов'язково заміщеним ціаногрупою, C<sub>1-6</sub>алкілоксигрупою або C<sub>1-6</sub>алкілоксикарбонілом;

Y являє собою O або S;

або Y та R<sup>5</sup> можуть бути взяті разом для утворення =Y-R<sup>5</sup> - який являє собою радикал формули

-CH=N-N= (c-1);

або  
-N=N-N= (c-2);

арил являє собою феніл або нафтіл необов'язково заміщений одним або більше замісниками обраними з галогену, C<sub>1-6</sub>алкілоксигрупи, фенілоксигрупи, моно- або ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміногрупи та ціаногрупи;

та коли R<sup>1</sup>-C(=X) складова зв'язана з іншим положенням ніж 7 або 8 положення, тоді згадані 7 та 8 положення можуть бути заміщені R<sup>15</sup> та R<sup>16</sup> де один з них або обидва з R<sup>15</sup> та R<sup>16</sup> являють собою C<sub>1-6</sub>алкіл або R<sup>15</sup> та R<sup>16</sup> взяті разом можуть утворювати бівалентний радикал формули -CH=CH-CH=CH-.

Додатково, найбільш цікава група сполук включає ті сполуки формули (I-A) та (I-B) де X являє собою O;

R<sup>1</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл; циклоC<sub>3-12</sub>алкіл або (циклоC<sub>3-12</sub>алкіл)C<sub>1-6</sub>алкіл, де один або більше атом вуглецю у C<sub>1-6</sub>алкілній складовій або у циклоC<sub>3-12</sub>алкілній складовій може бути заміщений C<sub>1-6</sub>алкілоксигрупою, арилом, гало або тієнілом;

R<sup>2</sup> являє собою водень; галоген; C<sub>1-6</sub>алкіл або аміногрупу;

R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> кожний незалежно являє собою водень або C<sub>1-6</sub>алкіл; або

R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> можуть бути взяті разом для утворення -R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup>-, який являє собою бівалентний радикал

формули  $-Z_4-CH_2-CH_2-CH_2-$  або  $-Z_4-CH_2-CH_2-$ , де  $Z_4$ , являє собою O або  $NR^{11}$  де  $R^{11}$  є  $C_{1-6}$ алкілом; та де кожний бівалентний радикал є необов'язково заміщений  $C_{1-6}$ алкілом,

або  $R^3$  та  $R^4$  можуть бути взяті разом для утворення бівалентного радикалу формули  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ ;

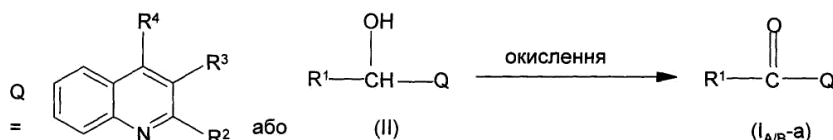
$R^5$  являє собою водень;

Y являє собою O; та

арил являє собою феніл необов'язково заміщений галогеном;

Додатково, цікава групою сполук включає ті сполуки формули (I-A) та (I-B) де  $R^1-C(=X)$  складова зв'язана з хіноліновою або хіноліновою складовою у 6 положенні.

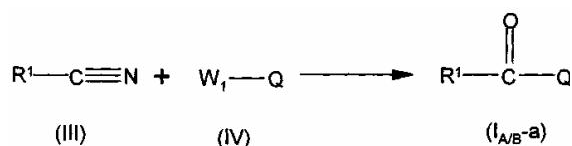
Для того, щоб спростити структурне представлення деяких зі сполук та проміжних сполук за даним винаходом, у наступних процедурах приготування, хінолінова або хіноліновою складовою буде при цьому представлена символом Q.



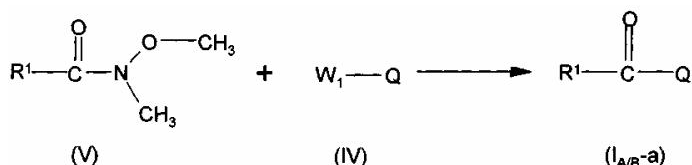
Сполуки формули (I-A) або (I-B), де X являє собою O, згадані сполуки представлені формулою (I<sub>A/B-a</sub>), можуть бути отримані за допомогою окислення проміжної сполуки формули (II) у присутності прийнятного окислювального агента, такого як перманганат калію, та прийнятного каталізатору фазового переносу, такого як тріс(діокса-3,6-гептеніл)амін, у прийнятному реакційно-інертному розчиннику, такому як наприклад дихлорметан.



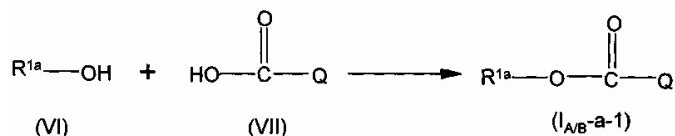
Сполуки формули (I<sub>A/B-a</sub>) можуть також бути одержані за допомогою реакції проміжної сполуки формули (III) з проміжною сполукою формули (IV), де  $W_1$  являє собою атом галогену, наприклад бром, у присутності бутіл літію та прийнятного реакційно-інертного розчиннику, такого як наприклад тетрагідрофуран.



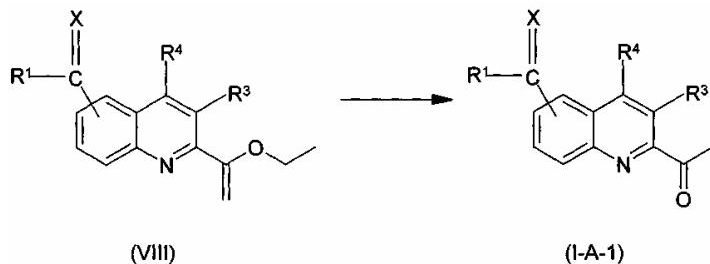
Альтернативно, сполуки формули (I<sub>A/B-a</sub>) можуть також бути одержані за допомогою реакції проміжної сполуки формули (V) з проміжною сполукою формули (IV) у присутності бутіл літію та прийнятного реакційно-інертного розчиннику, такого як наприклад тетрагідрофуран.



Сполуки формули (I<sub>A/B-a</sub>), де  $R^1$  замісник зв'язаний з карбонільною складовою через атом кисню, згаданий  $R^1$  замісник представлений  $O-R^{1a}$  та згадані сполуки формулою (I<sub>A/B-a-1</sub>), можуть бути отримані реакцією проміжної сполуки формули (VI) з проміжною сполукою формули (VII) у присутності прийнятої кислоти, такої як сірчана кислота.



Сполуки формули (I-A), де  $R^2$  являє собою метилкарбоніл, згадані сполуки представлені формулою (I-A-1), можуть бути отримані реакцією проміжної сполуки формули (VIII) у присутності прийнятої кислоти, такої як соляна кислота, та прийнятного реакційно-інертного розчиннику, такого як наприклад тетрагідрофуран.



Сполуки формули (I) можуть також бути перетворені одна у іншу за допомогою відомих у цій галузі трансформацій.

Сполуки формули (I-A) де  $R^2$  є атомом галогену, таким як хлор, можуть бути перетворені у сполуку формули (I-A), де  $R^2$  є іншим атомом галогену, таким як фтор або йод, за допомогою реакції з прийнятним галогенувальним агентом, таким як наприклад фторид калію або йодид натрію, у присутності прийнятного реакційно-інертного розчиннику, наприклад диметил сульфоксиду або ацетонітрилу та необов'язково у присутності ацетил хлориду.

Сполуки формули (I-A), де  $R^2$  є прийнятною відхідною групою, такого як атом галогену, наприклад хлор, йод, згадана відхідна група представлена  $W^2$  та згадані сполуки представлені формулою (I-A-2), можуть бути перетворені у сполуку формули (I-A) де  $R^2$  є ціаногрупою, згадана сполука представлена формулою (I-A-3), за допомогою реакції з прийнятним агентом, що вводить ціаногрупу, таким як наприклад триметилсиланкарбонітрил, у присутності прийнятної основи такої як N,N-диетилетанамін та прийнятного каталізатору, такого як наприклад тетракіс(трифенілфосфін)паладій.

Сполуки формули (I-A-2) також можуть бути перетворені у сполуку формули (I-A-4) за допомогою реакції з  $C_{2-6}$ алкілілтри( $C_{1-6}$ алкіл)силаном у присутності CuI, прийнятної основи, такої як наприклад N,N-диетилетанаміну, та прийнятного каталізатору, такого як наприклад тетракіс(трифенілфосфін)паладій. Сполуки формули (I-A-4) можуть навпаки бути перетворені у сполуку формули (I-A-5) за допомогою реакції з фторидом калію у присутності прийнятної кислоти такої як оцтова кислота, або за допомогою реакції з прийнятною основою, такого як гідроксид калію, у присутності прийнятного реакційно-інертного розчиннику, такого як спирт, наприклад метанол і т.п.

Сполуки формули (I-A-2) можуть також бути перетворені у сполуку формули (I-A-6) за допомогою реакції з проміжною сполукою формули (IX) у присутності CuI, прийнятної основи, такої як наприклад N,N-диетилетанамін, та прийнятного каталізатору такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій.

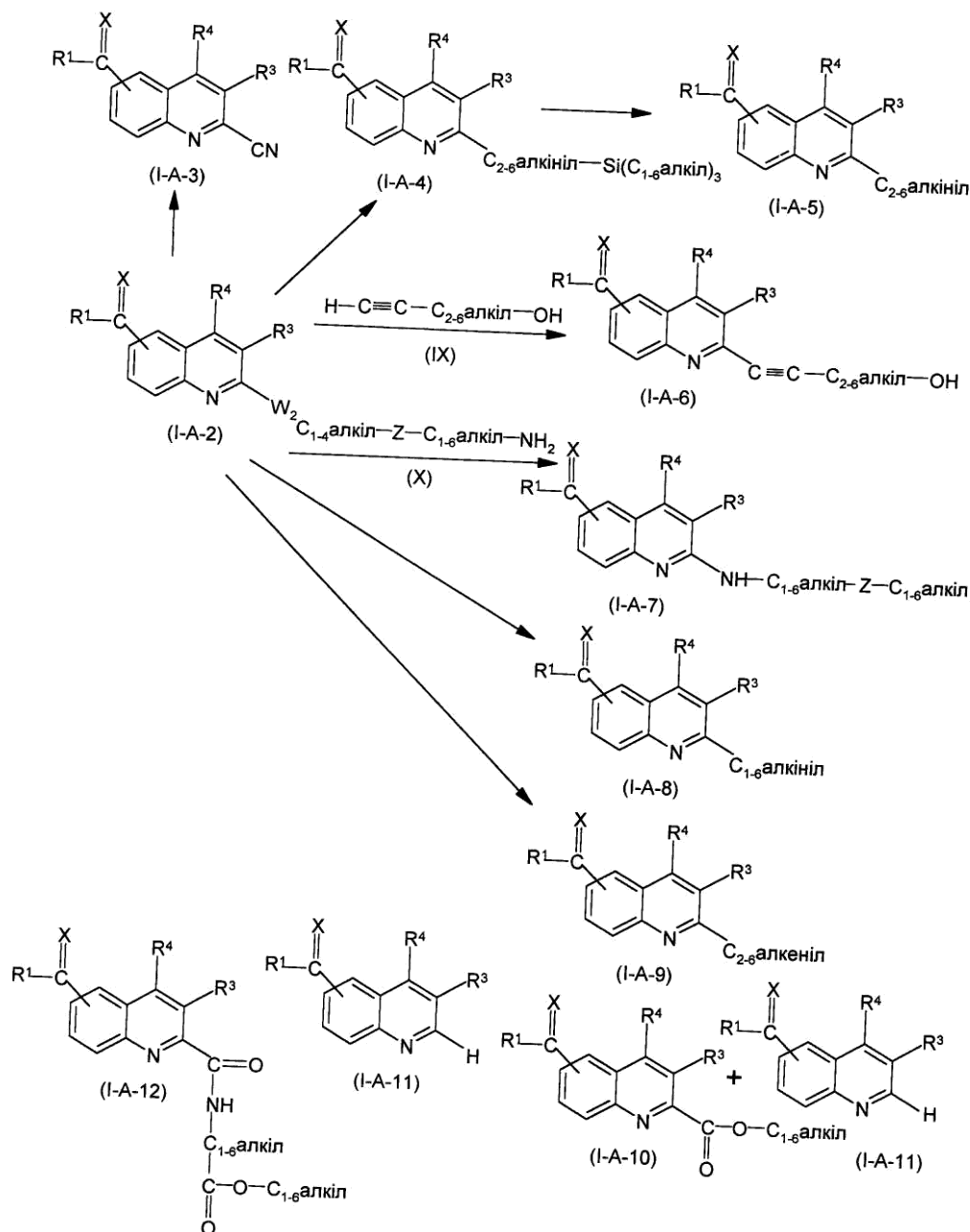
Сполуки формули (I-A-2) можуть також бути перетворені у сполуку де  $R^2$  є  $C_{1-6}$ алкілом, згадана сполука представлена формулою (I-A-8), у присутності прийнятного алкіл увал ьного агенту, такого як наприклад  $Sn(C_{1-6}алкіл)_4$ , або у сполуку де  $R^2$  є  $C_{2-6}$ алкенілом, згадана сполука представлена формулою (I-A-9) у присутності прийнятного алкенілувального агенту, такого як наприклад  $Sn(C_{2-6}алкеніл)(C_{1-6}алкіл)_3$ , обидві реакції проводять у присутності прийнятного каталізатору, такого як наприклад тетракіс(трифенілфосфін)паладій та реакційно-інертного розчиннику, такого як наприклад толуол або діоксан.

Сполуки формули (I-A-2) можуть також бути перетворені у сполуку формули (I-A-7) де Z являє собою O або S, за допомогою реакції з проміжною сполукою формули (X) необов'язково у присутності прийнятної основи такої як двокалієвий карбонат та реакційно-інертного розчиннику, такого як N,N-диметил формафід.

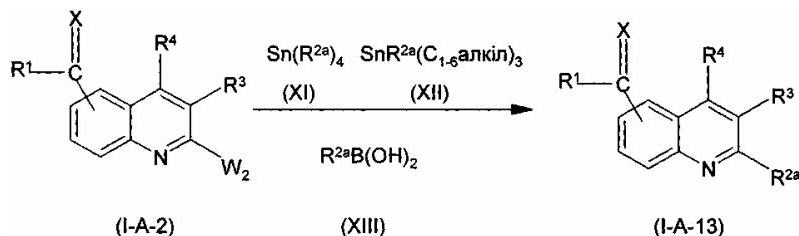
Сполуки формули (I-A-2) можуть також бути перетворені у сполуку формули (I-A), де  $R^2$  є  $C_{1-6}$ алкілоксикарбонілом, згадана сполука представлена формулою (I-A-10) та сполуку формули (I-A), де  $R^2$  є воднем, згадана сполука представлена формулою (I-A-11), за допомогою реакції з а прийнятним спиртом формули  $C_{1-6}алкілОН$  та CO у присутності прийнятного каталізатору, такого як наприклад паладій (II)ацетат, трифенілфосфін, прийнятної основи, такої як двокалієвий карбонат та реакційно-інертного розчиннику, такого як N,N-диметилформафід.

Сполуки формули (I-A-11) можуть також бути одержані за допомогою реакції сполуки формули (I-A-2) з Zn у присутності прийнятної кислоти такої як оцтова кислота.

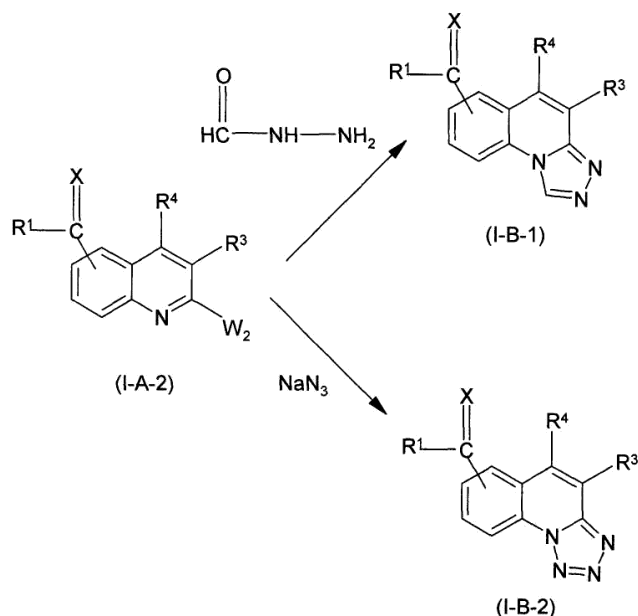
Сполуки формули (I-A-2) можуть також бути перетворені у сполуку формули (I-A), де  $R^2$  є аміно карбонілом заміщеним  $C_{1-6}$ алкілоксикарбоніл $C_{1-6}$ алкілом, згадана сполука представлена формулою (I-A-12), за допомогою реакції з проміжною сполукою формули  $H_2N-C_{1-6}алкіл-C(=O)-O-C_{1-6}алкіл$  у присутності CO, прийнятного каталізатору такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій, прийнятної основи, такої як наприклад N,N-диетилетанамін, та прийнятного реакційно-інертного розчиннику, такого як наприклад толуол.



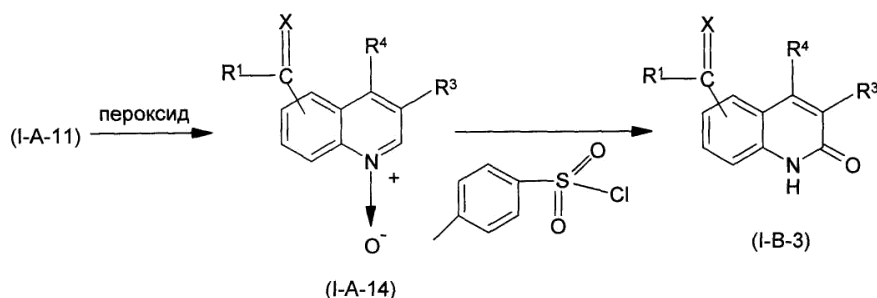
Сполуки формули (I-A-2) можуть також бути перетворені у сполуку формули (I-A) де  $R^2$  є арилом або гетероциклом, що обрано з групи, яка описана у визначенні  $R^2$  вище, згадана  $R^2$  представлена за допомогою  $R^{2a}$  та згадана сполука формулою (I-A-13), за допомогою реакції з проміжною сполукою формули (XI), (XII) або (XIII) у присутності прийнятого каталізатору такого як, наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладій та прийнятого реакційно-інертного розчиннику, такого як наприклад діоксан.



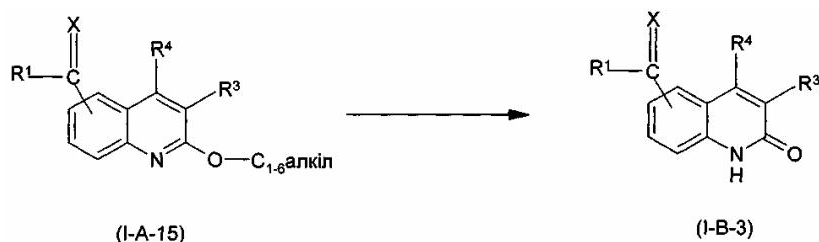
Сполуки формули (I-A-2) можуть також бути перетворені у сполуку формули (I-B), де  $Y$  та  $R^5$  взяті разом для утворення радикалу формули (b-1) або (b-2), згадана сполука представлена формулою (I-B-1) або (I-B-2), за допомогою реакції з підразинкарбоксальдегідом або азидом натрію у прийнятному реакційно-інертному розчиннику, такому як спирт, наприклад бутанол, або N,N-диметилформамід.



Сполуки формули (I-A-11) можуть бути перетворені у відповідний N-оксид, представлений формулою (I-A-14), за допомогою реакції з прийнятим пероксидом, таким як 3-хлор-бензолкарбопероксоїна кислота, у прийнятному реакційно-інертному розчиннику, такому як наприклад метилен хлорид, згадана сполука формули (I-A-14) може надалі бути перетворена у сполуку формули (I-B), де  $R^5$  є воднем, згадана сполука представлена формулою (I-B-3), за допомогою реакції з 4-метил-бензол сульфоніл хлоридом у присутності прийнятої основи, такої як наприклад, двокалієвий карбонат та прийнятого реакційно-інертного розчиннику, такого як наприклад метилен хлорид.

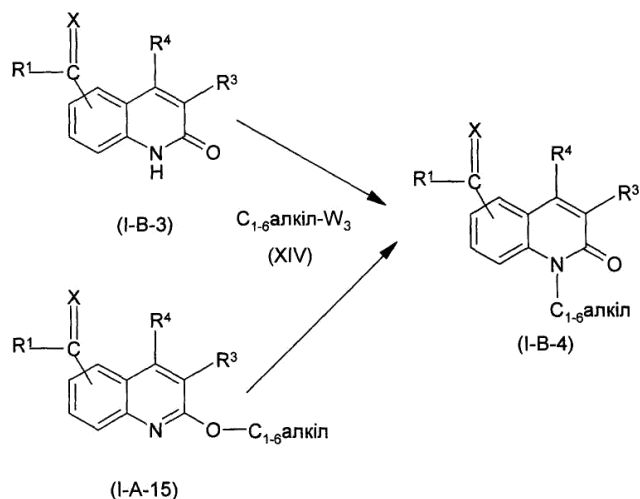


Сполуки формули (I-B-3) можуть також бути одержані з сполуки формули (I-A), де  $R^2$  є  $C_{1-6}$  алкілоксигрупою, згадана сполука представлена формулою (I-A-15), за допомогою реакції з прийнятною кислотою, такою як соляна кислота, у присутності прийнятого реакційно-інертного розчиннику, такого як наприклад тетрагідрофуран.

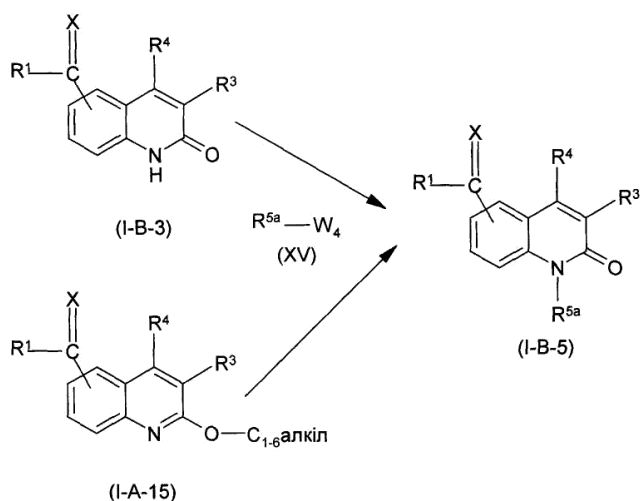


Сполуки формули (I-B-3) можуть бути перетворені у сполуку формули (I-B), де  $R^5$  являє собою  $C_{1-6}$  алкілом, згадана сполука представлена формулою (I-B-4), за допомогою реакції з прийнятим алкілювальним агентом, таким як, наприклад, проміжна сполука формули (XIV), де  $W_3$  являє собою прийнятну відхідну групу, таку як атом галогену, наприклад, йод, у присутності терт-бутоксиду калію та у присутності прийнятого реакційно-інертного розчиннику, такого як наприклад тетрагідрофуран.

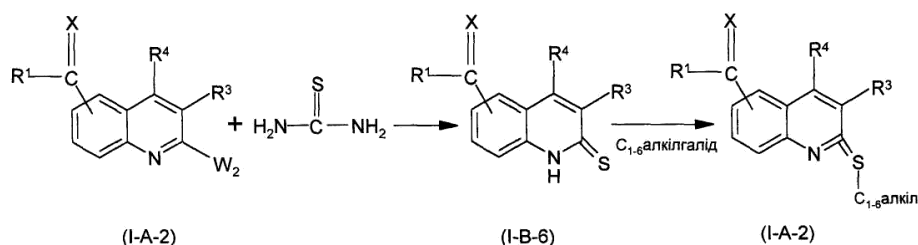




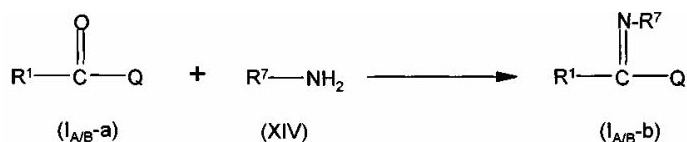
Сполуки формули (I-B-3) можуть також бути перетворені у сполука формули (I-B), де  $R^5$  є  $C_{1-6}$ алкілоксикарбоніл $C_{1-6}$ алкіл або арил $C_{1-6}$ алкілом, згаданий  $R^5$  представлений за допомогою  $R^{5a}$  та згадана сполука представлена формулою (I-B-5), за допомогою реакції з проміжною сполукою формули (XV), де  $W^4$  являє собою прийнятну відхідну групу, таку як атом галогену, наприклад бром, хлор і т.п., у присутності прийнятної основи, такої як наприклад гідрид натрію та прийнятного реакційно-інертного розчиннику, такого як наприклад N,N-диметилформафід.



Сполуки формули (I-A-2) можуть також бути перетворені у сполуку формули (I-B), де  $R^5$  є воднем та  $Y$  є S, згадана сполука представлена формулою (I-B-6), за допомогою реакції з  $H_2N-C(=S)-NH_2$  у присутності прийнятної основи, такої як гідроксид калію, та прийнятного реакційно-інертного розчиннику, такого як спирт, наприклад етанол, або води. Сполуки формули (I-B-6) можуть надалі бути перетворені у сполуку формули (I-A), де  $R^2$  є  $C_{1-6}$ алкілтію, згадана сполука представлена формулою (I-A-16), за допомогою реакції з прийнятим  $C_{1-6}$ алкілгалідом, таким як наприклад  $C_{1-6}$ алкілідрид, у присутності прийнятної основи, такої як двокалієвий карбонат, та прийнятного розчиннику, такого як наприклад ацетон.



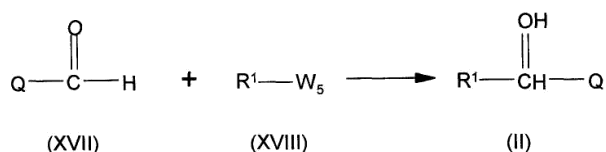
Сполуки формули (I<sub>A/B</sub>-a) можуть бути перетворені у сполуки формули (I-A) або (I-B), де  $X$  є N- $R^7$ , згадана сполука представлена формулою (I<sub>A/B</sub>-b), за допомогою реакції з проміжною сполукою формули (XVI), необов'язково у присутності прийнятної основи, такої як наприклад N,N-диетилетанамін, та у присутності прийнятного реакційно-інертного розчиннику, такого як спирт, наприклад етанол.



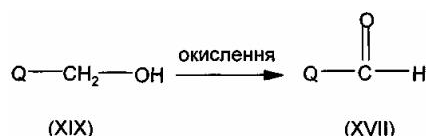
Як вже вказано у процедурах приготування сполук формули (I-A-13), описаних вище, сполуки формули (I) можуть також бути перетворені у відповідну N-оксидну форму у відповідності з відомими у даній галузі процедурами перетворення тривалентного азоту у його N-оксидну форму. Згадана реакція N-окислення може, загалом, здійснюватись 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 пероксикислоти, такі як, наприклад, бензолкарбопероксонова кислота або галозаміщена бензолкарбопероксонова кислота, наприклад, 3-хлорбензолкарбопероксонова кислота, пероксиалканові кислоти, наприклад, пероксиоцтова кислота, алкілгідропероксиди, наприклад, трет-бутилгідропероксид. Придатними розчинниками є, наприклад, вода, нижчі алканоли, наприклад, етанол та їм подібні, вуглеводні, наприклад, толуол, кетони, наприклад, 2-бутанон, галогеновані вуглеводні, наприклад, діхлорметан, та суміш таких розчинників.

Деякі з проміжних сполук та вихідні матеріали, що використовуються у вищенаведених реакціях є комерційно доступними, або можуть бути синтезовані відповідно до процедур вже описаних у літературі.

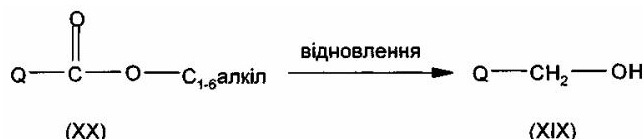
Проміжні сполуки формули (II) можуть бути одержані за допомогою реакції проміжної сполуки формули (XVII) з проміжною сполукою формули (XVIII), де  $W_5$  являє собою прийнятну відхідну групу таку як атом галогену, наприклад хлор, бром і т.п., у присутності магнію, диетилефіру та прийнятного реакційно-інертного розчиннику, такого як диетилефір.



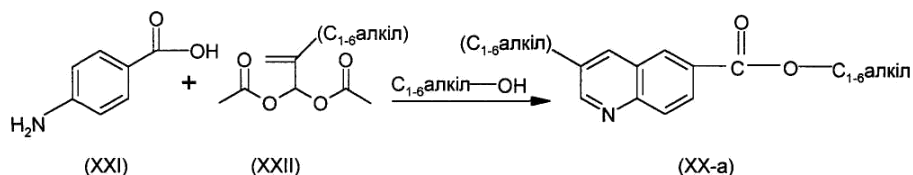
Проміжні сполуки формули (XVII) можуть бути одержані за допомогою окислення проміжної сполуки формули (XIX) у присутності прийнятного окислювального агента, такого як  $\text{MnO}_2$ , та прийнятного реакційно-інертного розчиннику, такого як метилен хлорид.



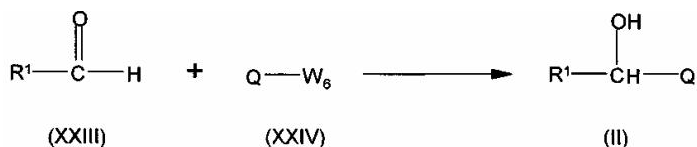
Проміжні сполуки формули (XIX) можуть бути отримані за допомогою відновлення проміжної сполуки формули (XX) у присутності прийнятного відновлювального агента такого як алюмогідрид літію, та прийнятного реакційно-інертного розчиннику, такого як тетрагідрофуран.



Проміжні сполуки формули (XX), де Q являє собою хінолінову складову необов'язково заміщену у 3 положенні  $\text{C}_{1-6}$ алкілом та де карбонільна складова розташована у 6 положенні, згадані проміжні сполуки представлені формулою (XX-a), можуть бути отримані реакцією проміжної сполуки формули (XXI) з проміжною сполукою формули (XXII) у присутності 3-нітро-бензол сульфонат натрію, прийнятої кислоти, такої як сірчана кислота, та прийнятного спирту, наприклад метанолу, етанолу, пропанолу, бутанолу і т.п.

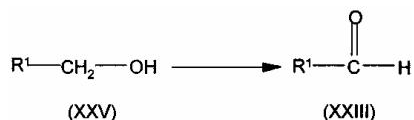


Альтернативно, проміжні сполуки формули (II) можуть також бути одержані за допомогою реакції проміжної сполуки формули (XXIII) з проміжною сполукою формули (XXIV), де  $W_6$  є прийнятною відхідною групою, такого як атом галогену, наприклад бром, хлор і т.п., у присутності прийнятного агента, такого як бутіл літій та прийнятного реакційно-інертного розчиннику, такого як тетрагідрофуран.

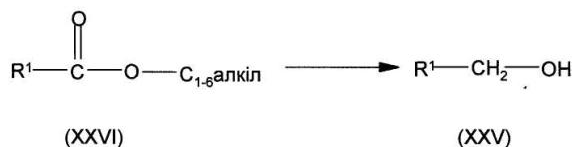


Проміжні сполуки формули (XXIII) можуть бути отримані за допомогою окислення проміжної сполуки формули (XXV) використовуючи окислення за Моффатом Фіцнером або Сверном (диметилсульфоксидні

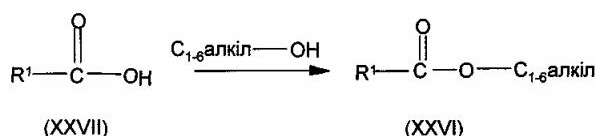
продукти приєднання з дегідрататійними агентами наприклад DCC, Ac<sub>2</sub>O, SO<sub>3</sub>, P<sub>4</sub>O<sub>10</sub>, COCl<sub>2</sub> або Cl-CO-COCl) у інертному розчиннику такому як метилен хлорид.



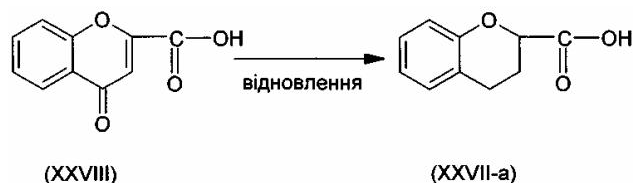
Проміжні сполуки формули (XXV) можуть бути отримані за допомогою відновлення проміжної сполуки формули (XXVI) у присутності прийнятного відновлювального агента, такого як алюмогідрид літію та прийнятного реакційно-інертного розчиннику, такого як бензол.



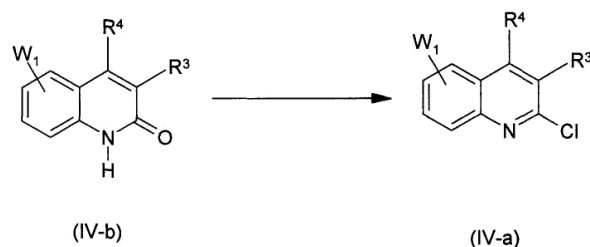
Проміжні сполуки формули (XXVI) можуть бути отримані з проміжної сполуки формули (XXVII) за допомогою естерифікації у присутності прийнятного спирту, такого як метанол, етанол, пропанол, бутанол і т.п., та прийнятої кислоти, такої як сірчана кислота.



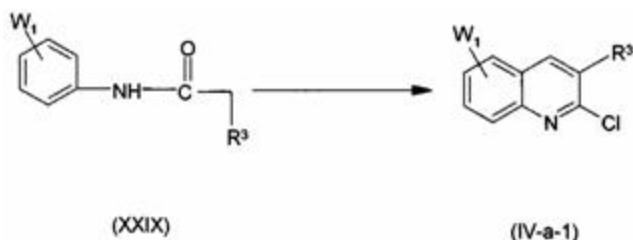
Проміжні сполуки формули (XXVII), де R<sup>1</sup> являє собою радикал формули (a-1) з Z<sub>1</sub> яке є O, Z<sub>2</sub> яке є CH<sub>2</sub> та n яке є 1, згадані проміжні сполуки представлені формулою (XXVII-a), можуть бути отримані за допомогою відновлення проміжної сполуки формули (XXVII) у присутності прийнятного відновлювального агента такого як водень, та прийнятного каталізатору, такого як паладій вугіллі, та прийнятої кислоти такої як оцтова кислота. Коли R<sup>1</sup> проміжної сполуки (XXVII) являє собою необов'язково заміщену фенільну складову, вона може також бути перетворена у необов'язково заміщену циклогексильну складову за допомогою відновлення у присутності прийнятного відновлювального агента такого як родій на Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, та прийнятного реакційно-інертного розчиннику, такого як тетрагідрофуран.



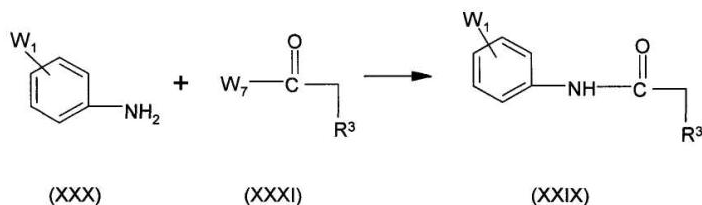
Проміжні сполуки формули (IV), де Q являє собою хінолінову складову заміщену у 2 положенні галогеном, наприклад хлором, згадані проміжні сполуки представлені формулою (IV-a), можуть бути отримані реакцією проміжної сполуки формули (IV), де Q являє собою хінолінову складову з R<sup>5</sup> яка є воднем, згадана проміжна сполука представлена формулою (IV-b), у присутності POCl<sub>3</sub>.



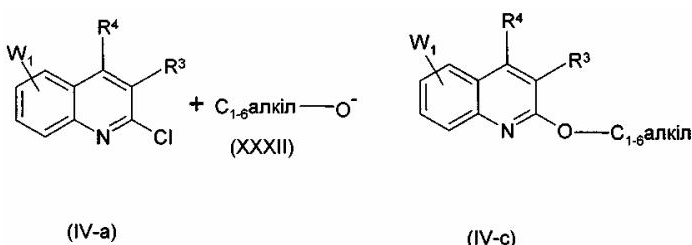
Проміжні сполуки формули (IV-a), де R<sup>4</sup> є воднем, згадані проміжні сполуки представлені формулою (IV-a-1), можуть також бути одержані за допомогою реакції проміжної сполуки формули (XXIX) з POCl<sub>3</sub> у присутності N,N-диметилформаїду (формілірування за Вілсмейер-Хааком, що супроводжується циклізацією).



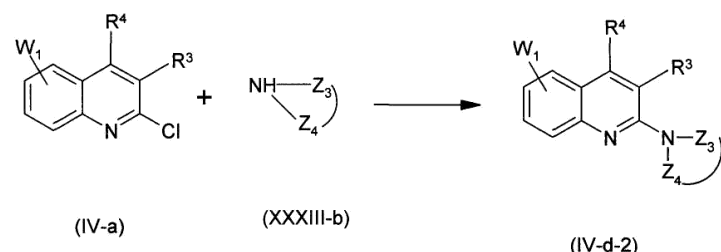
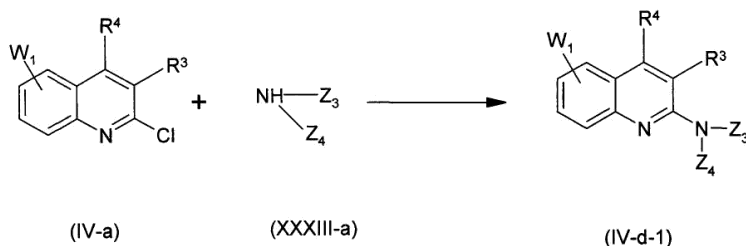
Проміжні сполуки формули (XXIX) можуть бути одержані за допомогою реакцією проміжної сполуки формули (XXX) з проміжною сполукою формули (XXXI), де  $W_1$  являє собою прийнятну відхідну групу, таку як атом галогену, наприклад хлор, у присутності прийнятої основи, такої як наприклад N,N-диетилетанамін, та прийнятного реакційно-інертного розчиннику, такого як метилен хлорид.



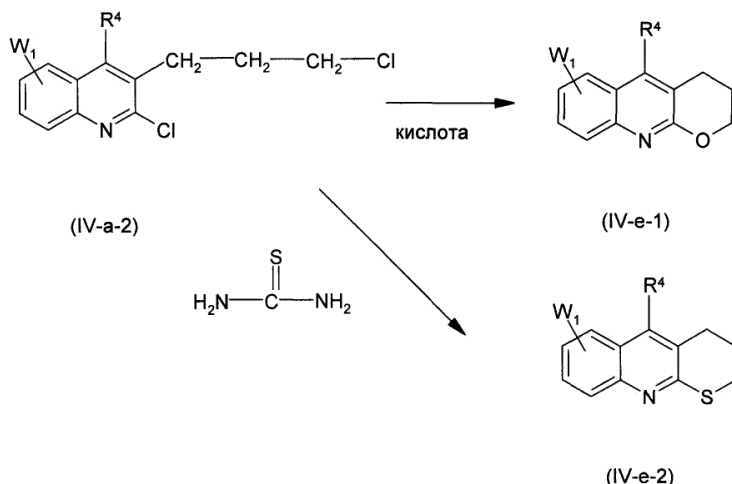
Проміжні сполуки формули (IV-a) можуть бути перетворені у проміжну сполуку формули (IV-c) за допомогою реакції з проміжною сполукою формули (XXXII) у присутності прийнятного реакційно-інертного розчиннику, такого як спирт, наприклад метанол і т.п.



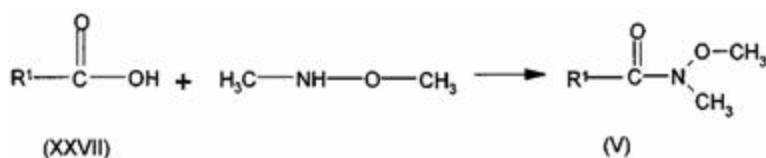
Проміжні сполуки формули (IV-a) можуть також бути перетворені у проміжну сполуку формули (IV-d-1) за допомогою реакції з прийнятим аміном формули (XXXIII-a), де  $Z_3$  та  $Z_4$  кожний незалежно являє собою водень,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкілокси $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкілтіо $C_{1-6}$ алкіл або у проміжну сполуку формули (IV-d-2) за допомогою реакції з прийнятим аміном формули (XXXIII-b), де  $Z_3$  та  $Z_4$  взяті разом для утворення гетероциклу як визначено вище у визначенні  $R^2$  при умові, що гетероцикл включає принаймні один атом азоту, у присутності прийнятої основи, такої як наприклад двокалієвий карбонат, та реакційно-інертного розчиннику, такого як N,N-диметилформад.



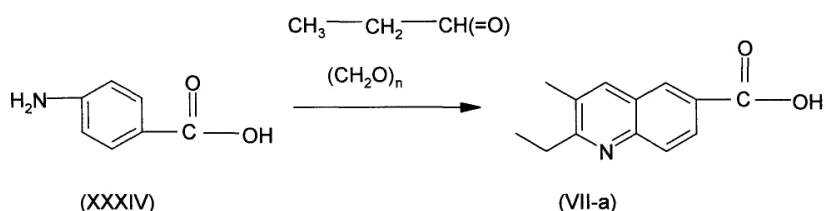
Проміжні сполуки формули (IV-a), де  $R^3$  являє собою  $CH_2-CH_2-CH_2-Cl$ , згадані проміжні сполуки представлені формулою (IV-a-2), можуть також бути перетворені у проміжну сполуку формули (IV), де  $R^2$  та  $R^3$  взяті разом для утворення бівалентного радикалу формули  $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$ , згадана проміжна сполука представлена формулою (IV-e-1), за допомогою реакції з прийнятною кислотою, такою як соляна кислота і т.п. Проміжні сполуки формули (IV-a-2) можуть також бути перетворені у проміжну сполуку формули (IV), де  $R^2$  та  $R^3$  взяті разом для утворення бівалентного радикалу формули  $-S-CH_2-CH_2-CH_2-$ , згадана проміжна сполука представлена формулою (IV-e-2), за допомогою реакції з  $H_2N-C(=S)-NH_2$  у присутності прийнятного реакційно-інертного розчиннику, такого як спирт, наприклад етанол.



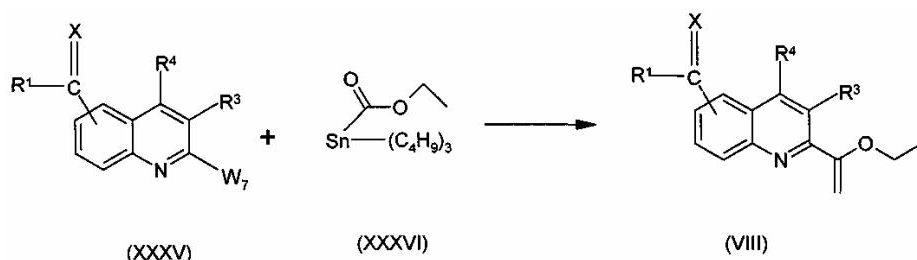
Проміжні сполуки формули (V) можуть бути одержані за допомогою реакції проміжної сполуки формули (XXVII) з проміжною сполукою формули  $\text{CH}_3\text{-NH-O-CH}_3$  у присутності 1,1'-карбонілдіімідазолу та прийнятного реакційно-інертного розчиннику, такого як метиленхлорид.



Проміжні сполуки формули (VII), де Q являє собою хінолінову складову, зокрема хінолінова складова де  $\text{R}^2$  є етилом,  $\text{R}^3$  є метилом та  $\text{R}^4$  є воднем, та карбоксильна складова є розташована у 6 положенні, згадані проміжні сполуки представлені формулою (VII-a), можуть бути отримані за допомогою реакції проміжної сполуки формули (XXXIV) у присутності прийнятного альдегіду, такого як  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH(=O)}$ ,  $(\text{CH}_2\text{O})_n$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{FeCl}_3$  та прийнятного реакційно-інертного розчиннику, такого як спирт, наприклад етанол.



Проміжні сполуки формули (VIII) можуть бути отримані реакцією проміжної сполуки формули (XXXV) з проміжною сполукою формули (XXXVI) у присутності прийнятного каталізатору, такого як наприклад тетракіс(трифенілфосфін)паладій та прийнятного реакційно-інертного розчиннику, такого як, наприклад, діоксан.



Крім того деякі інші способи отримання можуть бути винайдені, деякі з них описані далі у цій заявці разом з Прикладами.

Чисті стереохімічно ізомерні форми сполук та проміжних сполук за даним винаходом можуть бути отримані за допомогою застосування відомих у даній галузі способів. Діастереомери можуть бути розділені за допомогою фізичних методів, таких як селективна кристалізація або хроматографічні методи, наприклад, рідинною хроматографією з використанням хіральної стаціонарної фази. Енантіомери можуть бути відділені один від одного за допомогою селективної кристалізації їх діастереомерних солей з оптично активними кислотами. Альтернативно, енантіомери можуть бути виділені за допомогою хроматографічних методів з використанням хіральних стаціонарних фаз. Згадані чисті стереоізомерні форми можуть також бути отримані з відповідних чистих стереоізомерних форм відповідних вихідних матеріалів, при умові, що реакція проходить стереоселективно або стереоспецифічно. Бажано, якщо специфічний стереоізомер є бажаним, щоб згадана сполука була синтезована за допомогою стереоселективних або стереоспецифічних способів приготування. Ці способи будуть переважно використовувати хірально чисті вихідні матеріали.

Стереоізомери і форми сполук формули (I) безперечно належать до обсягу патентних домагань даного винаходу.

Стереоізомер сполуки формули (I-A) або (I-B) такого, як цис-форма, може бути перетворений у іншій стереоізомер такий як відповідна транс-форма реакцією сполуки з прийнятною кислотою, такою як соляна кислота, у присутності прийнятного реакційно-інертного розчинника, такого як наприклад тетрагідрофуран.

Сполуки формули (I-A) та (I-B), їх N-оксиди, фармацевтично прийнятні адитивні солі, четвертинні аміни та стереохімічно ізомерні форми показують mGluR антагоністичну активність, більш особливо Група I mGluR антагоністичну активність. Група I mGluR яка специфічно антагонізується за допомогою даної сполуки є mGluR1.

mGluR1 антагоністична активність сполук за даним винаходом може бути показана у Сигнальній трансдукції на кодованих mGluR1 пацієнтів у тесті CHO клітин та Cold allodynia тесті у пацієнтів з зшиванням Беннета, як описано надалі.

Дякуючи mGluR антагоністичній активності, зокрема їх Групи I mGluR антагоністичній активності, та особливо, їх mGluR1 антагоністичній активності, сполуки формули (I-A) або (I-B), їх N-оксиди, фармацевтично прийнятні адитивні солі, четвертинні аміни та стереохімічно ізомерні форми є корисними при лікуванні або запобіганні викликаних глутаматом хвороб центральної нервової системи.

Хвороби, у яких була показана роль глутамата, включають морфінізм або абстиненцію (залежність, опію, толерантність, опію, абстиненцію), гіпоксичні, аноксичні та ішемічні ураження (ішемічний інсульт, зупинку серця), біль (невропатичний біль, біль викликаний запаленням, гіпералгезія), гіпоглікемію, хвороби пов'язані з нейрональним пошкодженням, травмою головного мозку, травмою голови, пошкодженням спинного мозку, мієлопатію, деменцію, занепокоєння, шизофренію, депресію, послаблену когнітивну здатність, амнезію, біполярні розлади, поведінкові розлади, хворобу Альцгеймера, мультиінфарктну деменцію, змішану (Альцгеймера та мультиінфарктна) деменції, хворобу Леві, делірій або сплутаність, хворобу Паркінсона, хворобу Хантингтона, синдром Дауна, епілепсію, старіння, боковий аміотрофічний склероз, розсіяний склероз, СНІД (синдром набутого імунodefіцита) та СНІД-асоційований комплекс (СПК).

Завдяки корисності сполук формули (I-A) та (I-B), забезпечується спосіб лікування теплових тварин, включаючи людину, які потерпають від хвороб центральної нервової системи викликаних глутаматом. Згаданий спосіб включає введення, бажано пероральне введення, ефективної кількості сполуки формули (I-A) або (I-B), її N-оксидної форми, фармацевтично прийнятної адитивної солі, четвертинного аміну або можливих стереоізомерних форм, теплових тваринам, включаючи людину.

Завдяки вищевказаним фармакологічним властивостям, сполуки формули (I-A) та (I-B) або будь-які їх субгрупи, їх N-оксиди, фармацевтично прийнятні адитивні солі, четвертинні аміни та стереохімічно ізомерні форми, можуть бути використані як лікарські засоби. Зокрема, забезпечується використання сполуки формули (I-A) та (I-B) у виробництві медичного засобу для лікування або запобігання хвороб центральної нервової системи викликаних глутаматом. Більш особливо, сполуки за даним винаходом можуть бути використані як нейропротективні засоби, анальгетики або проти судомні засоби.

Даний винахід також забезпечує композиції для лікування або запобігання хвороб центральної нервової системи викликаних глутаматом, які включають терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I-A) або (I-B) та фармацевтично прийнятний носій або розчинувач.

Таким чином, сполуки за даним винаходом або будь-які підгрупи можуть бути використані у різноманітних фармацевтичних формах, залежно від цілей введення. Як композиції можуть бути вказані усі композиції, що звичайно застосовують для лікарських засобів, що вводяться систематично. Для приготування фармацевтичних композицій за даним винаходом, терапевтично ефективна кількість окремих сполук, у формі основи або солі, як активний інгредієнт поєднують у ретельно перемішаній суміші з фармацевтично прийнятним носієм, цей носій може мати велику різноманітність форм, залежно від форми препарату, бажаної для введення. Ці фармацевтичні композиції бажано виготовляють у вигляді одиничних дозованих форм прийнятих, бажано, для введення перорально, ректально, місцевого застосування, підшкірної або парентеральної ін'єкції. Наприклад, при приготуванні композицій або дозованих форм, будь-які з звичайних фармацевтичних середовищ можуть бути застосовані, такі як, наприклад, вода, гліколи, олії, спирти і т.п. у випадку оральних рідких препаратів таких як суспензії, сиропи, емульсії, еліксири та розчини: або тверді носії такі як крохмалі, цукор, каолін, лубриканти, зв'язуючі речовини, дізінтегранти і т.п. у випадку порошків, пігулок, капсул та таблеток. Завдяки їх легкому введенню, таблетки та капсули є більш бажаними одиничними дозованими формами, у випадку яких тверді фармацевтичні носії зазвичай застосовуються. Для парентеральних композицій, носій буде звичайно включати стерильну воду, принаймні велику частину, відносно інших інгредієнтів, наприклад, для того, щоб забезпечити розчинність, може бути включено. Ін'єкційні розчини, наприклад, можуть бути отримані, у цьому випадку носій включає соляний розчин, розчин глюкози або суміш сольового та глюкозного розчинів. Ін'єкційні суспензії можуть також бути отримані, у цьому випадку можуть бути використані прийнятні рідкі носії, суспендувальні агенти і т.п. Також включаються тверді форми препаратів, які, як передбачається, перетворюють, за короткий проміжок часу до використання, на рідкі форми препаратів. Як прийнятні композиції для місцевого застосування можуть бути згадані усі композиції, що звичайно застосовують для місцевого введення лікарських засобів наприклад кремів, гелю, пов'язок, шампунів, настоек, мазей, притирань, бальзамів, порошків і т.п. У композиціях прийнятих для підшкірного введення, носій необов'язково включає речовину, що сприяє проникненню та/або прийнятний зволожуючий агент, необов'язково поєднаний з прийнятним добавками будь-якого походження у незначних пропорціях, ці добавки не спричиняють значну небезпечну дію на шкіру. Згадані добавки можуть сприяти введенню до шкіри та/або може допомагати приготуванню бажаних композицій. Ці композиції можуть бути введені різноманітними шляхами, наприклад, як трансдермальні пластири, як намазування, як притирання.

Особливо зручно виготовляти фармацевтичні композиції за винаходом у дозованих лікарських формах для простоти введення та постійності доз. "Дозована лікарська форма" у тому значенні, що використовується тут, стосується фізично дискретних одиниць, придатних для використання як разові дози, причому кожна одиниця містить попередньо визначену кількість активного інгредієнта, розраховану на те,

щоб викликати бажаний терапевтичний ефект, у поєднанні з потрібним фармацевтичним носієм. Прикладами таких дозованих лікарських форм є таблетки (включаючи таблетки з надрізом чи таблетки з покриттям), капсули, пілюлі, порошки у пакетиках, облатки, розчини чи суспензії для ін'єкцій, доза у вигляді повної чайної ложки, доза у вигляді повної столової ложки і т.п., та упаковки з кратними дозами.

Терапевтично ефективна доза або частота введення залежить від окремої сполуки формули (I-A) або (I-B), що використовується, конкретного стану, що лікується, серйозності стану, що лікується, віку, ваги, статі, наповненості або сталості стану, та загального фізичного стану конкретного пацієнта так само, як може бути застосовано інше лікування особи, як добре відомо спеціалісту у даній галузі.

Більш того, очевидно, що згадана терапевтично ефективна доза або ефективна денна доза може бути зменшена або підвищена залежно від реакції суб'єкта, що лікується та/або залежно від оцінки медичного описання сполуки за даним винаходом. Можу бути прийнятно вводити необхідну дозу як дві, три, чотири або більше субдоз через прийнятні інтервали протягом дня. Згадані субدوزи можуть бути складені як одиничні дозовані форми.

Наступні приклади показані для ілюстрації даного винаходу.

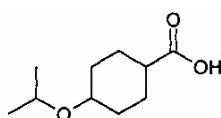
Експериментальна частина

Надалі, "ДМФ" позначає N,N-диметилформамід, "ДІПЕ" позначає діізопропіловий ефір, "ДМСО" позначає диметилсульфоксид, "ВНТ" позначає 2,6-біс(1,1-диметилетил)-4-метилфенол, та "ТГФ" позначає тетрагідрофуран.

Приготування проміжних сполук

Приклад A1

Приготування



(проміжна сполука 1)

Суміш 4-(1-метилетокси)бензойної кислоти (0,083моль) та Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 5% (10г) у ТГФ (220мл) гідрогенізували при температурі 50°C (під тиском H<sub>2</sub> у 36ар) протягом 1 ночі. Суміш відфільтрували на целіті, промили ТГФ та випаровували. Вихід: 16г проміжної сполуки 1 (100%).

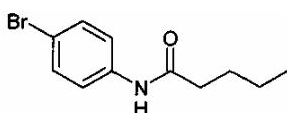
Приклад A2

Приготування 2-етил-3-метил-6-хінолінкарбоксилової кислоти (проміжна сполука 2)

Суміш 4-амінобензойної кислоти (0,299моль) у етанолі (250мл) перемішували при кімнатній температурі. Додали ZnCl<sub>2</sub> (0,0367моль) та (CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub> (10г). FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O (0,5моль) було додано по порціях та температуру підвищували до 60-65°C. Пропанал (30мл) додавали по краплях більше 2 годинного періоду. Суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 2 годин та витримували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Суміш вилили у воду та відфільтрували крізь целіт. Фільтрат було підкислено до pH=7 за допомогою HCl 6N та суміш випаровували до сухості. Залишок використали без подальшого очищення. Вихід: 56,1г 2-етил-3-метил-6-хінолінкарбоксилової кислоти (проміжна сполука 2).

Приклад A3

Приготування

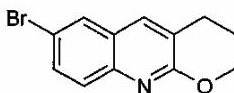


(проміжна сполука 3)

Пентаноіл хлорид (0,2784моль) додавали при температурі 5°C до суміші 4-бромбензенамін (0,232моль) та N,N-диетилетанамін (0,2784моль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, вилили у воду та екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар виділили, промили концентрованим розчином NH<sub>4</sub>OH та вода, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (60г) кристалізували з диетилефіру. Осад відфільтрували та висушили. Залишок (35г, 63 %) помістили у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар виділили, промили а 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> розчином, промили водою, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та розчинник випаровували. Вихід: 30г проміжної сполуки (3) (54%).

Приклад A4

Приготування

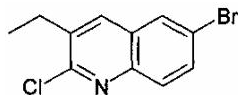


(проміжна сполука 4)

Суміш 6-бром-2(1H)-хінолінону (0,089моль) у POCl<sub>3</sub> (55мл) перемішували при 60°C протягом ночі, потім при температурі 100°C протягом 3 годин та розчинник випаровували. Залишок помістили у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, вилили у льодяну воду, перетворили у основу за допомогою концентрованої NH<sub>4</sub>OH, відфільтрували на целіті та екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар виділили, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та розчинник випаровували. Вихід: 14,5г проміжної сполуки (4) (67%).

Приклад A5

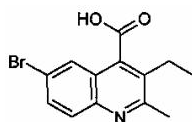
а) Приготування



(проміжна сполука 5)

ДМФ (37мл) додавали по краплях при температурі 10°C під потоком N<sub>2</sub> до POCl<sub>3</sub> (108мл). Після закінчення додавання, суміші дозволили нагрітися до кімнатної температури. N-(4-бромфеніл)бутанаміду (0,33моль) було додано по порціях. Суміш перемішували при 85°C протягом ночі, потім дозволили охолонути до кімнатної температури та вилили на лід (екзотермічна реакція). Осад відфільтрували, промили невеликою кількістю води та висушили (вакуум). Залишок промили EtOAc/діетилового ефіру ом та висушили. Вихід: 44,2г проміжної сполуки (5) (50%).

б) Приготування



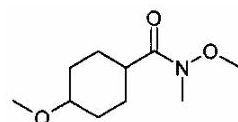
(проміжна сполука 6)

Суміш проміжної сполуки (5) (0,162моль) у метанолі (600мл), та розчин метанольної повареної солі у метанолі при 35% (154мл) перемішували та нагрівали зі зворотнім холодильником протягом ночі.

Суміш вилили на лід. Осад відфільтрували, промили невеликою кількістю води та помістили у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Додали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10% та суміш екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар виділили, промили водою, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та розчинник випаровували. Вихід: 31,9г проміжної сполуки (6) (74%).

Приклад A6

Приготування



(проміжна сполука 7)

1,1'-карбонілбіс-1H-імідазол (0,074моль) додавали по порціях до суміші 4-метоксициклогексанкарбоксилічної кислоти (0,063моль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім додали N-метоксиметанаміну (0,074моль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, вилили у H<sub>2</sub>O та екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар виділили, промили кілька разів H<sub>2</sub>O, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та розчинник випаровували. Вихід: 12,6г проміжної сполуки 7.

Приклад A7

а) Суміш 6-фтор-4-оксо-4H-1-бензопіран-2-карбоксилічної кислоти (0,30моль) у оцтовій кислоті (400мл) гідрогенізували за допомогою Pd/C (3г) як каталізатором. Після поглинення H<sub>2</sub> (3 еквівалента), каталізатор відфільтрували. Фільтрат випаровували. Залишок перемішували у петролейному ефірі. Осад відфільтрували та висушили (вакуум; 70°C). Після рекристалізації CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH, осад відфільтрували та висушили (вакуум; 80°C та глибокий вакуум; 85°C). Вихід: 8,8г 6-фтор-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-2-карбоксилічної кислоти (проміжна сполука 8) (15,0%).

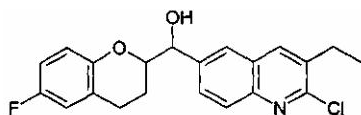
б) Суміш проміжної сполуки (8) (0,255моль) у етанолі (400мл) та H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5мл) перемішували та нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 8 годин. Розчинник випаровували до сухості. Залишок розчинили у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар виділили, промили K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10%, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та розчинник випаровували. Вихід: 45г етил 6-фтор-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-2-карбоксилату (проміжна сполука 9) (79%).

с) Реакція під N<sub>2</sub>. Суміш біс(2-метоксиетокси)алюмінійгідрид натрію, 70ваг.% розчину у метилбензолі 3,4М (0,44моль) у бензолі (150мл) (нагрівання зі зворотнім холодильником) додавали по краплях протягом 1 години до нагрітої зі зворотнім холодильником суміші проміжної сполуки 9 (0,22моль) та бензолу (600мл). Після перемішування протягом 2,5 годин при температурі нагрівання зі зворотнім холодильником, суміш охолодили до 15°C. Суміш розклали за допомогою додавання по краплях етанолу (30мл) та вода (10мл). Цю суміш вилили на лід/воду та цю суміш підкислили концентрованою соляною кислотою. Цю суміш екстрагували діетилового ефіру ом (500мл). Виділений органічний шар промили водою, висушили, відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CHCl<sub>3</sub>). Бажану фракцію зібрали та елюент випаровували. Вихід: 34г 6-фтор-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-2-метанолу (проміжна сполука 10) (85%).

д) Реакція під N<sub>2</sub>. До перемішаного та охолодженого (-60°C; 2-пропанон/CO<sub>2</sub> ванна) суміші етандіол діхлориду (0,1моль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (350мл) додавали сульфінілбіс[метан] (30мл) протягом 10 хвилин. Після перемішування протягом 10 хвилин, суміш проміжної сполуки 10 у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90мл) додавали протягом 5 хвилин. Після перемішування протягом 15 хвилин, додали N,N-диетилетанаміну (125мл). Потім суміш нагріли до кімнатної температури, потім вилили у воду. Продукт екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар промили водою, HCl (1М), водою, NaHCO<sub>3</sub> (10%) та знову водою, висушили та випаровували. Залишок розчинили у діетилового ефіру і, промили водою, висушили, відфільтрували та випаровували. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CHCl<sub>3</sub>). Бажану фракцію зібрали та елюент випаровували. Вихід: 21,6г 6-фтор-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-2-карбоксальдегід (проміжна сполука 11).

е) Приготування



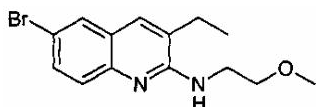


(проміжна сполука 12)

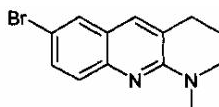
н-Бутиллітій 1,6М (0,056моль) додавали повільно при температурі  $-70^{\circ}\text{C}$  до розчину проміжної сполуки (5) (0,046моль) у ТГФ (100мл). Суміш перемішували при  $-70^{\circ}\text{C}$  протягом 30 хвилин. Повільно додавали суспензію проміжної сполуки 11 (0,056моль) у ТГФ (100мл). Суміш перемішували при  $-70^{\circ}\text{C}$  протягом 1 години, потім довели до кімнатної температури, вилили у  $\text{H}_2\text{O}$  та екстрагували EtOAc. Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (21 г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/ EtOAc 80/10; 15-35, мкм). Чисті фракції зібрали та розчинник випаровували. Вихід: 9,5г проміжної сполуки 12 (55%).

Приклад А8

а) Приготування



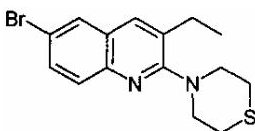
(проміжна сполука 13)



(проміжна сполука 14)

Суміш проміжної сполуки (5) (0,1127моль), 2-метоксиетанамін (0,2254моль) та  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,2254моль) у ДМФ (500мл) перемішували при  $120^{\circ}\text{C}$  протягом 15 годин та потім охолодили. Розчинник випаровували. Залишок помістили у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та  $\text{H}_2\text{O}$ . Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували до сухості. Залишок (33,53г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  99,5/0,5; 15-40мкм). Дві фракції зібрали та їх розчинники випаровували. Вихід: 5,7г проміжної сполуки 14 (38%) та проміжної сполуки 13 (34%).

б) Приготування



(проміжна сполука 15)

Суміш проміжної сполуки (5) (0,0751моль), тіоморфолін (0,0891моль) та  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,15моль) у ДМФ (200мл) перемішували при  $120^{\circ}\text{C}$  протягом 12 годин. Розчинник випаровували до сухості. Залишок помістили у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та  $\text{H}_2\text{O}$ . Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (26г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc 80/20; 20-45мкм). Дві фракції зібрали та їх розчинники випаровували. Дві фракції поєднали. Вихід: 9,4г проміжної сполуки 15 (37%); т.пл.  $82^{\circ}\text{C}$ .

Приклад А9

а) 4-амінобензойної кислоти (0,219моль) додавали до розчину 3-нітробензолсульфонату натрію (0,118моль) у  $\text{H}_2\text{SO}_4$  70% (230мл) та суміш перемішували та нагрівали зі зворотнім холодильником. 2-пропен-1,1-діол, 2-метил-, діацетат (0,216моль) додавали по краплях та суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 4 годин. Етанол (200мл) додали та суміш перемішували при  $80^{\circ}\text{C}$  протягом 48 годин. Суміш випаровували, залишок вилили у льодяна вода/ $\text{NH}_4\text{OH}$  та екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар висушили ( $\text{MgSO}_4$ ) та випаровували. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /2-пропанол 99/1). Чисті фракції зібрали та випаровували. Вихід: 21г етил 3-метил-6-хінолінкарбоксилату (проміжна сполука 16) (45%).

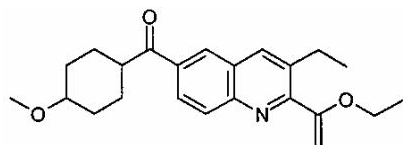
б) Проміжна сполука 16 (0,098моль) у ТГФ (270мл) додали при температурі  $0^{\circ}\text{C}$  до розчину  $\text{LiAlH}_4$  (0,098моль) у ТГФ під  $\text{N}_2$ . По закінченні додавання, вода (10мл) додали. Осад відфільтрували та промили  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували та випаровували. Продукт використали без подальшого очищення. Вихід: 16,71г 3-метил-6-хінолінметанолу (проміжна сполука 17).

с)  $\text{MnO}_2$  (0,237моль) додали до розчину проміжної сполуки 17 (0,096моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Суміш відфільтрували крізь целіт та фільтрат перемішували знову з  $\text{MnO}_2$  (20г) протягом 12 годин.  $\text{MnO}_2$  (10г) додали знову. Суміш перемішували протягом 12 годин. Суміш відфільтрували крізь целіт та випаровували. Продукт використали без подальшого очищення. Вихід: 11,71г 3-метил-6-хінолінкарбоксальдегіду (71%) (проміжна сполука 18).

д) Розчин бромциклогексилу (0,14моль) у 1,1'-оксибісетані (50мл) та Mg перетворення (50мл) додали при температурі  $10^{\circ}\text{C}$  до суміші ТГФ (0,14моль) у 1,1'-оксибісетані (10мл). Розчин проміжної сполуки 18 (0,07моль) у Mg перетворення (100мл) додали обережно при  $5^{\circ}\text{C}$ , суміш вилили у льодяну воду та екстрагували EtOAc. Вихід: 11,34г ( $\pm$ )-а-циклогексил-3-метил-6-хінолінметанолу (63%) (проміжна сполука 19).

Приклад А10

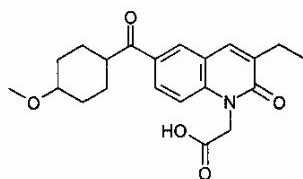
Приготування



(проміжна сполука 20)

Суміш сполуки (5) (0,001507моль), трибутил (1-етоксиетеніл)станнану (0,00226моль) та Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,000151моль) у 1,4-діоксані (5мл) перемішували при 80°C протягом 3 годин. Додали воду. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар виділили, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та розчинник випаровували. Цей продукт використали без подальшого очищення. Вихід: 1,4г проміжної сполуки 20.

Приклад A11  
Приготування

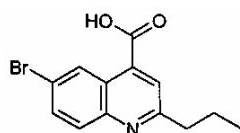


(проміжна сполука 21)

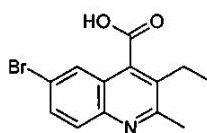
Цис+транс

Суміш сполуки (45) (отриману відповідно до B6) (0,00125моль) у NaOH 3N (5мл) та iPrOH (1,7мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім вилили у H<sub>2</sub>O, підкислено HCl 3N та екстрагували EtOAc. Органічний шар виділили, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок помістили у диетиловому ефірі. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,26г проміжної сполуки 23 (56%). (т.пл.: 232°C)

Приклад A12  
а) Приготування



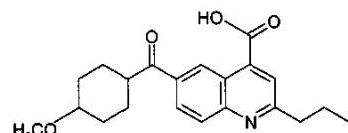
(проміжна сполука 22)



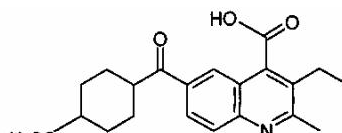
(проміжна сполука 23)

Суміш 5-бром-1Н-індол-2,3-діон (0,221моль) у NaOH 3N (500мл) перемішували при 80°C протягом 30 хвилин, довели до кімнатної температури та додали 2-пентанон (0,221моль). Суміш перемішували та нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 1 години та 30 хвилин та підкисили AcOH до досягнення pH=5. Осад відфільтрували, промили водою та висушили. Вихід: 52,3г проміжної сполуки 24 та проміжної сполуки 25. (Загальний вихід: 80%).

б) Приготування



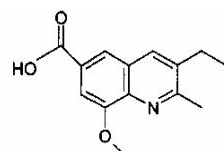
(проміжна сполука 24)



(проміжна сполука 25)

nBuLi 1,6M (0,0816моль) додавали по краплях при -78°C до суспензії проміжної сполуки 25 (0,034моль) та проміжної сполуки 26 (0,034моль) у ТГФ (300мл) під потоком N<sub>2</sub>. Суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин. nBuLi 1,6M (0,0816моль) додавали по краплях. Суміш перемішували протягом 1 години. Суміш проміжної сполуки 9 (0,102моль) у ТГФ (250мл) додали повільно. Суміш перемішували при температурі від -78°C до -20°C, вилили у H<sub>2</sub>O/HCl 3N та екстрагували EtOAc. Органічний шар виділили, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували, та розчинник випаровували до сухості. Вихід: 20,89г проміжна сполуки 26 та проміжної сполуки 27 (86%).

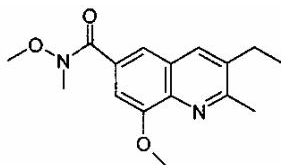
Приклад A13  
а) Приготування



(проміжна сполука 26)

4-аміно-3-метоксибензойну кислоту (0,054моль) додавали по порціях при кімнатній температурі до розчину 3-хлор-2-етил-2-бутенал (0,065моль) у AcOH (100мл). Суміш перемішували та нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 8 годин та випаровували до сухості. Залишок помістили у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, додали воду та розчин перетворили у основу за допомогою Et<sub>3</sub>N. Органічний шар виділили, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували, та розчинник випаровували. Залишок кристалізували з 2-пропанолу. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 2,5г проміжної сполуки 26 (18%).

б) Приготування

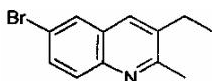


(проміжна сполука 27)

CDI (0,012моль) додали при кімнатній температурі до розчину проміжної сполуки 26 (0,011моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Метоксиамінометил (0,012моль) додали та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 8 годин. Додали  $\text{H}_2\text{O}$ . Осад відфільтрували. Фільтрат екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували, та розчинник випаровували. Залишок кристалізували з диетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,95г проміжної сполуки 27 (31%) (т.пл.:  $148^\circ\text{C}$ ).

Приклад А14

Приготування

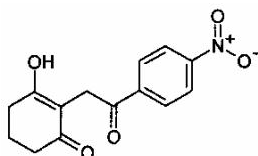


(проміжна сполука 28)

4-Бромбензенамін (0,034моль) додали при кімнатній температурі до розчину 3-хлорид-2-етил-2-бутанал (0,041моль) у  $\text{AcOH}$  (60мл). Суміш перемішували та нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 8 годин, довели до кімнатної температури та випаровували до сухості. Продукт кристалізували з  $\text{EtOAc}$ . Осад відфільтрували, промили  $\text{K}_2\text{CO}_3$  10% та помістили у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували, та розчинник випаровували. Вихід: 4,6г проміжної сполуки 28 (54%).

Приклад А 15

а) Приготування



(проміжна сполука 29)

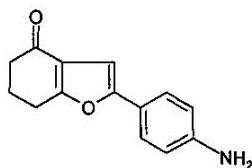
Розчин  $\text{KOH}$  (0,326моль) у  $\text{H}_2\text{O}$  (150мл) додавали повільно при  $5^\circ\text{C}$  до розчину 1,3-циклогександіону (0,268моль) у  $\text{H}_2\text{O}$  (150мл). Температура не повинна досягати  $12^\circ\text{C}$ .  $\text{KI}$  (2г) потім 2-бром-1-(4-нітрофеніл)етанон (0,294моль) було додано по порціях. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Осад відфільтрували, промили  $\text{H}_2\text{O}$  потім диетиловим ефіром та висушили. Вихід: 63г (85%). Частину цієї фракції (1г) кристалізували з  $\text{EtOH}$ . Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,5г проміжної сполуки 29 (42%) (т.пл.:  $100^\circ\text{C}$ ).

б) Приготування



Суміш проміжної сполуки 29 (0,145моль) у  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (40мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, вилили у лід, перетворили у основу за допомогою  $\text{NH}_4\text{OH}$  та екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували, та розчинник випаровували. Залишок кристалізували з  $\text{EtOH}$ . Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 31г (58%). Частину цієї фракції (1г) кристалізували з  $\text{EtOH}$ . Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,7г проміжної сполуки 30 (58%) (т.пл.:  $200^\circ\text{C}$ ).

с) Приготування

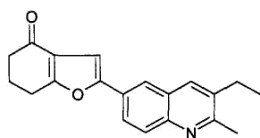


(проміжна сполука 31)

Суміш проміжної сполуки 30 (0,039моль), нікеля Реня (10г) у  $\text{EtOH}$  (100мл) гідрогенізували при кімнатній температурі під тиском у 3бар протягом 1 години. Суміш відфільтрували на целіті та промили  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували, та розчинник випаровували. Залишок (9,5г) кристалізували з диетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 4,6г (52%). Фільтрат випаровували. Залишок (2,7г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /  $\text{CH}_3\text{OH}$ ; 99/1; 15-40мкм). Дві фракції зібрали та розчинник випаровували. Вихід: 1,6г F1 та 1,2г F2. F2 кристалізували з  $\text{EtOH}$ . Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,24г проміжної сполуки 31(2%)

(т.пл.: 202°C).

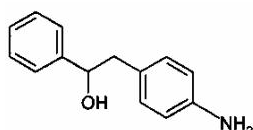
д) Приготування



(проміжна сполука 32)

Проміжну сполуку 30 (0,02моль) додали при кімнатній температурі до розчину 3-хлор-2-етил-2-бутенал (0,04моль) у АсОН (50мл). Суміш перемішували та нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 4 годин. Розчинник випаровували до сухості. Залишок кристалізували з EtOAc. Осад відфільтрували та висушили. Залишок помістили у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Суміш перетворили у основу за допомогою  $\text{K}_2\text{CO}_3$  10% та екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували, та розчинник випаровували. Залишок кристалізували з EtOH. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 2,5г проміжної сполуки 32 (40%).

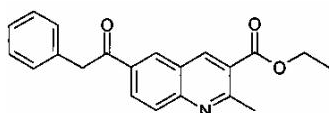
Приклад А16  
Приготування



(проміжна сполука 33)

Суміш 2-(4-нітрофеніл)-1-фенілетанон (0,083моль) та Нікель Ренея (20г) у EtOH (200мл) гідрогенізували при кімнатній температурі протягом 1 години під тиском 3бар, потім відфільтрували на целіті, промили  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  та висушили. Вихід: 17,5г проміжної сполуки 33 (97%).

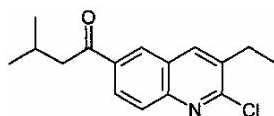
В. Приготування кінцевих сполук  
Приклад В1  
Приготування



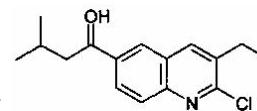
(сполука 306)

$\text{POCl}_3$  (0,024моль) додавали повільно при температурі 5°C до ДМФ (0,024моль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім охолодили до 5°C. Етиловий ефір 3-оксо-бутанової кислоти (0,024моль) додавали повільно. Суміш перемішували при 5°C протягом 30 хвилин. 1-(4-амінофеніл)-2-фенілетанон (0,024моль) було додано по порціях. Суміш перемішували при 90°C протягом 3 годин та розчинили у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Льодяна додали воду. Суміш перетворили у основу за допомогою  $\text{NH}_4\text{OH}$  та екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували, та розчинник випаровували. Залишок кристалізували з 2-пропанон/діетилового ефір. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,9г сполуки 306 (11%) (т.пл.: 136°C).

Приклад В2  
Приготування

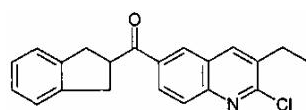


(сполука 2)



$\text{KMbO}_4$  (10г) було додано по порціях при кімнатній температурі до розчину (отриманої відповідно до прикладу А7.е) (0,022моль) у тріс(діокса-3,6-гептил)амін (1мл) та  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 8 годин, відфільтрували на целіті, промили  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та висушили. Залишок (6г, 100%) кристалізували з діетилового ефіру/петролейного ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 2г сполуки (2) (33%); т.пл. 82°C.

Приклад В3  
а) Приготування

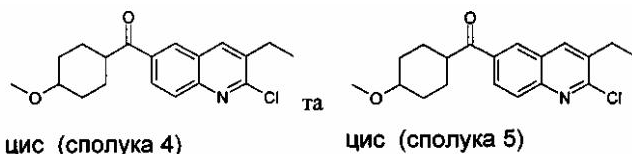


(сполука 3)

nBuLi 1,6М (0,07моль) додавали повільно при температурі -70°C до розчину проміжної сполуки (5) (0,058моль) у ТГФ (150мл). Суміш перемішували при -70°C протягом 30 хвилин. Розчин 2,3-дигідро-1Н-інден-2-карбонітрилі (0,07моль) у ТГФ (100мл) додали повільно. Суміш перемішували при -70°C протягом 1 години, довели повільно до кімнатної температури, гідролізували  $\text{H}_2\text{O}$  та екстрагували EtOAc. Органічний

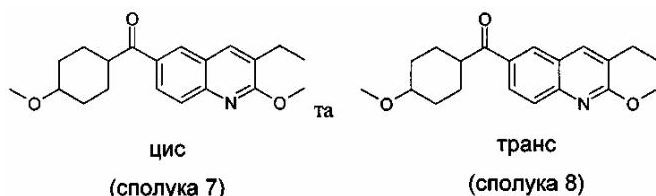
шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (22г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /циклогексан 80/20 до 100; 15-35мкм). Чисті фракції зібрали та розчинник випаровували. Другу фракцію кристалізували з 2-пропанону/диетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,11г сполуки (3). Фільтрат концентрували. Вихід: 0,55г сполуки (3); т.пл.  $145^\circ\text{C}$ .

б) Приготування



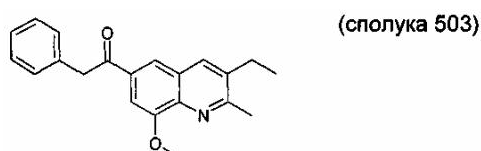
$n\text{BuLi}$  1,6М (0,022моль) додавали повільно при температурі  $-70^\circ\text{C}$  до розчину проміжної сполуки (5) (0,018моль) у ТГФ (50мл). Суміш перемішували при  $-70^\circ\text{C}$  протягом 1 години, довели до  $-40^\circ\text{C}$ , потім охолодили до  $-70^\circ\text{C}$ . Розчин проміжної сполуки 7 (0,018моль) у ТГФ (40мл) додали повільно. Суміш перемішували при  $-70^\circ\text{C}$  протягом 1 години, потім довели до  $-20^\circ\text{C}$ , гідролізували  $\text{H}_2\text{O}$  та екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (6,5г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: толуол/ $\text{EtOAc}$  90/10; 1540, мкм). Дві фракції (F1 та F2) зібрали та розчинник випаровували. F1 (2,4г) кристалізували з диетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 1,8г сполуки (4) (29%); т.пл.  $123^\circ\text{C}$ . F2 (0,9г) кристалізували з диетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,2г сполуки (5) (3%); т.пл.  $120^\circ\text{C}$ .

с) Приготування



$n\text{BuLi}$  1,6М у гексані (0,107моль) додавали по краплях при  $-78^\circ\text{C}$  під потоком  $\text{N}_2$  до суміші проміжної сполуки (6) (0,089моль) у ТГФ. Суміш була перемішана при температурі  $-78^\circ\text{C}$  протягом 1 години. Суміш проміжної сполуки 7 (150мл) додали при температурі  $-78^\circ\text{C}$  під потоком  $\text{N}_2$ . Суміш перемішували при  $-78^\circ\text{C}$  протягом 2 годин, довели до  $0^\circ\text{C}$ , вилили у  $\text{H}_2\text{O}$  та екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (31г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/ $\text{EtOAc}$  85/15; 20-45мкм). Дві чисті фракції зібрали та їх розчинники випаровували. Вихід: 11г сполуки (7) (38%) та 8,2г сполуки (8) (28%).

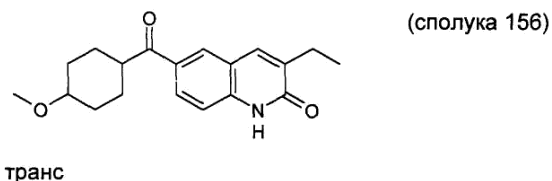
д) Приготування

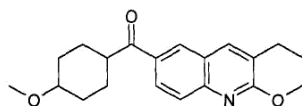


Розчин хлорметилбензен (0,0069моль) у диетиловому ефірі (8мл) додавали повільно до суспензії  $\text{Mg}$  (0,0069моль) у невеликій кількості диетилового ефіру. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин (нерівність  $\text{Mg}$ ), потім охолодили до  $5^\circ\text{C}$ . Розчин проміжної сполуки 27 (0,0027моль) у ТГФ (8мл) додали повільно. Суміш перемішували при  $5^\circ\text{C}$  протягом 15 хвилин, потім при кімнатній температурі протягом 2 годин, вилили у  $\text{H}_2\text{O}$  та відфільтрували на целіті. Осад промили  $\text{EtOAc}$ . Фільтрат екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували, та розчинник випаровували. Залишок (1г) було очищено за допомогою колонкової хроматографії на кромазіл (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  100 до  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  99/1; 15-40мкм). Чисті фракції зібрали та розчинник випаровували. Залишок (0,5г, 56%) кристалізували з диетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,14г сполуки 503 (15%).

Приклад В4: приклади модифікацій кінцевої групи

а) Приготування

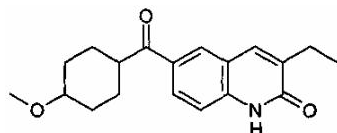




(сполука 8)

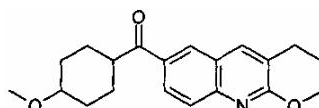
Суміш транс (отримана відповідно до прикладу В3.с) (0,018моль) у HCl 3N (60мл) та ТГФ (60мл) перемішували при 60°C протягом ночі. Суміш перетворили у основу за допомогою 10% розчину K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> та екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар виділили, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та розчинник випаровували. Вихід: 4,6г сполуки (156) (82%).

б) Приготування



(сполука 9)

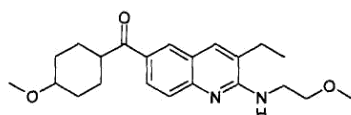
цис



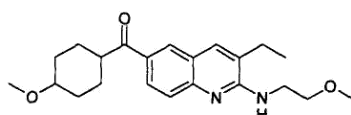
(сполука 7)

Суміш цис (отримана відповідно до прикладу В3.с) (0,0122моль) у HCl 3N (40мл) та ТГФ (40мл) перемішували та нагрівали зі зворотнім холодильником протягом ночі, виліпили у воду, перетворили у основу за допомогою K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10% та екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар виділили, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc 40/60; 15-40мкм). Чисті фракції зібрали та розчинник випаровували. Вихід: 2г сполуки (9) (52%); т.пл. 226°C.

с) Приготування



цис (сполука 10) та

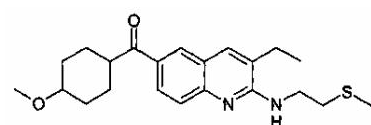


(транс)

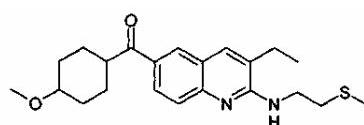
(сполука 11)

Суміш сполуки (4) (0,0015моль), 2-метоксиетанамін (0,003моль) та K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,003моль) у ДМФ (5мл) перемішували при 140°C протягом 48 годин. Додали H<sub>2</sub>O. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар виділили, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (1г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc 60/40; 15-40мкм). Дві фракції зібрали та розчинник випаровували. Обидві фракції були кристалізовані роздільно з пентану. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,05г сполуки (10) (9%; т.пл. 115°C) та 0,057г сполуки (11) (10%; т.пл. 107°C).

д) Приготування



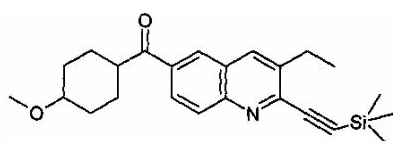
цис (сполука 12) та



(транс) (сполука 13)

Суміш сполуки (4) (0,0015моль) у 2-(метилтіо)етанамін (2мл) перемішували при 120°C протягом 8 годин. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10% додали. Суміш екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар виділили, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (2,2г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc 70/30; 15-40, мкм). Дві фракції зібрали та розчинник випаровували. Першу фракцію кристалізували з діетилового ефіру /петролейного ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,08г сполуки (12) (14%); т.пл. 120°C. Другу фракцію кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,18г сполуки (13) (31%); т.пл. 125°C.

е) Приготування



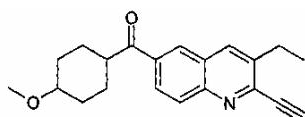
(сполука 14)

цис

Суміш сполуки (4) (0,001507моль), етинілтриметилсилан (0,003013моль), CuI (0,000151моль) та Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,000151моль) у N,N-диетилетанаміні (5мл) перемішували при 100°C протягом 24 годин. Додали воду. Суміш відфільтрували на целіті, промили EtOAc та фільтрат екстрагували EtOAc. Органічний шар виділили, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (1,3г) очистили за

допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc 85/15; 15-40, мк). Чисті фракції зібрали та розчинник випаровували. Залишок (0,3г) кристалізували з пентану. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,11г сполуки (14) (18%); т.пл. 114°C.

f) Приготування

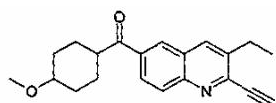


(сполука 15)

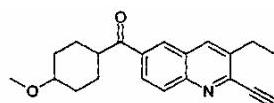
цис

Суміш сполуки (14) (0,013моль) та KF (0,038моль) у оцтовій Кислоті (50мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. H<sub>2</sub>O додали та суміш екстрагували діетиловим ефіром. Органічний шар виділили, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (4,4г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc 70/30; 15-40, мкм). Одну фракцію зібрали та розчинник випаровували. Цю фракцію (3г, 73%) кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 2,45г сполуки (15) (60%); т.пл. 132°C.

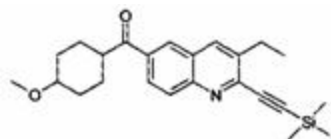
g) Приготування



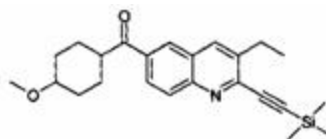
цис (сполука 15) та



транс (сполука 17)



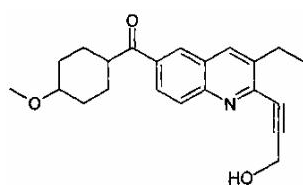
Суміш цис (сполука 14) та



транс (сполука 16)

отримана відповідно до прикладу В.7.а) (0,0056моль) у КОН [1М, H<sub>2</sub>O] (10мл) та метанол (30мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, вилили у воду та екстрагували EtOAc. Органічний шар виділили, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (2,2 г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc 85/15 to 70/30 ; 15-40мкм). Дві фракції зібрали та розчинник випаровували. Першу фракцію кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,2г сполуки (15) (11%); т.пл. 133°C. Другу фракцію кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,3г сполуки (17) (16%); т.пл. 128°C.

h) Приготування

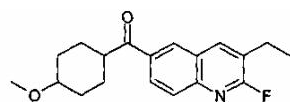


(сполука 18)

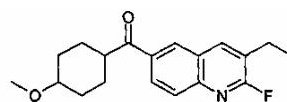
цис

Суміш сполуки (4) (0,001205моль), 2-пропін-1-ол (0,002411моль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,000121моль) та CuI (0,000121моль) у N,N-диетилетанаміні (5мл) перемішували при 100°C протягом 2 годин. Додали воду. Суміш відфільтрували на целіті, промили EtOAc та екстрагували EtOAc. Органічний шар виділили, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (0,7г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 98/2; 15-40, мкм). Чисті фракції зібрали та розчинник випаровували. Залишок кристалізували з петролейного ефіру та діетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,1г сполуки (18) (23%); т.пл. 113°C.

i) Приготування



цис (сполука 19) та

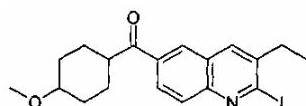


(транс) (сполука 20)

Суміш сполуки (4) (0,006027моль) та KF (0,024108моль) у ДМСО (20мл) перемішували при 140°C. Розчинник випаровували до сухості. Залишок піддали застиганню у воді та діетилового ефірі. Суміш екстрагували діетиловим ефіром. Органічний шар виділили, промили діетиловим ефіром, промили насиченим розчином NaCl, висушили (MgSO<sub>4</sub>) відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (1,7г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc 85/15; 15-40, мкм). Три фракції зібрали та їх розчинники випаровували. Першу фракцію кристалізували з петролейного ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,21г сполуки (19) (11%); т.пл. 92°C. Другу фракцію

кристалізували з петролейного ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,33г сполуки (20) (17%); т.пл. 114°C.

ж) Приготування

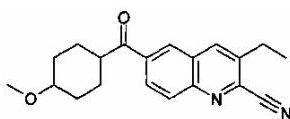


(сполука 21)

цис

Суміш сполуки (4) (0,003013моль), ацетил хлориду (0,003315моль) та йодиду натрію (0,006027моль) у  $\text{CN}_3\text{CN}$  (10мл) перемішували та нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 1 години. Додали  $\text{K}_2\text{CO}_3$  10%. Суміш екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (1 г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/ $\text{EtOAc}$  80/20; 15-40, мкм). Дві фракції зібрали та їх розчинники випаровували. Першу фракцію кристалізували з петролейного ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,12г сполуки (21); т.пл. 110°C.

к) Приготування

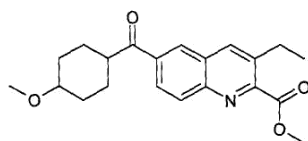


(сполука 22)

цис

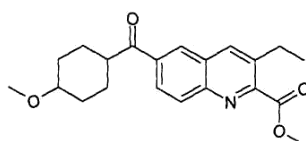
Суміш сполуки (21) (0,000898моль), триметилсиланкарбонітрил (0,001347моль) та  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,00009моль) у  $\text{N,N}$ -диетилетанаміні (5мл) перемішували при 100°C протягом 2 годин. Додали воду. Суміш екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (0,4г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/ $\text{EtOAc}$  80/20; 15-40мкм). Чисті фракції зібрали та розчинник випаровували. Залишок (0,18г, 62%) кристалізували з петролейного ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,13г сполуки (22) (45%); т.пл. 138°C.

л) Приготування



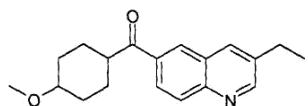
цис

(сполука 23)

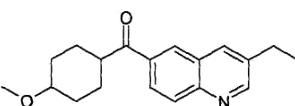


(транс)

(сполука 24)



цис (сполука 25)

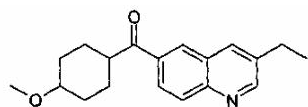


(транс) (сполука 26)

Суміш сполуки (4) (0,00603моль),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,000603моль),  $\text{PPh}_3$  (0,00904моль) та  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,012054моль) у  $\text{CO}$  (газ) та метанол (40мл) перемішували при 90°C протягом 8 годин під тиском  $\text{CO}$  у 5бар. Додали  $\text{H}_2\text{O}$ . Суміш екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (6г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  100/0 до 98/2; 15-35мкм). Чотири фракції (F1-F4) зібрали та розчинник випаровували. Вихід: 0,13г (цис) F1; 0,02г F2 (цис, сполука 25); 0,055г F3 (транс, 3%) та 0,11г F4 (транс, сполука 26). F1 кристалізували з петролейного ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,03г сполуки (23) (1%); т.пл. 91°C.

F3 кристалізували з петролейного ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,035г сполуки (24) (1%); т.пл. 99°C.

м) Приготування



цис

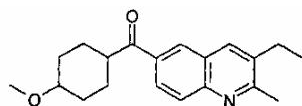
(сполука 25)

Суміш сполуки (4) (0,009моль) та  $\text{Zn}$  (0,027моль) у оцтовій кислоті (30мл) перемішували при 60°C протягом 4 годин, відфільтрували на целіті, промили  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , випаровували до сухості, розчинили у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та промили  $\text{K}_2\text{CO}_3$  10%. Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (4г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/ $\text{EtOAc}$  75/25; 15-40, мкм). Одну фракцію зібрали та розчинник випаровували. Цю фракцію (1г 37%) кристалізували з петролейного ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: сполука (25); т.пл.



88°C.

п) Приготування

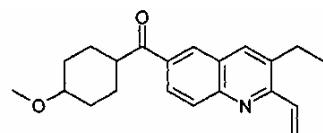


(сполука 27)

цис

Суміш сполуки (4) (0,001502моль),  $\text{Sn}(\text{CH}_3)_4$  (0,003004моль) та  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,00015моль) у метилбензол (5мл) перемішували та нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 3 годин.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  10% додали. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (0,7г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc 85/15; 15-40мм). Дві фракції (F1 та F2) зібрали та їх розчинники випаровували. Вихід: 0,27г (F1, вихідний матеріал) та 0,14г (F2). F2 кристалізували з пентан та петролейний ефір. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,08г сполуки (27) (17%); т.пл. 110°C.

о) Приготування

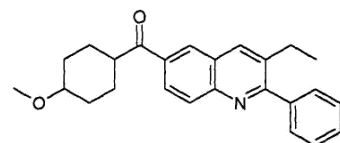


(сполука 28)

цис

Суміш сполуки (4) (0,001507моль), трибутилєтенілстанан (0,002260моль) та  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,000151моль) у діоксані (5мл) перемішували при 80°C протягом 8 годин. Додали воду. Суміш відфільтрували на целіті, промили EtOAc та екстрагували EtOAc. Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (0,65г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc 90/10; 15-40мм). Чисті фракції зібрали та розчинник випаровували. Залишок кристалізували з петролейного ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,07г сполуки (28) (14%); т.пл. 108°C.

р) Приготування

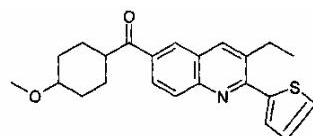


(сполука 29)

транс

Суміш сполуки (5) (0,001507моль), трифеніл(фенілметил)станан (0,002260моль) та  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,000151моль) у діоксані (5мл) перемішували при 80°C протягом 8 годин. Додали воду. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (1,4г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  96/4; 15-40, мм). Чисті фракції зібрали та розчинник випаровували. Залишок (0,38г) кристалізували з петролейного ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,16г сполуки (29) (28%); т.пл. 112°C.

q) Приготування

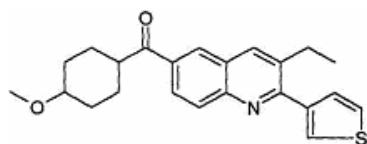


(сполука 30)

цис

Суміш сполуки (4) (0,001507моль), трибутил-2-тієнілстанан (0,00226моль) та  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,0001507моль) у діоксані (5мл) перемішували при 80°C протягом 8 годин. Додали  $\text{K}_2\text{CO}_3$  10%. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (1,7г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc 85/15; 15-40, мм). Чисті фракції зібрали та розчинник випаровували. Залишок (0,65г) кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,35г сполуки (30) (61%); т.пл. 142°C.

г) Приготування

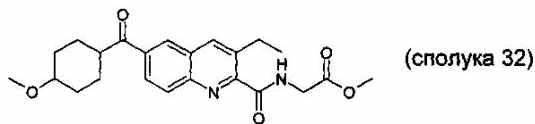


(сполука 31)

цис

Суміш сполуки (4) (0,0015моль), 3-тієнілборонової кислоти (0,00226моль),  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (0,00015моль) та діоксан перемішували та нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 24 годин. Додали  $\text{K}_2\text{CO}_3$  10%. Суміш екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (0,8г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/ $\text{EtOAc}$  80/20; 15-40мм). Чисті фракції зібрали та розчинник випаровували. Залишок (0,4г, 70%) кристалізували з петролейного ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,39г сполуки (31) (68%); т.пл. 113°C.

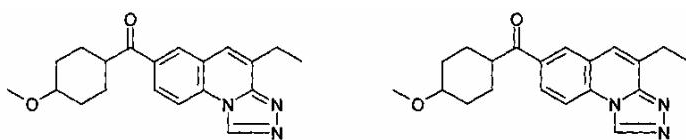
с) Приготування



цис

Суміш сполуки (4) (0,003моль), гліцин метиловий складний ефір моногідрохлориду (0,0066моль) та  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (0,0003моль) у  $\text{Et}_3\text{N}$  (2мл) та толуол (10мл) перемішували при 100°C під тиском  $\text{CO}$  у 5бар протягом 8 годин, відфільтрували на целіті, промили  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та випаровували. Залишок (2г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/ $\text{EtOAc}$  80/20; 75-35, мм). Одну фракцію зібрали та розчинник випаровували. Цю фракцію (1г 80%) кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0, 46г сполуки (32) (37%).

т) Приготування



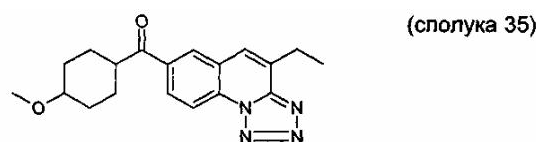
цис

(сполука 33)

(транс) (сполука 34)

Суміш сполуки (4) (0,003моль) та підразинкарбоксальдегід (0,0045моль) у 1-бутанолі (15мл) перемішували та нагрівали зі зворотнім холодильником протягом ночі, вилили у воду та екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок очистили за допомогою 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; 15-40, мм). Дві фракції (F1 та F2) зібрали та їх розчинники випаровували. Вихід: 0,3г F1 та 0,3г F2. F1 кристалізували з  $\text{CH}_3\text{CN}$  та діетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,102г сполуки (33); т.пл. 224°C. F2 кристалізували з  $\text{CH}_3\text{CN}$  та діетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,2г сполуки (34); т.пл. 185°C.

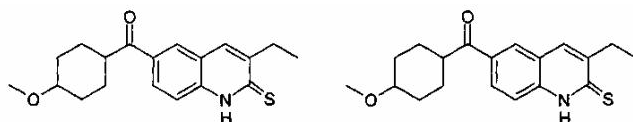
и) Приготування



цис

Суміш сполуки 4 (0,015моль) та  $\text{NaN}_3$  (0,045моль) у ДМФ (50мл) перемішували при 140°C протягом 2 годин. Додали  $\text{K}_2\text{CO}_3$  10% та суміш екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (6г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/ $\text{EtOAc}$  60/40; 15-40мм). Першу фракцію зібрали та розчинник випаровували. Залишок кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 1,26г сполуки (35) (24%); т.пл. 160°C.

в) Приготування

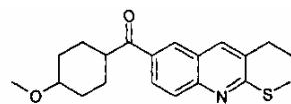


цис (сполука 36)

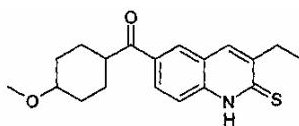
Транс (сполука 37)

Суміш сполуки (4) (0,009моль) та тіосечовини (0,0099моль) у етиловому спирті (30мл) перемішували та нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 12 годин та розчин  $\text{KOH}$  (0,0149моль) у  $\text{H}_2\text{O}$  (5мл) додали повільно. Суміш перемішували та нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 1 години, вилили у воду та екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (циклогексан/ $\text{EtOAc}$  70/30; 15-40, мм). Чисті фракції зібрали та розчинник випаровували. Вихід: 1,1г F1 (37%) та 0,4г F2 (13%). F1 кристалізували з 2-пропанолу. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: сполука (36). F2 кристалізували з 2-пропанолу. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: сполука (37).

в) Приготування



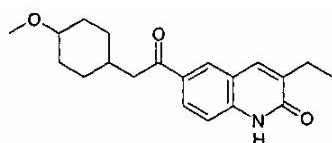
ЦИС (сполука 38)



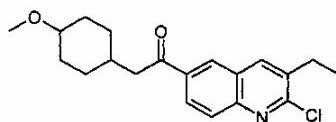
ТРАНС (сполука 39)

$\text{CH}_3\text{I}$  (0,0034моль) додали повільно при кімнатній температурі до розчину сполуки (36) (0,0015моль), сполука (37) (0,0015моль) та  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,0034моль) у ацетон (15мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 8 годин. Додали воду та суміш екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (1,2г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/ $\text{EtOAc}$  85/15; 15-40мкм). Чисті фракції зібрали та розчинник випаровували. Вихід: 0,6г F1 (57%), та 0,18г F2 (17%). F1 кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,28г сполука (38) (27%). F2 кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,065г сполуки (39) (6%).

х) Приготування



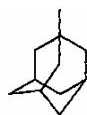
(сполука 40)



сполуки (41)

Суміш отриманої відповідно до прикладу В3b (0,0014моль) у  $\text{HCl}$  3N (5мл) та ТГФ (5мл) перемішували та нагрівали зі зворотнім холодильником протягом двох днів, потім вилили у  $\text{H}_2\text{O}$ , перетворили у основу за допомогою  $\text{K}_2\text{CO}_3$  та екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували. Вихід: 0,5г F. Цю фракцію F кристалізували з 2-пропанону. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,35г сполуки (40) (74%).

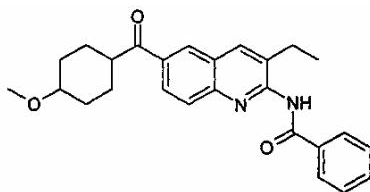
у) Приготування



(сполука 188)

Суміш сполуки (5) (0,045моль), ацетамід (0,90013моль) та  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,225моль) перемішували та нагрівали зі зворотнім холодильником при  $200^\circ\text{C}$  протягом 2 годин, охолоджували при кімнатній температурі, вилили у  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; та екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували до сухості. Залишок (14,4г) кристалізували з  $\text{CH}_3\text{OH}$ . Осад відфільтрували та висушили. Фільтрат випаровували. Залишок (11,27г) очистили за допомогою 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; 15-35мкм). Чисті фракції зібрали та розчинник випаровували. Вихід: 4,2г сполуки (188) (65%).

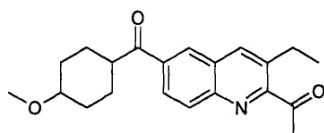
z) Приготування



(сполука 248)

Суміш сполуки (188) (0,00032моль), бензойна кислота (1,5 еквівалента, 0,00048моль), 1-етил-3-(3'-диметиламінопропіл)карбодіімід.  $\text{HCl}$  (1:1) (1,5 еквівалента, 0,00048моль), N-гідроксибензотриазол (1,5 еквівалента, 0,00048моль) та  $\text{Et}_3\text{N}$  (1 еквівалента, 0,00032моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Розчинник випаровували. Залишок очистили за допомогою рідинної хроматографії високого тиску та отримані фракції зібрали та розчинник випаровували. Вихід: 0,066г сполуки (205) (49,50%).

aa) Приготування

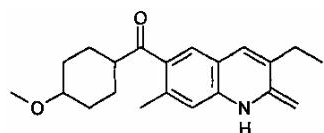


(сполука 6)

транс

Суміш проміжної сполуки 20 (0,001507моль) у HCl 3N (10мл) та ТГФ (10мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 8 годин, перетворили у основу за допомогою 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> та екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар виділили, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (1,2г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc 85/15; 15-40мкм). Чисті фракції зібрали та розчинник випаровували. Залишок (0,4г) кристалізували з петролейного ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,3г сполуки (6) (58%); т.пл. 108°C.

ab) Приготування



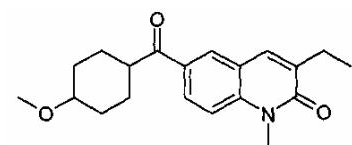
(сполука 419)

цис

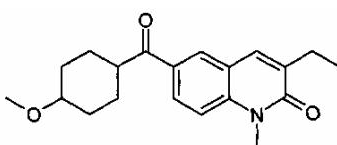
Суміш сполуки 213 (отриману відповідно до B4) (0,00305моль) та CH<sub>3</sub>ONa (30% у CH<sub>3</sub>OH) (0,00916моль) у CH<sub>3</sub>OH (25мл) перемішували та нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 15 годин потім охолодили до кімнатної температури, вилили у H<sub>2</sub>O та екстрагували EtOAc. Органічний шар виділили, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували, та розчинник випаровували до сухості. Залишок (1,1г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc; 40/60; 15-40мкм). Дві фракції зібрали та розчинник випаровували. Вихід: 0,3г F1 та 0,5г F2 (50%) F2 кристалізували з діетилового ефіру/петролейного ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,26г F1 кристалізували з пентану. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,19г. Цю фракцію очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH ; 98/2; 15-40мкм). Чисті фракції зібрали та розчинник випаровували. Вихід: 0,11г. Цю фракцію була очищена за допомогою колонкової хроматографії на кромазіл (елюент: CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O; 70/30). Чисті фракції зібрали та розчинник випаровували. Вихід: 0,09г. (9%) Цю фракцію кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,08г сполуки 419 (8%).

Приклад B5

Приготування



цис (сполука 42)

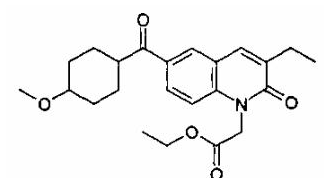


(транс) (сполука 43)

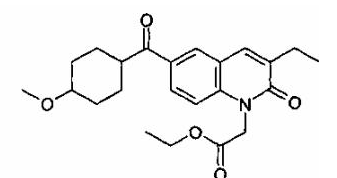
Йодометан (0,00456моль) додали при температурі 5°C до суміші сполука (9) (0,0019моль), сполука (8) (0,0019моль) та tBuOK (0,00456моль) у ТГФ (30мл) під потоком N<sub>2</sub>. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, вилили у H<sub>2</sub>O та екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар виділили, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc 65/35; 15-40мкм). Дві фракції зібрали та розчинник випаровували. Вихід: 0,35г сполуки (42) (30%; т.пл. 125°C) та 0,35г сполуки (43) (30% ; т.пл. 116°C).

Приклад B6

а) Приготування



цис (сполука 44)

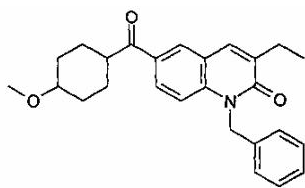


(транс) (сполука 45)

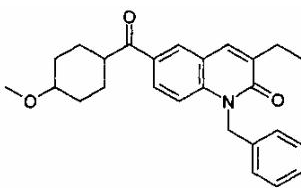
NaN 60% (0,01068моль) додали при температурі 0 °C під потоком N<sub>2</sub> до суміші сполуки (8) та сполуки (9) (0,0089моль). Суміш перемішували протягом 30 хвилин. Етил бромацетат (0,01068моль) додали при температурі 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, гідролізували вода та екстрагували EtOAc. Органічний шар виділили, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc 60/40; 15-40мкм). Бажану фракції (F1-F4) зібрали та розчинник випаровували. Вихід: 0,11г F1; 0,13г F2; 0,75г F3 та 0,8г F4. F3 кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: сполука (44); т.пл. 152°C. F4 кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтрували та

висушили. Вихід: сполука (45); т.пл. 147°C.

б) Приготування



цис (сполука 46)



(транс) (сполука 47)

Бромметилбензол (0,007моль) додавали по краплях при 0°C під потоком N<sub>2</sub> до розчину сполуки (8) та сполуки (9) (0,0064моль) та NaH 60% (0,007моль) у ДМФ (40мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, гідролізували водою та екстрагували EtOAc. Органічний шар виділили, промили водою, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc 70/30; 15-40мкм). Бажані фракції (F1-F4) зібтали та розчинник випаровували. Вихід: 0,15г F1, 0,11г F2, 0,6г F3 (23%) та 0,8г F4. F3 кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,13г сполуки (46); т.пл. 137°C. F4 кристалізували з ДІПЕ та петролейного ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: сполука (47); т.пл. 130°C.

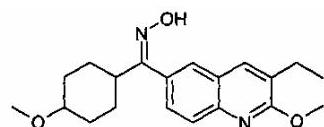
Приклад В7

а) 3-Хлорбензолкарбопероксидна кислота (0,088моль) додали при температурі 0°C до розчину сполуки (48) (отримана відповідно до прикладу В2) (0,044моль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Суміш промили K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10%. Органічний шар висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та випаровували. Залишок рекристалізували з (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>O. Вихід: 8,2г циклогексил (3-метил-6-хінолініл)метанон, 1-оксид (сполука 49) (69%).

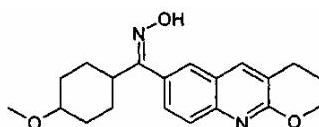
б) 4-Метилбензолсульфонілхлорид (0,043моль) додали до розчину сполуки (49) (0,028моль) у K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (400мл) та CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та випаровували. Залишок рекристалізували з (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>O. Вихід: 6,64г 6-(циклогексилкарбоніл)-3-метил-2-(1H)-хінолінон (сполука 50) (85%); т.пл. 256,1°C.

Приклад В8

а) Приготування



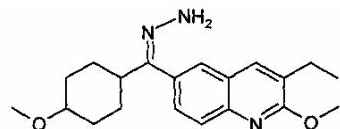
[1α (A), 4α] (сполука 51)



[1α (B), 4α] (сполука 52)

Суміш сполуки (7) (0,0229моль), гідроксиламіну (0,0252моль) та N,N-диетилетанаміну (0,0252моль) у етанолі (100мл) перемішували та нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 6 годин, вилили у воду та екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар виділили, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок кристалізували з CH<sub>3</sub>CN. Осад відфільтрували та висушили. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 80/20; 15-40мкм). Дві фракції зібтали та розчинник випаровували. Вихід: 2,8г сполуки (44) (36%; т.пл. 133°C) та 3г сполуки (45) (38%; т.пл. 142°C).

б) Приготування



[1α (Z), 4α]

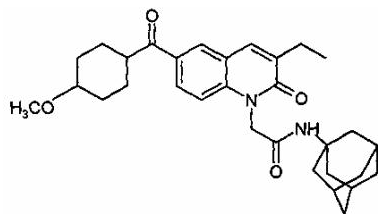
(сполука 53)

Гідразин (0,41моль) додали при кімнатній температурі до розчину сполуки (7) (0,015моль) у етанолі (75мл). Суміш перемішували та нагрівали зі зворотнім холодильником протягом ночі, вилили у воду та екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар виділили, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 98/2/0,1).

Чисті фракції зібтали та розчинник випаровували. Залишок кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,8г сполуки (53) (15%); т.пл. 110°C.

Приклад В9

Приготування

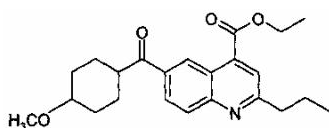


(сполука 520)

Процедура для сполук 400, 401, 402, 403, 404 та 405. Суміш проміжної сполуки 21 (отриману відповідно до A11) (0,000269моль), амантадин гідрохлорид (0,000404моль; 1,5 еквівалента), N'-(етилкарбонімідоіл)-N,N-диметил-1,3-пропандіамін гідрохлорид (0,000404моль; 1,5 еквівалента), 1-гідрокси-1H-бензотриазол (0,000404моль; 1,5 еквівалента) та Et<sub>3</sub>N (0,000269моль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Розчинник випаровували. Залишок очистили за допомогою рідинної хроматографії високого тиску. Отримані фракції зібрали та розчинник випаровували. Вихід: 0,063г сполуки 520 (46,37%).

Приклад B10

Приготування



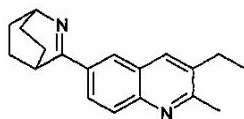
(сполука 233)

цис

Суміш проміжної сполуки 27 (0,0026моль) та проміжної сполуки 26 (0,0026моль) у EtOH (380мл) та концентрованої H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (19мл) перемішували та нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 15 годин, охолодили до кімнатної температури, вилили у льодяну воду, перетворили у основу за допомогою K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> та екстрагували EtOAc. Органічний шар виділили, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували, та розчинник випаровували. Залишок (17,9г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc; 80/20; 15-35мкм). Чисті фракції зібрали та розчинник випаровували. Вихід: 0,85г F1, 1,1г F2 та 11,5г F3. F1 та F2 були кристалізовані окремо з петролейного ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,34г сполуки 233.

Приклад B11

Приготування

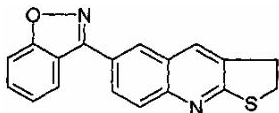


(сполука 511)

Суміш сполуки 22 (отриману відповідно до B4) (0,004 моль) у HCl (3N) (20мл) та ТГФ (20мл) перемішували та нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 8 годин, вилили на лід, перетворили у основу за допомогою NaN та екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар виділили, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували, та розчинник випаровували. Залишок (1,2г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OESNH<sub>4</sub>OH; 93/7/0,5; 15-40мкм). Дві фракції зібрали та розчинник випаровували. Вихід: 0,5г F1 (41%) та 0,4г F2. F1 кристалізували з петролейного ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,17г сполуки 511 (14%).

Приклад B12

Приготування

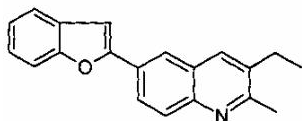


(сполука 514)

Суміш сполуки 524 (отриману відповідно до B9a) (0,0018моль) та KOH 85% (0,0094моль) у EtOH (15мл) перемішували та нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 24 годин, вилили у H<sub>2</sub>O та екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар виділили, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували, та розчинник випаровували. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/циклогексан 80/20; 15-40мкм). Дві фракції зібрали та розчинник випаровували. Вихід: 0,35г F1 (64%) та 0,17г (SM) F1 кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,33г сполуки 514 (60%) (т.пл.: 185°C).

Приклад B 13

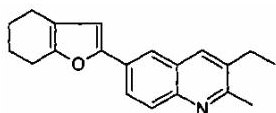
Приготування



(сполука 515)

Суміш проміжної сполуки 28 (0,019моль), 2-бензофуранілборонозої кислота (0,028моль),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,001моль) та ВНТ (невелика кількість) у діоксані (25мл) та  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  [2] (25мл) перемішували та нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 8 годин та екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Водяний шар перетворили у основу за допомогою  $\text{NH}_4\text{OH}$  та екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували, та розчинник випаровували. Залишок (3,6г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  99/1; 15-40мм). Чисті фракції зібрали та розчинник випаровували. Вихід: 1,8г (33%). Цю фракцію кристалізували з 2-пропанон/діетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,39г сполуки 515 (7%) (т.пл.: 134°C).

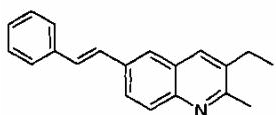
Приклад В14  
Приготування



(сполука 526)

Триетилсилан (0,0012моль) додали повільно при кімнатній температурі до розчину проміжної сполуки 32 (0,004моль) у  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (5мл) та  $\text{AcOH}$  (10мл).  $\text{NaBH}_4$  (0,0012моль) було додано по порціях під потоком  $\text{N}_2$ . Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 8 годин, вилили на лід, перетворили у основу за допомогою  $\text{K}_2\text{CO}_3$  та екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували, та розчинник випаровували. Залишок (1,2г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  99/1; 15-40мм). Дві фракції зібрали та розчинник випаровували. Вихід: 0,5г F1 (43%) та 0,4г F2. F1 розчинили у  $i\text{PrOH}$ . Додали  $\text{HCl}/i\text{PrOH}$  (1 еквівалент). Осад відфільтрували та висушили; Вихід: 0,32г сполуки 526 (т.пл.: 248°C).

Приклад В15  
Приготування

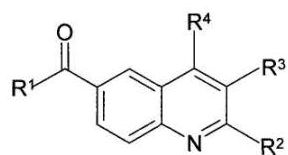


(сполука 471)

Суміш проміжної сполуки 33 (0,082моль) та 3-хлор-2-етил-2-бутенал (0,098моль) у  $\text{AcOH}$  (200мл) перемішували та нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 8 годин. Розчинник випаровували до сухості. Залишок розчинили у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та промили  $\text{K}_2\text{CO}_3$  10%. Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували, та розчинник випаровували. Залишок (27г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  95/5 до 92/8; 15-35мм). Дві фракції зібрали та розчинник випаровували. Вихід: 0,7г F1 та 5,3г F2. F1 кристалізували з 2-пропанон/діетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,25г сполуки 471 (2%) (т.пл.: 140°C).

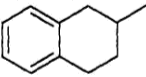
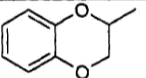
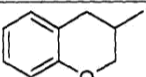
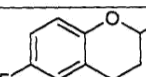
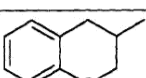
Таблиці 1-8 показують сполуки формули (I-A) та (I-B) які були отримані відповідно до одного з вищенаведених прикладів.

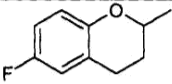
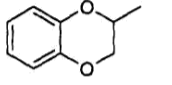
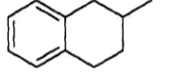
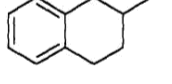
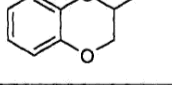
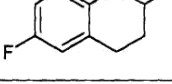

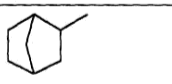
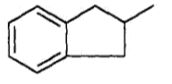
Таблиця 1

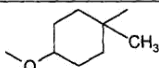
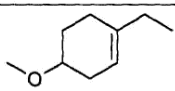



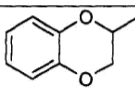
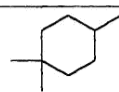



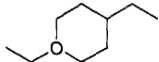
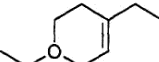

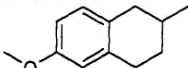

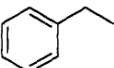
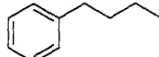
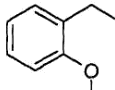

Спол. №	Прикл. №	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	Фізичні дані
54	B2	Cl	етил	H		-
3	B3a	Cl	етил	H		т.пл. 145 °С
55	B3b	Cl	етил	H		т.пл. 131 °С
56	B3b	Cl	етил	H		т.пл. 104 °С
57	B3b	Cl	етил	H	фенілетил	т.пл. 100 °С
58	B3b	Cl	етил	H		т.пл. 150 °С
59	B3b	Cl	етил	H		т.пл. 150°С
60	B3b	Cl	етил	H		т.пл. 138°С
61	B3b	OCH <sub>3</sub>	етил	H		-
62	B3b	OCH <sub>3</sub>	етил	H		т.пл. 130 °С
63	B3b	OCH <sub>3</sub>	етил	H		т.пл. 116 °С
64	B3b	Cl	етил	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	т.пл. 82 °С

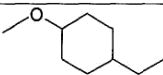
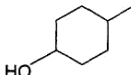
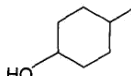
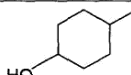
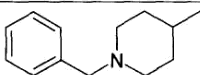
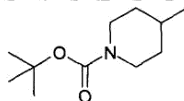
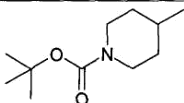

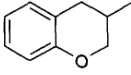
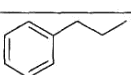
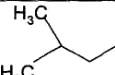
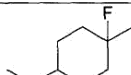


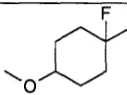
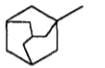
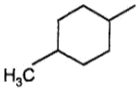
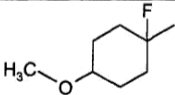
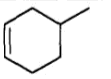
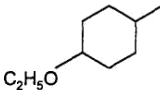

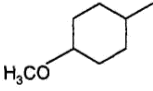
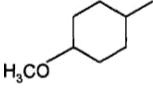
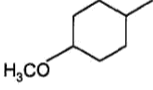
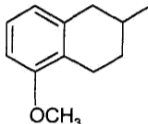
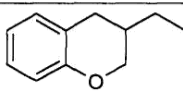
Спол. №	Прикл. №	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	Фізичні дані
65	B3b	OCH <sub>3</sub>	етил	H	1-метилциклогексил	т.пл. 82 °С
66	B3b	OCH <sub>3</sub>	етил	H	3-метоксициклогексил	транс; т.пл. 94 °С
67	B3b	OCH <sub>3</sub>	етил	H	3-метоксициклогексил	цис; т.пл. 108 °С
68	B3b	OCH <sub>3</sub>	етил	H	4- (метилетокси)-циклогексил.	(А), т.пл. 82 °С
69	B3b	OCH <sub>3</sub>	етил	H	4- [C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ]циклогексил	цис; т.пл.92 °С
70	B3b	OCH <sub>3</sub>	етил	H	4- [C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ]циклогексил	транс; т.пл.108 °С
71	B3b	OCH <sub>3</sub>	етил	H	4-метилциклогексил	(В), т.пл. 92 °С
72	B3b	OCH <sub>3</sub>	етил	H	4-метилциклогексил	(А), т.пл. 80 °С
2	B2	Cl	етил	H	CH <sub>2</sub> -CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	т.пл. 82 °С
73	B3b	Cl	етил	H	-CH <sub>2</sub> -O-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	т.пл. 82 °С.
48	B2	H	метил	H	Циклогексил	-
74	B4	I	етил	H		-
75	B4	I	етил	H		т.пл. 124 °С
76	B4	I	етил	H		т.пл. 138 °С
77	B4	I	етил	H		т.пл. 120 °С
78	B4	CN	етил	H		т.пл. 128 °С

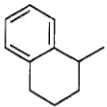
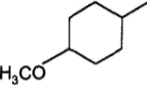
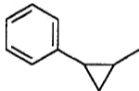
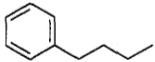
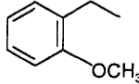
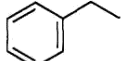
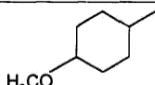
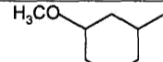
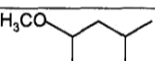
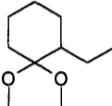
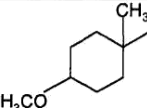
Спол. №	Прикл. №	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	Фізичні дані
79	B4	CN	етил	H		т.пл. 136 °C
80	B4	CN	етил	H		т.пл. 120 °C
81	B4	CN	етил	H		т.пл. 139 °C
82	B4	метил	етил	H		т.пл. 106 °C
83	B4	метил	етил	H		т.пл. 149 °C
84	B4	метил	етил	H		т.пл. 118 °C
85	B4	метил	Етил	H		т.пл. 180 °C
86	B4	метил	Етил	H	Фенілетил	т.пл. 53 °C
87	B4	метил	Етил	H		т.пл. 87 °C
88	B4	метил	Етил	H	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	т.пл. 68 °C
89	B4	метил	Етил	H		т.пл. 120 °C
31	B4	3-тіазоліл	Етил	H	4-метоксициклогексил	цис; 113 °C
90	B3b	OCH <sub>3</sub>	H	H	4-метоксициклогексил	транс, т.пл. 126 °C
91	B3b	OCH <sub>3</sub>	H	H	4-метоксициклогексил	цис, т.пл. 100 °C
92	B3b	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	4-метоксициклогексил	цис; т.пл. 120 °C
93	B3b	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	4-метоксициклогексил	транс ; т.пл.

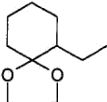
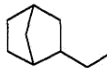
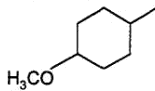
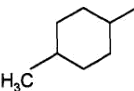
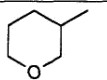
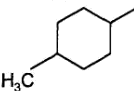

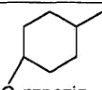

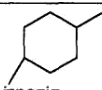
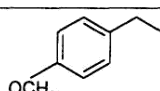
Спол. №	Прикл. №	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	Фізичні дані
						111 °C
94	B3b	OCH <sub>3</sub>	метил	H	4-метоксициклогексил	цис; т.пл. 96 °C
95	B3b	OCH <sub>3</sub>	феніл	H	4-метоксициклогексил	цис; HCl (1:1), т.пл. 138 °C
96	B3b	OCH <sub>3</sub>	пропіл	H	4-метоксициклогексил	транс; т.пл. 118 °C
97	B3b	OCH <sub>3</sub>	пропіл	H	4-метоксициклогексил	цис; т.пл. 108 °C
98	B3b	OCH <sub>3</sub>	метил	H	4-метоксициклогексил	цис; т.пл. 104 °C
99	B4	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	етил	H		(B); т.пл. 102 °C
100	B3b	Cl	етил	H		т.пл. 114 °C
101	B4	метил	етил	H	4-бутоксциклогексил	цис; т.пл. 86 °C
102	B3b	Cl	етил	H		т.пл. 78 °C
103	B3b	Cl	етил	H		т.пл. 91 °C
104	B4	N (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	етил	H		т.пл. 103 °C
105	B4	N (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	етил	H		т.пл. 170 °C
106	B3b	Cl	етил	H		т.пл. 137 °C

Спол. №	Прикл. №	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	Фізичні дані
107	B3b	Cl	етил	H		т.пл. 137 °C
108	B4	метил	етил	етил	4-метоксициклогексил	цис ; т.пл. 91 °C
109	B4	метил	етил	H	4-етоксициклогексил	транс; т.пл. 150 °C
110	B4	метил	етил	H		т.пл. 90 °C
111	B4	метил	етил	H		т.пл. 94°C
112	B4	метил	етил	H		т.пл. 176°C
113	B4	метил	етил	H		т.пл. 106 °C
114	B4	пропіл	H	H	4-метоксициклогексил	цис; т.пл. 74°C
115	B4	метил	етил	H	4-етоксициклогексил	цис; т.пл. 108 °C
116	B4	метил	етил	H		т.пл. 110 °C
117	B3b	Cl	етил	H		т.пл. 124 °C
118	B3b	Cl	етил	H		т.пл. 107 °C
119	B3b	Cl	етил	H		т.пл. 129 °C
120	B4	метил	етил	H		т.пл. 106 °C

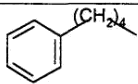

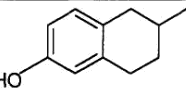
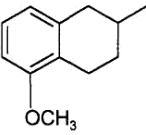
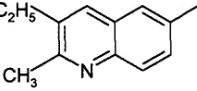
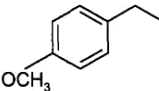
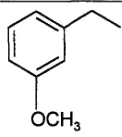
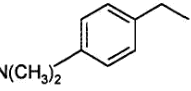
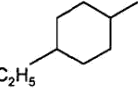
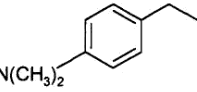

Спол. №	Прикл. №	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	Фізичні дані
41	B3b	Cl	етил	H		транс; т.пл. 157 °C
182	B3b	метил	етил	H		цис ; т.пл. 170 °C
183	B3b	метил	етил	H		транс ; т.пл. 144 °C
184	B3b	метил	етил	H		т.пл. 138 °C
185	B3b	Cl	етил	H		т.пл. 120 °C
186	B3b	Cl	етил	H		
187	B3b	метил	етил	H		т.пл. 162 °C
216	B4	C≡N	етил	H		т.пл. : 160 °C
217	B4	метил	етил	H		Етанедіоат (1:1) т.пл. : 143 °C
218	B4	I	етил	H		т.пл. : 102 °C
219	B4	C≡N	етил	H		т.пл. : 115 °C
220	B4	Cl	етил	H		т.пл.: 107 °C


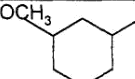
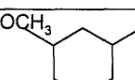

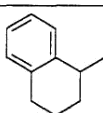
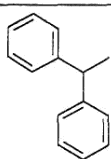
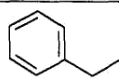
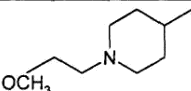
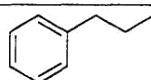
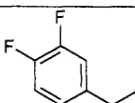
Спол. №	Прикл. №	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	Фізичні дані
221	B4	Cl	етил	H		(B) т.пл. : 113 °C
222	B4	I	етил	H		т.пл. : 206 °C
223	B4	Cl	етил	H		(транс) ; т.пл. 117 °C
224	B4	метил	етил	H		(A) ; т.пл. : 103 °C
225	B2	Cl	етил	H		т.пл. : 94 °C
226	B3b	Cl	етил	H		(транс); т.пл. : 157 °C
227	B3c	метокси		H		т.пл. : 204 °C
228	B4	Cl	етил	H		т.пл.: 136 °C
229	B3b	n-пропіл	H	H		(транс) ; HCl (1 : 1) ; т.пл. : 150 °C
230	B3b	Cl	етил	H		т.пл. : 116 °C
231	B3b	Cl	етил	H		

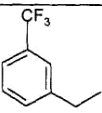
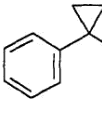
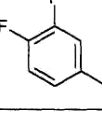
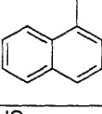
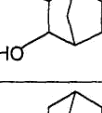
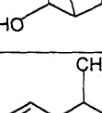
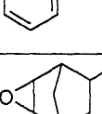
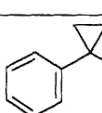
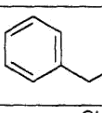
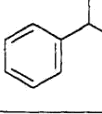

Спол. №	Прикл. №	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	Фізичні дані
232	B3b	Cl	етил	H		т.пл.: 112 °C
233	B10	i-пропіл	H	C(=O) O- C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		(цис) ; т.пл. : 91 °C
234	B4	метил	етил	H		т.пл. : 122 °C
235	B4	метил	етил	H		т.пл.: 106 °C
236	B4	метил	етил	H		т.пл. : 104 °C
237	B4	метил	етил	H		т.пл. : 90 °C
238	B4	метил	H	H		(цис) ; т.пл. : 80 °C
239	B3b	Cl	етил	H		(транс) ; т.пл. :126 °C
240	B3b	Cl	етил	H		(цис) ; т.пл. : 128 °C
241	B4	метил	етил	H		т.пл. : 90 °C
242	B4	метил	етил	H		(В) ; т.пл. : 110 °C

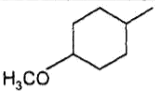
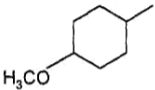
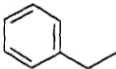
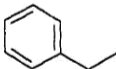
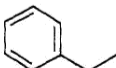
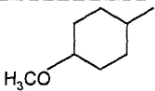
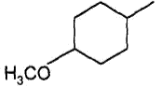

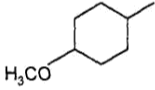
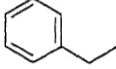
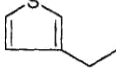
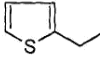
Спол. №	Прикл. №	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	Фізичні дані
243	B3b	Cl	етил	H		т.пл. : 134 °C
244	B3b	Cl	етил	H		т.пл. : 127 °C
245	B4	NHC(=O)NH <sub>2</sub>	етил	H		(цис) ; т.пл. : 176 °C
246	B4	метил	етил	H		(B)
247	B3b	Cl	етил			т.пл. : 92 °C
248	B4	метил	етил	H		(A) ; т.пл. : 80 °C
249	B3b	Cl	етил	H		(B) ; т.пл. : 138 °C
250	B4	метил	етил	H		(транс) ; т.пл. : 118 °C
251	B4	метил	етил	H		(B) ;. HCl (1 : 1)
252	B4	Cl	етил	H		
253	B3b	Cl	етил	H		(B)

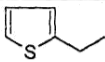
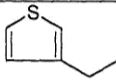

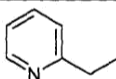
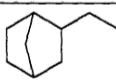
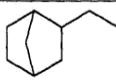
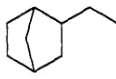
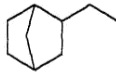
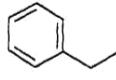
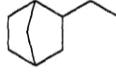
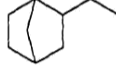
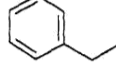
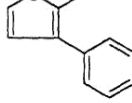


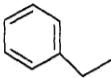
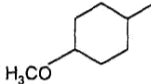
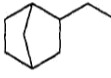
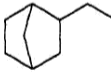
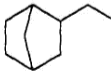
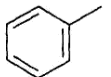
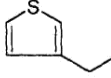
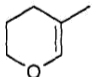
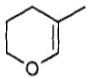
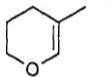
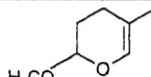
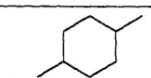
Спол. №	Прикл. №	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	Фізичні дані
254	B3b	метил	етил	H		т.пл. : 74 °C
255	B4	метил	етил	H	 О-лпропіл	(цис) ; т.пл. : 68 °C
256	B4	метил	етил	H		т.пл. : 210 °C
257	B4	метил	етил	H		т.пл.: 113 °C
258	B4	метил	етил	H		т.пл.: 92 °C
259	B3b	метил	етил	H		т.пл.: 115 °C
260	B3b	метил	етил	H		т.пл. : 60 °C
261	B3b	Cl	етил	H		(A);т.пл.:86 °C
262	B3b	Cl	етил	H		(B) ; т.пл. : 101 °C
263	B3b	метил	етил	H		т.пл. : 130 °C
264	B3b	Cl	етил	H		т.пл. : 124 °C


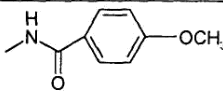

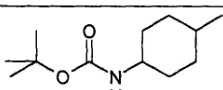
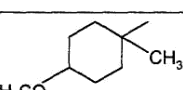
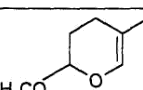
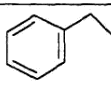
Спол. №	Прикл. №	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	Фізичні дані
265	B3b	Cl	етил	H		т.пл. : 126 °C
266	B4	N (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	етил	H		(транс) ; т.пл.: 102 °C
267	B4	N (CH <sub>3</sub> )	етил	H		(цис ;. HCl (1:1); т.пл.: 170 °C
268	B4	метил	етил	H		(A) ;. HCl (1:1); т.пл.:206 °C
269	B4	метил	етил	H		т.пл. : 104 C
270	B3b	метил	етил	H		т.пл. : 117 °C
271	B4	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O CH <sub>3</sub>	етил	H		-
272	B4	метил	етил	H		-
273	B4	NH <sub>2</sub>	етил	H		-
274	B3b	Cl	етил	H		-

Спол. №	Прикл. №	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	Фізичні дані
275	B3b	Cl	етил	H		т.пл. : 99 °C
276	B3b	Cl	етил	H		т.пл. : 95 °C
277	B4	метил	етил	H		т.пл. : 105 °C
278	B3b	Cl	етил	H		т.пл. : 141 °C
279	B3b	Cl	етил	H		т.пл. : 168 °C
280	B4	Cl	етил	H		-
281	B4	Cl	етил	H		т.пл. 140 °C
282	B4	Cl	етил	H		т.пл. : 169 °C
283	B4	метил	етил	H		т.пл. : 96 °C
284	B3b	Cl	CH <sub>2</sub> N(C H <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		т.пл.: 115 °C
285	B4	метил	етил	H		т.пл. : 133 °C

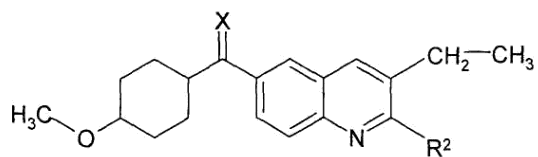
Спол. №	Прикл. №	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	Фізичні дані
286	B4	метил	CH <sub>2</sub> OC H <sub>3</sub>	H		(транс); т.пл. : 106 °C
287	B4	метил	CH <sub>2</sub> N(C H <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		т.пл. : 110 °C
288	B3b	Cl	n-пропіл	H		т.пл.: 110 °C
289	B4	NH <sub>2</sub>	етил	H		т.пл. : 218 °C
290	B4	метил	n-пропіл	H		т.пл.: 90 °C
291	B3b	Cl	n-пропіл	H		(цис); т.пл. : 128 °C
292	B3b	Cl	n-пропіл	H		(транс) ;т.пл. : 104 °C
293	B3b	Cl	етил	H		т.пл. : 105 °C
294	B4	метил	n-пропіл	H		(цис); т.пл. : 94 °C
295	B4	метил	CH <sub>2</sub> N(C H <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		т.пл.: 83 °C
296	B3b	Cl	етил	H		т.пл.: 99 °C
297	B4	Cl	етил	H		т.пл. : 110C

Спол. №	Прикл. №	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	Фізичні дані
298	B4	метил	етил	H		т.пл. : 93 °C
299	B4	метил	етил	H		т.пл. : 105 °C
300	B4	метил	етил	H		т.пл. : 114 °C
301	B3b	метил	етил	H		т.пл. : 143 °C
302	B4	метокси	етил	H		т.пл. : 93 °C
303	B4	метил	етил	H		т.пл.: 82 °C
304	B4	n-бутил	етил	H		-
305	B3b	Cl	n-пропіл	H		т.пл. : 125 °C
306	B1	метил	C(=O)O C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H		т.пл. 136 °C
307	B4	метил	1-пропіл	H		т.пл. : 81 °C
308	B4	метокси	n-пропіл	H		т.пл. : 80 °C
309	B4	I	n-пропіл	H		т.пл. : 120 °C
310	B3d	метил	етил	H		HCl (1:1) ;т.пл. :129 °C

Спол. №	Прикл. №	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	Фізичні дані
311	B3b	Cl	H	H		т.пл. : 160 °C
312	B3b	Cl	H	H		(транс) ; т.пл. : 145 C
313	B3b	Cl	H	H		т.пл. : 103 °C
314	B4	n-пропіл	n-пропіл	H		HCl (1 : 1) ; т.пл. : 150 °C
315	B4	n-пропіл	етил	H		т.пл.: 140 °C
316	B3b	Cl	H	H		HCl (1 : 1) т.пл. : 168 °C
317	B3b	Cl	H	H		т.пл. : 168 °C
318	B4	метил	n-пропіл	H		.HCl (1 : 1) ; т.пл. : 200 °C
509	B3b	Cl	етил	H		-
510	B4	метил	етил	H		.H <sub>2</sub> O(1:1)
513	B4	метил	етил	H		-
516	B4	Cl	етил	H		т.пл. : 120 °C

Спол. №	Прикл. №	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	Фізичні дані
517	B4	Cl	етил	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-
518	B4	Cl	етил	H		-
519	B4	Cl	етил	H		(A+B)
521	B4	I	етил	H		-
522	B4	метил	етил	H		(A)
1	B4	метил	метил	H		(A)
525	B4	Cl	етил	H		-
527	B4	F	етил	H		т.пл. : 116°C

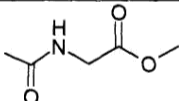
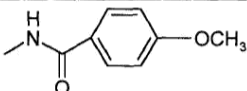
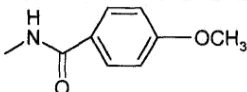
Таблиця 2

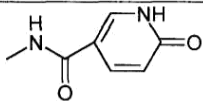
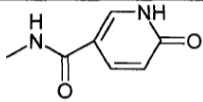
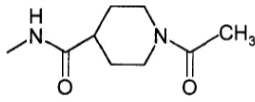
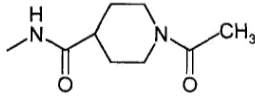
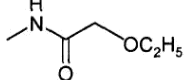
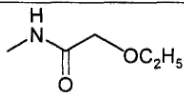
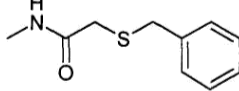
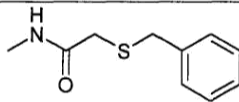
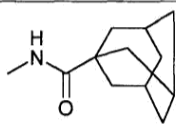
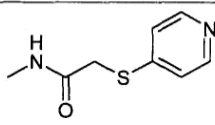


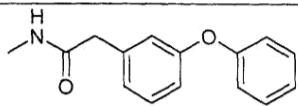
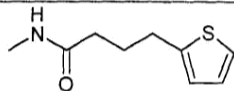
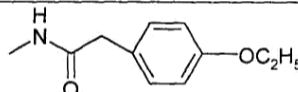
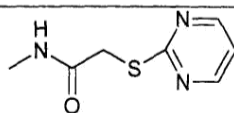
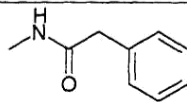
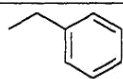
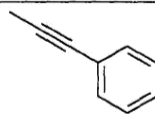
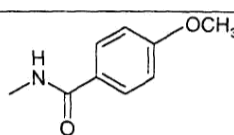
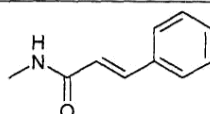
Спол. №	Прикл. №	R <sup>2</sup>	X	Фізичні дані
5	B3b	Cl	O	транс; т.пл. 120 °С
121	B3b	1-піперидиніл	O	цис; HCl (1 : 1)

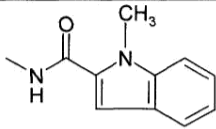
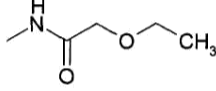
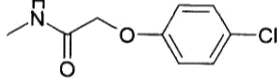
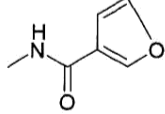
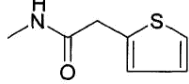
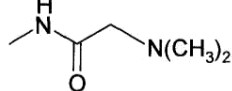
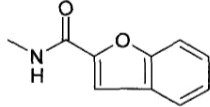
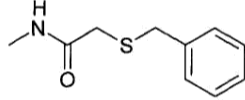
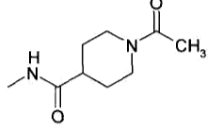
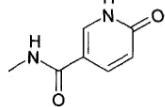
Спол. №	Прикл. №	R <sup>2</sup>	X	Фізичні дані
122	B3b	1-піперидиніл	O	транс; HCl (1:1); т.пл. 128 °C
123	B3b	4-тіоморфолінілом	O	цис; т.пл. 105 °C
124	B3b	4-тіоморфолінілом	O	транс ; т.пл. 115 °C
125	B3b	4-морфолінілом	O	транс; т.пл. 118 °C
126	B3b	4-морфолінілом	O	цис; т.пл. 118 °C
127	B3b	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	O	транс; т.пл. 96 °C
128	B3b	-N (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	O	цис; т.пл. 114 °C
4	B3b	Cl	O	цис; т.пл. 123 °C
8	B3c	OCH <sub>3</sub>	O	транс, т.пл. 68 °C
7	B3c	OCH <sub>3</sub>	O	цис, т.пл. 116 °C
6	B4	Ацетил	O	транс; т.пл. 108 °C
129	B4	Ацетил	O	цис; т.пл. 106 °C
11	B4	NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	O	транс; т.пл. 107 °C
10	B4	NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	O	цис; т.пл. 115 °C
12	B4	NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -SCH <sub>3</sub>	O	цис; т.пл. 120 °C
13	B4	NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -SCH <sub>3</sub>	O	транс; т.пл. 125 °C
14	B4	-C≡C-Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	O	цис; т.пл. 114 °C
16	B4	-C≡C-Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	O	транс; т.пл. 108 °C
15	B4	-C≡CH	O	цис; т.пл. 132-133 °C
17	B4	-C≡CH	O	транс; т.пл. 128 °C
18	B4	-C≡C-CH <sub>2</sub> OH	O	цис; т.пл. 113 °C
130	B4	-C≡C-CH <sub>2</sub> OH	O	транс; т.пл. 108 °C
19	B4	F	O	цис ; т.пл. 92-99 °C
20	B4	F	O	транс; т.пл. 114 °C
21	B4	I	O	цис ; т.пл. 110 °C
22	B4	CN	O	цис; т.пл. 137-138 °C
26	B4	H	O	Транс
23	B4	-C (=O)-OCH <sub>3</sub>	O	цис; т.пл. 91 °C
24	B4	-C (=O)-OCH <sub>3</sub>	O	транс ; т.пл. 99 °C
25	B4	H	O	цис; т.пл. 88 °C

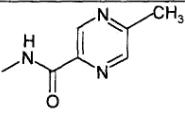
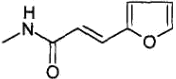
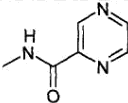
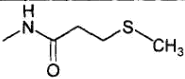
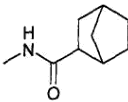
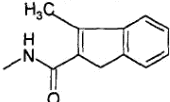
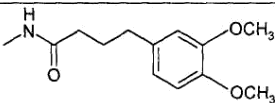
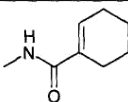
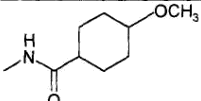
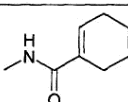
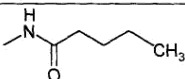


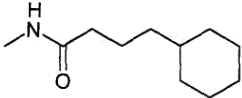
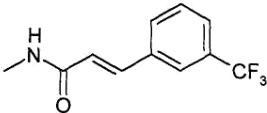
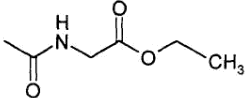
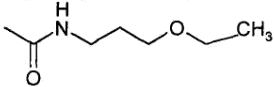
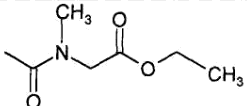
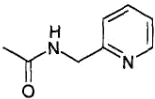
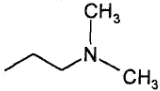
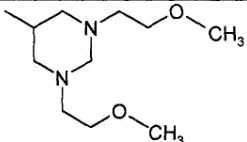
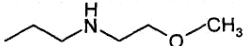
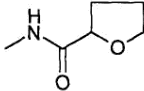
Спол. №	Прикл. №	R <sup>2</sup>	X	Фізичні дані
27	B4	Метил	O	цис; т.пл. 110-112 °C
131	B4	Метил	O	транс; т.пл. 25 °C
28	B4	Етеніл	O	цис ; т.пл. 108 °C
132	B4	Етеніл	O	транс; т.пл. 103 °C
29	B4	Феніл	O	транс; т.пл. 112 °C
30	B4	2-тієніл	O	цис; 142 °C
133	B4	2-тіазоліл	O	цис; 108 °C
134	B4	2-фураніл	O	цис ; т.пл. 105 °C
51	B8a	OCH <sub>3</sub>	N-OH	[1α(A), 4α]; т.пл. 133 °C
52	B8a	OCH <sub>3</sub>	N-OH	[1α(B), 4α]; т.пл. 142 °C
53	B8b	OCH <sub>3</sub>	NNH2	[1α(Z), 4α]; т.пл. 110 °C
135	B4	NH <sub>2</sub>	O	цис; т.пл. 203 °C
136	B4	NH <sub>2</sub>	O	транс; т.пл. 202 °C
137	B4	-C(=O)-OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	O	цис; т.пл. 105 °C
138	B4	-C(=O)-OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	O	транс; т.пл. 88 °C
38	B4	SCH <sub>3</sub>	O	цис ; т.пл. 124 °C
39	B4	SCH <sub>3</sub>	O	транс ; т.пл. 116 °C
32	B4		O	цис; т.пл. 130 °C
139	B4	Етил	O	цис ; т.пл. 180 °C
188	B4	NH <sub>2</sub>	O	цис + транс
189	B4		O	т.пл. 154 °C
190	B4		O	транс; т.пл. 156 °C

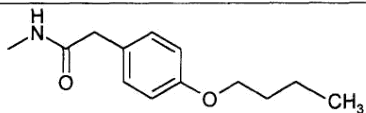
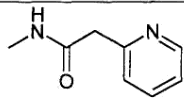
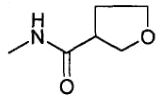
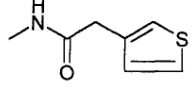
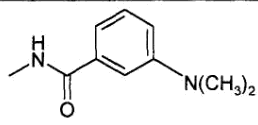
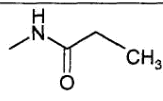
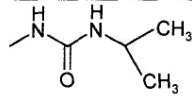
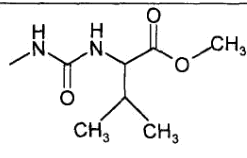
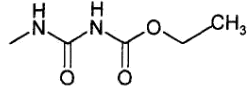
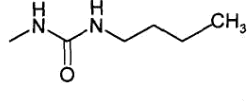
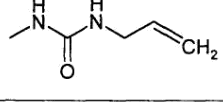
Спол. №	Прикл. №	R <sup>2</sup>	X	Фізичні дані
191	B4		O	цис : т.пл. >260 °C
192	B4		O	H <sub>2</sub> O (1: 1); транс ; т.пл. 248 °C
193	B4		O	цис; т.пл. 224 °C
194	B4		O	транс ; т.пл. 234 °C
195	B4		O	цис ; т.пл. 108 °C
196	B4		O	транс; т.пл. 127 °C
197	B4		O	цис; т.пл. 150 °C
198	B4		O	транс ; т.пл. 90 °C
199	B4		O	LC/MS [M+H] <sup>+</sup> ; 475. 4
200	B4		O	LC/MS [M+H] <sup>+</sup> ; 464.3

Спол. №	Прикл. №	R <sup>2</sup>	X	Фізичні дані
201	B4		O	LC/MS [M+H] <sup>+</sup> ; 523. 3
202	B4		O	LC/MS [M+H] <sup>+</sup> ; 465. 3
203	B4		O	LC/MS [M+H] <sup>+</sup> ; 475. 3
204	B4		O	LC/MS [M+H] <sup>+</sup> ; 465. 3
205	B4		O	-
319	B4		O	(цис);етанедіоат (1:1);т.пл. 160 °C
320	B4		O	(цис); т.пл.: 150 °C
321	B4	метокси	CH <sub>2</sub>	(цис);. HCl (1 : 1) ; т.пл. : 118 °C
322	B4	n-бутил	O	(цис);. HCl (1:1); т.пл.: 158 °C
323	B4		O	-
324	B4		O	-

Спол. №	Прикл. №	R <sup>2</sup>	X	Фізичні дані
325	B4		O	-
326	B4		O	-
327	B4		O	-
328	B4		O	-
329	B4		O	-
330	B4		O	-
331	B4		O	-
332	B4		O	-
333	B4		O	-
334	B4		O	-

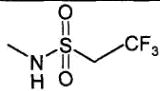
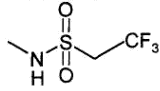
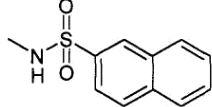
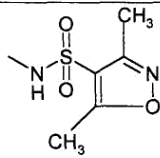
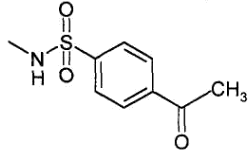
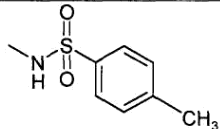
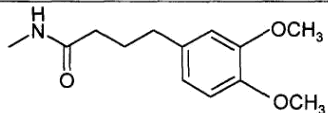
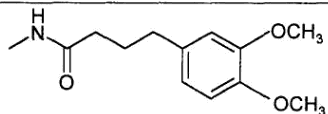
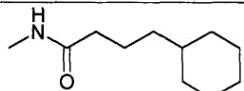
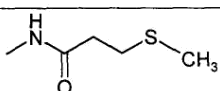
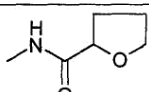
Спол. №	Прикл. №	R <sup>2</sup>	X	Фізичні дані
335	B4		O	-
336	B4		O	-
337	B4		O	-
338	B4		O	-
339	B4		O	-
340	B4		O	-
341	B4		O	-
342	B4		O	-
343	B4		O	-
344	B4		O	-
345	B4		O	-

Спол. №	Прикл. №	R <sup>2</sup>	X	Фізичні дані
346	B4		O	-
347	B4		O	-
348	B4	CH <sub>2</sub> OC(=O)CH <sub>3</sub>	O	-
349	B4		O	(цис); т.пл.: 74 °С
350	B4		O	-
351	B4		O	-
352	B4		O	-
353	B4		O	(А); HCl (1:2).H <sub>2</sub> O(1:1); т.пл.:166 °С
354	B4		O	(цис)
355	B4		O	-
356	B4		O	-

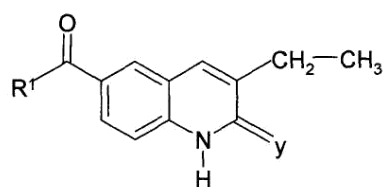
Спол. №	Прикл. №	R <sup>2</sup>	X	Фізичні дані
357	B4		O	-
358	B4		O	-
359	B4		O	-
360	B4		O	-
361	B4		O	-
362	B4		O	-
363	B4		O	-
364	B4		O	-
365	B4		O	-
366	B4		O	-
367	B4		O	-

Спол. №	Прикл. №	R <sup>2</sup>	X	Фізичні дані
368	B4	<chem>CN(C)C(=O)Nc1ccccc1</chem>	O	-
369	B4	<chem>CN(C)C(=O)Nc1ccc(N(C)C)cc1</chem>	O	-
370	B4	<chem>CN(C)C(=O)NCC(=O)OCC</chem>	O	-
371	B4	<chem>CN(C)C(=O)NCC1CC1c2ccccc2</chem>	O	-
372	B4	<chem>CN(C)C(=O)Nc1ccccc1C(=O)OC</chem>	O	-
373	B4	<chem>CN(C)C(=O)Nc1ccccc1SC</chem>	O	-
374	B4	<chem>CN(C)C(=O)NCC(=O)OCC</chem>	O	-
375	B4	<chem>CN(C)S(=O)(=O)c1ccc(Cl)cc1</chem>	O	-
376	B4	<chem>CN(C)S(=O)(=O)c1ccc(Cl)cc1</chem>	O	-

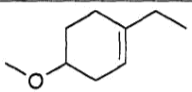
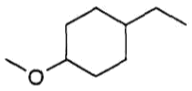
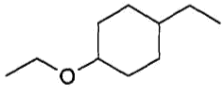
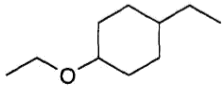
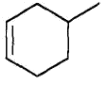
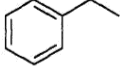
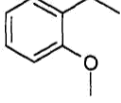
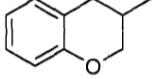
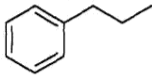
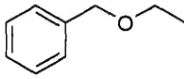


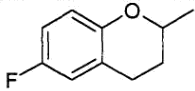
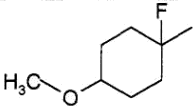
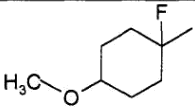
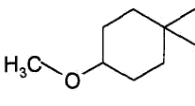
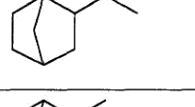
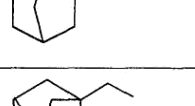
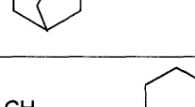
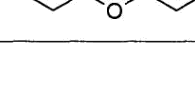
Спол. №	Прикл. №	R <sup>2</sup>	X	Фізичні дані
377	B4		O	-
378	B4		O	-
379	B4		O	-
380	B4		O	-
381	B4		O	-
382	B4		O	-
383	B4		O	(цис); т.пл.: 148 °C
384	B4		O	(транс); т.пл.: 141 °C
385	B4		O	т.пл.: 130 °C
Спол. №	Прикл. №	R <sup>2</sup>	X	Фізичні дані
386	B4		O	(цис); т.пл.: 140 °C
387	B4		O	(транс); т.пл.: 155 °C

Таблиця 3

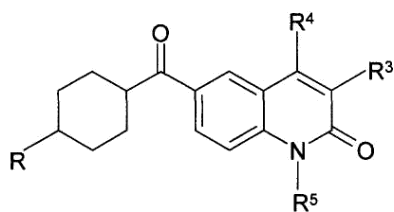


Спол. №	Прикл. №	Y.	R¹	Фізичні дані
140	B4	O		т.пл. 220 °С
141	B4	O		т.пл. 213 °С
142	B4	O		т.пл. 148 °С
143	B4	O	1-метилциклогексил	т.пл. 195-210 °С
144	B4	O	3-метоксициклогексил	цис; т.пл. 156 °С
145	B4	O	3-метоксициклогексил	транс; т.пл. 156-163 °С
146	B4	O	4- (диметилетил) циклогексил	т.пл. 230 °С
147	B4	O	4- (метилетокси) циклогексил	т.пл. 186 °С

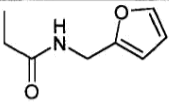
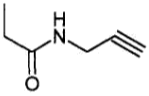
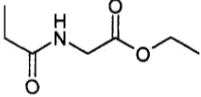
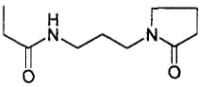
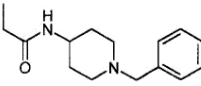
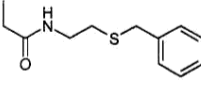
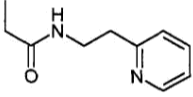
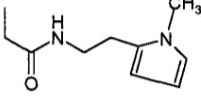
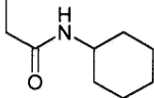
Спол. №	Прикл. №	Y.	R <sup>1</sup>	Фізичні дані
148	B4	O	4-метилциклогексил	т.пл. 214 °C
36	B4	S	4-метоксициклогексил	цис; т.пл. 224 °C
37	B4	S	4-метоксициклогексил	транс; т.пл. 220 °C
149	B4	O		т.пл. 188 °C
40	B4	O		т.пл. 192 °C
150	B4	O		цис; т.пл. 226 °C
151	B4	O		транс; т.пл. 226 °C
152	B4	O		т.пл. 213 °C
153	B4	O		т.пл. 200 °C
154	B4	O		т.пл. 210 °C
155	B4	O	4, 4-диметилциклогексил	т.пл. 242 °C
388	B4	O	CH <sub>2</sub> CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	т.пл. 189 °C
389	B4	O		т.пл. 228 °C
390	B4	O		т.пл. 197 °C
391	B4	O		т.пл. 145 °C

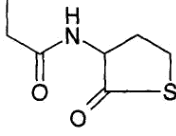
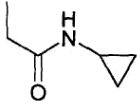
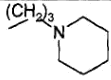
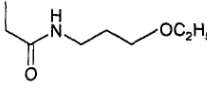
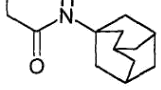
Спол. №	Прикл. №	Y.	R <sup>1</sup>	Фізичні дані
392	B4	O		т.пл. 192 °С
393	B4	O		(B) ; т.пл. : 224 °С
394	B4	O		(A) ; т.пл. : 201 °С
395	B4	O		(A) ; т.пл.: 207 °С
396	B4	O		т.пл. : 212 °С
397	B4	O		(B); т.пл. : 238 °С
398	B4	O		т.пл.: 234 °С
399	B4	O		(цис); т.пл.: 192 °С

Таблиця 4

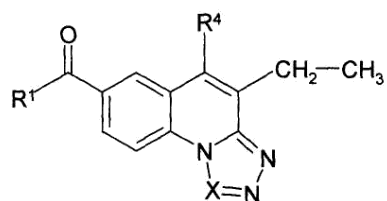


Спол. №	Прикл. №	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R	Фізичні дані
156	B4	етил	H	H	OCH <sub>3</sub>	транс ; т.пл. 252 °C
157	B4	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	(цис + транс) ; т.пл. 244 °C
158	B4	H	метил	H	OCH <sub>3</sub>	цис; т.пл. > 260 °C
159	B4	метил	H	H	OCH <sub>3</sub>	цис; т.пл. 254 °C
160	B4	метил	H	H	OCH <sub>3</sub>	транс ; т.пл. > 260 °C
161	B4	пропіл	H	H	OCH <sub>3</sub>	т.пл. 208 °C
162	B4	пропіл	H	H	OCH <sub>3</sub>	транс ; т.пл. 232 °C
9	B4	етил	H	H	OCH <sub>3</sub>	цис; т.пл. 224-226 °C
43	B4	етил	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	транс ; т.пл. 116 °C
42	B4	етил	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	цис; т.пл. 125 °C
44	B4	етил	H	CH <sub>2</sub> -COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	цис; т.пл. 152 °C
45	B4	етил	H	CH <sub>2</sub> -COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	транс ; т.пл. 147 °C
46	B4	етил	H	бензил	OCH <sub>3</sub>	цис; т.пл. 137 °C
47	B4	етил	H	бензил	OCH <sub>3</sub>	транс ; т.пл. 130 °C
50	B4	метил	H	H	H	т.пл. 256.1 °C
163	B4	етил	етил	H	OCH <sub>3</sub>	цис; т.пл. 221 °C
164	B4	етил	етил	H	OCH <sub>3</sub>	цис; т.пл. 221 °C
165	B4	етил	етил	H	OCH <sub>3</sub>	транс ; т.пл. 215 °C
166	B4	етил	H		OCH <sub>3</sub>	LC/MS [M+H] <sup>+</sup> ; 429.4


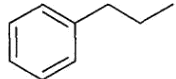
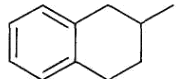
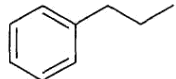
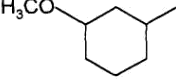
Спол. №	Прикл. №	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R	Фізичні дані
167	B4	етил	H		OCH <sub>3</sub>	LC/MS [M+H] <sup>+</sup> ; 451.3
168	B4	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	цис; т.пл. 106 °C
169	B4	етил	H		OCH <sub>3</sub>	LC/MS [M+H] <sup>+</sup> ; 409.3
400	B9	етил	H		OCH <sub>3</sub>	-
401	B9	етил	H		OCH <sub>3</sub>	-
402	B9	етил	H		OCH <sub>3</sub>	-
403	B9	етил	H		OCH <sub>3</sub>	-
404	B9	етил	H		OCH <sub>3</sub>	-
405	B9	етил	H		OCH <sub>3</sub>	-
406	B4	етил	H		OCH <sub>3</sub>	-

Спол. №	Прикл. №	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R	Фізичні дані
407	B4	етил	H		OCH <sub>3</sub>	-
408	B4	етил	H		OCH <sub>3</sub>	-
409	B4		H	H	OCH <sub>3</sub>	т.пл. : 168 °C
410	B4	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	т.пл. : 194 °C
508	B4	етил	H		OCH <sub>3</sub>	-
520	B4	етил	H		OCH <sub>3</sub>	-

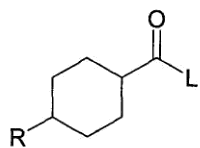
Таблиця 5



Спол. №	Прикл. №	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	X	Фізичні дані
33	B4	H	метоксициклогексил	CH	цис ; т.пл. 224 °C
34	B4	H	метоксициклогексил	CH	транс ; т.пл. 185 °C
35	B4	H	метоксициклогексил	N	цис ; т.пл. 160-172

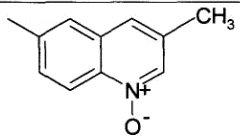
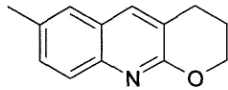
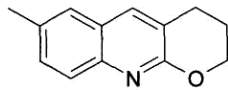
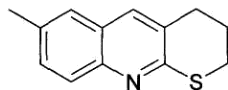
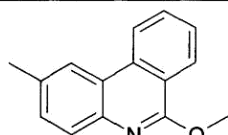
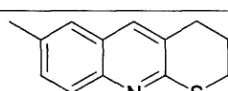
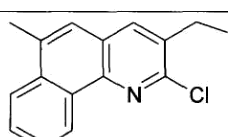
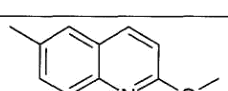
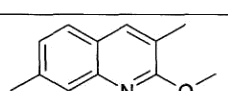
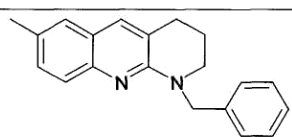
Спол. №	Прикл. №	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	X	Фізичні дані
					°C
170	B4	H	метоксициклогексил	N	транс; т.пл. 146 °C
171	B4	H		N	(B) ; т.пл. 165 °C
172	B4	H	метилциклогексил	N	цис+транс ; т.пл. 143 °C
173	B4	етил	метоксициклогексил	N	цис ; т.пл. 126 °C
411	B4	H		N	т.пл.: 109 °C
412	B4	H		N	т.пл. : 180 °C
413	B4	H		N	(A)
414	B4	H		N	т.пл.: 156 °C

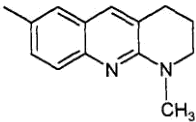
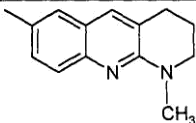
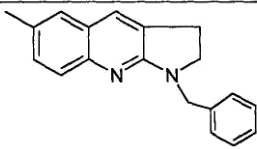
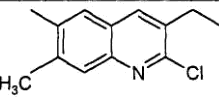
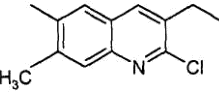
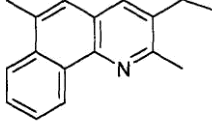
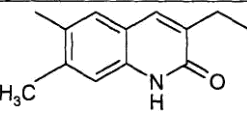
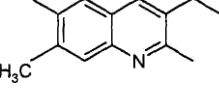
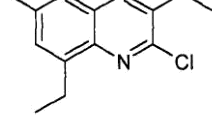
Таблиця 6

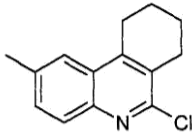
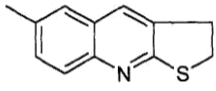
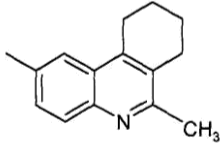
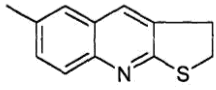
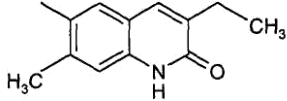
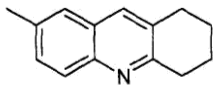
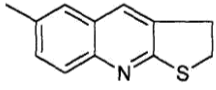
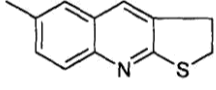
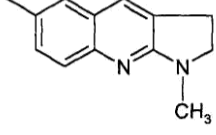
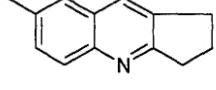


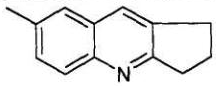
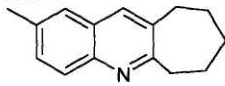
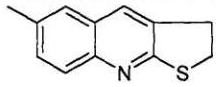
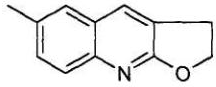
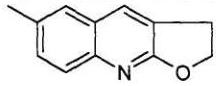
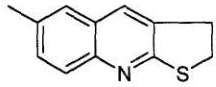
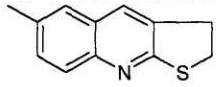
Спол. №	Прикл. №	R	L	Фізичні дані
---------	----------	---	---	--------------



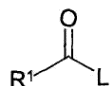
Спол. №	Прикл. №	R	L	Фізичні дані
49	B7	H		-
174	B3b	OCH <sub>3</sub>		цис ; т.пл. 115 °С
175	B3b	OCH <sub>3</sub>		транс ; т.пл. 141 °С
176	B3b	OCH <sub>3</sub>		цис ; т.пл. 149 °С
177	B3b	OCH <sub>3</sub>		т.пл. 126 °С
178	B3b	OCH <sub>3</sub>		транс ; т.пл. 160 °С
179	B3b	OCH <sub>3</sub>		цис ; т.пл. 119 °С
180	B3b	OCH <sub>3</sub>		транс; т.пл. 124 °С
181	B3b	OCH <sub>3</sub>		транс; т.пл. 92 °С
206	B3b	OCH <sub>3</sub>		цис; т.пл. 144 °С

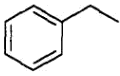
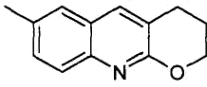

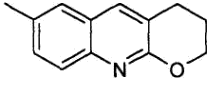
Спол. №	Прикл. №	R	L	Фізичні дані
207	B3b	OCH <sub>3</sub>		транс; т.пл. 125 °С
208	B3b	OCH <sub>3</sub>		цис; т.пл. 127 °С
209	B3b	OCH <sub>3</sub>		цис; т.пл. 101 °С
210	B3b	OCH <sub>3</sub>		цис; т.пл. 104 °С
211	B3b	OCH <sub>3</sub>		транс ; т.пл. 134 °С
212	B4	OCH <sub>3</sub>		цис ; т.пл. 141 °С
213	B4	OCH <sub>3</sub>		транс; т.пл. 215 °С
214	B4	OCH <sub>3</sub>		цис ; т.пл. 139 °С
215	B3b	OCH <sub>3</sub>		Транс

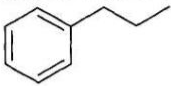
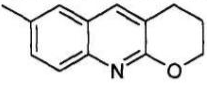
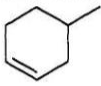
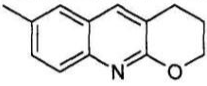
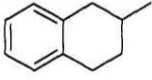
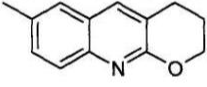
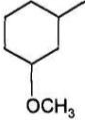
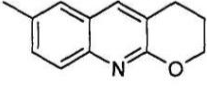
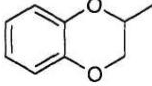
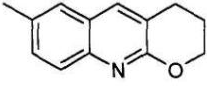
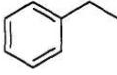
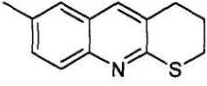
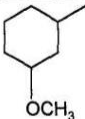
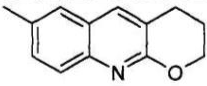
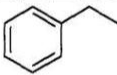
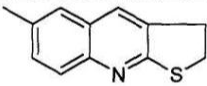
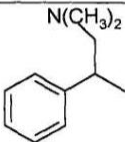
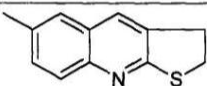
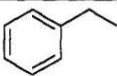
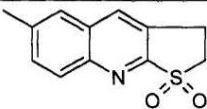
Спол. №	Прикл. №	R	L	Фізичні дані
415	B3b	OCH <sub>3</sub>		(цис) ; т.пл.: 136 °С
416	B3b	OCH <sub>3</sub>		(цис)
417	B4	OCH <sub>3</sub>		(цис) ; т.пл. : 149 °С
418	B3b	OCH <sub>3</sub>		(транс); т.пл.: 132 °С
419	B4	OCH <sub>3</sub>		(цис); т.пл.: 217 °С
420	B3b	OCH <sub>3</sub>		(цис) ;. НСІ (1 : 1) ; т.пл. : 200 °С
421	B4	ОН		(цис) ; т.пл.: 215 °С
422	B4	ОН		(транс) ; т.пл.: 178 °С
423	B3b	OCH <sub>3</sub>		т.пл.: 160 °С
424	B3b	OCH <sub>3</sub>		(цис); т.пл.: 106 °С

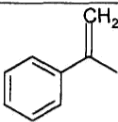
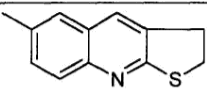

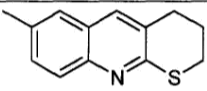
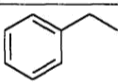
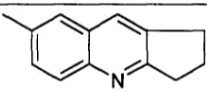

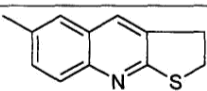
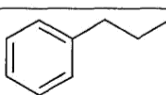
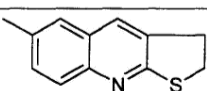

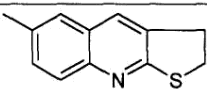
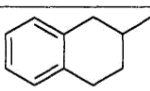
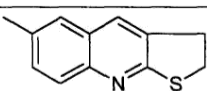
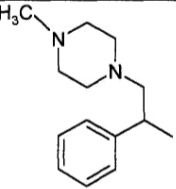
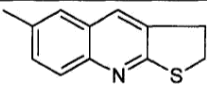
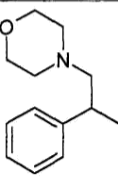
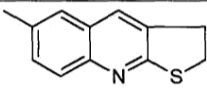
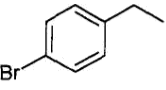
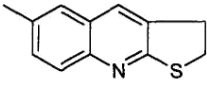
Спол. №	Прикл. №	R	L	Фізичні дані
425	B3b	OCH <sub>3</sub>		(транс) ; т.пл.: 120 °C
426	B3b	OCH <sub>3</sub>		(цис); т.пл.: 121 °C
427	B3b	H		т.пл.: 156 °C
428	B3b	OCH <sub>3</sub>		(цис) ; т.пл.: 156 °C
429	B3b	OCH <sub>3</sub>		(транс); т.пл.: 197 °C
430	B3b	CH <sub>3</sub>		(B)
431	B3b	CH <sub>3</sub>		(A)

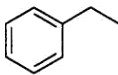
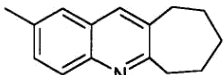
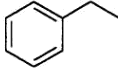
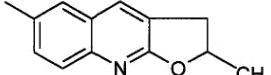

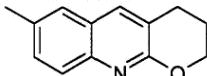

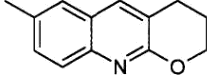
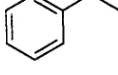
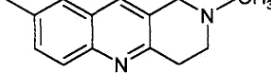
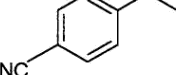
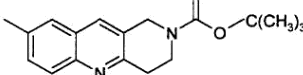
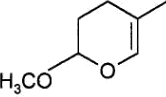
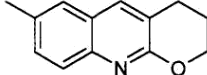

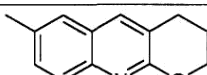
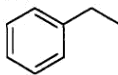
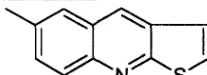
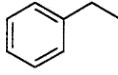
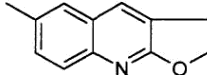
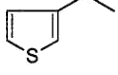
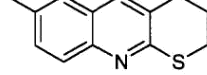
Таблиця 7

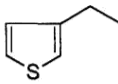
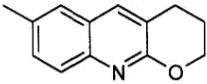
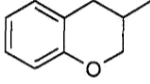
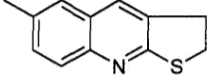
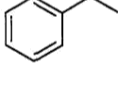
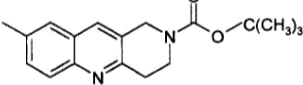
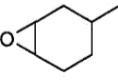
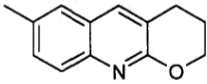
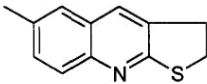
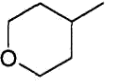
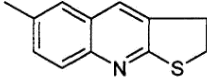
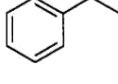
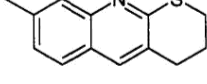
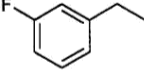
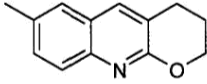
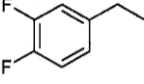
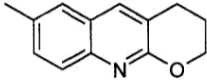
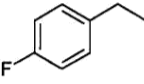
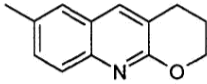
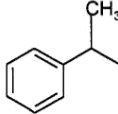
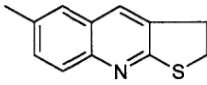


Спол. №	Прикл. №	R	L	Фізичні дані
432	B4			т.пл. : 128 °C
433	B4			т.пл. : 175 °C

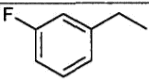
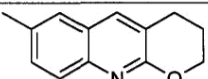
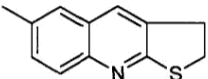
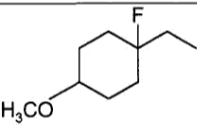
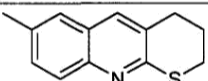
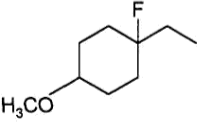
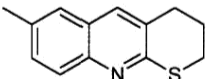
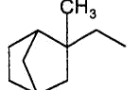
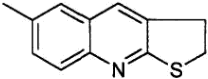
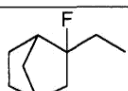
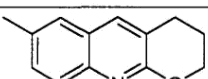
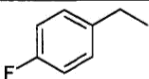
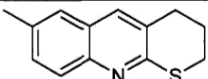
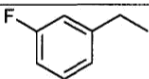
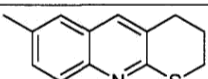
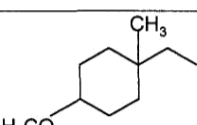
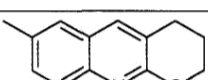
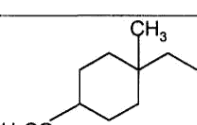
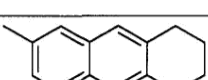
Спол. №	Прикл. №	R	L	Фізичні дані
434	B4			т.пл.: 170 °C
435	B4			т.пл. : 103 °C
436	B4			т.пл. : 151 °C
437	B4			(транс) ;т.пл. : 110 °C
438	B4			т.пл.: 150 °C
439	B4			т.пл. : 150 °C
440	B4			(цис)
441	B4			т.пл.: 166 °C
442	B4			т.пл. : 173 °C
443	B4			т.пл.: 208 °C

Спол. №	Прикл. №	R	L	Фізичні дані
444	B4			т.пл. : 149 °C
445	B4			т.пл. : 133 °C
446	B3b			т.пл.: 150 °C
447	B3b			т.пл. : 165 °C
448	B3b			т.пл. : 147 °C
449	B3b			т.пл.: 154 °C
450	B3b			т.пл. : 157 °C
451	B4			т.пл.: 190 °C
452	B4			т.пл.: 187 °C
453	B3b			т.пл. : 200 °C

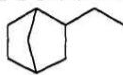
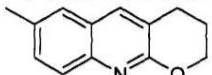
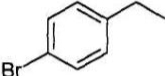
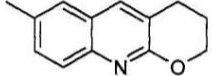
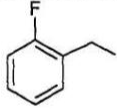
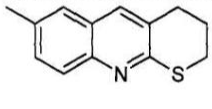
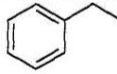
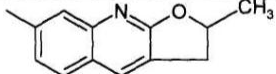
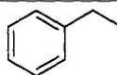
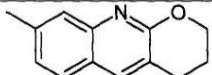
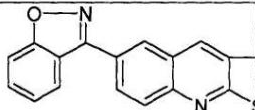
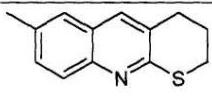
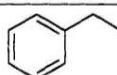
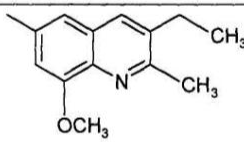
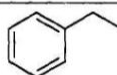
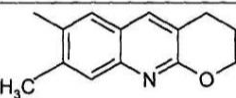
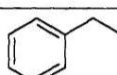
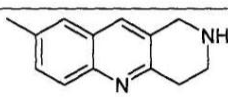
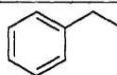
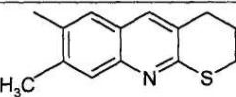
Спол. №	Прикл. №	R	L	Фізичні дані
454	B3b			т.пл.: 160 °C
455	B3b			т.пл. : 139 °C
456	B3b			(A); т.пл. : 174 °C
457	B3b			(B); т.пл.: 160 °C
458	B3b			т.пл.: 184 °C
459	B4			-
460	B4			т.пл. : 134 °C
461	B4			(B); т.пл.:156 °C
462	B4			т.пл. : 153 °C
463	B3b			т.пл.: 161 °C
464	B4			т.пл. : 135 °C

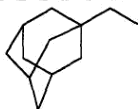
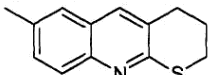
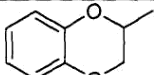
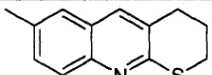
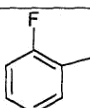
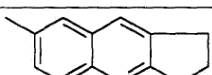
Спол. №	Прикл. №	R	L	Фізичні дані
465	B4			т.пл. : 131 °C
466	B3b			.HCl (1:1); т.пл. : 206 °C
467	B3b			т.пл.: 142 °C
468	B4			hydrate (1:1) ;т.пл. : 104 °C
469	B3b	диметилетил		т.пл.: 104 °C
470	B3b			т.пл.: 161 °C
472	B3b			т.пл. : 144 °C
473	B4			т.пл. : 143 °C
474	B4			т.пл.: 196 °C
475	B4			т.пл.: 162 °C
476	B4			т.пл.: 171 °C



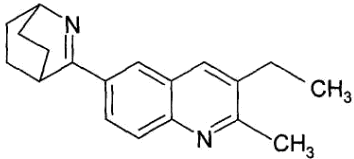
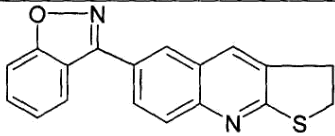
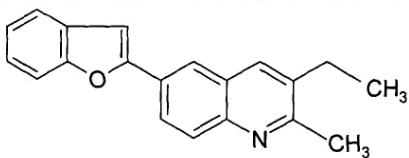
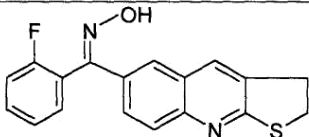
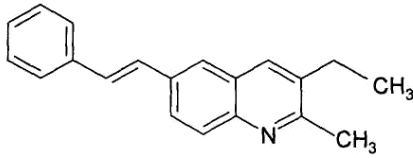
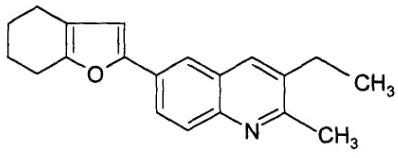
Спол. №	Прикл. №	R	L	Фізичні дані
477	B4			т.пл. : 155 °C
478	B2	триметилметил		т.пл.: 124 °C
479	B4			(A) ; т.пл.:146 °C
480	B4			(B); т.пл.:162 °C
481	B4			т.пл.: 129 °C
482	B4			т.пл.: 115 °C
483	B2			т.пл. : 187 °C
484	B2			т.пл.: 162 °C
485	B4			(A); т.пл.:130 °C
486	B4			(A) ; т.пл. : 124 °C

Спол. №	Прикл. №	R	L	Фізичні дані
487	B4			(B); т.пл.: 128 °C
488	B4			т.пл.: 85 °C
489	B2			т.пл. : 150 °C
490	B4			(A); т.пл.: 117 °C
491	B2			т.пл.: 220 °C
492	B4			т.пл.: 136 °C
493	B2			т.пл. : 131 °C
494	B4			(A); т.пл.: 125 °C
495	B4			т.пл.: 135 °C
496	B4			т.пл.: 139 °C

Спол. №	Прикл. №	R	L	Фізичні дані
497	B4			т.пл. : 127 °С
498	B4			т.пл.: 195 °С
499	B2			т.пл. : 201 °С
500	B3b			т.пл.: 143 °С
501	B3b			т.пл. : 137 °С
502	B2			т.пл.: 210 °С
503	B3d			т.пл.: 134 °С
504	B2			т.пл. : 163 °С
505	B4			т.пл.: 139 °С
506	B2			т.пл.: 139 °С

Спол. №	Прикл. №	R	L	Фізичні дані
507	B4			т.пл. : 171 °С
512	B3b			-
523	B3b			-

Таблиця 8 :

Спол. №	Прикл. №	Структура	Фізичні дані
511	B 11		-
514	B12		-
515	B13		-
524	B9a		т.пл. : 185 °C
Спол. №	Прикл. №	Структура	Фізичні дані
471	B15		(E)
526	B14		.HCl(1:1)

## С. Фармакологічні приклад

## Сигнальна трансдукція у клонованих mGluR1 рецепторів пацюків у CHO клітинах

CHO клітини, які експресують mGluR1 рецептори були поміщені попередньо покриті чорні пластини 96-формату. Наступного дня, вплив сполук за даним винаходом на глутамат-активоване внутрішньоклітинне підвищення  $\text{Ca}^{2+}$  було оцінено флуоресцентних дослідах. Клітини були наповнені Fluo-3 AM, пластини були інкубовані протягом 1 години при кімнатній температурі у темноті, клітини промили водою та сполуки за даним винаходом були додані до клітин на 20 хвилин. Після цього інкубаційного часу, підвищення  $\text{Ca}^{2+}$  викликане глутаматом було зареєстровано для кожної, як функція часу використовуючи Флуоресцентний Зчитувач Зображення з Пластин (ФЗЗП, Molecular Devices, Inc.). Були записані відносні одиниці флуоресценції та були отримані графіки середньостатистичних даних чотириразових вимірювань. Були вистроєні криві концентрація-реакція на базі піків флуоресценції (максимальний сигнал між 1 та 90 секундами) для кожної концентрації тестуємої сполуки. Значення  $\text{pIC}_{50}$  являють собою  $-\log$  значення концентрації сполуки, що тестується, яке отримують при 50% пригніченні внутрішньоклітинного зростання  $\text{Ca}^{2+}$  індукованого глутаматом.

Сполуки відповідно до даного винаходу показали значення  $\text{pIC}_{50}$  принаймні 5. Сполуки, включені у Таблиці 1-8 показали значення  $\text{pIC}_{50}$  принаймні 6.

Окрема група сполук показали значення  $\text{pIC}_{50}$  між 7 та 8. Це стосується сполук наведених у Таблиці 9.

Таблица 9:

Спол. №	pIC <sub>50</sub>
463	7,98
441	7,95
334	7,95
22	7,94
421	7,94
15	7,93
440	7,93
139	7,93
178	7,92
338	7,91
87	7,90
462	7,90
394	7,90
423	7,89
21	7,87
220	7,87
479	7,86
483	7,86
485	7,84
9	7,84
110	7,84
248	7,84
341	7,83
163	7,81
433	7,79

Спол. №	pIC <sub>50</sub>
281	7,63
487	7,63
299	7,63
431	7,61
98	7,57
464	7,57
446	7, 56
251	7,55
484	7,54
494	7,53
128	7,52
344	7,52
161	7,49
298	7,48
454	7,45
456	7,45
277	7,44
91	7,43
356	7,42
229	7,41
333	7,41
326	7,41
369	7,40
430	7,39
435	7,38

Спол. №	pIC <sub>50</sub>
89	7,25
108	7,25
373	7,25
255	7,23
527	7,23
303	7,22
296	7,22
221	7,21
193	7,21
14	7,20
131	7,19
438	7,19
148	7,8
496	7,18
236	7,17
332	7,17
481	7,16
191	7,16
457	7,14
20	7,14
145	7,13
268	7,13
512	7,13
474	7,13
10	7,11

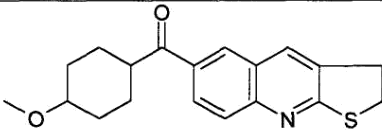
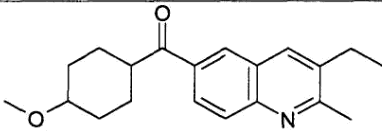
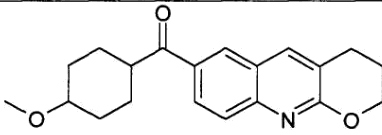
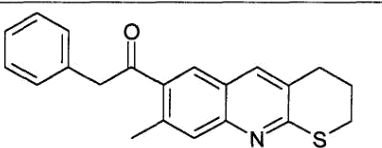
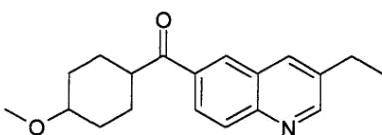
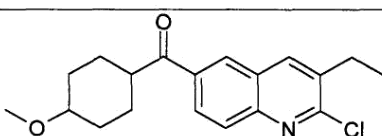
Спол. №	pIC <sub>50</sub>
238	7,79
224	7,78
437	7,78
498	7,78
449	7,77
242	7,76
346	7,74
182	7,73
486	7,73
447	7,72
7	7,72
175	7,71
475	7,71
480	7,71
213	7,70
239	7,70
241	7,67
461	7,65
115	7,64
445	7, 63

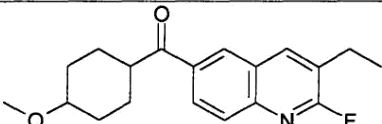
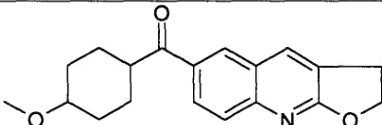
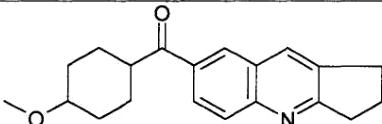
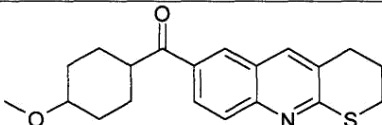
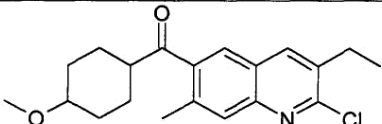
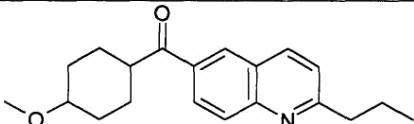
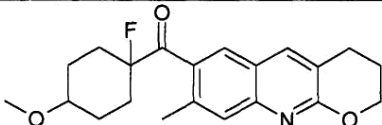
Спол. №	pIC <sub>50</sub>
35	7,36
228	7,36
429	7,36
117	7,35
291	7,35
313	7,35
280	7,34
460	7,34
482	7,34
343	7,33
425	7,32
473	7,32
287	7,31
448	7,31
243	7,29
323	7,28
159	7,28
289	7,27
184	7,26
436	7,26

Спол. №	pIC <sub>50</sub>
307	7,11
426	7,11
466	7,10
97	7,08
83	7,08
434	7,08
300	7,08
199	7,07
290	7,06
112	7,05
348	7,05
286	7,03
442	7,03
422	7,02
283	7,02
318	7,02
36	7,00
396	7,00

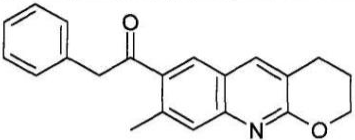
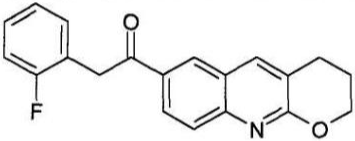
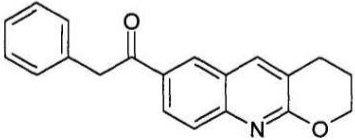
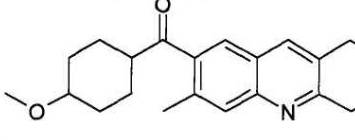
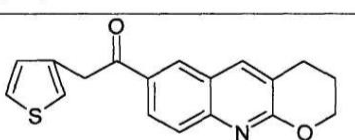
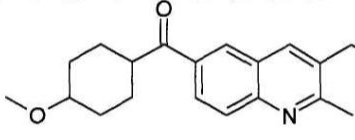
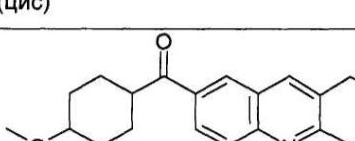
Окрема група сполук показали значення pIC<sub>50</sub> принаймні 8. Це стосується сполук наведених у Таблиці 10.

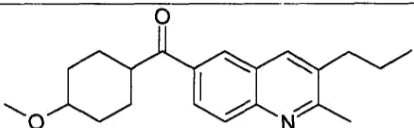
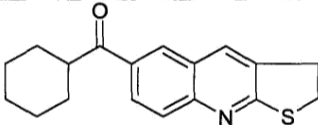
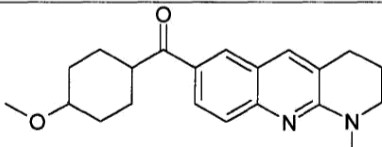
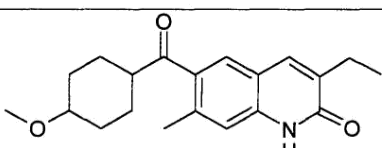
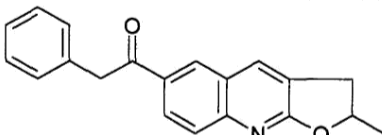
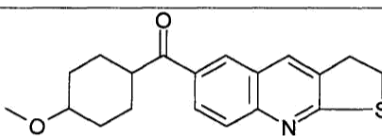
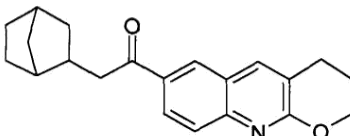
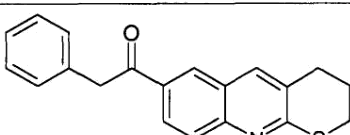
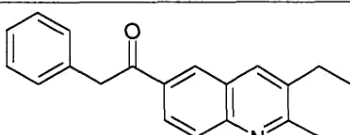
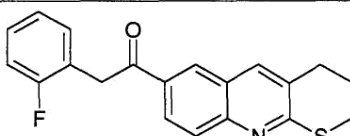
Таблица 10:

Спол. №	Структура	pIC <sub>50</sub>
416	 (цис)	8,587
27	 (цис)	8,527
174	 (цис)	8,49
506		8,48
25	 (цис)	8,45
4	 (цис)	8,4

Спол. №	Структура	pIC <sub>50</sub>
19	 <p>(цис)</p>	8,38
429	 <p>(цис)</p>	8,38
424	 <p>(цис)</p>	8,355
176	 <p>(цис)</p>	8,33
210	 <p>(цис)</p>	8,315
114	 <p>(цис)</p>	8,28
488		8,27



Спол. №	Структура	pIC <sub>50</sub>
504		8,27
477		8,25
432		8,237
214	 (цис)	8,233
465		8,145
135	 (цис)	8,14
420	 (цис) Гідрохлорид (1 : 1)	8,135

Спол. №	Структура	pIC <sub>50</sub>
292	 (цис)	8,13
427		8,115
208	 (цис)	8,095
419	 (цис)	8,065
455		8,055
418	 (транс)	8,045
497		8,025
Спол. №	Структура	pIC <sub>50</sub>
439		8,023
237		8,01
499		8

Cold allodynia тест з зшиванням Беннетта.

Хірургія:

Під час хірургії використовувалися SD пацюки чоловічої статі, вагою 240-280г.

Для хірургії, тварини були знеболені за допомогою Thalamonal (1мл; підшкірно) та пентобарбіталу натрію (40мг/кг; внутрішньочеревний (ВЧ)). Звичайний сідничний нерв лівої сторони задньої лапи був оголений на рівні середини стегна прямим припаруванням крізь біцепс femoris. Найближче до розгалуження сідничного нерву, приблизно 7мм нерву було виділено та, чотири вільні лігатури з 4,0 хромові струни були поміщені навколо сідничного нерву. Особлива обережність була направлена на те, щоб обв'язати лігатури таким чином, щоб діаметр нерву був ледь стягнутий. Після хірургії, тварини отримали 1,25мг/кг налоксона ВЧ.

Тест на холодній тарілці:

Тест холодної тарілки виконували на металічній пластині 30X30см з прозорі акрилові стіни навколо її. Холодна тарілка була охолоджена до 0,0 (0,5)°C використовуючи Julabo F25 холодильник. Для тесту, тварина була поміщена на холодній тарілці та тривалість піднімання обох, лівої та правої задніх лап була виміряна протягом 5 хвилин. Різниця у часі піднімання між перев'язаною та неперев'язаною лапою була розрахована.

Процедура тестування:

Принаймні після одного тижня після хірургії, тварини були поміщені на холодній тарілці для тестування та були проведені вимірювання до введення ліків. Тварини, що мали різницю у часі піднімання >25 секунд між перев'язаною та неперев'язаною лапою були відібрані для тесту на ліках. Цим відібраним тваринам була введена ВЧ сполука за даним винаходом та тест повторили після 60 хвилин (тест після введення ліків). Результати отримали протягом тесту після введення ліків були виражені як процент від тих тестів які проводили до введення ліків.

Дані було проаналізовано на базі усіх або ні одного критерію (на базі результатів контрольних тварин) з такими обмеженнями:

Пригнічення: (після ліків/до ліків)\*100<40%

Антагонізм: (після ліків/до ліків)\*100<25%

Сполука (27) показала антагонізм при дозі 2,5мг/кг ваги тіла.