

Метаболічний синдром являє собою захворювання із частотою, що збільшується, не тільки в Західних країнах, але також в Азії та країнах, що розвиваються. Він характеризується ожирінням, зокрема центральним або вісцеральним ожирінням, цукровим діабетом 2 типу, гіперліпідемією, гіпертонією, артеріосклерозом, ішемічною хворобою серця й, в остаточному підсумку, хронічною нирковою недостатністю (C.T. Montague et al. (2000), *Diabetes*, 49, 883-888).

Відомо, що глюкокортикоїди та 11 β -HSD1 є важливими факторами в диференціюванні жирових стромальних клітин у зрілі жирові клітини. У вісцеральних стромальних клітинах пацієнтів з ожирінням рівень мРНК 11 β -HSD1 є збільшеним у порівнянні з підшкірною тканиною. Крім того, підвищена експресія в жировій тканині 11 β -HSD1 у трансгенних мишей асоційована з підвищеним рівнем кортикостерону в жировій тканині, вісцеральним ожирінням, чутливістю до інсуліну, діабетом 2 типу, гіперліпідемією і гіперфагією (H. Masuzaki et al (2001), *Science*, 294, 2166-2170). Таким чином, 11 β -HSD1 є найбільше ймовірно залученою в розвиток вісцерального ожиріння й метаболічного синдрому.

Інгібування 11 β -HSD1 приводить до зниження диференціювання та підвищенню проліферації жирових стромальних клітин. Більше того, дефіцит глюкокортикоїдів (адреналектомія) підсилює здатність інсуліну й лептину викликати втрату апетиту й втрату ваги, і такий ефект є оборотним введенням глюкокортикоїдів (P.M. Stewart et al (2002), *Trends Endocrin. Metabol.*, 13, 94-96). Такі дані припускають, що посилена реактивація кортизону 11 β -HSD1 може сприяти ожирінню і може бути корисним інгібувати даний фермент у жировій тканині таких пацієнтів.

Ожиріння також пов'язане із серцево-судинним ризиком. Існує значне співвідношення між швидкістю екскреції кортизолу й холестеринем ЛПВП у чоловіків і жінок, припускаючи, що глюкокортикоїди регулюють ключові компоненти серцево-судинного ризику. Аналогічно, ригідність аорти також асоційована з вісцеральним ожирінням у літніх людей.

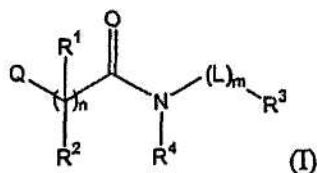
Глюкокортикоїди і глаукома

Глюкокортикоїди збільшують ризик глаукоми, підвищуючи внутрішньоочний тиск при екзогенному введенні й у певних умовах підвищеної продукції, як синдром Кушинга. Індуковане кортикостероїдами підвищення внутрішньоочного тиску викликано підвищеним опором відтоку рідини через індукований глюкокортикоїдами зміни у трабекулярній мережі і її внутрішньоклітинного матриксу. Zhou et al. (*Int J Mol Med* (1998) 1, 339-346) також повідомляють, що кортикостероїди збільшують кількість фібронектину, а також колагену типу I і типу IV у трабекулярній мережі органної культури бичачого переднього сегмента бика.

11 β -HSD1 експресується в базальних клітинах корнеального епітелію й непігментованих епітеліальних клітин. МРНК рецептора глюкокортикоїдів визначали тільки в трабекулярній мережі, тоді як у непігментованих епітеліальних клітинах була присутня мРНК рецептора глюкокортикоїдів, мінералокортикоїдів та 11 β -HSD1. Введення карбенексолону пацієнтам приводило до значного зниження внутрішньоочного тиску (S. Rauz et al. (2001), *Invest. Ophthalmol. Vis. Science*, 42, 2037-2042), припускаючи роль інгібіторів HSD1 у лікуванні глаукоми.

Відповідно, основною проблемою для вирішення даним винаходом було визначення ефективних інгібіторів 11 β -HSD, з високою селективністю до 11 β -HSD1, і їх використання для лікування патології, асоційованої з надлишковим утворенням кортизолу, такої як ожиріння, діабет, серцево-судинні захворювання, пов'язані з ожирінням, і глаукома.

Даний винахід стосується сполук формули (I)



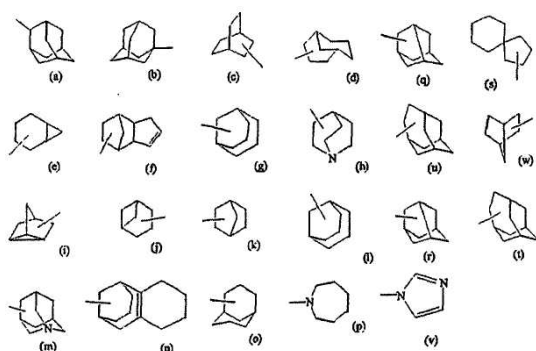
їх форми N-оксидів, фармацевтично прийнятних адитивних солей та стереохімічно ізомерної форми, де n являє собою ціле число, що становить 0, 1 або 2;

m являє собою ціле число, що становить 0 або 1;

R¹ й R² кожен незалежно являє собою водень, C₁₋₄алкіл, NR⁹R¹⁰, C₁₋₄алкілокси, Het³-O-C₁₋₄алкіл; або

R¹ й R² разом з атомом вуглецю, до якого вони прикріплені, утворюють карбоніл, або C₃₋₆циклоалкіл; і де n є 2, обоє R¹ або R² можуть бути відсутніми з утворенням ненасиченого зв'язку;

R³ являє собою водень, Ar¹, C₁₋₈алкіл, C₆₋₁₂циклоалкіл або моновалентний радикал, що має одну з наступних формул



де зазначений Ar^1 , C_{6-12} циклоалкіл або моновалентний радикал може бути необов'язково заміщеними одним або де можливо двома або трьома замісниками, вибраними із групи, що складається з C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, фенілу, галогену, оксо, карбонілу, 1,3-діоксолілу або гідрокси; зокрема R^3 являє собою моновалентний радикал, що має формулу а) або б), необов'язково заміщений одним, або де можливо двома або трьома замісниками, вибраними із групи, що складається з C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, фенілу, галогену, оксо, карбонілу, 1,3-діоксолілу або гідрокси;

R^4 являє собою водень, C_{1-4} алкіл, або C_{2-4} алкеніл;

Q являє собою C_{3-8} циклоалкіл, Het^1 або Ar^2 , де зазначений C_{3-8} циклоалкіл, Het^1 або Ar^2 є незалежно заміщеними одним або де можливо більше замісниками, вибраними з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, гідрокси, нітро, Het^4 , фенілу, фенілокси, C_{1-4} алкілоксикарбонілу, гідроксикарбонілу, NR^5R^6 , C_{1-4} алкілокси, заміщеного одним або де можливо двома або трьома замісниками, кожен незалежно вибраний з C_{1-4} алкілу, гідроксикарбонілу, Het^2 , C_{1-4} алкілу або NR^7R^8 ;

C_{2-4} алкенілу, заміщеного одним замісником, вибраним з феніл- C_{1-4} алкілоксикарбонілу, C_{1-4} алкілоксикарбонілу, гідроксикарбонілу або Het^5 -карбонілу, і

C_{1-4} алкілу, заміщеного одним або де можливо двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену, диметилуміну, триметилуміну, аміну, ціано, Het^6 , Het^7 -карбонілу, C_{1-4} алкілоксикарбонілу або гідроксикарбонілу;

R^5 і R^6 є кожен незалежно вибраними з водню, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси- C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілоксикарбонілу, C_{1-4} алкілкарбонілу, C_{1-4} алкілкарбонілу, заміщеного одним або де можливо двома або трьома замісниками, кожен незалежно вибраний з галогену, C_{1-4} алкілу, і C_{1-4} алкілокси або R^5 й R^6 кожен незалежно являє собою C_{1-4} алкіл, заміщений фенілом;

R^7 й R^8 є кожен незалежно вибраними з водню або C_{1-4} алкілу;

R^9 й R^{10} є кожен незалежно вибраними з водню, C_{1-4} алкілу або C_{1-4} алкілоксикарбонілу;

L являє собою C_{1-4} алкіл, необов'язково заміщений одним або де можливо більше замісниками, вибраними з C_{1-4} алкілу або фенілу;

Het^1 являє собою гетероцикл, вибраний з піридинілу, піперидинілу, піримідинілу, піразинілу, піперазинілу, піридазинілу, індолілу, ізіндолілу, індолінілу, фуранілу, бензофуранілу, тіазолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, ізотіазолілу, бензотіофенілу, тіофенілу, 1,8-нафтиридинілу, 1,6-нафтиридинілу, хінолінілу, 1,2,3,4-тетрагідрохінолінілу, ізохінолінілу, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолінілу, хіноксалінілу, хіназолінілу, фталазинілу, 2Н-бензопіранілу, 3,4-дигідро-2Н-бензопіранілу, 2Н-бензотіопіранілу, 3,4-дигідро-2Н-бензотіопіранілу або 1,3-бензодіоксолілу;

Het^2 являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з піперидинілу, піридинілу, піридазинілу, піримідинілу, піразинілу, піперазинілу, 2Н-піролілу, піролілу, 2-піролінілу, 3-піролінілу, піролідінілу, або морфолінілу, зазначений Het^2 є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен незалежно вибраний з гідрокси, C_{1-4} алкілу або C_{1-4} алкілокси;

Het^3 являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з 2Н-піранілу, 4Н-піранілу, фуранілу, тетрагідро-2Н-піранілу, піридинілу, піперидинілу, або фуранілу;

Het^4 являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з піридазинілу, піримідинілу, піролідінілу, піразинілу, піперазинілу, тριαзолілу, тетразолілу або морфолінілу, зазначений Het^4 є необов'язково заміщеним одним або де можливо двома або більше замісниками, кожен незалежно вибраний з гідрокси, карбонілу, C_{1-4} алкілу або C_{1-4} алкілокси;

Het^5 являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з піридазинілу, піримідинілу, піролідінілу, піразинілу, піперазинілу або морфолінілу, зазначений Het^5 необов'язково є заміщеним одним або де можливо двома або більше замісниками, кожен незалежно вибраний з гідрокси, карбонілу, C_{1-4} алкілу або C_{1-4} алкілокси; зокрема піперазиніл або морфолініл;

Het^6 являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з піридазинілу, піримідинілу, піролідінілу, піразинілу, піперазинілу або морфолінілу, зазначений Het^6 необов'язково є заміщеним одним або де можливо двома або більше замісниками, кожен незалежно вибраний з гідрокси, карбонілу, C_{1-4} алкілу або C_{1-4} алкілокси;

Het^7 являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з піридазинілу, піримідинілу, піролідінілу, піразинілу, піперазинілу або морфолінілу, зазначений Het^7 необов'язково є заміщеним одним або де можливо двома або більше замісниками, кожен незалежно вибраний з гідрокси, карбонілу, C_{1-4} алкілу або C_{1-4} алкілокси; зокрема, вибраний піперазиніл або морфолініл;

Ar^1 являє собою карбоциклічні радикали, що містять один або більше циклів, вибрані із групи, що складається з фенілу, біфенілу, інденілу, 2,3-дигідрінденіл, флуоренілу, 5,6,7,8-тетрагідронафтилу або нафтилу.

Ar^2 являє собою карбоциклічні радикали, що містять один або більше циклів, вибрані із групи, що

складається з фенілу, біфенілу, бензоциклобутенілу, бензоциклогептанілу, бензосуберенілу, інденілу, 2,3-дигідроінденілу, флуоренілу, 1,2-дигідронафтилу, 5,6,7,8-тетрагідронафтилу або нафтилу.

Як використовується у вищезгаданих визначеннях і далі по тексту, галоген є загальним для фтору, хлору, бромі й йоду; C_{1-4} алкіл визначає насичені вуглеводневі радикали з лінійним і розгалуженим ланцюгом, що мають від 1 до 4 атомів вуглецю, такі як, наприклад, метил, етил, пропіл, бутил, 1-метилетил, 2-метилпропіл, 2,2-диметилетил, тощо; C_{1-8} алкіл визначає насичені вуглеводневі радикали з лінійним і розгалуженим ланцюгом, що мають від 1 до 8 атомів вуглецю, такі як групи, обумовлені для C_{1-4} алкілу й пентил, гексил, октил, 2-метилбутил, 2-метилпентил, 2,2-диметилпентил і подібні; C_{3-6} циклоалкіл є загальним для циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу й циклогексилу; C_{6-12} циклоалкіл є загальним для циклогептилів й циклооктанілу, циклононану, циклодекану, циклоундекану й циклододекану; C_{1-4} алкілокси визначає насичені вуглеводневі радикали з лінійним або розгалуженим ланцюгом, такі як метокси, етокси, пропілокси, бутилокси, 1-метилетилокси, 2-метилпропілокси, тощо.

Як використовується в даному описі вище, терміни оксо або карбоніл відносяться до (=PRO), що утворює карбонільний компонент із атомом вуглецю, до якого він прикріплений.

Фармацевтично прийнятні адитивні солі, як згадано вище, мають на увазі включення терапевтично активних нетоксичних форм адитивних солей кислоти, які сполуки формули (I), здатні утворювати. Останні можуть звичайно бути отримані обробкою лужної форми такою відповідною кислотою. Відповідні кислоти включають, наприклад, неорганічні кислоти, такі як гідрогалогенові кислоти, наприклад, соляна або бромистоводнева кислота; сірчана; азотна; фосфорна й подібна кислоти; або органічні кислоти, такі як, наприклад, оцтова, пропіонова, гідроксиоцтова, молочна, піровиноградна, щавлева, малінова, бурштинова (тобто бутандіоева кислота), малеїнова, фумарова, яблучна, виннокам'яна, лимонна, метансульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова, п-толуолсульфонова, цикламова, саліцилова, п-аміносаліцилова, памойнова і подібні кислоти.

Фармацевтично прийнятні адитивні солі, як згадано вище, позначають включення терапевтично активних нетоксичних форм адитивних солей основ, які сполуки формули (I), здатні утворювати. Прикладами таких форм адитивних солей основ є, наприклад, солі натрію, калію, кальцію, а також солі з фармацевтично прийнятними амінами, такими як, наприклад, аміак, алкіламін, бензатин, N-метил-D-глюкамін, гідрамін, амінокислоти, наприклад, аргінін, лізин.

Зворотньо, зазначені сольові форми можуть бути перетворені обробкою відповідною основою або кислотою у форму вільної кислоти або основи.

Термін адитивні солі, як використовується вище, також включає сольвати, які сполуки формули (I), а також їх солі, здатні утворювати. Такі сольвати являють собою, наприклад, гідрати, алкогольати, тощо.

Термін стереохімічно ізомерні форми, як використовується вище, визначає можливі різні ізомерні, а також конформаційні форми, якими сполуки формули (I), можуть володіти. Якщо не згадано або не зазначено інакше, хімічне позначення сполук позначає суміш всіх можливих стереохімічно й конформаційно ізомерних форм, зазначені суміші містять всі діастереомери, енантіомери й/або конформери основної молекулярної структури. Всі стереохімічно ізомерні форми сполук формули (I), як у чистій формі, так й у суміші один з одним призначені для включення в рамки даного винаходу.

Форми N-оксидів сполук формули (I), позначають включення таких сполук формули (I), де один або кілька атомів азоту окиснені до так названого N-оксиду.

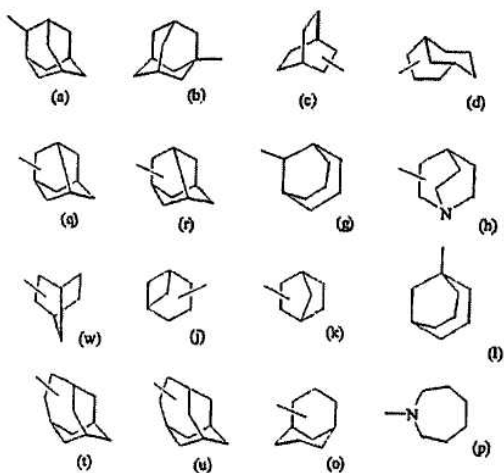
група сполук, яка є об'єктом інтересу, складається з таких сполук формули (I), де має місце одне або більше з наступних обмежень:

(i) n являє собою ціле число 1 або 2 за умови, що коли n являє собою 2, Q являє собою Het^1 або Ar^2 , де зазначені Het^1 або Ar^2 є необов'язково заміщеними одним або де можливо більше замісниками, вибраними з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, гідрокси, нітро, Het^4 , фенілу, фенілокси, гідроксикарбонілу, NR^5R^6 , C_{1-4} алкілокси, заміщеного одним або де можливо, двома або трьома замісниками, кожен незалежно вибраний з гідроксикарбонілу, Het^2 й NR^7R^8 , і

C_{1-4} алкілу, заміщеного одним або де можливо двома або трьома галогеновими замісниками;

(ii) R^1 й R^2 кожен незалежно являють собою водень, C_{1-4} алкіл, NR^9R^{10} , C_{1-4} алкілокси, Het^3-O-C_{1-4} алкіл; або R^1 й R^2 разом з атомом вуглецю, до якого вони прикріплені, утворюють карбоніл, або C_{3-6} циклоалкіл;

(iii) R^3 являє собою феніл, C_{6-12} циклоалкіл або моновалентний радикал, що має одну з наступних формул



де зазначений феніл, C_{6-12} циклоалкіл або моновалентний радикал може необов'язково бути заміщеним одним або де можливо двома або трьома замісниками, вибраними із групи, що складається з C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, галогену, карбонілу, фенілу або гідрокси; зокрема, R^3 являє собою моновалентний радикал, що має формулу а) або б), необов'язково заміщений одним або де можливо двома або трьома замісниками, вибраними із групи, що складається з C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, галогену, карбонілу, фенілу або гідрокси;

(iv) R^4 являє собою водень або C_{1-4} алкіл;

(v) Q являє собою Het^1 або Ar^2 , де зазначені Het^1 або Ar^2 є необов'язково заміщеними одним або де можливо більше замісниками, вибраними з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, гідрокси, нітро, Het^4 , фенілу, фенілокси, гідроксикарбонілу, NR^5R^6 , C_{1-4} алкілокси, заміщеного одним або де можливо двома або трьома замісниками, кожен незалежно вибраний з C_{1-4} алкілгідроксикарбонілу, Het^2 й NR^7R^8 , і C_{1-4} алкілу заміщеного одним або де можливо двома або трьома галогеновими замісниками;

(vi) Het^1 являє собою гетероцикл, вибраний з піперидинілу, піримідинілу, піразинілу, піперазинілу, піридазинілу, індолілу, ізоіндолілу, індолінілу, бензофуранілу, бензотіофенілу, 1,8-нафтиридинілу, 1,6-нафтиридинілу, хіназолінілу, фталазинілу, або 1,3-бензодіоксолілу;

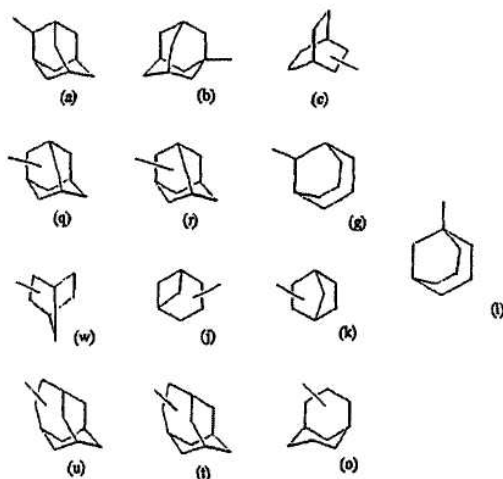
(vii) Ar^2 являє собою феніл або нафтил необов'язково заміщений C_{1-4} алкілом, C_{1-4} алкілокси або галогеном; переважно заміщений метилом або метоксис.

Інша цікава група сполук складається з таких сполук формули (I), де застосовується одне або більше з наступних обмежень:

(i) R^1 й R^2 кожен незалежно являють собою водень, C_{1-4} алкіл, NR^9R^{10} ; або

R^1 та R^2 разом з атомом вуглецю, до якого вони прикріплені, утворюють C_{3-6} циклоалкіл; і де n становить 2, кожний з R^1 або R^2 може бути відсутнім із утворенням ненасиченого зв'язку;

(ii) R^3 являє собою C_{6-12} циклоалкіл або моновалентний радикал, що має одну з наступних формул



де зазначений C_{6-12} циклоалкіл або моновалентний радикал може бути необов'язково заміщеним одним або де можливо двома, трьома або більше замісниками, вибраними із групи, що складається з C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, галогену, карбонілу, гідрокси, або 1,3-діоксолілу; зокрема R^3 являє собою моновалентний радикал, що має формулу а) або б), необов'язково заміщений одним або де можливо двома або трьома замісниками, вибраними із групи, що складається з C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, галогену, карбонілу, або гідрокси;

(iii) Q являє собою Het^1 або Ar^2 де зазначений Het^1 або Ar^2 є необов'язково заміщеним одним або де можливо двома або більше замісниками, вибраними з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, гідрокси, C_{1-4} алкілоксикарбонілу, Het^4 , NR^5R^6 ,

C_{1-4} алкілокси, заміщеного одним або де можливо двома або трьома замісниками, кожен незалежно вибраний з гідроксикарбонілу, Het^2 й NR^7R^8 ,

C_{2-4} алкенілу, заміщеного одним замісником, вибраним з феніл- C_{1-4} алкілоксикарбонілу або Het^5 -карбонілу і

C_{1-4} алкілу, заміщеного одним або де можливо двома або трьома замісниками, кожен незалежно вибраний з галогену, диметилуміну, аміну, ціано, Het^6 , Het^7 карбонілу або гідроксикарбонілу;

(iv) R^5 й R^6 є кожен незалежно вибраними з водню, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілкарбонілу, C_{1-4} алкілкарбонілу, заміщеного одним або де можливо двома або трьома галогеновими замісниками.

(v) R^9 й R^{10} є кожен незалежно вибраними з водню або C_{1-4} алкілу;

(vi) L являє собою C_{1-4} алкіл, переважно метил;

(vii) Het^1 являє собою гетероцикл, вибраний з піридинілу, піримідинілу, індолілу, тіофенілу, бензотіофенілу, хінолінілу, 1,2,3,4-тетрагідрохінолінілу, ізохінолінілу, 1,2,3,4-тетрагідрізохінолінілу, 2Н-бензопіранілу, 3,4-дигідро-2Н-бензопіранілу, 2Н-бензотіопіранілу, 3,4-дигідро-2Н-бензотіопіранілу або 1,3-бензодіоксолілу;

(viii) Het^2 являє собою моноциклічний гетероцикл вибраний з піперидинілу, піперазинілу, піридинілу, пірролідинілу або морфолінілу, зазначений Het^2 є необов'язково заміщеним одним або де можливо двома або більше C_{1-4} алкільними замісниками;

(ix) Het^4 являє собою тетразоліл;

(x) Het^5 являє собою морфолініл;

(xi) Het⁶ являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з піролідинілу, піперазинілу або морфолінілу, зазначений Het⁶ необов'язково є заміщеним одним або де можливо двома або більше гідрокси замісниками, переважно одним гідрокси замісником;

(xii) Het⁷ являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з піперазинілу або морфолінілу, переважно морфолініл;

(xiii) Ar² являє собою карбоциклічні радикали, що містять один або більше циклів, вибрані із групи, що складається з фенілу, бензоциклобутену, бензоциклогептанілу, бензосуберенілу, інденілу, 2,3-дигідроінденілу, 5,6,7,8-тетрагідронафтилу або нафтилу.

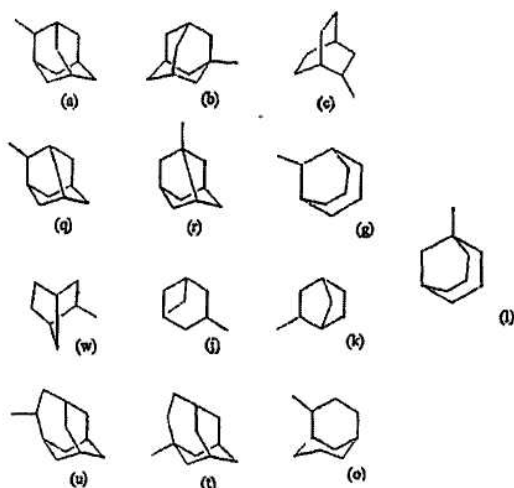
Певною групою сполук формули (I) були такі сполуки, які як показано є дуже специфічні до HSD1. Для таких сполук формули (I) застосовується одне або більше з наступних обмежень:

(i) n являє собою ціле число, що становить 0, 1 або 2;

(ii) R¹ й R² кожен незалежно являють собою водень, C₁₋₄алкіл, NR⁹R¹⁰; або

R¹ й R² разом з атомом вуглецю, до якого вони прикріплені, утворюють C₃₋₆циклоалкіл; і де n становить 2, кожний з R¹ або R² може бути відсутнім із утворенням ненасиченого зв'язку;

(iii) R являє собою C₆₋₁₂циклоалкіл, переважно циклооктаніл або моновалентний радикал, що має одну з наступних формул



зокрема формулу (a) або (b) з вищевказаних, де зазначений C₆₋₁₂циклоалкіл або моновалентний радикал може необов'язково бути заміщеним одним, або де можливо, двома, трьома або більше замісниками, вибраними із групи, що складається з C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкілокси, галогену або гідрокси; переважно має формулу a), зазначену вище, необов'язково заміщений C₁₋₄алкілом, C₁₋₄алкілокси, галогеном або гідрокси;

(iv) Q являє собою Het¹ або Ar² де зазначені Het¹ або Ar² є необов'язково заміщеними одним, або де можливо двома або більше замісниками, вибраними з галогену, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкілокси, гідрокси, NR⁵R⁶,

C₁₋₄алкілокси, заміщеного одним або де можливо двома, трьома або більше замісниками, кожен незалежно вибраний з гідроксикарбонілу, Het² або NR⁷R,

C₂₋₄алкенілу, заміщеного одним замісником, вибраним з феніл-C₁₋₄алкілоксикарбонілу або Het⁵карбонілу, і C₁₋₄алкілу, заміщеного одним або де можливо двома або трьома замісниками, вибраними з галогену, Het⁶, C₁₋₄алкілоксикарбонілу або гідроксикарбонілу;

(v) R⁵ й R⁶ кожен незалежно являє собою водень або C₁₋₄алкіл;

(vi) R⁹ й R¹⁰ кожен незалежно являє собою водень або C₁₋₄алкілоксикарбоніл;

(vii) L являє собою C₁₋₄алкіл;

(viii) Het¹ являє собою гетероцикл, вибраний з піридинілу, піперидинілу, тіофенілу, 1,2,3,4-тетрагідрокінолінілу, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолінілу, 2H-бензопіранілу, 3,4-дигідро-2H-бензопіранілу, 3,4-дигідро-2H-бензотіопіранілу або 1,3-бензодіоксолу;

(ix) Het² являє собою піридиніл, піролідиніл або морфолініл;

(x) Het⁶ являє собою морфолініл;

(xi) Ar² являє собою феніл, бензоциклобутен, бензоциклогептаніл, бензосубереніл, 2,3-дигідроінденіл, 5,6,7,8-тетрагідронафтил, нафтил або інденіл.

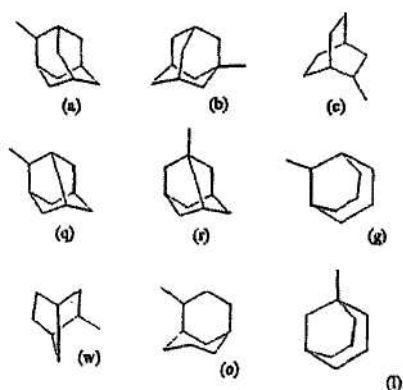
Було показано, що підгрупа таких високоспецифічних інгібіторів HSD1 має більшу клітинну активність і складається із сполук формули (I), де застосовується одне або більше з наступних обмежень

(i) n являє собою ціле число, що становить 0, 1 або 2;

(ii) R¹ й R² кожен незалежно являють собою водень, C₁₋₄алкіл; або

R¹ й R² разом з атомом вуглецю, до якого вони прикріплені, утворюють C₃₋₆циклоалкіл; і де n становить 2, кожний з R¹ або R² можуть бути відсутні із утворенням ненасиченого зв'язку;

(iii) R³ являє собою C₆₋₁₂циклоалкіл, переважно циклооктаніл або моновалентний радикал, що має одну з наступних формул



зокрема формулу (a) або (b) із зазначених вище, де зазначений C_{6-12} циклоалкіл або моновалентний радикал може необов'язково бути заміщеним одним або де можливо двома, трьома або більше замісниками, вибраними із групи, що складається з C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, галогену або гідрокси; переважно має формулу а) зазначену вище, необов'язково заміщений C_{1-4} алкілом, C_{1-4} алкілокси, галогеном або гідрокси;

(iv) Q являє собою Het^1 або Ar^2 , де зазначені Het^1 або Ar^2 є необов'язково заміщеними одним або де можливо більше замісниками, вибраними з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, гідрокси, NR^5R^6 ,

C_{1-4} алкілокси, заміщеного одним або де можливо двома, трьома або більше замісниками, кожен незалежно вибраний з гідроксикарбонілу, Het^5 й NR^5R^6 ,

C_{2-4} алкенілу, заміщеного Het^{5-k} арбонілом

і C_{1-4} алкілу, заміщеного одним або де можливо двома або трьома замісниками, вибраними з галогену, Het^6 , C_{1-4} алкілоксикарбонілу або гідроксикарбонілу;

(v) R^5 та R^6 кожен незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;

(vi) L являє собою C_{1-4} алкіл;

(vii) Het^1 являє собою гетероцикл, вибраний з піридинілу, піперидинілу, тіофенілу, 2H-бензопіранілу, 3,4-дигідро-2H-бензопіранілу, 3,4-дигідро-2H-бензотіопіранілу або 1,3-бензодіоксолу;

(viii) Het^2 являє собою піролідинілу або морфолінілу;

(ix) Het^5 являє собою морфолінілу;

(x) Het^6 являє собою морфолінілу;

(xi) Het^7 являє собою морфолінілу;

(ix) Ar^2 являє собою феніл, бензоциклобутен, бензоциклопентаніл, бензосубереніл, 5,6,7,8-тетрагідронафтил, нафтил або інденіл.

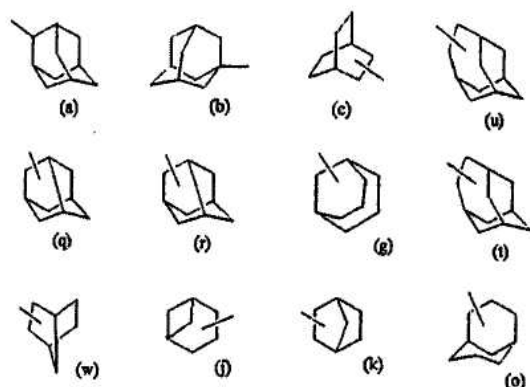
Наступними цікавими сполуками згідно з винаходом є такі сполуки формули (I), де застосовується одне або більше з наступних обмежень

(i) n являє собою ціле число, що становить 1 або 2;

(ii) R^1 й R^2 кожен незалежно являє собою водень, NR^9R^{10} , C_{1-4} алкілокси; або

R^1 та R^2 разом з атомом вуглецю, до якого вони прикріплені, утворюють C_{3-6} циклоалкіл; і де n становить 2, кожний з R^1 або R^2 може бути відсутнім із утворенням ненасиченого зв'язку;

(iii) R^3 являє собою C_{6-12} циклоалкіл, переважно вибраний із циклооктанілу й циклогексилу, або R^3 являє собою моновалентний радикал, що має одну з наступних формул



де зазначений C_{6-12} циклоалкіл або моновалентний радикал можуть необов'язково бути заміщеними одним, або де можливо, двома, трьома або більше замісниками, вибраними із групи, що складається з C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, галогену або гідрокси; зокрема, що має формулу (a) або (b), зазначені вище, де зазначений C_{6-12} циклоалкіл або моновалентний радикал може необов'язково бути заміщеним одним або де можливо двома, трьома або більше замісниками, вибраними із групи, що складається з C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, галогену або гідрокси; переважно має формулу а), зазначену вище, необов'язково заміщений C_{1-4} алкілом, C_{1-4} алкілокси, галогеном або гідрокси;

(iv) Q являє собою C_{3-6} циклоалкіл, Het^1 або Ar^2 де зазначений C_{3-6} циклоалкіл, Het^1 або Ar^2 є необов'язково

заміщеними одним або де можливо двома або більше замісниками, вибраними з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, гідрокси, нітро, NR^5R^6 , C_{1-4} алкілокси, заміщеного одним або де можливо двома, трьома або більше замісниками, кожен незалежно вибраний з гідроксикарбонілу, Het^2 й NR^7R^8 , і C_{1-4} алкілу, заміщеного одним або де можливо двома або трьома галогеновими замісниками, переважно трифторметил

(v) R^5 і R^6 кожен незалежно являє собою водень, C_{1-4} алкіл, або C_{1-4} алкіл, заміщений фенілом;

(vi) L являє собою C_{1-4} алкіл;

(vii) Het^1 являє собою гетероцикл, вибраний з піридинілу, піперидинілу, або тіофенілу;

(viii) Het^2 являє собою піперидиніл, піролідиніл або морфолініл;

(ix) Ar^2 являє собою феніл, нафтил або інденіл.

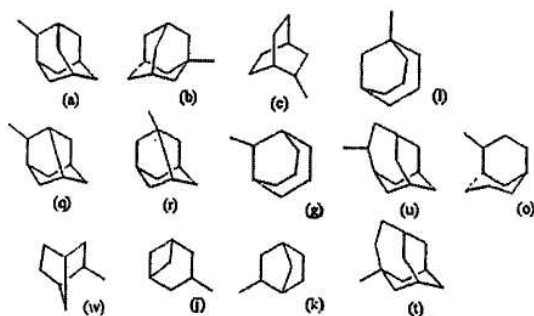
Певною групою сполук формули (I) є такі, де застосовується одне або більше з наступних обмежень:

(i) n являє собою ціле число, що становить 0, 1 або 2;

(ii) R^1 й R^2 кожен незалежно являє собою водень, C_{1-4} алкіл, NR^9R^{10} , C_{1-4} алкілокси; або

R^1 й R^2 разом з атомом вуглецю, до якого вони прикріплені, утворюють C_{3-6} циклоалкіл; і де n становить 2, кожний з R^1 або R^2 може бути відсутнім із утворенням ненасиченого зв'язку;

(iii) R^3 являє собою C_{6-12} циклоалкіл, переважно вибраний із циклооктанілу та циклогексилу, або R^3 являє собою моновалентний радикал, що має одну з наступних формул



переважно формулу (a), зазначену вище, де зазначений C_{6-12} циклоалкіл або моновалентний радикал може необов'язково бути заміщеним одним або де можливо двома, трьома або більше замісниками, вибраними із групи, що складається із C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, галогену або гідрокси;

(iv) R^4 являє собою водень або C_{1-4} алкіл;

(v) Q являє собою Het^1 або Ar^2 де зазначені C_{3-6} Циклоалкіл, Het^1 або Ar^2 є необов'язково заміщеними одним або де можливо двома або більше замісниками, вибраними з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, гідрокси, нітро, NR^5R^6 ,

C_{1-4} алкілокси, заміщеного одним або де можливо двома, трьома або більше замісниками, кожен незалежно вибраний з гідроксикарбонілу, Het^2 або NR^7R^8 ,

C_{2-4} алкенілу, заміщеного феніл- C_{1-4} алкілоксикарбонілом

і C_{1-4} алкілу, заміщеного одним або де можливо двома або трьома замісниками, вибраними з галогену, Het^6 , Het^7 карбонілу, C_{1-4} алкілоксикарбонілу або гідроксикарбонілу;

(vi) R^5 та R^6 кожен незалежно являє собою водень, C_{1-4} алкіл, або C_{1-4} алкіл, заміщений фенілом;

(vii) L являє собою C_{1-4} алкіл;

(viii) Het^1 являє собою гетероцикл, вибраний з піридинілу, тіофенілу, 2Н-бензопіранілу, 3,4-дигідро-2Н-бензопіранілу, 3,4-дигідро-2Н-бензотіопіранілу або 1,3-бензодіоксолілу;

(ix) Het^2 являє собою піперидиніл, піролідиніл або морфолініл;

(x) Het^6 являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з піперазинілу або морфолінілу, переважно морфолініл;

(xi) Ar^2 являє собою феніл, бензоциклобутен, бензоциклогептаніл, бензосубереніл, 2,3-дигідроінденіл, 1,2-дигідронафтил, 5,6,7,8-тетрагідронафтил, нафтил або інденіл.

Краща група сполук складається з таких сполук формули (I), де застосовується одне або більше з наступних обмежень:

(i) Q являє собою феніл, зазначений феніл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними з галогену, переважно хлор або фтор, або C_{1-4} алкілокси, переважно метокси;

(ii) n становить 1;

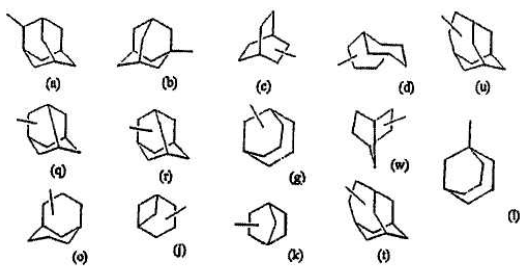
(iii) m становить 0;

(iv) R^1 та R^2 являють собою C_{1-4} алкіл, переважно метил; або

R^1 та R разом з атомом вуглецю, до якого вони прикріплені, утворюють C_{3-6} циклоалкіл, переважно циклопропіл;

(v) R^4 являє собою водень;

(vi) R^3 являє собою моновалентний радикал, що має одну з наступних формул



де зазначений моновалентний радикал може необов'язково бути заміщеним одним або де можливо двома або трьома замісниками, вибраними з галогену, карбонілу, гідрокси або C_{1-4} алкілокси, переважно метокси, зокрема R^3 являє собою моновалентний радикал, що має формулу (a) або (b), зазначені вище, необов'язково заміщений одним, або де можливо двома, трьома або більше замісниками, вибраними із групи, що складається з галогену, карбонілу, гідрокси або C_{1-4} алкілокси; переважно має формулу a), зазначену вище, необов'язково заміщений гідрокси або C_{1-4} алкілокси, переважно метокси.

Також цікавими є такі сполуки формули (I), де застосовується одне з наступних обмежень:

(i) Het^1 являє собою гетероцикл, вибраний з піперидинілу, піримідинілу, піразинілу, піперазинілу, піридазинілу, індолілу, ізоіндолілу, індолінілу, бензофуранілу, бензотіофенілу, 1,8-нафтиридинілу, 1,6-нафтиридинілу, хіназолінілу, фталазинілу, або 1,3-бензодіоксолілу;

(ii) Q являє собою Het^1 або Ar^2 де зазначені Het^1 або Ar^2 є необов'язково заміщеними одним або де можливо двома або більше замісниками, вибраними з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, гідрокси, NR^5R^6 , C_{1-4} алкілокси, заміщеного одним або де можливо двома, трьома або більше замісниками, кожен незалежно вибраний з гідроксикарбонілу, Het^2 та NR^7R^8 , і C_{1-4} алкілу, заміщеного одним або де можливо двома або трьома галогеновими замісниками; або Q являє собою феніл, зазначений феніл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними з галогену, переважно хлору або фтору, або C_{1-4} алкілокси, переважно метокси;

(iii) n являє собою ціле число, що становить 1 або 2; або n становить 1;

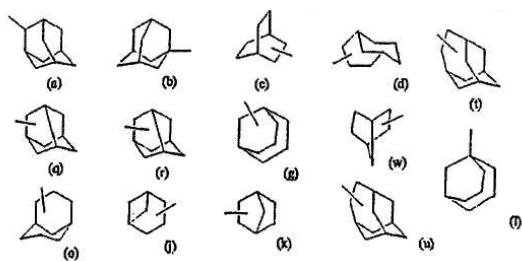
(iv) m становить 0;

(v) R^1 та R^2 являють собою водень, C_{1-4} алкіл, NR^9R^{10} , переважно C_{1-4} алкіл, зокрема метил; або

R^1 та R^2 разом з атомом вуглецю, до якого вони прикріплені, утворюють C_{3-6} циклоалкіл, переважно циклопропіл; і де n становить 2, кожний з R^1 або R^2 може бути відсутнім з утворенням ненасиченого подвійного зв'язку

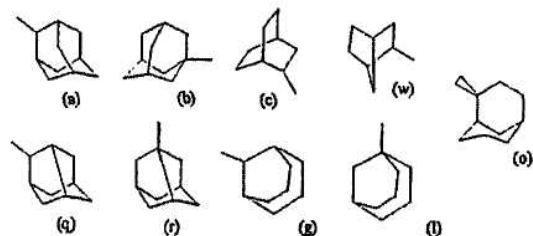
(vi) R^4 являє собою водень;

(vii) R^3 являє собою моновалентний радикал, що має одну з наступних формул

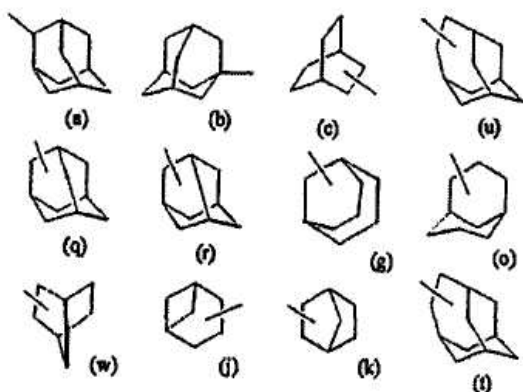


де зазначений моновалентний радикал може необов'язково бути заміщеним одним або де можливо двома або трьома замісниками, вибраними з галогену, карбонілу, гідрокси або C_{1-4} алкілокси, переважно метокси; або

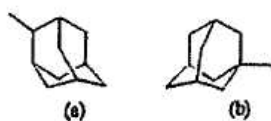
R^3 являє собою C_{6-12} циклоалкіл, переважно циклооктаніл або моновалентний радикал, що має одну з наступних формул



де зазначений C_{6-12} циклоалкіл або моновалентний радикал може необов'язково бути заміщеним одним або де можливо двома, трьома або більше замісниками, вибраними із групи, що складається із C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, галогену або гідрокси; або R^3 являє собою C_{6-12} циклоалкіл або моновалентний радикал, що має одну з наступних формул



де зазначений C_{6-12} циклоалкіл або моновалентний радикал може необов'язково бути заміщеним одним або де можливо двома, трьома або більше замісниками, вибраними із групи, що складається з C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, галогену або гідрокси; переважно R^3 являє собою моновалентний радикал, що має одну з наступних формул



де зазначений моновалентний радикал може необов'язково бути заміщеним одним або де можливо двома або трьома замісниками, вибраними з галогену, карбонілу, гідрокси або C_{1-4} алкілокси, переважно замісником, вибраним із бром, фтору, хлору, гідрокси або метокси; ще більш переважно такі сполуки, де замісник R^3 є 2-адамантилом, необов'язково заміщеним одним або де можливо двома або трьома замісниками, вибраними із групи, що складається з C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, галогену, оксо, карбонілу або гідрокси, переважно замісник, вибраний з бром, фтору, хлору, гідрокси або метокси;

(viii) R^5 та R^6 кожен незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;

(ix) R^9 та R^{10} кожен незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкілоксикарбоніл;

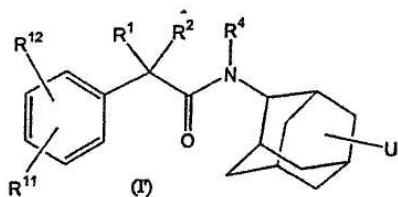
(x) L являє собою C_{1-4} алкіл;

(xi) Het¹ являє собою гетероцикл, вибраний з піридинілу, піперидинілу, тіофенілу або 1,3-бензодіоксолу;

(xii) Het² являє собою піридиніл, піролідиніл або морфолініл;

(xiii) Ar² являє собою феніл, нафтил або інденіл.

Певною групою сполук є такі сполуки формули (I), де R^3 є необов'язково заміщеним 2-адамантилом і де Q являє собою необов'язково заміщений феніл, далі позначуваний як сполуки формули (I')



їх форми N-оксиду, фармацевтично прийнятні солі та стереохімічно ізомерні форми, де R^1 та R^2 кожен незалежно являє собою водень, C_{1-4} алкіл, NR^9R^{10} , C_{1-4} алкілокси або Het³-O- C_{1-4} алкіл; переважно C_{1-4} алкіл, зокрема метил; або

R^1 та R^2 разом з атомом вуглецю, до якого вони прикріплені, утворюють C_{3-6} циклоалкіл, зокрема циклопропіл або циклобутил;

R^4 являє собою водень, C_{1-4} алкіл, C_{2-4} алкеніл;

U являє собою водень, C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкілокси, феніл, галоген, оксо, карбоніл або гідрокси

R^5 та R^6 є кожен незалежно вибраним з водню, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, C_{1-4} алкілоксикарбонілу, C_{1-4} алкілкарбонілу, C_{1-4} алкілкарбонілу, заміщеного одним або де можливо двома або трьома замісниками, кожен незалежно вибраний з галогену, C_{1-4} алкілу, і C_{1-4} алкілокси, або R^5 та R^6 кожен незалежно являє собою C_{1-4} алкіл, заміщений фенілом;

R^7 та R^8 є кожен незалежно вибраним з водню або C_{1-4} алкілу;

R^9 та R^{10} є кожен незалежно вибраним з водню, C_{1-4} алкілу або C_{1-4} алкілоксикарбонілу;

R^{11} та R^{12} є кожен незалежно вибраними з водню, галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, гідрокси, нітро, Het⁴, фенілу, фенілокси, C_{1-4} алкілоксикарбонілу, гідроксикарбонілу, NR^5R^6 , C_{1-4} алкілокси, заміщеного одним або де можливо двома або трьома замісниками, кожен незалежно вибраний з гідроксикарбонілу, Het² й NR^7R^8 , C_{2-4} алкенілу, заміщеного одним замісником, вибраним з феніл- C_{1-4} алкілоксикарбонілу, C_{1-4} алкілоксикарбонілу, гідроксикарбонілу, Het⁵-карбонілу, і C_{1-4} алкілу, заміщеного одним або де можливо двома або трьома

замісниками, незалежно вибраними з галогену, диметилуміну, триметилуміну, аміну, ціано, Het^6 , Het^7 -карбонілу, C_{1-4} алкілоксикарбонілу або гідроксикарбонілу;

Het^1 являє собою гетероцикл, вибраний з піридинілу, піперидинілу, піримідинілу, піразинілу, піперазинілу, піридазинілу, індолілу, ізоіндолілу, індолінілу, фуранілу, бензофуранілу, тiazолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, ізотіазолілу, бензотіофенілу, тіофенілу, 1,8-нафтиридинілу, 1,6-нафтиридинілу, хінолінілу, ізохінолінілу, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолінілу, хіноксалінілу, хіназолінілу, фталазинілу, 2Н-бензопіранілу, 3,4-дигідро-2Н-бензопіранілу, 2Н-бензотіопіранілу, 3,4-дигідро-2Н-бензотіопіранілу або 1,3-бензодіоксолілу;

Het^2 являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з піперидинілу, піридинілу, піридазинілу, піримідинілу, піразинілу, піперазинілу, 2Н-піролілу, піролілу, 2-піролінілу, 3-піролінілу, піролідинілу, або морфолінілу, зазначений Het^2 необов'язково є заміщеним одним або де можливо двома або більше замісниками, кожен незалежно вибраний з гідрокси, карбонілу, C_{1-4} алкілу або C_{1-4} алкілокси;

Het^3 являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з 2Н-піранілу, 4Н-піранілу, фуранілу, тетрагідро-2Н-піранілу, піридинілу, піперидинілу, або фуранілу;

Het^4 являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з піридазинілу, піримідинілу, піролідинілу, піразинілу, піперазинілу, триазолілу, тетразолілу або морфолінілу, зазначений Het^4 необов'язково є заміщеним одним або де можливо двома або більше замісниками, кожен незалежно вибраний з гідрокси, карбонілу, C_{1-4} алкілу або C_{1-4} алкілокси;

Het^5 являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з піридазинілу, піримідинілу, піролідинілу, піразинілу, піперазинілу або морфолінілу, зазначений Het^5 необов'язково є заміщеним одним або де можливо двома або більше замісниками, кожен незалежно вибраний з гідрокси, карбонілу, C_{1-4} алкілу або C_{1-4} алкілокси; переважно піперазинілу або морфолінілу;

Het^6 являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з піридазинілу, піримідинілу, піролідинілу, піразинілу, піперазинілу або морфолінілу, зазначений Het^6 необов'язково є заміщеним одним або де можливо двома або більше замісниками, кожен незалежно вибраний з гідрокси, карбонілу, C_{1-4} алкілу або C_{1-4} алкілокси;

Het^7 являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з піридазинілу, піримідинілу, піролідинілу, піразинілу, піперазинілу або морфолінілу, зазначений Het^7 необов'язково є заміщеним одним або де можливо двома або більше замісниками, кожен незалежно вибраний з гідрокси, карбонілу, C_{1-4} алкілу або C_{1-4} алкілокси; переважно піперазинілу або морфолінілу; зокрема морфолінілу.

Також цікавими є такі сполуки формули (I') де застосовується одне або більше з наступних обмежень:

(i) R^1 й R^2 кожен незалежно являє собою водень, C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкілокси; переважно метил або метокси;

(ii) R^4 являє собою водень;

(iii) U являє собою водень, гідрокси або галоген, зокрема водень, гідрокси, фтор або хлор;

(iv) R^5 й R^6 є кожен незалежно вибраним з водню, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілоксималкілу, C_{1-4} алкілкарбонілу, або C_{1-4} алкілкарбонілу, заміщеного галогеном;

(v) R^7 й R^8 являють собою C_{1-4} алкіл, переважно метил;

(vi) R^{11} й R^{12} є кожен незалежно вибраним з водню, C_{1-4} алкілу, такого як зокрема метил або пропіл, C_{1-4} алкілокси, гідрокси, нітро, Het^4 , NR^5R^6 , C_{1-4} алкілокси, заміщеного одним або де можливо двома або трьома замісниками, кожен незалежно вибраний з гідроксикарбонілу, Het^2 , C_{1-4} алкіли або NR^7R^8 ,

C_{2-4} алкенілу, заміщеного одним замісником, вибраним з феніл $_{1-4}$ алкілоксикарбонілу, C_{1-4} алкілоксикарбонілу, гідроксикарбонілу або Het^5 -карбонілу, і

C_{1-4} алкілу, заміщеного одним або де можливо двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену, диметилуміну, триметилуміну, аміну, Het^6 , Het^7 -карбонілу або гідроксикарбонілу;

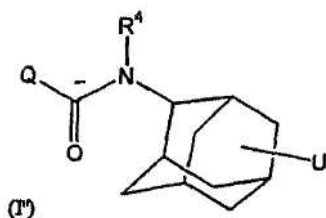
(vii) Het^2 являє собою піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл або морфолініл, зазначений Het^2 необов'язково є заміщеним C_{1-4} алкілом, зокрема метилом;

(viii) Het^4 являє собою тетразоліл;

(ix) Het^5 являє собою морфолініл;

(x) Het^6 являє собою піридазиніл, піролідиніл або морфолініл, зазначений Het^6 необов'язково є заміщеним карбонілом або C_{1-4} алкілом.

Також цікавими є такі сполуки формули (I'')



їх форми N-оксидів, фармацевтично прийнятні солі та стереохімічно ізомерні форми,

де

R^4 являє собою водень, C_{1-4} алкіл, C_{2-4} алкеніл;

U являє собою водень, C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкілокси, феніл, галоген, оксо, карбоніл або гідрокси;

Q являє собою Het^1 або Ar^2 , де зазначені Het^1 або Ar^2 є необов'язково заміщеними одним або де можливо більше замісниками, вибраними з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, гідрокси, нітро, Het^4 , фенілу, фенілокси, C_{1-4} алкілоксикарбонілу, гідроксикарбонілу, NR^5R^6 ,

C_{1-4} алкілокси, заміщеного одним або де можливо двома або трьома замісниками, кожен незалежно вибраний з гідроксикарбонілу, Het^2 й NR^7R^8 , і

C_{1-4} алкілу, заміщеного одним або де можливо двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену або гідроксикарбонілу;

R^5 та R^6 є кожен незалежно вибраним з водню, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілоксикарбонілу, C_{1-4} алкілкарбонілу, C_{1-4} алкілкарбонілу, заміщеного одним або де можливо двома або трьома замісниками, кожен незалежно вибраний з галогену, C_{1-4} алкілу, і C_{1-4} алкілокси, або R^5 й R^6 кожен незалежно являє собою C_{1-4} алкіл, заміщений фенілом;

R^7 та R^8 є кожен незалежно вибраним з водню або C_{1-4} алкілу;

R^9 та R^{10} є кожен незалежно вибраним з водню, C_{1-4} алкілу або C_{1-4} алкілоксикарбонілу;

Het^1 являє собою біциклічний гетероцикл, вибраний з індолілу, ізоіндолілу, індолінілу, бензофуранілу, бензотіофенілу, 1,8-нафтиридинілу, 1,6-нафтиридинілу, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолінілу, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолінілу, хіноксалінілу, хіназолінілу, фталазинілу, 2Н-бензопіранілу, 3,4-дигідро-2Н-бензопіранілу, 2Н-бензотіопіранілу, 3,4-дигідро-2Н-бензотіопіранілу або 1,3-бензодіоксолілу;

Het^2 являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з піперидинілу, піридинілу, піридазинілу, піримідинілу, піразинілу, піперазинілу, 2Н-піролила, піролила, 2-піролінілу, 3-піролінілу, піролідинілу, або морфолінілу, зазначений Het^2 необов'язково є заміщеним одним або де можливо двома або більше замісниками, кожен незалежно вибраний з гідрокси, C_{1-4} алкілу або C_{1-4} алкілокси;

Het^3 являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з 2Н-піранілу, 4Н-піранілу, фуранілу, тетрагідро-2Н-піранілу, піридинілу, піперидинілу, або фуранілу;

Het^4 являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з піридазинілу, піримідинілу, піролідинілу, піразинілу, піперазинілу або морфолінілу, зазначений Het^4 необов'язково є заміщеним одним або де можливо двома або більше замісниками, кожен незалежно вибраний з гідрокси, карбонілу, C_{1-4} алкілу або C_{1-4} алкілокси;

Ar^2 являє собою карбоциклічні радикали, що містять два цикли, вибрані із групи, що складається з бензоциклобутену, бензоциклогептанілу, бензосурбенілу, інденілу, 2,3-дигідроінденілу, 5,6,7,8-тетрагідронафтилу.

Наступною групою сполук є такі сполуки формули (I'') де застосовується одне або більше з наступних обмежень:

(i) U являє собою водень, галоген або гідрокси;

(ii) Q являє собою Het^1 або Ar^2 , де зазначені Het^1 або Ar^2 є необов'язково заміщеними одним або де можливо двома або більше замісниками, вибраними з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, гідрокси, C_{1-4} алкілоксикарбонілу,

C_{1-4} алкілокси, заміщеного гідроксикарбонілом, і

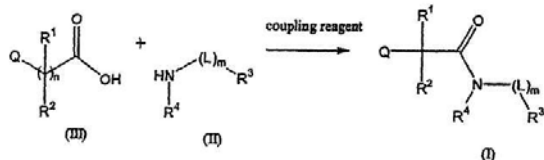
C_{1-4} алкілу, заміщеного гідроксикарбонілом;

(iii) Het^1 являє собою біциклічний гетероцикл, вибраний з бензотіофенілу, хінолінілу, 1,2,3,4-тетрагідрохінолінілу, ізохінолінілу, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолінілу, 2Н-бензопіранілу, 3,4-дигідро-2Н-бензопіранілу, або 2Н-бензотіопіранілу;

(iv) Ar^2 являє собою бензоциклобутен, бензоциклогептанілу, бензосуберенілу, інденілу, 2,3-дигідроінденілу або 5,6,7,8-тетрагідронафтил.

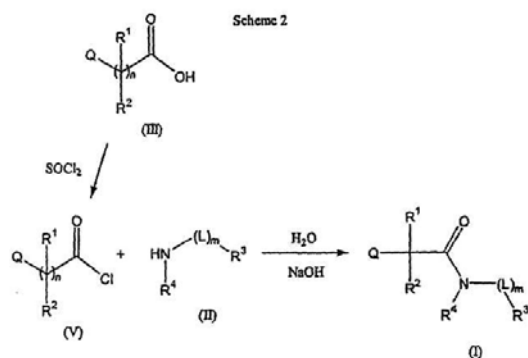
Амідні сполуки згідно з даним винаходом можуть бути одержані кожним з декількох стандартних синтетичних способів, звичайно використовуваних фахівцем в галузі органічної хімії й описаних, наприклад, в: "Introduction to organic chemistry" Streitweiser and Heathcock - Macmillan Publishing Co., Inc. - second edition - New York - Section 24.7 (part) p.753-756. Загалом, амідні сполуки можуть бути одержані за допомогою нуклеофільного приєднання, що каналізується основою, між відповідною карбоною кислотою й відповідним аміном (схема 1), або за допомогою реакції нуклеофільного заміщення, де відповідний амін реагує з відповідним ацилгалогідом (схема 2), ангідридом або складним ефіром для одержання необхідного амиду.

При зв'язуванні кислот з амінами використовують стандартні реагенти хімічного зв'язування, такі як карбонілдімідазол (CDI), 1,3-дициклогексилкарбодіімід (DCC) або гідрохлорид 1-етил-3-(3'-диметилумінопропіл)карбодіміда (EDCI) у присутності або відсутності гідроксибензотріазолу (HOBt). Загалом, додавання карбонових кислот по формулі (III) до амінів по формулі (II) в умовах реакції, що каналізується основою, приводить до утворення солі аміну, що перебуває в рівновазі з його слабкою кислотою й основою. Для зрушення рівноваги у бік утворення амиду за формулою (I), до реакційної суміші додають дегідрогенізуючий агент, такий як карбодіміди, наприклад DCC й CDI.



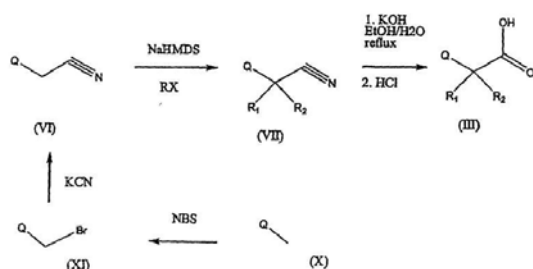
coupling reagent = зв'язувальний реагент

В альтернативному варіанті втілення карбонові кислоти перетворюють у відповідні ацилгалогіди реакцією з, наприклад, тіонілхлоридом або оксалілхлоридом. Потім зазначений ацилгалогід (V) додають до аміну за формулою (II) для одержання амиду за формулою (I) з використанням відомих в галузі техніки методик реакції, таких як метод Schotten-Bauman.



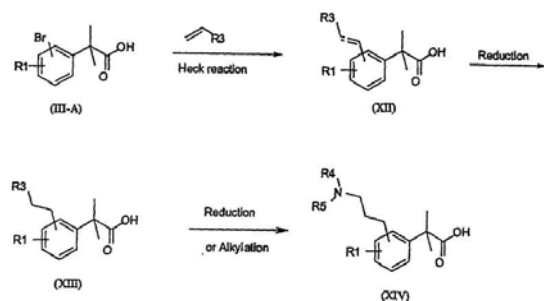
Карбонові кислоти по формулі (III) і аміни за формулою (II) є легко доступними або можуть бути отримані з використанням способів, які є добре відомими в галузі техніки. Багато сполук є комерційно доступними, наприклад, від Aldrich Chemicals, або коли сполуки не є комерційно доступними, вони можуть бути легко отримані з доступних попередників з використанням прямих перетворень, які добре відомі в цій галузі техніки.

Наприклад, карбонові кислоти найбільше часто одержують гідролізом нітрילів (схема 3), карбоксилуванням металоорганічних сполук або окислюванням первинних спиртів або альдегідів, див., наприклад, в: "Introduction to organic chemistry" Streitweiser й Heathcock -Macmillan Publishing Co., Inc. - second edition - New York -Section 19.6 p.509-511. Зокрема карбонові кислоти по формулі (III) одержують із відповідних (гетеро)арилацетонітрилів (VI) перетворенням у диалкільні або спіроалкільні похідні (VII) з використанням, наприклад, гексаметилдисилузана натрію й метилйодиду або дибромбутану (див. наприклад, Trivedi et al, J. Med. Chem. 1993, 36, 3300), з наступним гідролізом у кислих або лужних умовах до бажаної карбонової кислоти III. Відповідними кислотами і основами в гідролізі є, наприклад, H₂SO₄ й KOH. Реакція гідролізу може бути звичайно проведена з використанням мікрохвильового нагрівання. Безліч нітрилів по формулі (VI) є комерційно доступними, або коли вони не є доступними, вони можуть бути легко отримані з доступних похідних (гетеро)арилметилу (X) у відомі в галузі техніки умовах, наприклад, бромованням з використанням N-бромсукциніміду (NBS) з наступним заміщенням бромом CN з використанням, наприклад, KCN.



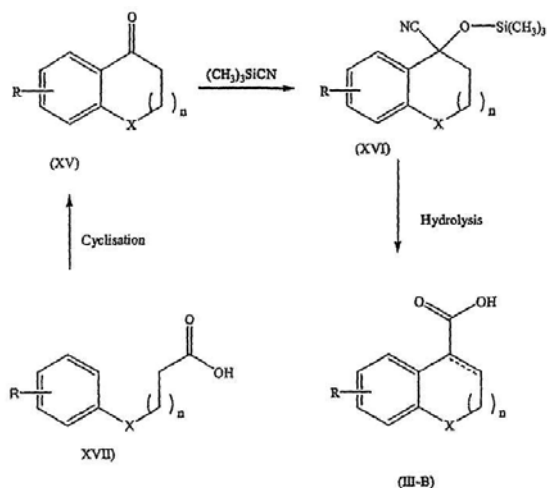
reflux = нагрівання в колбі зі зворотним холодильником.

У багатьох випадках карбонові кислоти, де Q являє собою бромзаміщений арил (III-A) далі модифікували у відповідності зі схемою реакції 4. На першій стадії бромистий замісник модифікували з використанням реакції Heck з акриловими ефірами, амідами або акрилонітрилом для одержання сполук формули (XII). Відновлення подвійного зв'язку й функціональних груп давало заміщені аміни по формулі (XIV).



Heck reaction = реакція Гека, reduction = відновлення, or = або, alkylation = алкілювання.

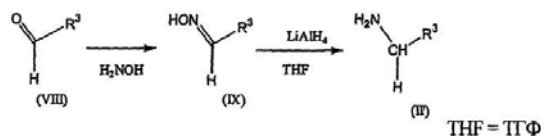
Для таких сполук формули (I) де Q являє собою карбоциклічні радикали, що містять два цикли, що відповідають біциклічним карбоновим кислотам за формулою (3) синтезували, наприклад, додаванням триметилсиліцианіду до відповідної кетонам (XV) з наступним кислотним або лужним гідролізом нітрильних сполук (XVI) з використанням стандартних умов. Кетони, які не є доступними, синтезували внутрішньомолекулярною циклізацією відповідних кислот (XVIII) (див. схему 5).



cyclisation = циклізація, hydrolysis = гідроліз.

Аміни по формулі (II) звичайно одержують із використанням відомих в галузі техніки методик, див. Наприклад: "Introduction to organic chemistry" Streitweiser й Heathcock -Macmillan Publishing Co., Inc. - second edition - New York - Section 24.6 p.742-753, і включає синтез за допомогою непрямого алкілювання відповідних (гетеро)арилгалогідів зокрема, синтезом Габрієля, за допомогою відновлення відповідних нітро- або нітрільних сполук, за допомогою відбудовного амінування з використанням, наприклад, реакції Eschweiler-Clarke і зокрема за допомогою відновлення оксимів (IX), які можуть бути отримані з альдегідів або кетонів (VIII) реакцією з гідроксилуміном (схема 6). У цьому останньому випадку оксими відновлюють алюмогідридом літію або каталітичним гідрогенуванням з використанням відповідного каталізатора, такого як нікель Ранея, зазначене відновлення проводять в інертному безводному розчиннику, такому як ефір або тетрагідрофуран (ТГФ).

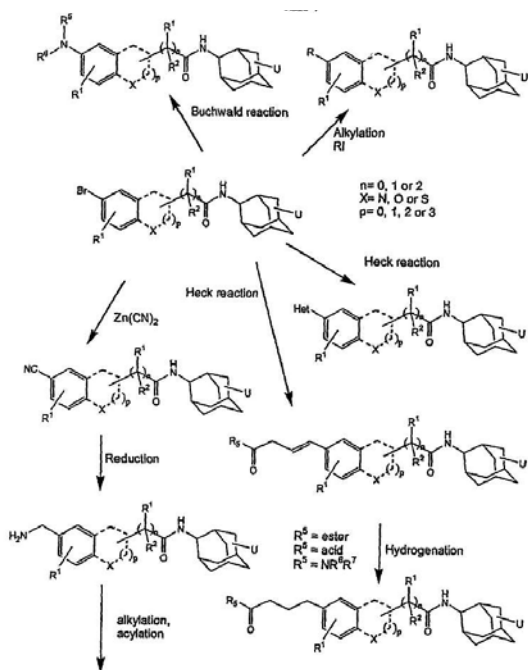
Схема 6



Наступні приклади для синтезу сполук формули (I) з використанням кожного з вищезгаданих синтетичних методів представлені далі в експериментальній частині.

Коли необхідно або бажано, будь-яка одна або більше з наступних подальших стадій у будь-якому порядку можуть бути проведені:

- (i) видалення будь-якої захисної груп(и), що залишилась;
- (ii) перетворення сполуки формули (I) або його захищеної форми в наступну сполуку формули (I) або її захищену форму;
- (iii) перетворення сполуки формули (I) або його захищеної форми в N-оксид, сіль, четвертинний амін або сольват сполуки формули (I) або її захищену форму;
- (iv) перетворення N-оксиду, солі, четвертинного аміну або сольвату сполуки формули (I) або її захищеної форми в сполуку формули (I) або її захищену форму;
- (v) перетворення N-оксиду, солі, четвертинного аміну або сольвату сполуки формули (I) або її захищеної форми в інший N-оксид, фармацевтично прийнятну адитивну сіль, четвертинний амін або сольват сполуки формули (I) або її захищену форму;
- (vi) де сполуку формули (I) одержують у вигляді суміші (R) і (S) енантіомерів, розділяючи суміш для одержання бажаного енантіомера;
- (vii) де сполуку формули (I), де Q складається із бром заміщених карбоциклічних радикалів, що містять один або два цикли, можливі різні перетворення, див. наприклад схему 7, що включає:
 - a) алкілювання з використанням, наприклад, алкілйодиду
 - b) перетворення в амін з використанням реакції Бухвальда
 - c) арилювання з використанням умов реакції Гека
 - d) алкілювання з використанням умов реакції Гека
 - e) перетворення в нітрil з використанням, наприклад, ціаніду калію й можливим наступним перетворенням у такий спосіб отриманого нітрилу в амін, що може бути алкільований або ацильований в умовах, відомих в цій галузі техніки.



alkylation= алкілювання, Buchwald reaction = реакція Бухвальда, Heck reaction = реакція Гека, reduction = відновлення, ester = складний ефір, acid = кислота, hydrogenation = гідрогенування, acylation = ацилювання.

Фахівець в галузі техніки повинен брати до уваги, що в способах, описаних вище, функціональні групи проміжних сполук можуть мати потребу в блокуванні захисними групами.

Функціональні групи, які є бажаними для захисту, включають гідрокси, аміно й карбонову кислоту. Підходящі захисні групи для гідрокси включають триалкілсилілові групи (наприклад, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдифенілсиліл або триметилсиліл), бензил і тетрагідропіраніл. Підходящі захисні групи для аміно включають трет-бутилоксикарбоніл або бензилоксикарбоніл. Підходящі захисні групи для карбонової кислоти включають C₍₁₋₆₎алкільні або бензилові ефіри.

Захист і депротектування функціональних груп може мати місце до або після стадії реакції.

Застосування захисних груп повно описане в «Protective Groups in Organic Chemistry», edited by J W F McOmie, Plenum Press (1973), і «Protective Groups in Organic Synthesis» 2nd edition, T W Greene & P G M Wutz, Wiley Interscience (1991).

Крім того, N-атоми в сполуках формули (I) можуть бути метильовані способами, відомими в цій галузі техніки з використанням CH₃-I у підходящому розчиннику, такому як, наприклад, 2-пропанон, тетрагідрофуран або диметилформамід.

Сполуки формули (I), також можуть бути перетворені один в одного, згідно з відомими в цій галузі техніки методиками перетворення функціональних груп, з яких деякі приклади згадані в описі вище.

Сполуки формули (I), також можуть бути перетворені у відповідні форми N-оксиду, згідно з відомими в цій галузі техніки методиками перетворення тривалентного азоту в його форму N-оксиду. Зазначена реакція N-окислювання може звичайно проводитися реакцією вихідної речовини за формулою (I) з 3-феніл-2-(фенілсульфоніл)оксазиридіном або з відповідним органічним або неорганічним перекисом. Відповідні неорганічні перекиси включають, наприклад, перекис водню, перекис лужних металів або лужноземельних металів, наприклад, перекис натрію, перекис калію; відповідні органічні перекиси можуть включати пероксикислоти, такі як, наприклад, бензолкарбопероксова кислота або галоген-заміщена бензолкарбопероксова кислота, наприклад 3-хлорбензолкарбопероксова кислота, пероксоалканові кислоти, наприклад пероксооцтова кислота, алкілгідроперекиси, наприклад т-бутилгідроперекис. Придатними розчинниками є, наприклад, вода, нижчі спирти, наприклад етанол і подібні, вуглеводні, наприклад толуол, кетони, наприклад 2-бутанон, галогеновані вуглеводні, наприклад дихлорметан, і суміші таких розчинників.

Чисті стереохімічно ізомерні форми сполук формули (I), можуть бути отримані із застосуванням методик, відомих в цій галузі техніки. Діастереомери можуть бути розділені фізичними способами, такими як селективна кристалізація й хроматографічними методиками, наприклад противотоковим розділенням, рідинною хроматографією, тощо.

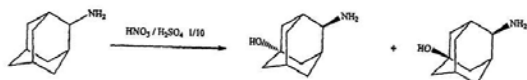
Деякі із сполук формули (I), і деякі із проміжних сполук у даному винаході можуть містити асиметричний атом вуглецю. Чисті стереохімічно ізомерні форми зазначених сполук і зазначених проміжних продуктів можуть бути отримані застосуванням відомих в цій галузі техніки методик. Наприклад, діастереоізомери можуть бути розділені фізичними методами, такими як селективна кристалізація, або хроматографічними методиками, противотоковим розділенням, рідинною хроматографією й подібними способами. Енантіомери можуть бути отримані з рацемічних сумішей спочатку перетворенням зазначених рацемічних сумішей придатними розділяючими агентами, такими як, наприклад, хіральні кислоти, у суміші діастереомерних солей або сполук; потім фізичним розділенням зазначених сумішей діастереомерних солей або сполук за допомогою, наприклад, селективної кристалізації або хроматографічних методик, наприклад рідинної хроматографії й подібних способів; і, нарешті, перетворенням зазначених розділених діастереомерних солей або сполук у відповідні енантіомери. Чисті стереохімічно ізомерні форми можуть також бути отримані зі стереохімічно

ізомерних форм відповідних проміжних продуктів і вихідних речовин, що забезпечено тим, що реакції, що відбуваються, протікають стереоспецифічно.

Альтернативний спосіб розділення енантіомерних форм сполук формули (I) і проміжних продуктів включає рідинну хроматографію, зокрема рідинну хроматографію з використанням хіральної стаціонарної фази.

Певна група енантіомерних проміжних продуктів для сполук формули згідно з винаходом складається із син й анти-ізомера 1-гідрокси-4-аміноадамантану, проміжного продукту, що використовується в синтезі таких сполук формули (I), де R³ являє собою необов'язково заміщений 2-адамантил.

1-гідрокси-4-аміноадамантан звичайно одержують гідроксилуванням 2-аміноадамантану, наприклад, з використанням суміші азотної і сірчаної кислоти (Khimiko Farmatsevticheskii Zhurnal 1986,20,810; Zhurnal Organicheskoi Khimii 1976,2369).



anti = анти, syn = син.

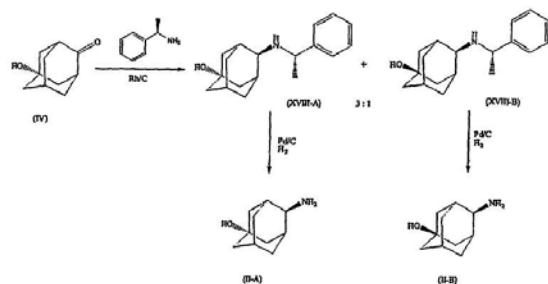
Реакція дає два стереомери 1-гідрокси-4-аміноадамантану в співвідношенні від 3:1 до 1:1 на користь син-ізомера. Тому що було виявлено, що анти-ізомер має поліпшену активність інгібування HSD1, є бажаним мати спосіб синтезу, що дає більшу селективність на користь анти-ізомера.

Альтернативно, 1-гідрокси-4-аміноадамантан може бути отриманий з відповідного кетону після відбудовного амінування, тобто циклічний кетон може бути перетворений в амін через утворення іміну оксиму й наступного відновлення подвійного зв'язку. Відновлення може бути проведене з використанням алюмогідриду літію, нікелю Ранея або благородних металів, як паладій, платина, рутеній або родій на вуглеці. Відбудовне амінування з використанням борогідридів є альтернативою однією стадією (добре відомий спосіб, описаний, наприклад, в Advanced of organic chemistry from March 2003). Селективність відновлення залежить від структури речовини (кетону) і використовуваного каталізатора.

Через факт, що два ізомери 1-гідрокси-4-аміноадамантану, отримані після відновлення оксиму або після відбудовного амінування аміаком, не визначаються ЖХМС або ГХМС, їх дуже важко розділити. Реакція сполучення з кислотою за формулою (III) дає суміш двох продуктів сполук формули (I), які є розділеними з використанням хроматографії. Однак з метою зменшення вартості синтезу й для поліпшення виходу анти-ізомерів замість цього є бажаним відхилитися від енантіомерно чистих проміжних продуктів.

Задачею даного винаходу є вирішення вищезгаданої проблеми, що складається зі способу одержання 1-гідрокси-4-аміноадамантану, зазначений спосіб включає відбудовне амінування 5-гідроксиадамантан-2-ону L(-)-1-фенілетилуїном з каталізом з використанням, наприклад, рутенію на вуглеці (Схема 8). Досягнута селективність склала 3:1 на користь анти-стереомера. Отримані ізомери легко розділити, і наступне дебензилювання анти 4-(1-феншетилюміно)адамантан-1-олу дає чистий анти-і-гідрокси-4-аміноадамантан.

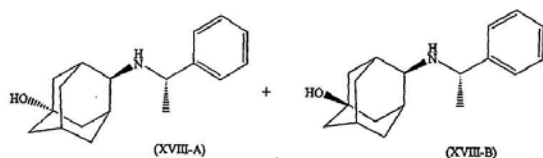
Схема 8



Зокрема 1-гідрокси-4-аміноадамантан одержували з:

а) 4-(1-фенілетилуїно)адамантан-1-ол

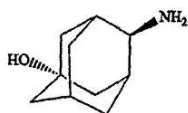
Одержання



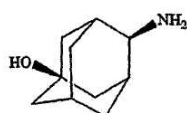
Комерційно доступний 5-гідроксиадамантан-2-он (0,1моль), L(-)-альфа-метилбензиламін (0,105моль), ізопропоксид алюмінію (0,1моль) і родій на активованому вугіллі (20моль%) суспендували в 500мол толуолу, додавали 20мол 4% розчину тіофену. Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 24год. Каталізатор відфільтровували, а фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок, що містить два ізомери в співвідношенні 3:1 транс:цис, очищали колонковою хроматографією для одержання 12м проміжного продукту XVIII-A й 4м проміжні продукти XVIII-B.

б) 1-гідрокси-4-аміноадамантан

Одержання



(II-A)



(II-B)

Амін XVIII-A (0,05моль) розчиняли в метанолі (100мол), додавали паладій на активованому вугіллі (0,002моль) і суміш гідрогенізували при кімнатній температурі протягом 16год. Каталізатор відфільтровували, фільтрат випаровували у вакуумі. Залишок розтирали з дихлорметаном для одержання зазначеної в заголовку сполуки (II-A) (7,5г).

Деякі із проміжних продуктів і вихідних речовин, які використовуються в методиках реакцій, згаданих вище, є відомими сполуками і можуть бути комерційно доступними або можуть бути отримані відповідно до методик, відомих в цій галузі техніки.

Сполуки згідно з даним винаходом є сполуками, які використовуються, тому що вони мають фармакологічні властивості. У такий спосіб вони можуть бути використані як лікарські засоби, зокрема, для лікування патології, пов'язаної з надлишком утворення кортизолу, такими як, наприклад, ожиріння, діабет, серцево-судинні захворювання, пов'язані з ожирінням, і глаукома.

Як описано в експериментальній частині далі, інгібуючий ефект даних сполук на активність 11 β -HCD1-редуктази (перетворення кортизону в кортизол) був продемонстрований *in vitro*, у ферментному аналізі з використанням рекомбінантного ферменту 11 β -HSD1, виміром перетворення кортизону в кортизол з використанням очищення ВЭЖХ і методів кількісного аналізу. Інгібування 11 β -HCD1-редуктази також було показано *in vitro*, у дослідженні клітин, що включає контакт клітин, що експресують 11 β -HCD1, зі сполуками, що тестуються, та оцінку ефекту зазначених сполук на утворення кортизолу в клітинному середовищі таких клітин. Клітини, переважно використовували в аналізі за даним винаходом, вибирали із групи, що складається із клітин мишачих фібробластів 3T3-L1, клітин Hep2, клітин нирок свиней, зокрема, клітин LCC-PK1 і гепатоцитів щурів.

Відповідно, даний винахід створює сполуки формул (I), (I'), (I'') і їх фармацевтично прийнятні N-оксиди, адитивні солі, четвертинні аміни й стереохімічно ізомерні форми для використання в терапії. Зокрема, у лікуванні або запобіганні захворювань, опосередкованих проліферацією клітин. Сполуки формул (I), (I'), (I'') і їх фармацевтично прийнятні N-оксиди, адитивні солі, четвертинні аміни й стереохімічно ізомерні форми можуть далі бути позначені як сполуки згідно з винаходом.

У світлі корисності сполуки згідно з винаходом, забезпечують спосіб лікування тварини, наприклад, ссавця, включаючи людину, що страждає від клітинного проліферативного розладу, такого як атеросклероз, рестеноз і рак, що включає введення ефективної кількості сполуки згідно з винаходом.

Зазначений спосіб включає системне або місцеве введення ефективної кількості сполуки згідно з винаходом теплокровній тварині, включаючи людей.

Отже, завданням даного винаходу є одержання сполуки згідно з винаходом для використання як лікарського засобу. Зокрема, для використання сполуки згідно з винаходом в одержанні лікарського засобу для лікування патології, асоційованої з надлишковим утворенням кортизолу, такої як, наприклад, ожиріння, діабет, серцево-судинні захворювання, пов'язані з ожирінням, і глаукома.

У ще одному аспекті, даний винахід забезпечує застосування сполук згідно з винаходом в одержанні лікарського засобу для лікування кожного зі згаданих вище клітинних проліферативних розладів або ознак.

Кількість сполуки згідно з винаходом, також позначуваного в описі як активний інгредієнт, що потрібно для досягнення терапевтичного ефекту, буде, звичайно, варіюватися від певної сполуки, шляху введення, віку й стану реципієнта й певного розладу або захворювання, що піддається лікуванню. Придатна добова доза становить від 0,001мг/кг до 500мг/кг маси тіла, зокрема, від 0,005мг/кг до 100мг/кг маси тіла. Спосіб лікування може також включати введення активного інгредієнта за схемою від одного до чотирьох разів у день.

Хоча для активного інгредієнта можливе введення окремо, є кращим представляти його у вигляді фармацевтичної композиції. Відповідно, даний винахід, крім того, забезпечує фармацевтичну композицію, що включає сполуки згідно з винаходом, разом з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем. Носій або розріджувач повинен бути «прийнятним» у змісті бути сумісним з іншими інгредієнтами композиції і не шкідливим для її споживачів.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть бути отримані будь-якими способами, добре відомими в галузі техніки фармації, наприклад, з використанням способів, таких як описані в Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, див. особливо частина 8: Pharmaceutical preparations й their Manufacture). Терапевтично ефективна кількість певної сполуки, у формі основи або формі адитивної солі, як активний інгредієнт змішують у щільну суміш із фармацевтично прийнятним носієм, що може приймати широку безліч форм, залежно від форми препарату, бажаного для введення.

Такі фармацевтичні композиції перебувають бажано в однократних лікарських формах, що підходять, переважно, для системного введення, такого як пероральне, підшкірне або парентеральне введення; або місцевого введення, такого як за допомогою інгаляції, назального спрею, очних крапель або за допомогою крему, гелю, шампуню або подібного. Наприклад, при одержанні композицій у пероральній лікарській формі, кожна зі звичайних фармацевтичних середовищ може застосовуватися, такі як, наприклад, вода, гліколі, олії, спирти і подібні у випадку пероральних рідких препаратів, таких як суспензії, сиропи, еліксири й розчини; або тверді носії, такі як крохмалі, цукри, каолін, змащувальні речовини, в'язучі речовини, розпушувальні речовини, тощо, у випадку порошків, пігулок, капсул і таблеток. Через простоту введення, таблетки і капсули являють собою найбільш корисні пероральні стандартні лікарські форми, у такому випадку, звичайно, застосовують

тверді фармацевтичні носії. Для парентеральних композицій, носій звичайно включає стерильну воду, щонайменше, у більшій частині, хоча інші інгредієнти, наприклад, для поліпшення розчинності, можуть бути включені. Наприклад, можуть бути отримані ін'єкційні розчини, у яких носій включає сольовий розчин, розчин глюкози або суміш сольового розчину й розчину глюкози. Також можуть бути отримані ін'єкційні суспензії, у такому випадку відповідні рідкі носії, суспендируючі агенти і подібні можуть бути використані. У композиціях, що підходять для підшкірного введення, носій необов'язково включає агент, що підсилює проникність, і/або придатний змочувальний агент, що, необов'язково комбінуються з придатними добавками будь-якого виду в мінімальних пропорціях, такі добавки не проявляють якого-небудь ефекту на ушкодження шкіри. Зазначені добавки можуть полегшувати введення в шкіру й/або можуть бути корисними для одержання бажаних композицій.

Такі композиції можуть бути введені різними шляхами, наприклад, у вигляді кризьшкірного пластиру, у вигляді крапкового або у вигляді мазі. Як придатні композиції для місцевого нанесення в даному описі можуть бути запропоновані всі композиції, звичайно застосовувані для місцевого введення лікарських засобів, наприклад креми, гелі, пов'язки, шампуні, настоянки, пасти, мазі, бальзами, порошки, тощо. Нанесення зазначених композицій може бути за допомогою аерозолі, наприклад, із пропелентом, таким як азот, діоксид вуглецю, фреон, або без пропеленту, пульверизатор, краплі, лосьйони або напівтверді речовини, такі як загущені композиції, які можуть бути нанесені тампоном. Зокрема, звичайно використовуються напівтверді композиції, такі як бальзами, креми, гелі, мазі, тощо.

Згадані вище фармацевтичні композиції краще одержувати в стандартній лікарській формі для простоти введення й однаковості дозування. Стандартна лікарська форма, яка використовується в описі й формулі винаходу в даному описі, відноситься до фізично окремих одиниць, що підходять як однократні дози, кожна одиниця містить заздалегідь певну кількість активного інгредієнта, розрахована для викликання бажаного терапевтичного ефекту, у зв'язку з необхідним фармацевтичним носієм. Прикладами таких стандартних лікарських форм є таблетки (включаючи рифлені або покриті оболонкою таблетки), капсули, пігулки, упаковки порошків, пластини, ін'єкційні розчини або суспензії, чайні ложки, столові ложки, тощо, і їх окремі одиниці.

З метою підсилення розчинності і/або стабільності сполук формул (I), (I'), (I'') у фармацевтичних композиціях, може бути корисним використати α -, β -, або γ -циклодекстрини або їхні похідні. Також з-розчинники, такі як спирти, можуть поліпшувати розчинність і/або стабільність сполук формул (I), (I'), (I'') у фармацевтичних композиціях. При одержанні водних композицій, адитивні солі сполук згідно з винаходом є, звичайно, більше придатними через їхню підвищену розчинність у воді.

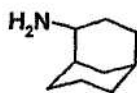
Експериментальна частина

Надалі термін «КТ» позначає кімнатну температуру, «ТГФ» позначає тетрагідрофуран, «АсОН» позначає оцтову кислоту, «EtOH» позначає етанол, «ДМЕ» позначає диметиловий ефір, «ДИПЕ» позначає диізопропіловий ефір, «ТФУ» позначає трифтороцтову кислоту, «EtOAc» позначає етилуцетат, «iPrOH» позначає ізопропанол, «HOBt» позначає 1-гідроксиз-1Н-бензотріазол, «ДМА» позначає N,N-диметилуцетамід, «ДМФ» позначає N,N-диметилформамід, «Naгмдс» позначає N-гексметилдисилузан натрію, «DPPP» позначає 1,3-пропандиілбис[дифенілфосфін], «EDCl» позначає моногідрохлорид N'-(етилкарбонімідол)-N,N-диметил-1,3-пропандіаміну, «DAST» позначає трифторид (диетилуміно)сірки, і Extrelut™ є продуктом Merck Kga (Darmstadt, Germany) і є коротким стовпчиком, що містить діатомову землю.

А. Одержання проміжних продуктів

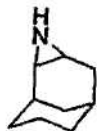
Приклад А1

Одержання



проміжного продукту 1

Одержання

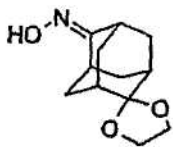


проміжного продукту 2.

Оксим біцикло[3.3.1]нонан-2-она [16473-10-2] (1,4г) розчиняли в безводному ТГФ (30мол) і додавали розчин алюмогідриду літію (15мол, 1М у диетилловому ефірі). Розчин кип'ятили в колбі зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Додавання води (0,6мол), 15% NaOH (0,6мол), і води (1,8мол), з наступною фільтрацією, сушінням фільтрату (MgSO₄) і випарюванням давало сирі аміни. Залишок розчиняли в дихлорметані і екстрагували 15% лимонною кислотою. Водний шар підлугували 1М KOH і екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали соляним розчином, сушили й випаровували для одержання суміші амінів 1:1 (0,5г) проміжного продукту (1) до проміжного продукту (2); ЯМР (CDCl₃) δ 1,2-2,1 (м, CH), 2,45 (t, 1H), 2,9 (м, 1H).

Приклад А2

а) Одержання

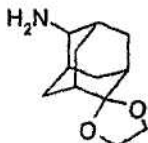


проміжного продукту 3.

Комерційно доступний спіро[1,3-діоксолан-2,2'-трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан]-6'-он [50776-11-9] (2,3м, 0,012моль) (що містить близько 30% дикеталю) розчиняли в етанолі й додавали розчин гідрохлориду гідроксилуміну (1,7м, 0,025моль) і NaOH (1,0г) у воді (30мол). Суміш перемішували протягом ночі. Летючі фракції випаровували у вакуумі, і залишок екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили й випаровували для одержання проміжного продукту оксиму (3) (2,4г).

ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,3-2,3 (m, CH), 2,5 (bs, 1H), 3,5 (bs, 1H), 3,95 (s, 4H, CH₂CH₂)

b) Одержання



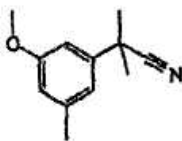
проміжного продукту 4

Етиленкеталь 6-гідроксиіміноадамантан-2-ілу (2,4г) розчиняли 7М NH₃/MeOH (100мол), додавали нікель Раней (1г) і суміш гідрогенізували при 14°C. Суміш фільтрували й випаровували для одержання 2,0м проміжного продукту (4).

ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,3-2,3 (m, CH), 3,23 (bs, 2H, NH₂), 3,95 (s, 4H, CH₂CH₂)

Приклад А3

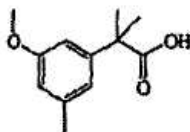
a) Одержання



проміжного продукту 5

Розчин 3-метокси-5-метилбензоацетонітрилу (0,016моль) у ТГФ (20 мол) охолоджували до -40°C і потім додавали NaГМДС (0,0355моль) по краплях і суміш перемішували протягом 1 години при -30°C. Суміш йодметану (0,0355моль) у ТГФ (q.s.) додавали по краплях при < -30°C і реакційну суміш перемішували протягом 1 години при -40°C, потім суміші дозволяли досягти кімнатної температури й перемішували протягом ночі. Отриману суміш обробляли 1Н НСІ і шари розділяли. Сирий продукт екстрагували й обробляли CH₂Cl₂/гексаном (3/2) для виділення бажаного продукту, одержуючи 2,5м (83%) проміжного продукту (5).

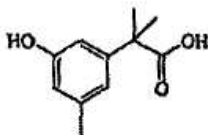
b) Одержання



проміжного продукту 6

Гідрохлорид калію 6Н у воді (20мол) додавали до розчину проміжного продукту (5) (0,013моль) в етанолі (40мол) і потім реакційну суміш перемішували протягом 4 годин у мікрохвильових умовах при 160°C. Суміш розводили водою й екстрагували ДИПЕ. Водний шар підкисляли конц. НСІ до р: 1 й екстрагували дихлорметаном. Органічні екстракти промивали водою й сольовим розчином, потім сушили й розчинник випаровували. Отриманий залишок розтирали в гексані і бажаний продукт збирали, одержуючи 1,69м (61,5%) проміжного продукту (6).

c) Одержання

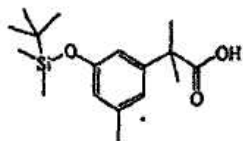


проміжного продукту 7

Розчин проміжного продукту (6) (0,005моль) у дихлорметані (20мол) охолоджували до -78°C і потім по краплях додавали трибромборан (1М) у дихлорметані (10,5мол). Реакційній суміші дозволяли досягти кімнатної температури й перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали воду (50мол), потім

6Н КОН (10мол) і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Водний шар відокремлювали й екстрагували дихлорметаном, потім підкисляли конц. НСІ до р: 1 й екстрагували дихлорметаном (3 × 40мол). Органічні екстракти промивали водою й сольовим розчином, сушили й розчинник випаровували, одержуючи 0,620м проміжного продукту (7).

d) Одержання

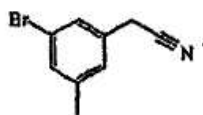


проміжного продукту 8

Хлор(1,1-диметилетил)диметилсилун (0,0048моль), 1Н-імідазол (0,0048моль) і N,N-диметил-4-піридинамін (0,020г) додавали до розчину проміжного продукту (7) (0,0032моль) у дихлорметані (30мол), і потім реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриманий осад фільтрували й фільтрат випаровували. Залишок (1,6г) розтирали в ДИПЕ й потім бажаний продукт збирали, одержуючи 0,85м проміжного продукту (8).

Приклад А4

a) Одержання

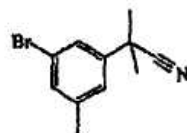


проміжного продукту 9

Розчин ціаніду калію (0,09моль) у воді (20мол) додавали до розчину 1-бром-3-(бромметил)-5-метилбензолу [51719-69-8] (0,085моль) в етанолі (100мол), і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, потім суміш (18г) очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/гептан 2/1). Фракції продукту збирали, і розчинник випаровували, одержуючи 7,5м (90%) проміжного продукту (9).

b) Одержання

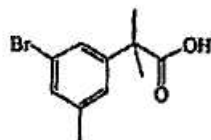
45



проміжного продукту 10

Розчин проміжного продукту (9) (0,036моль) у ТГФ (150 мол) прохолоджували до -40°C в атмосфері азоту, додавали по краплях NaТМДС (2М) у ТГФ (0,080моль) при < -25°C, і реакційну суміш перемішували протягом 1 години при -30°C. Суміш йодметану (0,080мол) у ТГФ (20мол) додавали по краплях при < -30°C й отриманій суміші дозволяли досягти кімнатної температури, потім перемішували протягом ночі. Додавали НСІ (1Н, 100мол) і шари розділяли. Водний шар екстрагували 2 рази EtOAc, потім органічні шари комбінували, промивали 5% розчином NaHCO₃, водою, сольовим розчином і сушили. Нарешті, розчинник випаровували, одержуючи 8,2м проміжні продукти (10).

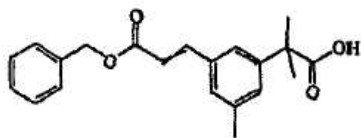
c) Одержання



проміжного продукту 11

Суміш гідроксиду калію (10г) у воді (60 мол) додавали до розчину проміжного продукту (10) (0,034моль) в етанолі (160мол) і потім реакційну суміш перемішували й нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом вихідних днів. Суміш розводили крижаною водою й екстрагували дихлорметаном, для одержання екстракту (І) і водного шару (І). Водний шар (І) підкисляли НСІ й екстрагували дихлорметаном. Екстракт промивали сольовим розчином, сушили й розчинник випаровували, одержуючи 8м залишку (ЖХМС: 90% Ч). Залишок розтирали в гексані й дві фракції продукту збирали, одержуючи фракцію 1:2,8м проміжного продукту (11).

d) Одержання

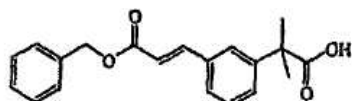


проміжного продукту 12

N,N-диетилетанамін (0,005моль), 2-акрилову кислоту, фенілметилловий ефір (0,002моль), трис(4-метилфеніл)фосфін (0,0006моль) і потім $\text{Pd}_2(\text{дибензиліденацетон})_3$ комплекс (0,0002моль) додавали до розчину проміжного продукту (11) (0,001моль) у ДМФ (6мол). Реакційну суміш нагрівали до 90°C і струшували протягом 4 годин при 90°C . Суміш розводили EtOAc і ДИПЕ, потім отриманий осад фільтрували й фільтрат промивали 3 рази водою. Водний шар підкисляли 1Н HCl й екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили, фільтрували й розчинник випаровували, одержуючи 0,340м проміжного продукту (12).

Приклад А5

Одержання

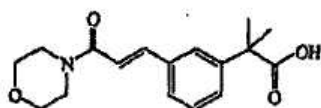


проміжного продукту 13

3-бром- α,α -диметилбензоцетову кислоту [81606-47-5] (0,001моль) розчиняли в ДМФ (6мол) і потім додавали N,N-диетилетанамін (0,005моль) потім 2-акрилову кислоту, фенілметилловий ефір [2495-35-4] (0,002моль). Додавали трис(4-метилфеніл)фосфін (0,0006моль) і $\text{Pd}_2(\text{дибензиліденацетон})_3$ комплекс (0,0002моль) і потім реакційну суміш струшували протягом 4 годин при 90°C . Суміш розводили EtOAc і промивали водою. Водні шари збирали, підкисляли 1Н HCl до р: 1-2 й екстрагували EtOAc. Екстракти збирали, промивали водою й сольовим розчином, сушили, фільтрували й розчинник випаровували (вак), одержуючи 0,340м проміжного продукту (13).

Приклад А6

Одержання

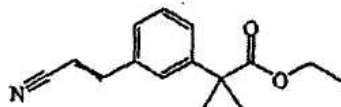


проміжного продукту 14

3-бром- α,α -диметилбензоцетову кислоту [81606-47-5] (0,001моль) розчиняли в N,N-диетилетанаміні (q.s.) і розчин дегазували й потім додавали N,N-диетилетанамін (0,005моль), 4-(1-оксо-2-пропеніл)морфолін [5117-12-4] (0,002моль), трис(4-метилфеніл)фосфін (0,0005моль) і $\text{Pd}_2(\text{дибензиліденацетон})_3$ комплекс (0,00015моль). Реакційну суміш струшували протягом ночі при 90°C і розводили EtOAc. Каталізатор фільтрували через дикаліт і промивали EtOAc, потім додавали воду й органічний шар відокремлювали. Водний шар екстрагували EtOAc, підкисляли HCl до р: 1 і знову екстрагували EtOAc. Екстракти промивали водою й сольовим розчином, фільтрували й розчинник випаровували, одержуючи 0,291м проміжного продукту (14).

Приклад А7

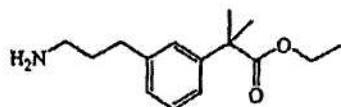
а) Одержання



проміжного продукту 15

Суміш етилового ефіру 3-бром- α,α -диметилбензоцетової кислоти [81606-46-4] (0,0018моль), 2-акрилонітрилу (1г), оцтової кислоти, солі паладію (2+) (0,0006моль), DPPP [6737-42-4] (0,0012моль) і оцтової кислоти, калієвої солі (1г) в етанолі (150мол) піддавали реакції протягом 16 годин при 100°C і потім розчинник випаровували. Залишок розчиняли в дихлорметані й отриманий розчин промивали. Сирий продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: CH_2Cl_2 /гептан 3/2). Фракції продукту збирали, і розчинник випаровували, одержуючи 0,750м проміжного продукту (15).

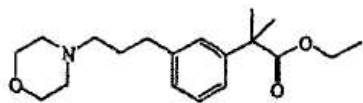
б) Одержання



проміжного продукту 16

Проміжний продукт (15) (0,0031моль) відновлювали паладієм на активованому куті (кат. в.) і потім нікелем Раней (кат. в.). Після поглинання водню (Зекв.), каталізатори фільтрували, і фільтрат випаровували, одержуючи 0,7м проміжного продукту (16).

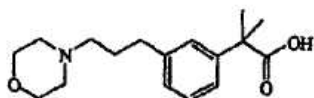
с) Одержання



проміжного продукту 17

1,1'-оксибис[2-хлоретан] [111-44-4] (0,0025моль) додавали до розчину проміжного продукту (16) (0,0012моль) і карбонату калію (0,006моль) у ДМФ (15мол) і потім реакційну суміш перемішували протягом 22 годин при 100°C. Суміш фільтрували, і осад на фільтрі розводили EtOAc, потім промивали водою й сушили. Нарешті, розчинник випаровували, одержуючи 0,6м проміжного продукту (17).

d) Одержання

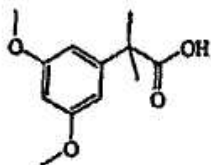


проміжного продукту 18

Гідроксид калію (6мол) додавали до розчину проміжного продукту (17) (0,0012моль) в етанолі (12мол) і потім реакційну суміш перемішували й нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 1 години. Суміш прохолоджували, розводили водою й екстрагували. Водний шар підкисляли конц. HCl й екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали водою й сольовим розчином, і потім розчинник випаровували. Водний шар концентрували (вак.) і отриманий концентрат промивали метанолом. Нарешті, розчинник випаровували, одержуючи 0,400м проміжного продукту (18).

Приклад А8

Одержання

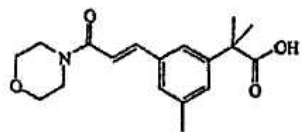


проміжного продукту 19

Гідроксид калію (6Н) (10мол) додавали до розчину 3,5-диметокси-N,N-диметилбензоацетонітрилу [22972-63-0] (0,011моль) в етанолі (40мол) і реакційну суміш перемішували й нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 5 днів, потім суміш розводили водою й екстрагували дихлорметаном. Водний шар підкисляли HCl й екстрагували дихлорметаном. Екстракти промивали водою й сольовим розчином, потім сушили й розчинник випаровували, одержуючи 0,190м проміжного продукту (19).

Приклад А9

Одержання

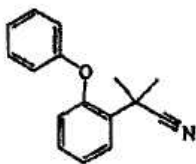


проміжного продукту 20

N,N-диетилетанамін (0,005моль), 4-(1-оксо-2-пропеніл)морфолін [5117-12-4] (0,002моль), трис(4-метилфеніл)фосфін [1038-95-5] (0,0006моль) і потім Pd₂(добензиліденацетон)₃ комплекс (0,00016моль) додавали до розчину проміжного продукту (11) (0,001моль) у ДМФ (10мол), потім реакційну суміш перемішували в плин ночі при 90°C і розводили EtOAc. Отриману суміш промивали водою, і потім водний шар підкисляли 1Н HCl до pH: 1 й екстрагували EtOAc. Екстракт сушили, і розчинник випаровували, одержуючи 0,500м залишку (ЖХМС: 69%). Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1). Фракції продукту збирали, і розчинник випаровували, одержуючи 0,196м (62%) проміжного продукту (20).

Приклад А10

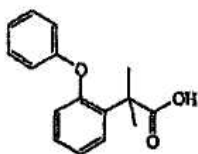
а) Одержання



проміжного продукту 21

2-феноксibenзолацетонітріл [25562-98-5] (0,010моль) розчиняли в ТГФ (40моль) в атмосфері азоту й суміш прохолоджували до -40°C , потім додавали по краплях Naгмдс (2М) у ТГФ (0,025моль) і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Суміш йодометану (0,030моль) у ТГФ, а.п. (10моль) додавали по краплях і після досягнення кімнатної температури, реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. Суміш фільтрували через дикаліт, потім осад на фільтрі промивали EtOAc і до фільтрату додавали 0,1М HCl (60моль). Водний шар відокремлювали й екстрагували 2 рази EtOAc. Органічні шари комбінували, промивали водою й сольовим розчином, потім сушили, фільтрували й розчинник випаровували, одержуючи 2,7м проміжного продукту (21).

б) Одержання

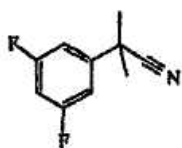


проміжного продукту 22

Розчин проміжного продукту (21) (0,002моль) у гідроксиді калію (6М) у воді (10моль) і етанолі (20моль) поміщали в тефлонову посудину мікрохвильової лабораторної установки (Milestone) Inc.) і розчин перемішували в закритій посудині протягом 6 годин при 170°C . Отриману суміш потім прохолоджували й промивали EtOAc. Водний шар відокремлювали й підкисляли HCl. Нарешті, отриманий осад фільтрували, одержуючи проміжний продукт (22).

Приклад A11

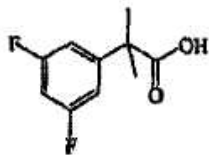
Одержання



проміжного продукту 23

3,5-дифторбензолацетонітріл [122376-76-5] (0,013моль) розчиняли ТГФ, а.п. (60моль) в атмосфері азоту, і суміш прохолоджували до -30°C , потім по краплях додавали Naгмдс (2М) у ТГФ (0,029моль) і суміш перемішували протягом 1 години. Суміш йодметана (0,030моль) у ТГФ, а.п. (10моль) додавали по краплях і при досягненні кімнатної температури реакційну суміш перемішували протягом 6 годин. Суміш фільтрували через дикаліт, потім осад на фільтрі промивали EtOAc і фільтрат обробляли 1Н HCl. Органічний шар відокремлювали, промивали водою й сольовим розчином, потім сушили, фільтрували й розчинник випаровували, одержуючи 2,4м проміжні продукти (23).

б) Одержання

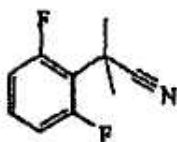


проміжного продукту 24

Розчин проміжного продукту (23) (0,013моль) у гідроксиді калію (6М) у воді (20моль) і етанолі (40моль) перемішували й нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 24 годин, після охолодження реакційну суміш промивали EtOAc. Водний шар підкисляли HCl, і отриманий осад фільтрували, одержуючи 1,5м (60%) проміжного продукту (24).

Приклад A12

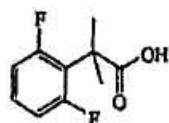
а) Одержання



проміжного продукту 25

2,6-дифторбензоацетонітріл [654-01-3] (0,013моль) розчиняли в ТГФ (25мол) в атмосфері азоту й суміш прохолоджували до -40°C , потім по краплях додавали NaHMDs (2М) у ТГФ (0,028моль) і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Йодметан (0,028моль) додавали по краплях і при досягненні кімнатної температури реакційну суміш перемішували протягом 6 годин. Суміш фільтрували через дикаліт, потім осад на фільтрі промивали EtOAc і фільтрат обробляли 1Н HCl . Органічний шар відокремлювали, промивали водою й сольовим розчином, потім сушили, фільтрували й розчинник випаровували. Залишок (2,2г) очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: дихлорметан). Фракції продукту збирали, і розчинник випаровували, одержуючи 1,4м проміжні продукти (25).

b) Одержання

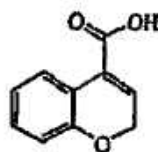


проміжного продукту 26

Соляну кислоту (40мол) додавали до розчину проміжного продукту (25) (0,006моль) у крижаній оцтовій кислоті (20мол) і потім реакційну суміш перемішували й нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Розчинник випаровували, потім залишок розчиняли в дихлорметані й промивали карбонатом натрію (1М). Водний шар підкисляли конц. HCl й екстрагували дихлорметаном. Органічні екстракти збирали, сушили й розчинник випаровували, одержуючи 0,6м (72%) проміжного продукту (26).

Приклад А13

Одержання

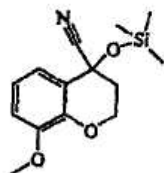


проміжного продукту 27

Хлорид олова(II) (0,068моль) додавали до 3,4-дигідро-4-[(триметилсилил)окси]-2Н-1-бензопіран-4-карбонітрілу [74187-63-6] (0,017моль) в атмосфері азоту, потім додавали оцтову кислоту (20мол) і соляну кислоту (20мол) і реакційну суміш перемішували й нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом ночі в атмосфері азоту. Суміш прохолоджували, виливали на лід й екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали, сушили, фільтрували й розчинник випаровували, одержуючи 1,4м залишки (54% Ч). Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2). Фракції продукту збирали, і розчинник випаровували, одержуючи 1м проміжного продукту (27).

Приклад А14

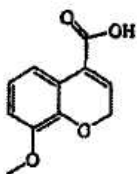
a) Одержання



проміжного продукту 28

Суміш 2,3-дигідро-8-метокси-4Н-1-бензопіран-4-ону [20351-79-5] (0,02моль) і йодиду цинку (0,125г) у трихлорметані (5мол) перемішували на льоді в атмосфері азоту. Триметилсилункарбонітріл [7677-24-9] (0,067моль) додавали по краплях і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Додавали дихлорметан (50мол) і суміш промивали 2 рази розчином карбонату натрію. Органічний шар сушили, фільтрували, і розчинник випаровували, одержуючи 4м проміжні продукти (28).

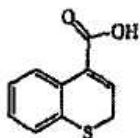
b) Одержання



проміжного продукту 29

Суміш проміжного продукту (28) (0,0072моль) в оцтовій кислоті (15мл) і соляній кислоті (15мл) перемішували й нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом ночі в атмосфері азоту й потім реакційну суміш прохолоджували. Суміш виливали у воду й екстрагували дихлорметаном. Органічний шар екстрагували розведеним розчином гідроксиду натрію, потім водний шар підкисляли соляною кислотою й екстрагували дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4), фільтрували, і розчинник випаровували, одержуючи 1м залишку (56% Р). Залишкову фракцію очищали Flash-40 колонковою хроматографією Biotage (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1). Фракції продукту збирали, і розчинник випаровували, одержуючи 0,39м (28%) проміжного продукту (29).

Приклад А15 Одержання

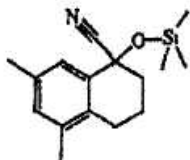


проміжного продукту 30

Суміш 3,4-дигідро-4-[(триметилсиліл)окси]-2Н-1-бензотіопіран-4-карбонітрилу [74187-62-5] (0,021моль) в оцтовій кислоті (40мл) і соляній кислоті (40мл) перемішували і нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом ночі при установках Dean-Starck. Реакційну суміш охолоджували і екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали розчином Na_2CO_3 , потім водний шар підкисляли HCl до рН 2 і екстрагували дихлорметаном. Органічний шар відділяли, промивали, сушили (MgSO_4), фільтрували і розчинник випарювали, одержуючи 0,7г проміжного продукту (30).

Приклад А16

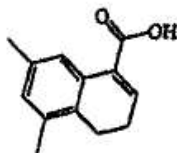
а) Одержання



проміжного продукту 31

Суміш 3,4-дигідро-5,7-диметил-1(2Н)-нафталенону [13621-25-5] (0,02моль) і йодиду цинку (0,125г) у трихлорметані (5мл) перемішували на льоді і додавали триметилсиланкарбонітрил [7677-24-9] (0,075моль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі і промивали 2 рази розчином NaHCO_3 . Органічний шар сушили, фільтрували і розчинник випарювали, одержуючи 5,7г проміжного продукту (31).

б) Одержання

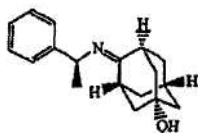


проміжного продукту 32

Суміш проміжного продукту (31) (0,02моль) в оцтовій кислоті (40мл) і соляній кислоті (40мл) перемішували і нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 3 днів в атмосфері азоту. Реакційну суміш охолоджували і екстрагували дихлорметаном. Органічний шар екстрагували розчином NaHCO_3 , потім водний шар підкисляли соляною кислотою і екстрагували дихлорметаном. Органічний шар відділяли, промивали, сушили (MgSO_4), фільтрували і розчинник випарювали, одержуючи 1,2г (29%) проміжного продукту (32).

Приклад А17

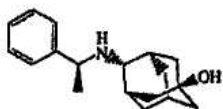
а) Одержання



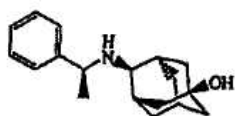
проміжного продукту 33

Суміш 5-гідрокситрицикло[3.3.1.1^{3,7}]деканону [20098-14-0] (0,01моль) і (αS)- α-метилбензолметанаміну [2627-86-3] (0,01моль) у зтанолі (20мл) перемішували і нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом вихідних днів і потім розчинник випарювали (вакуум), одержуючи 2,8г проміжного продукту (33).

b) Одержання



проміжного продукту 34 і

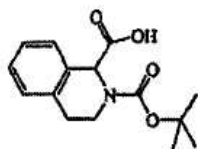


проміжного продукту 35

Проміжний продукт (33) (0,001моль) вводили в ТГФ (безводний) (5мл) і суміш охолоджували до 0°C в атмосфері азоту, потім додавали тетрагідроборат натрію (0,00115моль) і трифтороцтову кислоту (0,00344моль) і реакційну суміш перемішували при 0°C. Додавали дихлорметан (10мл) і насичений розчин NaHCO₃. Органічний шар відділяли, промивали NaHCO₃, сушили і розчинник випарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/EtOAc 95/5). Дві фракції продукту збирали і розчинник випарювали, одержуючи 0,130г проміжного продукту (34) і 0,090г проміжного продукту (35).

Приклад A18

Одержання



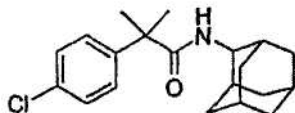
проміжного продукту 36

Суміш 1,2,3,4-тетрагідро-1-ізохінолінкарбонової кислоти, гідрохлориду [92932-74-6] (0,00117моль) і N,N-диетилетанаміну (0,2г) у 2-пропаноні (10мл) і воді (10мл) перемішували і потім додавали біс(1,1-диметилетил)овий ефір дикарбонової кислоти [24424-99-5] (0,0022моль). Реакційну суміш перемішували протягом вихідних днів, потім вливали в дихлорметан і промивали водою. Органічний шар відділяли, сушили (MgSO₄), фільтрували і розчинник випарювали, одержуючи 0,38г проміжного продукту (36).

B. Одержання сполук

Приклад B1

Одержання



сполуки 1

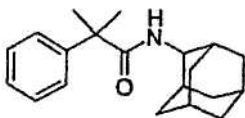
2,2-диметил-(4-хлорфеніл)оцтову кислоту [6258-30-6] (2,0г, 10 ммоль) і гідрохлорид 2-аміноадамантану [13074-39-0] (1,9г, 10 ммоль) розчиняли в дихлорметані (50мл), додавали HOBt (2,7г, 20ммоль), N,N-диетилетанамін (2,1г, 20ммоль), і EDCI (2,1г, 11 ммоль) суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш промивали 15% лимонною кислотою, насич. NaHCO₃ і сольовим розчином, сушили над MgSO₄ і випарювали у вакуумі. Залишок рекристалізували з ізопропанолу, одержуючи 2,0 (6 ммоль, 60%) сполуки 1.

ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,4-1,8 (m, CH), 1,47 (s, 6H (CH₃)₂), 3,79 (d, 1H, CH), 6,42 (d, 1H, NH), 7,38 (dd, Ar-H)

LC-MS: M + 1 332,89,334,89

Приклад B2

Одержання



сполуки 2

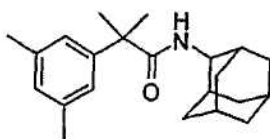
Сполуку 1 (1,7г, 5 ммоль) розчиняли у метанолі (100мл), додавали 0,5г паладію на активованому вугіллі (10%) і СаО (1г), і суміш гідрогенізували при 50°C. Після поглинання одного еквівалента водню реакційну суміш фільтрували, випарювали досуха. Залишок розчиняли в дихлорметані, промивали насич. NaHCO₃, сушили і випарювали. Залишок викристалізовували з діізопропілового ефіру, одержуючи 0,65г (60%) сполуки 2.

ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,4-1,8 (m, CH), 1,49 (s, 6H (CH₃)₂), 3,79 (d, 1H, CH), 6,21 (d, 1H, NH), 7,25-7,37 (m, 5H, Ar-H)

LC-MS: M + 1 298,44

Приклад В3

Одержання



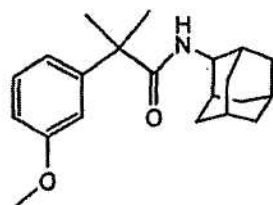
сполуки 3

2,2-диметилфенілоцтову кислоту [826-55-1] розчиняли в сухому дихлорметані, додавали оксалілхлорид і одну краплю ДМФ. Після перемішування протягом двох годин розчинник випарювали досуха, знову розчиняли в 10мл дихлорметану і додавали до розчину 2-аміноадамантану [13074-39-0] і триетиламіну в дихлорметані. Суміш перемішували протягом ночі, екстрагували 15% лимонною кислотою, насич. NaHCO₃ і сольовим розчином, сушили над MgSO₄ і випарювали у вакуумі. Залишок рекристалізували з ізопропілового ефіру.

ЯМР:(CDCl₃) δ 1,3-1,8 (m, CH), 1,55 (s, 6H (CH₃)₂), 2,31 (s, 6H, 2xCH₃), 3,96 (d, 1H, CH), 5,50 (d, 1H, NH), 6,91 (s, 1H, Ar-H), 6,99 (s, 2H, ArH)

Приклад В4

а) Одержання

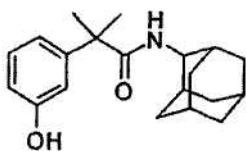


сполуки 4

2-метил-2-(3-метоксифеніл)пропіонову кислоту (2,0г, 10 ммоль) і гідрохлорид 2-аміно-адамантану [13074-39-0] (1,9г, 10 ммоль) розчиняли в дихлорметані (50мл), додавали HOBt (2,7г, 20ммоль), N,N-диетилетанамін (2,1г, 20ммоль), і EDCI (2,1г, 11ммоль) і суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш промивали 15% лимонною кислотою, насич. NaHCO₃ і сольовим розчином, сушили над MgSO₄ і випарювали у вакуумі. Залишок рекристалізували з ізопропанолу, одержуючи 2,0г (6 ммоль, 60%) сполуки 4.

ЗМР:(DMSO-d₆) δ 1,4-1,8 (m, CH), 1,48 (s, 6H (CH₃)₂), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 3,79 (d, 1H, CH), 6,23 (d, 1H, NH), 6,8-7,3 (m, 3H, Ar-H)

б) Одержання

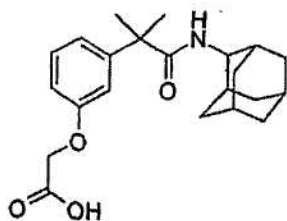


сполуки 5

Сполуку 4 розчиняли в сухому дихлорметані, охолоджували до -78°C і додавали боронтрибромід. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, вливали у водний аміак і екстрагували дихлорметаном. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили і випарювали. Твердий залишок викристалізовували з етилацетату, одержуючи сполуку 5.

ЯМР:(DMSO-d₆) δ 1,4-1,8 (m, CH), 1,448 (s, 6H (CH₃)₂), 3,79 (d, 1H, CH), 6,18 (d, 1H, NH), 6,65-7,16 (dd, 4H, Ar-H), 9,35 (s, 1H, OH)

с) Одержання



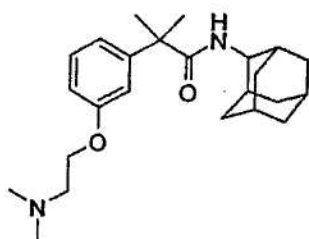
сполуки 6

Сполуку 4 розчиняли ДМФ і додавали етилбромацетат разом з карбонатом калію. Суміш перемішували при 60°C протягом ночі, виливали на лід і екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали 1М NaHCO₃ і сольовим розчином і випарювали. Залишок розчиняли в етанолі, додавали гідроксид калію 1М і суміш перемішували протягом 2 годин. Розчин підкисляли 1М HCl, екстрагували EtOAc, органічний шар сушили і випарювали. Залишок викристалізовували з етилацетату, одержуючи сполуку 6

ЯМР:(DMSO-d₆) δ 1,4-1,8 (m, CH), 1,44 (s, 6H (CH₃)₂), 3,78 (d, 1H, CH), 4,67 (s, 2H, CH₂COOH), 6,23 (d, 1H, NH), 6,77-7,3 (m, 4H, Ar-H)

Приклад B5

Одержання



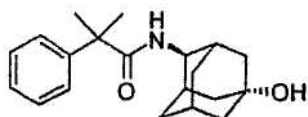
сполуки 7

Сполуку 4 розчиняли в ДМФ і додавали гідрохлорид хлориду диметиламіноетилю, потім K₂CO₃. Суміш перемішували при 60°C протягом ночі, виливали на лід і екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали 1М NaHCO₃ і сольовим розчином і випарювали. Залишок розчиняли в iPrOH при нагріванні, додавали щавлеву кислоту і кристали аміну фільтрували, одержуючи сполуку 7.

ЯМР:(DMSO-d₆) δ 1,4-1,8 (m, CH), 1,49 (s, 6H (CH₃)₂), 2,78 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3,43 (t, 2H, CH₂), 3,79 (d, 1H, CH), 4,27 (t, 2H, CH₂), 6,29 (d, 1H, NH), 6,85-7,35 (m, 4H, Ar-N)

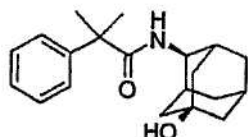
Приклад B6

Одержання



сполуки 8

Одержання



сполуки 9

α,α-2,2-диметилфенілоцтову кислоту [826-55-1] (2,5г, 15 ммоль) розчиняли в сухому дихлорметані (50мл), додавали оксалілхлорид (1,5мл, 0,017моль) і одну краплю ДМФ. Після перемішування протягом двох годин розчин випарювали досуха, знову розчиняли в 50мл дихлорметану і додавали до розчину 2-аміноадамantanу (CAS 13074-39-0) (2,5г, 15 ммоль) і N,N-диетилетанаміну (3,0г, 30 ммоль) у дихлорметані (50мл). Суміш перемішували протягом ночі, екстрагували 15% лимонною кислотою, насич. NaHCO₃ і сольовим розчином, сушили над MgSO₄ і випарювали у вакуумі. Залишок хроматографували на силікагелі (елюенти 3-5% MeOH у дихлорметані), одержуючи 1,8г сполуки 8

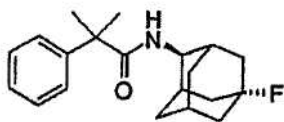
ЯМР:(CDCl₃) δ 1,2-1,85 (m, CH), 1,59 (s, 6H (CH₃)₂), 1,95-2,00 (m, 2H, CH), 3,91 (dt, 1H, CH), 5,32 (d, 1H, NH), 7,25-7,47 (m, 5H, Ar-H)

і 1,8г сполуки 9

ЯМР:(CDCl₃) δ 1,2-1,7 (m, CH), 1,56 (s, 6H (CH₃)₂), 2,05-2,10 (m, 2H, CH), 3,83 (dt, 1H, CH), 5,32 (d, 1H, NH), 7,25-7,50 (m, 5H, Ar-H)

Приклад B7

Одержання



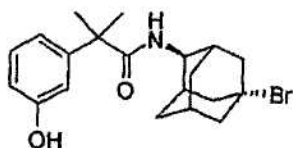
сполуки 10

Сполуку 8 (80мг) розчиняли в дихлорметані (2мл) і охолоджували до -78°C в атмосфері азоту. Додавали DAST (0,1мл) і суміш перемішували і нагрівали до кімнатної температури. Додавали насичений NaHCO_3 і шари розділяли. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили (MgSO_4) і випарювали. Залишок викристалізовували з діізопропілового ефіру, одержуючи 40мг (50%) сполуки 10

ЯМР:(CDCl_3) δ 1,2-1,85 (m, CH), 1,59 (s, 6H (CH_3)₂), 1,95-2,10 (m, 2H, CH), 3,93 (dt, 1H, CH), 5,27 (d, 1H, NH), 7,27-7,43 (m, 5H, Ar-H)

Приклад В8

Одержання



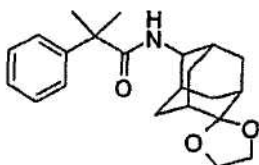
сполуки 11

Сполуку 8 (100мг, 0,3ммоль) розчиняли в дихлорметані (2мл), охолоджували до -78°C і додавали боронтрибромід (0,15мл, 1,5ммоль). Реакційну суміш зігрівали до кімнатної температури, розводили дихлорметаном і виливали на суміш льоду і аміаку. Шари розділяли, органічний шар промивали сольовим розчином, сушили (MgSO_4) і випарювали. Залишок викристалізовували з етилацетату, одержуючи сполуку 11; PX-MC: M+1 393,34, 395,34;

ЯМР:(CDCl_3) δ 1,25-1,52 (m, CH), 1,57 (s, 6H (CH_3)₂), 1,90-2,42 (m, CH), 3,97 (dt, 1H, CH), 5,37 (d, 1H, NH), 6,28-7,30 (m, 4H, Ar-H)

Приклад В9

Одержання



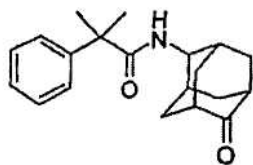
сполуки 12

2,2-диметилфенілоцтову кислоту [826-55-1] (0,5г, 2,7ммоль) розчиняли в сухому дихлорметані, додавали оксалілхлорид (0,4г) і одну краплю ДМФ. Після перемішування протягом двох годин розчин випарювали досуха, знову розчиняли в 10мл дихлорметану і додавали до розчину етиленкеталю 6-оксо-адамантан-2-іламіну (0,6г, 2,7ммоль) і N,N-диетилетанаміну (0,5мл) у дихлорметані. Суміш перемішували протягом ночі, екстрагували 15% лимонною кислотою, насич. NaHCO_3 і сольовим розчином, сушили над MgSO_4 і випарювали у вакуумі. Залишок очищали на силікагелі (елюент: 5% MeOH у дихлорметані) і сполуку 12 рекристалізували з ізопропілового ефіру, одержуючи 600мг (50%).

ЯМР:(CDCl_3) δ 1,52-2,05 (m, CH), 1,60 (s, 6H (CH_3)₂), 3,85 (dt, 1H, CH), 3,85-3,900 (m, 4H, CH_2CH_2), 5,452 (d, 1H, NH), 7,23-7,42 (m, 5H, Ar-N)

Приклад В10

Одержання



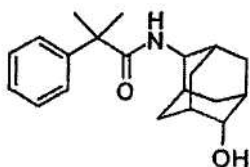
сполуки 13

Кеталь з прикладу В9 (450мг) розчиняли в ацетоні (10мл), додавали 1M HCl (5мл) і суміш перемішували протягом 3 годин при 45°C . Реакційну суміш концентрували і екстрагували дихлорметаном. Органічні шари промивали насич. NaHCO_3 і сольовим розчином і випарювали. Залишок викристалізовували з етанолу, одержуючи 300мг сполуки 13.

ЯМР:(CDCl_3) δ 1,52-1,75 (m, CH), 1,60 (s, 6H (CH_3)₂), 1,95-2,15 (m, 2H, CH), 2,30 (d, 2H, CH), 2,50 (s, 2H, CH), 4,12 (dt, 1H, CH), 5,45 (d, 1H, NH), 7,27-7,47 (m, 5H, Ar-H)

Приклад В11

Одержання



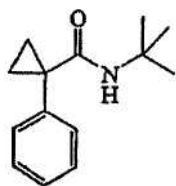
сполуки 14

Сполуку 13 (50мг) розчиняли в MeOH і додавали NaBHt (50мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Додавали 1М HCl і суміш екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили і випарювали. Хроматографія на силікагелі (5% MeOH у дихлорметані) давала 20мг (40%) сполуки 14.

ЯМР:(CDCl₃) δ 1,52-2,00 (m, CH), 1,60 (s, 6H (CH₃)₂), 3,85 (dt, 1H, CH), 5,45 (d, 1H, NH), 7,23-7,42 (m, 5H, Ar-H)

Приклад В12

Одержання

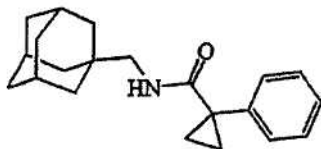


сполуки 17

1-фенілциклопропанкарбову кислоту (0,00028моль) додавали до суміші N-циклогексилкарбодііміду на полімерній основі (0,0004моль) у дихлорметані (5мл). Суміш перемішували протягом 15 хвилин. Додавали 2-метил-2-пропанамін (0,0002моль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Смола відфільтровували і фільтрат випарювали. Залишок очищали на попередньо укомплектованій силікагелевій колонці для рідинної хроматографії (14мл; елюент: дихлорметан). Фракції продукту збирали і розчинник випарювали, одержуючи сполуку 17.

Приклад В13

Одержання

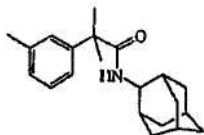


сполуки 31

Карбодіімід на полімерній основі (0,0004моль) суспендували в дихлорметані (5мл). Потім додавали 1-фенілциклопропанкарбову кислоту (0,00028моль) і N,N-диметил-4-піридинамін (0,00001моль) і суміш перемішували протягом 20 хвилин. Додавали трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-11-метанамін (0,0002моль; 6 кількостей) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш фільтрували. Осад на фільтрі промивали дихлорметаном і розчинник фільтрату випарювали. Залишок очищали хроматографією з випарною колонкою на TRIKONEX FlashTube™ (елюент: гексан/EtOAc 9/2). Фракції продукту збирали і потім екстрагували і екстракти випарювали, одержуючи 0,037 сполуки 31

Приклад В14

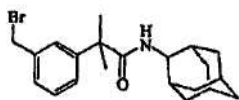
а) Одержання



сполуки 89

Суміш m,α-диметилгідратропової кислоти (0,001моль), 1-гідрокси-1H-бензотріазолу (0,0011моль) і моногідрохлориду N'-(етилкарбонімідоїл)-N,N-диметил-1,3-пропандіаміну (0,00105моль) у дихлорметані (5мл) перемішували до повного розчинення (±20 хвилин) при кімнатній температурі. Додавали суміш гідрохлориду 2-адамantanаміну (0,0013моль) у дихлорметані (2мл), триетиламін (1мл) і ДМФ (0,5мл) і отриману суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали воду (2мл) і суміш перемішували протягом 10 хвилин. Суміш фільтрували через Extrelut™ і розчинник фільтрату випарювали. Залишок очищали хроматографією з випарною колонкою на TRIKONEX FlashTube™ (елюент: CH₂Cl₂/EtOAc 95/5). Фракції продукту збирали і очищали ВЕРХ. Фракції продукту збирали і розчинник випарювали, одержуючи сполуку (89).

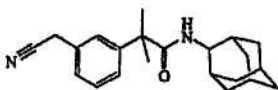
б) Одержання



сполуки 270

Суспензію сполуки (89) (0,005моль), 1-бром-2,5-піролідидіону, (0,0055моль) і 2,2'-азобіс(2-метилпропіонітрилу [cas: 78-67-1] (0,030г) у тетрахлорметані (50мл) перемішували і нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 1 години, потім осад фільтрували і розчинник випарювали. Залишок розчиняли в дихлорметані і розчин промивали 2% розчином NaHCO_3 , водою і сольовим розчином. Суміш сушили і розчинник випарювали, одержуючи 2г продукту. Частину цього залишку (0,100г) очищали вискоєфективною рідинною хроматографією. Фракції продукту збирали і розчинник випарювали, одержуючи сполуку (270).

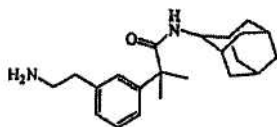
с) Одержання



Сполуки 161

Суспензію сполуки (270) (0,0013моль), ціаніду калію (0,0065моль) і йодиду калію (0,00013моль) в ацетонітрилі (10мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і потім розчинник випарювали. Залишок розчиняли в дихлорметані і розчин екстрагували H_2O . Суміш фільтрували через Extrelut™ і розчинник випарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/ EtOAc 2/1). Фракції продукту збирали і розчинник випарювали, одержуючи 0,12г (96%) сполуки (161).

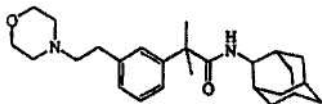
d) Одержання



сполуки 170

Сполуку (161) (0,0009моль) у суміші аміаку з метанолом (50мл) гідрогенізували при 14°C з нікелем Ренея (кат. кількість) як каталізатором. Після поглинання водню (2екв.) каталізатор фільтрували і фільтрат випарювали, одержуючи 0,270г (88%) сполуки (170).

е) Одержання

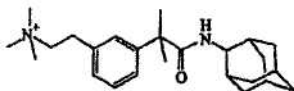


сполуки 191

Суспензію сполуки (170) (0,0006моль) і карбонату калію (0,0018моль) в N,N-диметилформаміді (8мл) перемішували протягом 15 хвилин і додавали по краплях суміш 1-хлор-2-(хлорметоксі)етану (0,00066моль) в N,N-диметилформаміді (q.s.), потім реакційну суміш перемішували протягом вихідних днів при кімнатній температурі. Суміш нагрівали протягом ночі до 65°C і знову додавали 1-хлор-2-(хлорметоксі)етан (0,030г). Отриману суміш перемішували протягом 3 годин при 65°C , потім вливали у воду і екстрагували дихлорметаном. Продукт очищали вискоєфективною рідинною хроматографією. Фракції продукту збирали і залишок струшували з активованим вугіллям, одержуючи 0,021г (8,5%) сполуки (191).

Приклад В15

Одержання

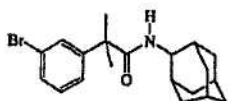


сполуки 178

Суміш йодметану (0,001моль) в N,N-диметилформаміді (1мл) додавали по краплях до суспензії сполуки (170) (0,0003моль) і карбонату калію (0,001моль) в N,N-диметилформаміді (3мл) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, потім суміш вливали у воду і промивали дихлорметаном. Отриману суміш фільтрували через Extrelut™ і розчинник випарювали, одержуючи продукт (ЯМР: CTS, РХМС: 100% MW 382). Осад розтирали з ДІПЕ; отриманий осад фільтрували і сушили, одержуючи 0,075г (65%) сполуки (178).

Приклад В16

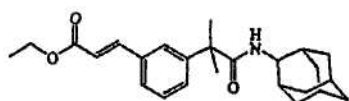
а) Одержання



сполуки 271

Суміш 3-бром- α,α -диметилбензоїлової кислоти (0,0004моль), гідрохлориду 2-адамантанаміну (0,0006моль) і 1-гідрокси-1Н-бензотріазолу (0,0008моль) у дихлорметані (5мл), ДМФ (1мл) і N,N-діетилетанаміні (3мл) перемішували, потім додавали моногідрохлорид N'-(етилкарбонімідоїл)-N,N-диметил-1,3-пропандіаміну (0,00045моль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Додавали воду (2мл), суміш перемішували протягом 10 хвилин і фільтрували через Extrelut™. Розчинник випарювали і залишок очищали хроматографією з випарною колонкою на TRIKONEX FlashTube™ (елюент: CH₂Cl₂/EtOAc 98/2). Фракції продукту збирали і розчинник випарювали. Залишок далі очищали високоефективною рідинною хроматографією. Фракції продукту збирали і розчинник випарювали. Залишок розчиняли в дихлорметані і промивали розчином NaHCO₃. Суміш фільтрували через Extrelut™ і органічний розчинник випарювали, одержуючи 0,0148г сполуки (271).

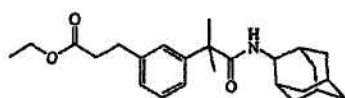
b) Одержання



сполуки 180

Суміш сполуки (271) (0,00080моль), 2-акрилової кислоти, етилового ефіру (1г), ацетату паладію (II) (0,0002моль), 1,3-пропандіілбіс[дифенілфосфіну] (0,0004моль) і триетиламіну (1мл) у ТГФ (100мл) піддавали реакції при 125°C протягом 16 годин і потім розчинник випарювали. Залишок (0,5г) очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: дихлорметан). Збирали дві фракції продукту і розчинник випарювали, одержуючи 0,120г (97%) сполуки (180).

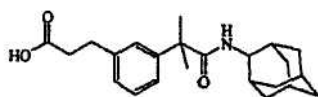
c) Одержання



сполуки 193

Суміш сполуки (180) (0,0003моль) у ТГФ (40мл) гідрогенізували паладієм на активованому вугіллі (10%) (0,03г) як каталізатором. Після поглинання водню (1екв.) каталізатор відфільтровували і фільтрат випарювали. Залишок розчиняли в дихлорметані і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: дихлорметан). Дві фракції продукту збирали і розчинник випарювали, одержуючи 0,045г сполуки (193).

d) Одержання

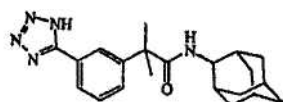


сполуки 196

Суміш сполуки (193) (0,00015моль) і 1,4-діоксану (0,5мл) у соляній кислоті (2мл) перемішували протягом 1 години при 70°C і потім розчинник випарювали. Залишок розчиняли в дихлорметані і фільтрували через силікагелеву доріжку (дихлорметан). Фільтрат випарювали і отриманий залишок сушили, одержуючи 0,025г (45%) сполуки (196).

Приклад В17

Одержання

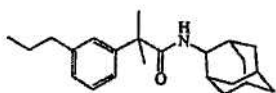


сполуки 159

Суміш сполуки (271) (0,00013моль), комплексу Pd₂(дифеніліденацетон)₃ (0,026г), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцену (0,033г), Zn/Zn(CN)₂ (0,012г/0,105г), азиду натрію (0,100г) і хлориду амонію (0,082г) в ДМА (50мл) піддавали реакції в мікрохвильовій печі при 150°C протягом 45 хвилин. Потім реакційну суміш вливали у воду і екстрагували EtOAc/ДІПЕ. Екстракти промивали водою і фільтрували через Extrelut™, потім розчинник випарювали. Водну фазу екстрагували дихлорметаном і фільтрували через Extrelut™. Розчинник випарювали і залишок очищали високоефективною рідинною хроматографією з обернутою фазою. Фракції продукту збирали і розчинник випарювали, одержуючи сполуку (159).

Приклад В18

Одержання

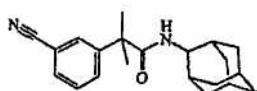


СПОЛУКИ 166

Бутиллітію (0,0011моль) додавали по краплях в атмосфері N_2 при $-78^{\circ}C$ до розчину сполуки (271) (0,0005моль) у ТГФ (5мл) і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Потім по краплях додавали суміш йодпропану (0,0006моль) з ТГФ (5мл) і реакційну суміш перемішували протягом 1 години при $-78^{\circ}C$. Дозволяли суміші нагрітися протягом ночі і потім додавали насичений розчин NH_4Cl (5мл). Органічний шар відділяли, промивали, фільтрували через Extrelut™ і розчинник випарювали. Залишок (0,170г) очищали на попередньо укомплектованій силікагелевій колонці для рідинної хроматографії (5г) (елюент:гексан/ЕтОАс 10/1). Фракції продукту збирали і розчинник випарювали. Залишок очищали високоефективною рідинною хроматографією з обернутою фазою. Фракції продукту збирали і розчинник випарювали, одержуючи сполуку (166).

Приклад В19

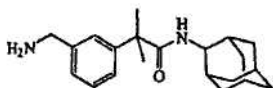
а) Одержання



сполуки 272

Суміш сполуки (271) (0,00013моль), комплексу $\text{Pd}_2(\text{дифениліденацетон})_3$ (0,026г), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцену (0,033г) і $\text{Zn}/\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0,012г/0,105г) у ДМА (50мл) піддавали реакції в мікрохвильовій печі при 150°C протягом 15 хвилин, потім реакційну суміш вливали у воду і екстрагували EtOAc/DIPe . Екстракти промивали водою і розчинник випарювали. Залишок очищали твердофазною екстракцією на попередньо укомплектованій силікагелевій колонці для рідинної хроматографії (елюент: CH_2Cl_2). Фракції продукту збирали і розчинник випарювали, одержуючи 0,055г сполуки (272).

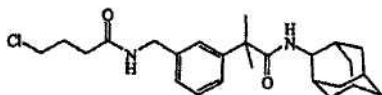
b) Одержання



сполуки 273

Суміш сполуки (272) (0,001моль) у розчині аміаку в метанолі (50мл) гідрогенізували при 14°C з нікелем Ренея (кат. кількість) як каталізатором. Після поглинання водню (2екв.) каталізатор фільтрували і фільтрат випарювали. Залишок розчиняли в дихлорметані, розчин фільтрували і фільтрат випарювали, одержуючи 0,270г сполуки (273).

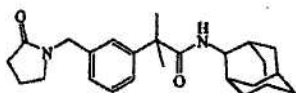
с) Одержання



СПОЛУКИ 274

Розчин сполуки (273) (0,00015моль) і N,N-діетилетанаміну (0,0003моль) у дихлорметані (q.s.) перемішували протягом 15 хвилин при кімнатній температурі. Потім по краплях додавали суміш 4-хлорбутаноїлхлориду [4635-59-0] (0,000165моль) у дихлорметані (2,5мл) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш промивали HCl (1н), 5% розчином NaHCO_3 і водою. Отриману суміш фільтрували через ExtrelutTM і розчинник випарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1). Фракції продукту збирали і розчинник випарювали, одержуючи 0,072г сполуки (274) (безбарвне масло).

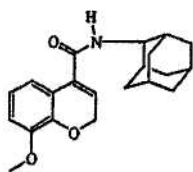
d) Одержання



сполуки 160

Хлорид N,N,N-тріетилбензолметанамінію (0,00015моль), гідроксид натрію (50%) (0,5мл) додавали до розчину сполуки (274) (0,00014моль) у дихлорметані (5мл) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш промивали 2 рази HCl (1N), 5% розчином NaHCO₃ і водою. Отриману суміш фільтрували через Extrelut™ і розчинник випарювали, одержуючи 0,050г безбарвного масла. Залишок очищали твердофазною екстракцією на попередньо укомплектованій силікагелевій колонці для рідинної хроматографії (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 90/10). Фракції продукту збирали і розчинник випарювали, одержуючи 0,024г сполуки (160).

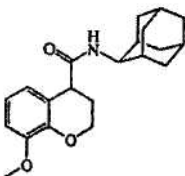
Приклад В20
а) Одержання



сполуки 171

Суміш проміжного продукту (29) (0,0019моль) з N,N-діетилетанаміном (2мл) у дихлорметані (15мл) перемішували і додавали 1-гідрокси-1Н-бензотріазол (0,002моль). Потім додавали N'-(етилкарбонімідоїл)-N,N-диметил-1,3-пропандіамін (0,002моль) і суміш перемішували протягом 10 хвилин. Додавали гідрохлорид 2-адамантанаміну (0,0022моль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Додавали розчин лимонної кислоти (2мл) і отриману суміш фільтрували через Extrelut™. Фільтрат випарювали і залишок очищали хроматографією з випарною колонкою на TRIKONEX FlashTube™ (елюент: CH₂Cl₂/EtOAc 90/10). Фракції продукту збирали і розчинник випарювали. Таку фракцію, що залишилася, очищали вискоєфективною рідинною хроматографією, потім фракції продукту збирали і розчинник випарювали, одержуючи 0,155г (25%) сполуки (171).

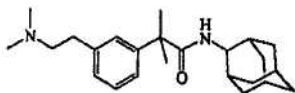
б) Одержання



сполуки 172

Суміш сполуки (171) (0,00044моль) у метанолі (50мл) гідрогенізували протягом ночі з паладієм на активованому вугіллі (0,1г) як каталізатором. Після поглинання водню (1екв.), каталізатор відфільтровували і фільтрат випарювали, потім залишок сушили (вак.), одержуючи 0,12г сполуки (172).

Приклад В21
Одержання

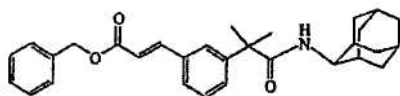


сполуки 192

Суміш сполуки (170) (0,0006моль) і формальдегіду (0,2г) у метанолі (40мл) гідрогенізували при 50°C з паладієм на активованому вугіллі (0,05г) як каталізатором у присутності розчину тіофену (0,1мл). Після поглинання водню (2екв.) каталізатор відфільтровували і фільтрат випарювали. Залишок розчиняли в дихлорметані, промивали HCl (1н), 5% розчином NaHCO₃ і сольовим розчином. Суміш фільтрували через Extrelut™ і розчинник випарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/(CH₃OH/MH₃ (1%)) 90/10). Фракції продукту збирали і розчинник випарювали, одержуючи сполуку (192).

Приклад В22

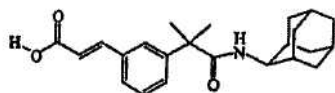
а) Одержання



сполуки 198

Суміш сполуки (271) (0,0005моль), 2-акрилової кислоти, фенілметилового ефіру (0,002моль), комплексу Pd₂(дибензиліденацетон)₃ (0,0001моль), трис(2-метилфеніл)фосфіну [6163-58-2] (0,00025моль) і N,N-дибутил-1-бутанаміну (0,0025моль) у ДМФ (5мл) перемішували протягом ночі при 90°C і потім реакційну суміш охолоджували. Додавали воду (3мл) і суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар відділяли, сушили (MgSO₄), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: дихлорметан). Фракції продукту збирали і розчинник випарювали, одержуючи 0,167г сполуки (198).

б) Одержання

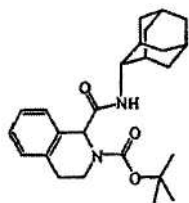


сполуки 202

Суміш сполуки (198) (0,0003моль) у оцтовій кислоті (4мл) і соляній кислоті (2мл) перемішували протягом ночі при 60°C, потім реакційну суміш охолоджували і екстрагували дихлорметаном. Органічний шар відділяли, промивали, сушили, фільтрували і розчинник випарювали. Залишок очищали вискоєфективною рідинною хроматографією. Фракції продукту збирали і розчинник випарювали, одержуючи 0,045г сполуки (202).

Приклад В23

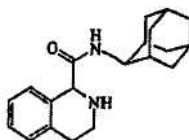
а) Одержання



сполуки 204

Суміш проміжного продукту (36) (0,0013моль) у дихлорметані (10мл) і N,N-діетилетанаміні (3мл) перемішували і додавали 1-гідрокси-1Н-бензотріазол (0,002моль). Потім додавали моногідрохлорид N'-(етилкарбонімідоїл)- N,N-диметил-1,3-пропандіаміну (0,002моль) і суміш перемішували протягом 10 хвилин. Після додавання ДМФ (2мл) додавали гідрохлорид 2-адамantanаміну (0,0016моль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Суміш промивали водою (2мл), розчином гідроксиду калію і знову водою. Органічний шар відділяли, сушили (MgSO₄), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2). Фракції продукту збирали і розчинник випарювали, одержуючи 0,176г сполуки (204).

б) Одержання

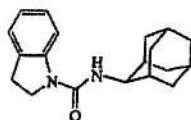


сполуки 208

Суміш сполуки (204) (0,00036моль) у розчині ТФУ в дихлорметані (28%) (3мл) перемішували протягом 3 годин і потім розчинник випарювали. Залишок розчиняли в дихлорметані і розчин промивали розчином NaHCO₃. Органічний шар відділяли, фільтрували через Extrelut™ і розчинник випарювали, одержуючи 0,116г сполуки (208).

Приклад В24

Одержання

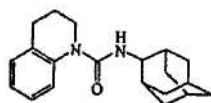


сполуки 252

Суміш 1-[(2,3-дигідро-1Н-індол-1-іл)карбоніл]-3-метил-1Н-імідазолу, йодиду [548763-29-7] (0,0028моль) і гідрохлориду 2-адамantanаміну (0,0028моль) в N,N-діетилетанаміні (2мл) і суміші дихлорметану, ТГФ і ДМФ (1/1/0,5) (50мл) перемішували протягом вихідних днів, потім реакційну суміш вливали у воду і екстрагували дихлорметаном. Екстракти промивали розчином лимонної кислоти (15%) і органічний шар сушили, потім фільтрували. Розчинник випарювали і залишок очищали хроматографією з випарною колонкою на TRIKONEX FlashTube™ (елюент: CH₂Cl₂/EtOAc 90/10). Фракції продукту збирали і розчинник випарювали, одержуючи 0,18г сполуки (252).

Приклад В25

Одержання

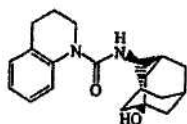


сполуки 200

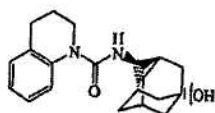
2-ізоціанатотрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан [71189-14-5] (0,0053моль) додавали до розчину 1,2,3,4-тетрагідріноліну (0,00586моль) в EtOAc (10мл) і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Розчинник випарювали і залишок викристалізовували з 2-пропанолу. Нарешті, бажаний продукт збирали, одержуючи 0,500г сполуки (200); т.пл. 163-165°C.

Приклад В26

Одержання



сполуки 219
і

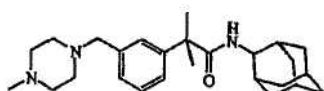


сполуки 218

1-[(3,4-дигідро-1(2H)-хінолініл)карбоніл]-3-метил-1H-імідазол, йодид [213134-25-9] (0,01моль) додавали до розчину 4-амінотрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-1-олу [75375-89-2] (0,01моль) і N,N-диетилетанаміну (0,01моль) у суміші дихлорметану, ТГФ і ДМФ (1/1/0,2) (100мл) і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Суміш промивали 1н HCl, 2н гідроксидом калію і хлоридом натрію, потім сушили і розчинник випарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/EtOAc 3/1 ->1/1). Дві фракції продукту збирали і розчинник випарювали, одержуючи 1,5г (46%) сполуки (219); т.пл. 185-188°C і 1,4г (44%) сполуки (218); т.пл. 170-172°C.

Приклад В27

Одержання

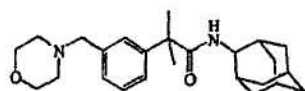


сполуки 231

1-метилпіперазин (0,0015моль) додавали в одній частині до розчину сполуки (270) (0,0003моль) у дихлорметані (5мл) і потім суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали гідроксид натрію (1н) (1мл) і реакційну суміш ретельно перемішували протягом 30 хвилин. Шари розділяли і водний шар екстрагували. Органічний шар сушили, фільтрували і розчинник випарювали, одержуючи сполуку (231).

Приклад В28

Одержання

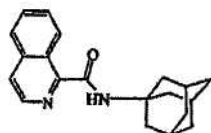


сполуки 232

Морфолін (0,0012моль) додавали до розчину сполуки (270) (0,00044моль) у дихлорметані (10мл) і потім суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали гідроксид натрію (1н) (1мл) і реакційну суміш ретельно перемішували протягом 15 хвилин. Водний шар відділяли і потім органічний шар промивали водою і фільтрували через Extrelut™. Фільтрат випарювали і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1). Фракції продукту збирали і розчинник випарювали, одержуючи сполуку (232).

Приклад В29

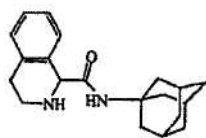
а) Одержання



сполуки 265

Суміш 1-ізохінолінкарбонової кислоти (0,0056моль) у ДМФ (50мл) перемішували і додавали 1-гідрокси-1H-бензотріазол (0,0067моль). Потім додавали моногідрохлорид N'-(етилкарбонімідоїл)-N,N-диметил-1,3-пропандіаміну (0,0067моль) і суміш перемішували протягом 20 хвилин. Додавали 1-адамantanамін [768-94-5] (0,0067моль) і реакційну суміш перемішували протягом 3 годин. Отриману суміш вливали у воду і потім екстрагували EtOAc. Відділений органічний шар промивали, сушили (MgSO₄), фільтрували і розчинник випарювали. Фракцію, що залишилася, очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: дихлорметан). Фракції продукту збирали і розчинник випарювали, одержуючи 1,5г сполуки (265).

Одержання

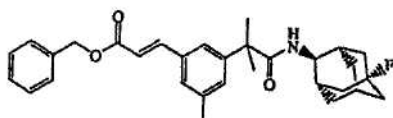


сполуки 267

Суміш сполуки (265) (0,004моль) і соляної кислоти (12н) (1мл) у метанолі (50мл) гідрогенізували протягом ночі з платиною на активованому вугіллі (1г) як каталізатором. Після поглинання водню (2екв.) каталізатор фільтрували і фільтрат випарювали. Залишок розчиняли в дихлорметані і промивали розчином карбонату натрію. Органічний шар відділяли, сушили (MgSO_4), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1 \rightarrow 95/5). Дві фракції продуктів збирали і розчинник випарювали, одержуючи 0,8г сполуки (267).

Приклад В30

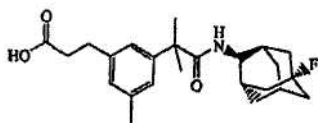
а) Одержання



сполуки 278

Сполуку 238 (0,0036моль) розчиняли в CH_2Cl_2 (50мл) і розчин охолоджували до -70°C , потім по краплях додавали DAST (0,0015моль) і реакційну суміш перемішували протягом 30хв. при -70°C . Забравши холодну баню, суміші дозволяли досягти кімнатної температури протягом 1 години і потім частинами додавали насич. розчин NaHCO_3 . Відділений органічний шар промивали водою і сольовим розчином, потім сушили, фільтрували і розчинник випарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2). Фракції продукту збирали і розчинник випарювали, одержуючи 1г сполуки (278) (РХМС:94%Ч).

б) Одержання

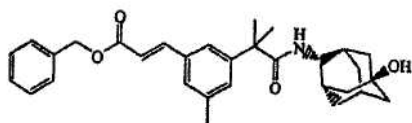


сполуки 279

Суміш сполуки (278) (0,002моль) у ТГФ (50мл) гідрогенізували з Pd/C 10% (0,2г) як каталізатором. Після поглинання водню (2екв.) каталізатор фільтрували і фільтрат випарювали (вак). Залишок розтирали з ДІПЕ і після збирання сирий продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1). Фракції продукту збирали і їхній розчинник випарювали, одержуючи сполуку (279).

Приклад В31

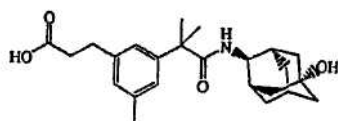
а) Одержання



сполуки 280

Суспензію проміжного продукту 12 (0,0192моль), N'-(етилкарбонімідоїл)-N,N-диметил-1,3-пропандіаміну (0,021моль) і NOVt (0,021моль) у ДМФ (10мл) перемішували протягом 30хв. при кімнатній температурі, потім додавали гідрохлорид 2-аміноадамантану [62058-03-1] (0,0231моль) у ДМФ (q.s.) і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Отриманий сирий продукт розтирали з ДІПЕ і бажаний продукт збирали, одержуючи 7,8г сполуки (280) (83%).

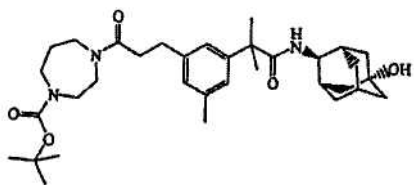
б) Одержання



сполуки 281

Суміш сполуки (280) (0,0065моль) у ТГФ (150мл) гідрогенізували з В (1г) як каталізатором. Після поглинання водню (2екв.) каталізатор фільтрували і фільтрат випарювали (вак.), одержуючи 2,6г сполуки (281) (100%).

с) Одержання

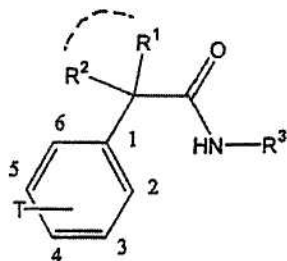



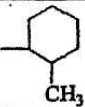
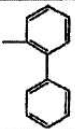

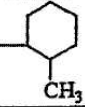
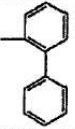



сполуки 277

Розчин сполуки (281) (0,00024моль), N-(етилкарбонімідоїл)-N,N-диметил-1,3-пропандіаміну (0,000275моль) і НОВt (0,000275моль) у ДМФ (10мл) перемішували протягом 30хв. при кімнатній температурі і потім додавали В (0,000325моль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, промивали водою і 5% розчином NaHCO_3 і потім фільтрували через Extrelut™. Розчинник випарювали і залишок (0,200г) очищали колонковою хроматографією на силікагелі (2г) (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5). Фракції чистого продукту збирали і розчинник випарювали. Нарешті, бажаний продукт сушили (вак.), одержуючи 0,106г сполуки (277).



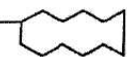














У таблицях 1,2 і 3 перелічені сполуки за даним винаходом, одержані відповідно з одним з вищевказаних прикладів.












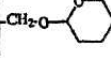

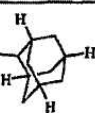
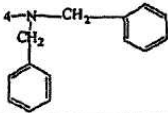


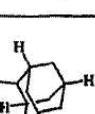
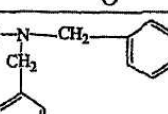

Таблица 1

























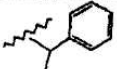






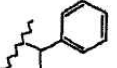
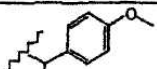
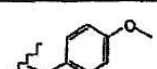


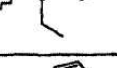
Спол. №	Пр. №	R ¹	R ²	R ¹ R ²	----R ³	T	Фізичні дані
16	B3	-	-	-(CH ₂) ₃ -		-	
17	B12	-	-	-(CH ₂) ₂ -	-C(CH ₃) ₃	-	
18	B12	-	-	-(CH ₂) ₂ -	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -- C(CH ₃) ₃	-	
19	B12	-	-	-(CH ₂) ₂ -		-	
20	B12	-	-	-(CH ₂) ₂ -		-	
21	B12	-	-	-(CH ₂) ₄ -	-C(CH ₃) ₃	-	
22	B12	-	-	-(CH ₂) ₄ -		-	
23	B12	-	-	-(CH ₂) ₄ -		-	
24	B12	-	-	-(CH ₂) ₄ -		-	
25	B12	-	-	-(CH ₂) ₅ -		-	
26	B12	-	-	-(CH ₂) ₅ -		-	
1	B1	CH ₃	CH ₃	-		4-Cl	

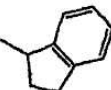
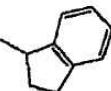
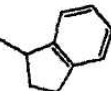
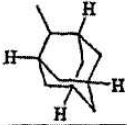



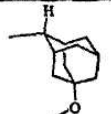
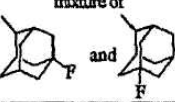
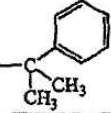
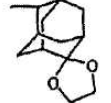

27	B1	-	-	$-(CH_2)_2-$		4-Cl	
28	B1	CH ₃	-	-		-	
2	B2	CH ₃	CH ₃	-		-	
29	B1	C ₂ H ₅	-	-		-	
30	B1	-	-	-		-	
31	B13	-	-	$-(CH_2)_2-$		-	
32	B1	-	-	$-(CH_2)_2-$		-	
33	B13	-	-	$-(CH_2)_2-$		-	
34	B13	-	-	$-(CH_2)_2$		-	
35	B13	-	-	$-(CH_2)_4-$		-	
36	B13	-	-	$-(CH_2)_4-$		-	
37	B13	-	-	$-(CH_2)_6-$		-	
38	B1	-	-	$-(CH_2)_4-$		-	
39	B1	-	-	$-(CH_2)_3-$		4-Cl	
40	B2	-	-	$-(CH_2)_3-$		-	
41	B1	CH ₃	CH ₃	-		4-F	-
42	B1	$\begin{array}{c} C(CH_3)_3 \\ \\ O \\ \\ C=O \\ \\ NH \\ \end{array}$	-	-		-	

43	B1	CH ₃ O	-	-		-	
44	B1	$\begin{array}{c} \text{C}(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{NH} \\ \end{array}$	-C(CH ₃) ₃ -O- CO-NH	-		-	
45	B1	CH ₃	CH ₃	-		-	
46	B1	CH ₃	CH ₃	-		-	
4	B4	CH ₃	CH ₃	-		3-OCH ₃	
47	B4	CH ₃	CH ₃	-		4-OCH ₃	
48	B4	CH ₃	CH ₃	-		-	
49	B1	-	-	-(CH ₂) ₂ -		-	
5	B4	CH ₃	CH ₃	-		3-OH	
50	B1	-NH ₂	-	-		-	
51	B1	-NH ₂	-	-		-	Измер- на форма сполуки 50
52	B1	CH ₃	CH ₃	-		4 -N(CH ₃) ₂	
53	B5	CH ₃	CH ₃	-		3-O-(CH ₂) ₂ -CH ₃	
54	B5	CH ₃	CH ₃	-		3-O-(CH ₂) ₂ -CH ₃ -N	
55	B13	-	-	-(CH ₂) ₂ -		-	
56	B13	-	-	-(CH ₂) ₂ -		-	
57	B13	-	-	-(CH ₂) ₄ -		-	

58	B13	-	-	$-(CH_2)_4-$		-	
59	B13	-	-	$-(CH_2)_5-$		-	
60	B13	-	-	$-(CH_2)_5-$		-	
61	B1	-	-	$-(CH_2)_2-$		-	
62	B1	CH ₃	CH ₃	-		-	
63	B1	CH ₃	CH ₃	-		-	
64	B1	-	-	$-(CH_2)_2-$		-	
6	B4	CH ₃	CH ₃	-		3-O-(CH ₂) ₂ -COOH	
65	B5	CH ₃	CH ₃	-		3-O-(CH ₂) ₂ -N 	
9	B6	CH ₃	CH ₃	-		-	
66	B1		-	-		-	
67	B1	CH ₃	CH ₃	-			
68	B1	CH ₃	-	-		4-N ⁺ 	
69	B1	-	-	-			
70	B4	CH ₃	CH ₃	-		4-OH	

71	B5	CH ₃	CH ₃	-		3-O-(CH ₂) ₂ -N 	
7	B5	CH ₃	CH ₃	-		3-O-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	
72	B1	CH ₃	CH ₃	-		4-O-CH ₂ -COOH	
73	B5	CH ₃	CH ₃	-		4-O-(CH ₂) ₂ -N 	
74	B4	CH ₃	CH ₃	-		3-O-CH ₃	
75	B4	CH ₃	CH ₃	-		3-O-CH ₃	
76	B1	CH ₃	CH ₃	-		3-NH ₂	
77	B1	CH ₃	CH ₃	-		3-NH-CH ₃	
78	B1	CH ₃	CH ₃	-		3-N(CH ₃) ₂	
79	B1	CH ₃	CH ₃	-		4-NH ₂	
80	B1	CH ₃	CH ₃	-		4-NH-CH ₃	
81	B1	CH ₃	CH ₃	-		4-N(CH ₃)-(CH ₂)-C ₆ H ₅	
82	B1	-N(CH ₃) ₂	-	-		-	
83	B1	CH ₃	CH ₃	-		3-Cl	
84	B1	CH ₃	CH ₃	-		3-F	
85	B1	CH ₃	CH ₃	-		3-CF ₃	
86	B1	CH ₃	CH ₃	-		3,4 (-OCH ₃) ₂	
87	B1	CH ₃	CH ₃	-		2,4 -F ₂	

88	B1	CH ₃	CH ₃	-		2,5 -F ₂	
89	B1	CH ₃	CH ₃	-		3-CH ₃	
90	B1	CH ₃	CH ₃	-		-	
91	B1	CH ₃	CH ₃	-		-	
92	B5	CH ₃	CH ₃	-		3-O-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	
8	B6	CH ₃	CH ₃	-		-	
93	B1	CH ₃	CH ₃	-		2,5 (-O-CH ₃)	
94	B1	CH ₃	CH ₃	-		2-O-C ₆ H ₅	
95	B1	CH ₃	CH ₃	-		3,5 F ₂	
96	B3	CH ₃	CH ₃	-		-	ізомер- на форма сполуки 90
97	B3	CH ₃	CH ₃	-		-	
98	B3	CH ₃	CH ₃	-		-	ізомер- на форма сполуки 97
99	B3	CH ₃	CH ₃	-		-	
100	B3	CH ₃	CH ₃	-		-	ізомер- на форма сполуки 99
101	B3	CH ₃	CH ₃	-		-	

102	B3	CH ₃	CH ₃	-		-	ізомер-на форма сполуки 101
103	B3	CH ₃	CH ₃	-		-	ізомер-на форма сполуки 102
104	B3	CH ₃	CH ₃	-		-	ізомер-на форма сполуки 103
105	B3	CH ₃	CH ₃	-	$\text{---CH---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$ CH ₃	-	
106	B1	CH ₃	CH ₃	-		2,4 Cl ₂	
3	B3	CH ₃	CH ₃	-		3,5 (CH ₃) ₂	
107	B1	CH ₃	CH ₃	-		3-NH-CO-(CH ₂) ₃ -Cl	
108	B6	CH ₃	CH ₃	-		-	
109	B6	CH ₃	CH ₃	-		-	
110	B3	CH ₃	CH ₃	-	mixture of 	-	
111	B3	CH ₃	CH ₃	-		-	
12	B9	CH ₃	CH ₃	-		-	
112	B4	CH ₃	CH ₃	-		3-NH-CO-CH ₃	


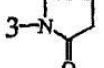

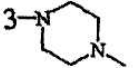


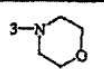
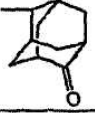

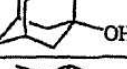


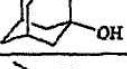



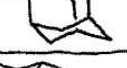
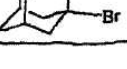
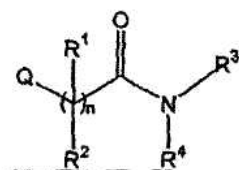
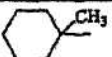

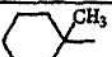

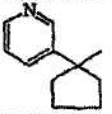

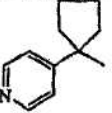

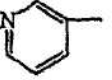
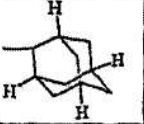
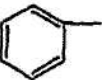


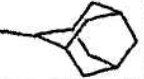
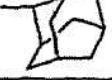
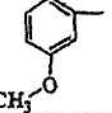



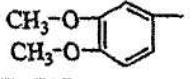

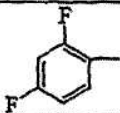

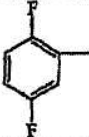

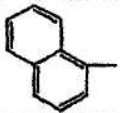

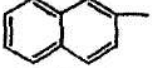
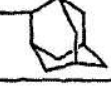
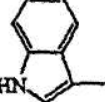

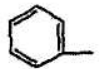
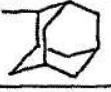
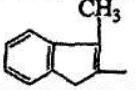

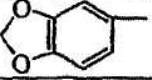

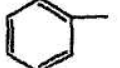

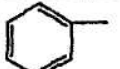
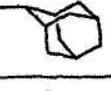
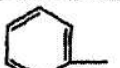
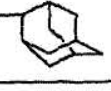
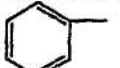

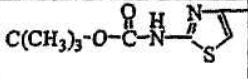

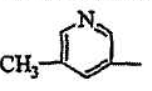

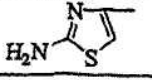

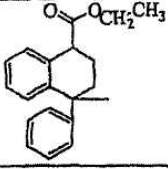
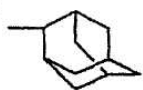

113	B1	CH ₃	CH ₃	-			
114	B5	CH ₃	CH ₃	-			
115	B5	CH ₃	CH ₃	-		$3-N-(CH_2)_2O-CH_3$ $(CH_2)_2$ O CH_3	
116	B5	CH ₃	CH ₃	-			
13	B10	CH ₃	CH ₃	-		-	
14	B11	CH ₃	CH ₃	-		-	
117	B6	CH ₃	CH ₃	-		3-O-CH ₃	
118	B6	CH ₃	CH ₃	-		3-O-CH ₃	
119	B6	CH ₃	CH ₃	-		3-CH ₃	
120	B6	CH ₃	CH ₃	-		3-CH ₃	
121	B6	CH ₃	CH ₃	-		3,5 (-CH ₃) ₂	
122	B6	CH ₃	CH ₃	-		3,5 (-CH ₃) ₂	Изомер- на форма сполуки 121
10	B7	CH ₃	CH ₃	-		-	
123	B1	CH ₃	CH ₃	-		3-N(CH ₃)-CO-CH ₃	
11	B8	CH ₃	CH ₃	-		3-OH	

Таблица 2

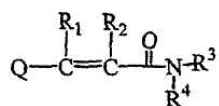








Спол. №	Пр. №	Q	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Фізич. дані
124	B3		0	-	-	H		
125	B3		0	-	-	-		
126	B1		0	-	-	H		
127	B1		0	-	-	H		
128	B6		1	CH ₃	CH ₃	H		
129	B1		2	N(C H ₃) ₂	H	H		
130	B1		1	H	H	H		
131	B5	-O-CH ₂ -COOH	1	CH ₃	CH ₃	H		
132	B3		1	CH ₃	CH ₃	CH ₃		
133	B1		1	CH ₃	CH ₃	H		
134	B1		1	CH ₃	CH ₃	H		

135	B1		1	CH ₃	CH ₃	H		
136	B1		1	CH ₃	CH ₃	H		
137	B1		1	CH ₃	CH ₃	H		
138	B1		1	CH ₃	CH ₃	H		
139	B1		1	H	H	H		
140	B1		2	CH ₃	H	H		
141	B1		0	-	-	H		
142	B1		1	CH ₃	CH ₃	H		
143	B1		2	CH ₃	CH ₃	H		
144	B1		2	CH ₃	CH ₃	H		
145	B1		0	-	-	H		
146	B1		1	=O	-	H		
147	B1		1	CH ₃	CH ₃	H		
148	B6		1	CH ₃	CH ₃	H		
149	B6		1	CH ₃	CH ₃	H		

150	B4		0	-	-	H		
154	B1	2,5 метоксифеніл	1	CH ₃	CH ₃	H		

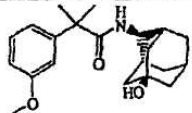
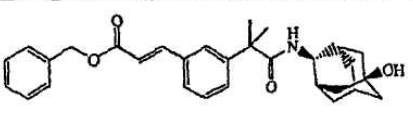
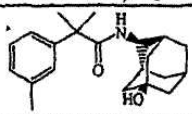
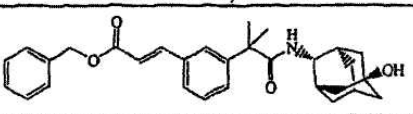
Таблиця 3

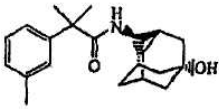
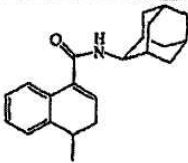
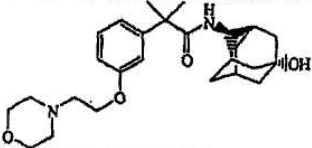
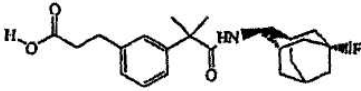
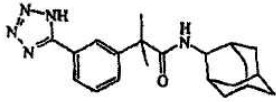
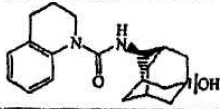
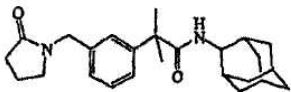
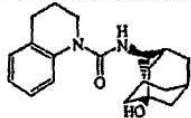
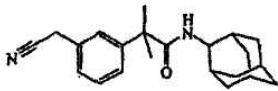
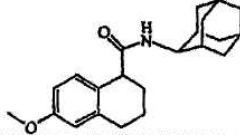
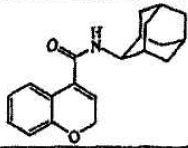
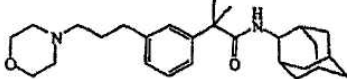
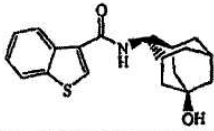
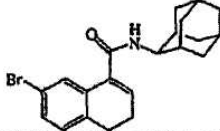
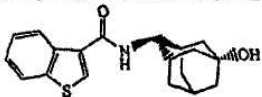
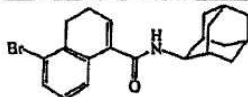
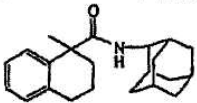
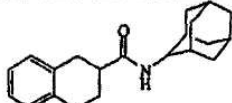


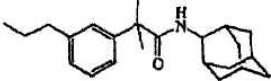
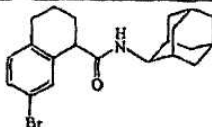
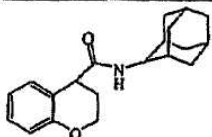
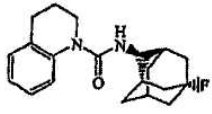
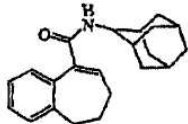
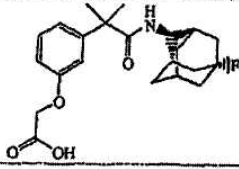
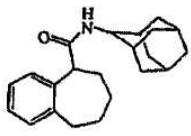
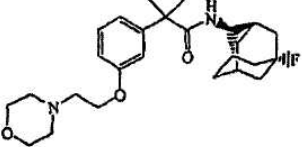
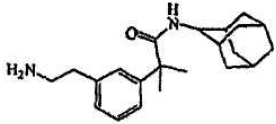
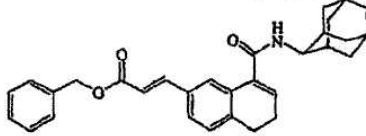
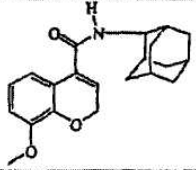
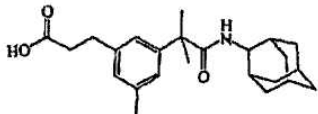
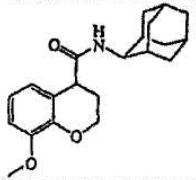
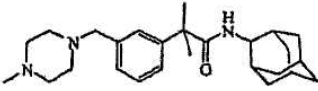
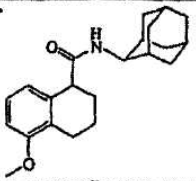
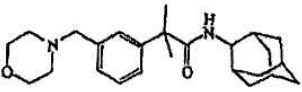
Спол. №	Пр. №	Q	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Фізичні дані
151	B1		H	CH ₃	H		
152	B1		H	H	H		
153	B1		CH ₃	H	H		

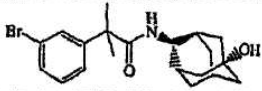
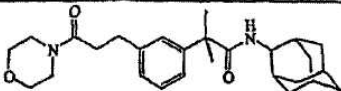
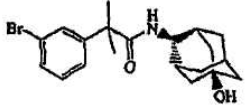
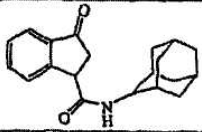
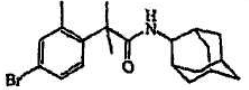
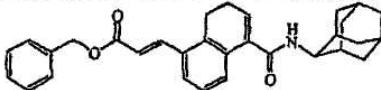
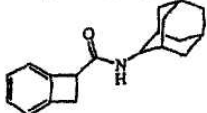
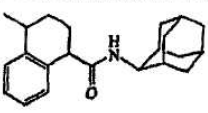
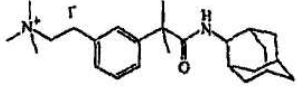
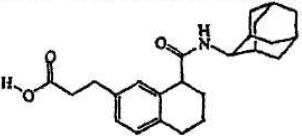
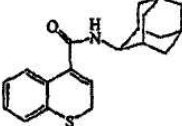
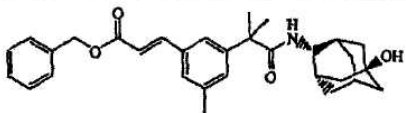
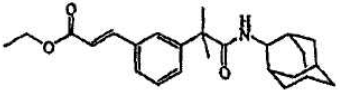
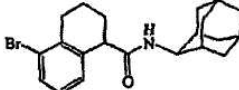
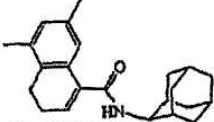
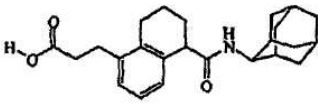
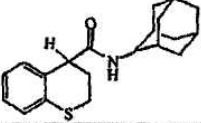
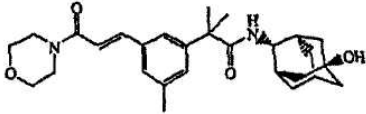
У таблиці 4 перелічені сполуки, які були отримані відповідно з одним з вищевказаних прикладів. У таблиці використані наступні скорочення: HCl означає солі соляної кислоти

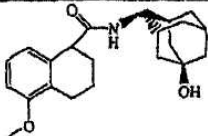
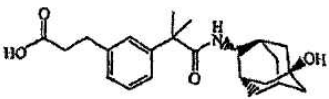
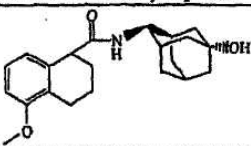
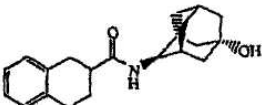
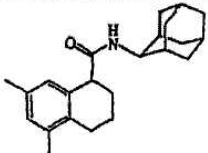
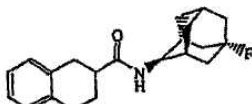
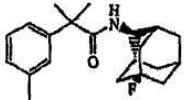
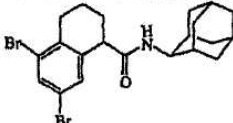
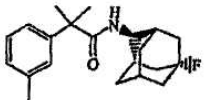
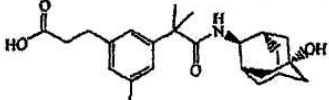
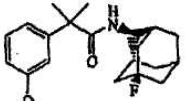
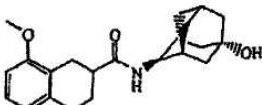
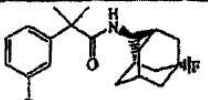
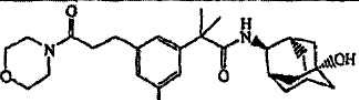
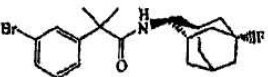
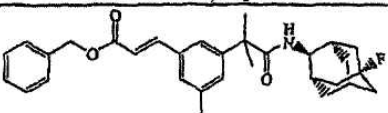
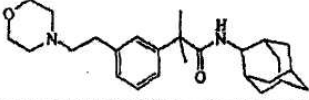
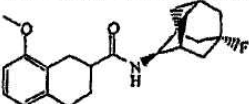
Таблиця 4

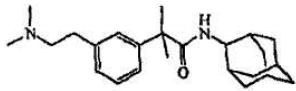
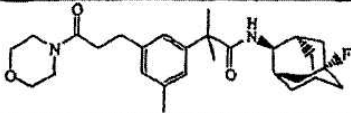
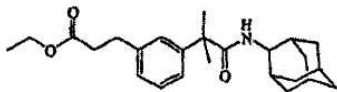
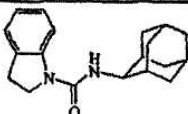
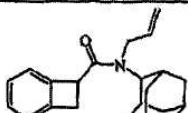
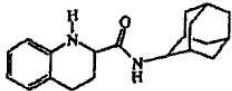
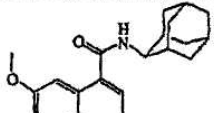
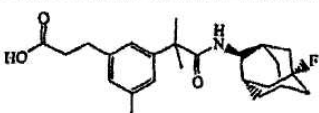
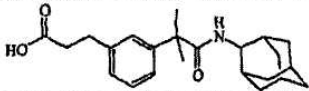
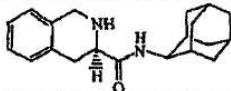
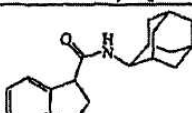
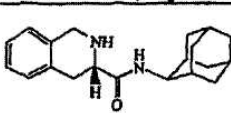
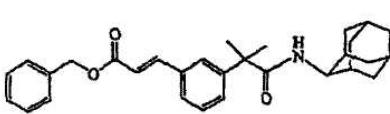
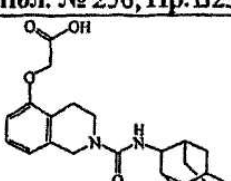
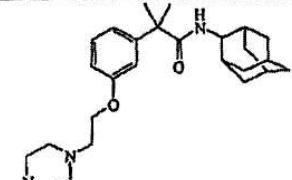
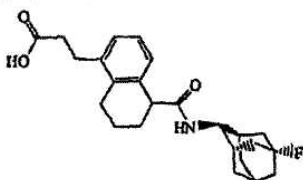
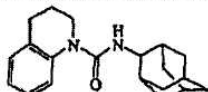
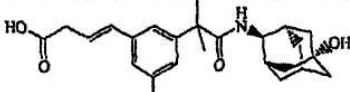
	
Спол. № 155; Пр. B1	Спол. № 214; Пр. B1
	
Спол. № 156; Пр. B1	Спол. № 215; Пр. B1

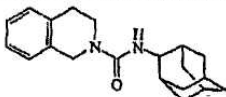
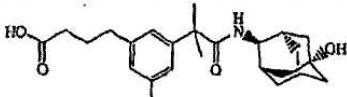
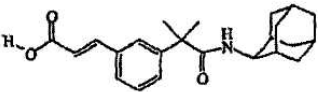
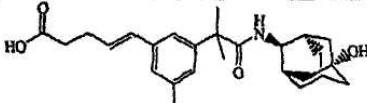
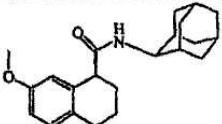
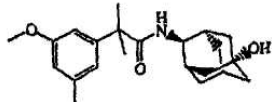
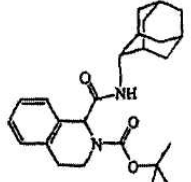
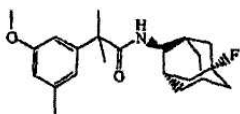
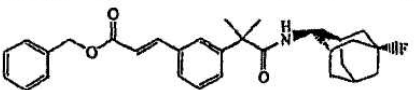
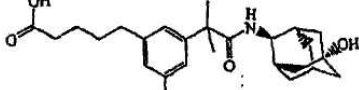
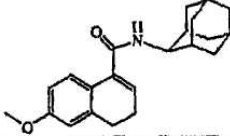
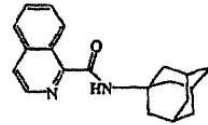
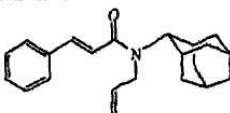
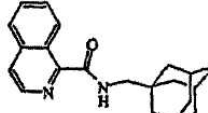
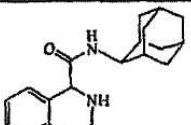
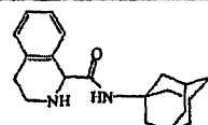
	
Спол. № 157; Пр. В1	Спол. № 216; Пр. В1
	
. HCl; Спол. № 158; Пр. В5	Спол. № 217; Пр. В22
	
Спол. № 159; Пр. В17	Спол. № 218; Пр. В26
	
Спол. № 160; Пр. В19	Спол. № 219; Пр. В26
	
Спол. № 161; Пр. В14	Спол. № 220; Пр. В20
	
Спол. № 162; Пр. В1	Спол. № 221; Пр. В1
	
Спол. № 163; Пр. В1	Спол. № 222; Пр. В1
	
Спол. № 164; Пр. В1	Спол. № 223; Пр. В1
	
Спол. № 165; Пр. В1	Спол. № 224; Пр. В1

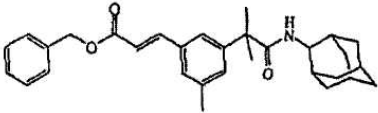
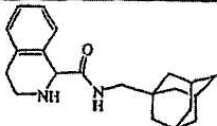
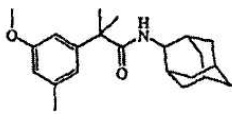
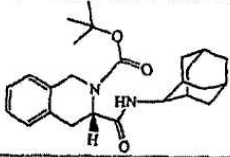
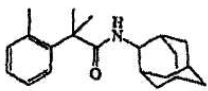
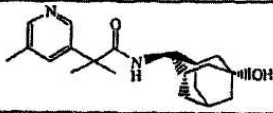
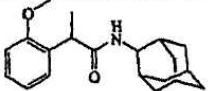
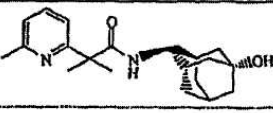
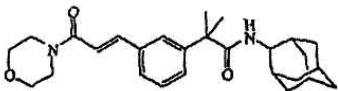
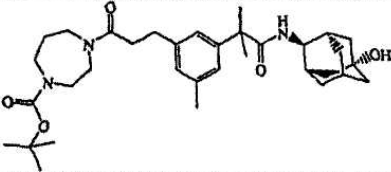
	
Спол. № 166; Пр. В18	Спол. № 225; Пр. В20
	
Спол. № 167; Пр. В1	Спол. № 226; Пр. В7
	
Спол. № 168; Пр. В1	Спол. № 227; Пр. В5
	
Спол. № 169; Пр. В1	. HCl; Спол. № 228; Пр. В5
	
Спол. № 170; Пр. В14	Спол. № 229; Пр. В22
	
Спол. № 171; Пр. В1	Спол. № 230; Пр. В16
	
Спол. № 172; Пр. В20	Спол. № 231; Пр. В28
	
Спол. № 173; Пр. В1	Спол. № 232; Пр. В28

	
Спол. № 174; Пр. В1	Спол. № 233; Пр. В16
	
Спол. № 175; Пр. В1	Спол. № 234; Пр. В1
	
Спол. № 176; Пр. В16	Спол. № 235; Пр. В22
	
Спол. № 177; Пр. В1	Спол. № 236; Пр. В20
	
Спол. № 178; Пр. В15	Спол. № 237; Пр. В16
	
Спол. № 179; Пр. В1	Спол. № 238; Пр. В1
	
Спол. № 180; Пр. В16	Спол. № 239; Пр. В20
	
Спол. № 181; Пр. В1	Спол. № 240; Пр. В16
	
Спол. № 182; Пр. В1	Спол. № 241; Пр. В1

	
Спол. № 183; Пр. В1	Спол. № 242; Пр. В16
	
Спол. № 184; Пр. В1	Спол. № 243; Пр. В1
	
Спол. № 185; Пр. В1	Спол. № 244; Пр. В7
	
Спол. № 186; Пр. В7	Спол. № 245; Пр. В1
	
Спол. № 187; Пр. В7	Спол. № 246; Пр. В16
	
Спол. № 188; Пр. В7	Спол. № 247; Пр. В1
	
Спол. № 189; Пр. В7	Спол. № 248; Пр. В16
	
Спол. № 190; Пр. В7	Спол. № 249; Пр. В7
	
Спол. № 191; Пр. В15	Спол. № 250; Пр. В7

	
Спол. № 192; Пр. В21	Спол. № 251; Пр. В7
	
Спол. № 193; Пр. В16	Спол. № 252; Пр. В24
	
Спол. № 194; Пр. В1	Спол. № 253; Пр. В14
	
Спол. № 195; Пр. В1	Спол. № 254; Пр. В16
	
Спол. № 196; Пр. В16	Спол. № 255; Пр. В23
	
Спол. № 197; Пр. В1	Спол. № 256; Пр. В23
	
Спол. № 198; Пр. В22	Спол. № 257; Пр. В20
	
Спол. № 199; Пр. В5	Спол. № 258; Пр. В16
	
Спол. № 200; Пр. В25	Спол. № 259; Пр. В22

	
Спол. № 201; Пр. В25	Спол. № 260; Пр. В16
	
Спол. № 202; Пр. В22	Спол. № 261; Пр. В22
	
Спол. № 203; Пр. В1	Спол. № 262; Пр. В1
	
Спол. № 204; Пр. В1	Спол. № 263; Пр. В7
	
Спол. № 205; Пр. В7	Спол. № 264; Пр. В16
	
НCl; Спол. № 206; Пр. В1	Спол. № 265; Пр. В1
	
Спол. № 207; Пр. В1	Спол. № 266; Пр. В1
	
Спол. № 208; Пр. В23	Спол. № 267; Пр. В29

	
Спол. № 209; Пр. В1	Спол. № 268; Пр. В29
	
Спол. № 210; Пр. В1	Спол. № 269; Пр. В1
	
Спол. № 211; Пр. В1	Спол. № 275; Пр. В1
	
Спол. № 212; Пр. В1	Спол. № 276; Пр. В1
	
Спол. № 213; Пр. В1	Спол. № 277; Пр. В31

Спол. №	Дані ЯМР	Температура плавлення (°C)
155		165-167
156	(CDCl ₃) 1.25-1.45 (m, адамантат-Н); 1.54 (s, 3H, 2xMe); 1.56-1.72 (m, адамантат-Н); 2.10 (m, адамантат-Н); 2.38 (s, 3H, Me); 3.82 (m, 1H, CH); 5.38 (bd, NH); 7.10 (d, 1H, H-ароматичний); 7.18 (m, 2H-ароматичний); 7.27 (t, 1H-ароматичний)	
157	(CDCl ₃) 1.15-1.35 (m, адамантат-Н); 1.55 (s, 3H, 2xMe); 1.65-2.05 (m, адамантат-Н); 2.35 (s, 3H, Me); 3.92 (m, 1H, CH-NH); 5.32 (bd, 1H, NH) 7.10 (d, 1H, Ar-H), 7.20 (m, 2H, Ar-H), 7.27 (t, 1H, Ar-H)	
158		155-160
162	CDCl ₃ ; δ 1.64-2.05(m, 14H-адамантат); 4.23 (d, CH); 5.30(d, CH ₂); 6,14(d, NH); 6.22 (t, CH); 6.86-7.48(m, 4H-ароматичний)	
162	CDCl ₃ ; δ 1.59-2.30(m, 13H-адамантат); 4.12 (d, CH); 6,18(d, NH); 7.31-7.43(m, 2H-ароматичний); 7.81(d, 2H-ароматичний); 8.26(d, 1H-ароматичний)	
164	CDCl ₃ ; δ 1.50-2.24(m, 13H-адамантат); 4.22 (d, CH); 6,15(d, NH); 7.31-7.42(m, 2H-ароматичний); 7.81(d, 2H-ароматичний); 8.25(d, 1H-ароматичний)	

165	CDCl ₃ ; δ 1.10-1.83(m, 14H- адамантат + 2x CH ₂); 2.38(m, CH ₂); 2.83(t, CH ₂); 3.95 (d, CH); 5.55(d, NH); 7.15-7.38(m, 4H- ароматичний)	
166	CDCl ₃ ; δ 0.92 (t, CH ₃); 1.22 та 1.47 (2x d, 4H- адамантат); 1.58 (s, 2xCH ₃); 1.60-1.82 (m, 10H- адамантат); 2.59(t, CH ₂); 3.94 (d, CH); 5.47(d, NH); 7.1 1-7.31(m, 4H- ароматичний)	
167	CDCl ₃ ; δ 1.22-1.91(m, 14H- адамантат); 2.15(m, H ^A -CH ₂); 2.50(m, H ^B -CH ₂); 3.63(m, CH); 4.05(m, CH ₂); 4.08 (d, CH); 5.96(d, NH); 6.88-7.25(m, 4H- ароматичний)	
168	CDCl ₃ ; δ 1.5-2.0(m, 16H, H- адамантат та CH ₂); 2.25(quint, CH ₂); 2.59(t, CH ₂); 4.15 (d, CH); 6.02(d, NH); 7.28-7.32(m, 4H: ароматичний, CH)	
169	CDCl ₃ ; δ 1.22-1.95(m, 18H, H- адамантат та 2xCH ₂); 2.43(m, CH); 2.78(t, CH ₂); 3.72(dd, CH); 4.08 (d, CH); 5.72(d, NH); 7.12-7.22(m, 4H- ароматичний)	
171	CDCl ₃ ; δ 1.65-2.03(m, 14H- адамантат); 3.88(s, CH ₃); 4.22(d, CH); 4.86 (d, CH ₂); 6.12(d, NH); 6.26(t,CH); 6.86-7.1 l(m, 3H- ароматичний)	
172	CDCl ₃ ; δ 1.23-1.91(m, 14H- адамантат); 2.15 і 2.53 (2x m, CH ₂); 3.64(m, CH); 3.91(s, CH ₃); 4.08 (m, CH ₂); 4.42(m, CH); 6.03(d, NH); 6.74-6.94(m, 3H- ароматичний)	
173	CDCl ₃ ; δ 1.21-1.91(m, 14H- адамантат + CH ₂); 2.36 і 2.56 і 2.81 (3x m, 2x CH ₂); 3.67(t, CH); 3.85(s, CH ₃); 4.01 (d, CH); 5.72(d, NH); 6.77 (d, 2H- ароматичний); 7.18(t, 1H- ароматичний)	
174	CDCl ₃ ; δ 1.24 і 1.40 (2x d, 4H- адамантат); 1.56 (s, 2x CH ₃); 1.68-2.00 (m, 9H- адамантат); 3.92 (d, CH); 5.45(d, NH); 7.25-7.55(m, 4H- ароматичний)	
175	CDCl ₃ ; δ 1.30-1 .74 (m, 13H- адамантат); 1 .54 (s, 2x CH ₃); 3.75(dt, CH); 5.35(d, NH); 7.28-7.52(m, 4H- ароматичний)	
176	CDCl ₃ ; 1.51-1.88(m, 15H- адамантат); 2.16 (s, CH ₃); 3.87 (dt, CH); 5.12 (d, NH); 6.1 l(d, NH); 7.27-7.36(m, 3H- ароматичний).	
177	CDCl ₃ ; δ 1.44-1.96 (m, 14H- адамантат); 3.30(dd, H ^A -CH ₂); 3.61(dd, H ^B -CH ₂); 4.05(d, CH); 4.23(dd, CH); 6.09(m, NH); 7.14-7.31(m, 4H- ароматичний)	
178	Ацетон d-6; δ 1.38 - 1.74 (m, 14H- адамантат); 1.62 (s, 2x CH ₃); 3.15(m, CH ₂); 3.48(s, 3x CH ₃); 3.94(m, CH і CH ₂); 5.68(d, NH); 7.28-7.39(m, 4H- ароматичний)	
179	CDCl ₃ ; δ 1.61-2.4 (m, 14H- адамантат); 3.39(d, CH ₂); 4.22(dt, CH); 6.03(m, NH); 6.51(t, CH); 7.16(m, 2H- ароматичний); 7.34 і 7.50(2x m, 2H- ароматичний)	
180	CDCl ₃ ; δ 1.27 - 1.72 (m, 14H- адамантат); 1.59 (s, 2x CH ₃); 3.97(d, CH); 5.46(d, NH); 6.35(d,CH); 7.40-7.55(m, 4H- ароматичний); 7.59(d,CH)	
181	CDCl ₃ ; δ 1.64-2.30 (m, 14H- адамантат); 2.27(s, 2x CH ₃); 2.34(m, CH ₂); 2.69(t, CH ₂); 4.23(d, CH); 6.12(d, NH); 6.49(t, CH); 6.91 і 7.12(2x s, 2H- ароматичний)	
182	CDCl ₃ ; δ 1.17-1.85 (m, 14H- адамантат); 1.99(m, H ^A -CH ₂); 2.88 (m, H ^B -CH ₂ та H ^A -CH ₂); 3.08(m, H ^B -CH ₂); 3.75(t,CH); 4.00{d, CH); 6.72(d, NH); 7.03-7.21(m, 4H- ароматичний)	
183	CDCl ₃ ; δ 1.22-2.15 (m, 14H- адамантат + CH ₂); 2.32(m, H ^A -CH ₂); 2.55 (m, H ^B -CH ₂ і H ^A -CH ₂); 2.70(m, H ^B -CH ₂); 3.65(t,CH); 3.83(s,	

	CH ₃); 3.89(dt, CH); 5.62(d, NH); 6.75(t, 2H- ароматичний); 7. 17(t, H- ароматичний)	
184	CDCl ₃ ; δ 1.15-2.05 (m, 14H- адамантат + CH ₂); 2.36(m, H ^A -CH ₂); 2.56 (m, H ^B -CH ₂); 2.70(m, CH ₂); 3.66t,CH); 3.84(s, CH ₃); 3.98 (d, CH); 5.59(d, NH); 6.75(t, 2H- ароматичний); 7.18(t, H- ароматичний)	
185	CDCl ₃ ; δ 1.20-1.92 (m, 14H- адамантат + CH ₂); 2.21 і 2.27 (2x s, 2x CH ₃); 2.34(m, H ^A -CH ₂); 2.54 (m, H ^B -CH ₂ і H ^A -CH ₂); 2.69(m, H ^B -CH ₂); 4.02(dt,CH); 5.72(d, NH); 6.81 і 6.93 (2x s, 2H- ароматичний)	
186	CDCl ₃ ; δ 1.35-1.45 (m, адамантат -H); 1.57 (s, 3H, 2xMe); 1.60-1.82 (m, адамантат -H); 2.15 (m, адамантат -H); 2.38 (s, 3H, Me); 3.82 (m, 1H, CH-NH); 5.32 (bd, 1H, NH); 7.10 (d, 1H, Ar-H); 7.18 (m, 2H, Ar-H); 7.27 (t, 1H, Ar-H)	
187		115-117
188		110-112
189		105-107
190	CDCl ₃ ; δ 1.19-2.13 (m, 13H- адамантат); 1.54(s, 2x CH ₃); 3.95(d,CH); 5.37(d, NH); 7.22-7.54(m, 4H- ароматичний)	
194	CDCl ₃ ; δ 1.60-2.29 (m, 14H- адамантат); 3.41(dd, H ^A -CH ₂); 3.55(dd, H ^A -CH ₂); 4.23(s,CH); 4.26(m, H ^B -CH ₂); 4.41(m, H ^B -CH ₂);4.48(dd, CH); 5.19(brd, =CH ₂); 5.93(m, =CH); 7.06-7.26(m, 4H- ароматичний)	
195	CDCl ₃ ; δ 1.65-2.06(m, 14H- адамантат); 2.35(m, CH ₂); 2.72(t, CH ₂); 3.77(s, CH ₃); 4.24(d,CH); 6.15(d,NH); 6.54(t,CH); 6.75(dd, H- ароматичний); 7.18(m, 2H- ароматичний)	
196	CDCl ₃ ; δ 1.20 - 1.72 (m, 14H- адамантат); 1.58 (s, 2x CH ₃); 2.67 і 2.97 (2xt, 2x CH ₂); 3.95(d, CH); 5.48(d, NH); 7.14-7.34(m, 4H- ароматичний);	
197	CDCl ₃ ; δ 1.40-1.94(m, 14H- адамантат); 2.30-2.53(m, CH ₂); 2.87-3.09(m, CH ₂); 3.94(dd, CH); 4.05(d,CH); 5.71(d, NH); 7.20-7.32(m, 4H- ароматичний)	
198	CDCl ₃ ; δ 1.28 і 1.49 (2x d, 4H- адамантат); 1.58 (s, 2x CH ₃); 1.62-1.82 (m, 10H- адамантат); 3.96 (d, CH); 5.26(s, CH ₂); 5.44(d, NH); 6.50(d, CH); 7.33-7.54(m, 9H- ароматичний); 7.72(d, CH)	
199		165-170
200		163-165
201		145-147
202	CDCl ₃ ; δ 1.29 і 1.51 (2x d, 4H- адамантат); 1.61(s, 2x CH ₃); 1.65-1.84 (m, 10H- адамантат); 3.98(d, CH); 5.49(d, NH); 6.48(d, CH); 7.40-7.58(m, 9H- ароматичний); 7.80(d, CH)	
203	CDCl ₃ ; δ 1.26-1.88(m, 14H- адамантат + CH ₂); 1.88-1.98(m, CH ₂); 2.32 і 2.75 (2x m, 2x CH ₂); 3.69(t, CH); 3.77(s, CH ₃); 4.03 (d, CH); 5.68(d, NH); 6.66 (d, H- ароматичний); 6.80 (dd, H-ароматичний); 7.09(d, 1H-ароматичний)	
204	CDCl ₃ ; δ 1.50-1.95(m, 14H-адамантат, 3x CH ₃); 2.88(t, CH ₂); 3.58 і 3.81(m, CH ₂); 4.00 (d, CH); 5.49(s, CH); 7.10-7.28(m, 4H- ароматичний)	
205	CDCl ₃ ; δ 1.19 і 1.37 (2x d, 4H-адамантат); 1.50 (s, 2x CH ₃); 1.80-2.1 (m, 9H-адамантат); 3.94 (d, CH); 5.25(d, NH); 5.26(s, CH ₂); 6.51(d, CH); 7.35-7.54(m, 9H-ароматичний); 7.72(d, CH)	

206	CDCl ₃ ; δ 1.63-2.05(m, 14H-адамантат); 2.34(m, CH ₂); 2.78(t, CH ₂); 3.81 (s, CH ₃); 4.23 (d, CH); 6.14(d, NH); 6.38(t, CH); 6.73 (m, 2H-ароматичний); 7.39(m, 1H-ароматичний)	
207	CDCl ₃ ; δ 1.63-2.28(m, 14H-адамантат); 4.30(dd, CH ₂); 4.34(s, CH); 5.2 l(m, CH ₂); 5.95(m, =CH); 6.85(d, CH); 7.30-7.52 (m, 5H-ароматичний); 7.68(d, CH)	
208	CDCl ₃ ; δ 1.50-1.92(m, 14H-адамантат); 2.75-2.92(m, CH ₂); 3.09-3.21(m, CH ₂); 4.00 (d, CH); 4.63 (s, CH); 7.05-7.22 (m, 3H-ароматичний); 7.53(m, 1H-ароматичний); 7.59(d, NH)	
209	CDCl ₃ ; δ 1.28 i 1.51 (2x d, 4H-адамантат); 1.57 (s, 2x CH ₃); 1.66 i 1.78 (2xm, 9H-адамантат); 2.36 (s, CH ₃); 3.96 (d, CH); 5.25(s, CH ₂); 5.46(d, NH); 6.48(d, CH); 7.20-7.42(m, 9H-ароматичний); 7.70(d, CH)	
210	CDCl ₃ ; δ 1.31 i 1.50 (2x d, 4H-адамантат); 1.55 (s, 2x CH ₃); 1.67 i 1.78 (2xm, 10H-адамантат); 2.33 (s, CH ₃); 3.79(s, CH ₃); 3.95 (d, CH); 5.55(d, NH); 6.62; 6.73 i 6.79(3xs, 3H-ароматичний)	
211	CDCl ₃ ; δ 1.24 i 1.36 (2x d, 4H-адамантат); 1.56 (s, 2x CH ₃); 1.60 i 1.82 (2xm, 10H-адамантат); 2.28 (s, CH ₃); 4.01 (d, CH); 5.49(d, NH); 7.15-7.26(m, 3H-ароматичний); 7.39-7.48(s, 1H-ароматичний)	
212	CDCl ₃ ; δ 1.32 -1.85 (m, 14H-адамантат); 1.50 (d, CH ₃); 3.88(s, CH ₃); 3.96 (d, CH); 4.05(q, CH); 6.12(d, NH); 6.88-7.10 i 7.22-7.34(2xm, 4H-ароматичний)	
213	CDCl ₃ ; δ 1.26 i 1.43 (2x d, 4H-адамантат); 1.60 (s, 2x CH ₃); 1.65 i 1.79 (2xm, 10H-адамантат); 3.65-3.78(m, 4x CH ₂); 3.96 (d, CH); 5.47(d, NH); 6.83 (d, CH); 7.38-7.52(m, 3H-ароматичний); 7.70(d, CH)	
214	CDCl ₃ ; δ 1.28 -2.18 (m, 13H-адамантат); 1.58 (s, 2xCH ₃); 3.36 (dt, CH); 5.27(s, CH ₂); 5.36(d, NH); 6.50(d, CH); 7.34-7.52(m, 9H-ароматичний); 7.70(d,CH)	
215	CDCl ₃ ; δ 1.18 -2.10 (m, 13H-адамантат); 1.58 (s, 2xCH ₃); 3.93 (dt, CH); 5.25(s, CH ₂); 5.31 (d, NH); 6.50(d, CH); 7.34-7.54(m, 9H-ароматичний); 7.73(d,CH)	
216	CDCl ₃ ; δ 1.28(d, CH ₃); 1.63 -2.06 (m, 14H-адамантат); 2.19(m, H ^A -CH ₂); 2.50(m, H ^B -CH ₂); 2.93(m CH); 4.24 (d, CH); 6.13(d, NH); 6.46(t, CH); 7.18-7.47(m, 4H-ароматичний)	
217	CDCl ₃ ; δ 1.15 i 1.36 (2x d, 4H-адамантат); 1.59 (s, 2x CH ₃); 1.80 -2.10(m, 10H-адамантат); 2.67 (t, CH ₂); 2.97 (t, CH ₂); 3.94 (d, CH); 5.39(d, NH); 7.12-7.40(m, 4H-ароматичний)	
218		170-172
219		185-188
220	CDCl ₃ ; δ 1.21-1.86 (m, 14H-адамантат, CH ₂); 1.92(m, H ^A -CH ₂); 2.34(m, H ^B -CH ₂); 2.80(m, CH ₂); 3.63 (d, CH); 5.68(d, NH); 6.70-6.78(m, 2H-ароматичний); 7.06(d, H-ароматичний)	
221	CDCl ₃ ; δ 1.18 i 1.40 (2x d, 4H-адамантат); 1.50 (s, 2x CH ₃); 1.58 i 1.72 (2xtp, 10H-адамантат); 2.28 (t, 2xCH ₂); 2.35 (m, 2xCH ₂); 2.58 (t, CH ₂); 3.65 (t, 2xCH ₂); 3.88 (dt, CH); 5.38(d, NH); 7.05-7.25(m, 4H-ароматичний)	
222	CDCl ₃ ; δ 1.66 -2.06 (m, 14H-адамантат); 2.38(m, CH ₂); 2.74(t, CH ₂); 4.22 (d, CH); 6.1 l(d, NH); 6.52(t, CH); 7.04(d, H-ароматичний); 7.30(d, H-ароматичний); 7.65(s, H-ароматичний)	

223	CDCl ₃ ; δ 1.64 -2.05 (m, 14H-адамантат); 2.40(m, CH ₂); 2.94(t, CH ₂); 4.22 (d, CH); 6.1 l(d, NH); 6.49(t, CH); 7.07(t, H-ароматичний); 7.42(m, 2H-ароматичний)	
224	CDCl ₃ ; δ 1.59 -1.95 (m, 14H-адамантат); 1.98 i 2. 10 (2x m, CH ₂); 2.55 (m CH); 2.86-3 .08(m, 2x CH ₂); 4.08 (dt, CH); 5.78(d, NH); 7.08-7.15(m, 4H-ароматичний)	
225	CDCl ₃ ; δ 1.29 -2.00 (m, 14H-адамантат, CH ₂); 2.30(m, CH ₂); 2.76(m, CH ₂); 3.63 (t, CH); 4.02(d, CH); 5.60(d, NH); 7.04(d, H-ароматичний); 7.33(m, 2H-ароматичний)	
226		182-184
227		210-215
228		208-210
229	CDCl ₃ ; δ 1.60 -2.08 (m, 14H-адамантат); 2.39(m, CH ₂); 2.81(t, CH ₂); 4.24 (d, CH); 5.22(s, CH ₂); 6.14 (d, NH); 6.44(d, CH); 6.53(t, CH); 7.16-7.43(m, 9H-ароматичний)	
230	CDCl ₃ ; δ 1.28 i 1.50 (2x d, 4H-адамантат); 1.55 (s, 2x CH ₃); 1.66 i 1.78 (2xm, 10H-адамантат); 2.32 (s, CH ₃); 2.63 (t, CH ₂); 2.93 (t, CH ₂); 3.94 (dt, CH); 5.53(d, NH); 6.90-7.10(m, 3H-ароматичний)	
231	CDCl ₃ ; δ 1.22 i 1.46 (2x d, 4H-адамантат); 1.58 (s, 2x CH ₃); 1.64 i 1.76 (2xm, 10H-адамантат); 2.30 (s, CH ₃); 2.40-2.54 (m, 4xCH ₂); 3.51 (s, CH ₂); 3.94 (d, CH); 5.44(d, NH); 7.23-7.36(m, 4H-ароматичний)	
232	CDCl ₃ ; δ 1 .22 i 1 .48 (2x d, 4H-адамантат); 1 .60 (s, 2x CH ₃); 1.64-1.76 (m, 10H-адамантат); 2.42(m, 2xCH ₂); 3.51 (s, CH ₂); 3.70(m, 2xCH ₂); 3.94 (d, CH); 5.45(d, NH); 7.22- 7.38(m, 4H-ароматичний)	
234	CDCl ₃ ; δ 1.62 -1.99 (m, 14H-адамантат, CH ₂); 2.91(dd, H ^A -CH ₂); 3.30(dd, H ^B - CH ₂); 4.05-4.13(m, 2x CH); 6.06(d, NH); 7.44_7.80(m, 4H-ароматичний)	
235	CDCl ₃ ; δ 1.64 -2.07 (m, 14H-адамантат); 2.39(m, CH ₂); 2.91(t, CH ₂); 4.23 (d, CH); 5.27(s, CH ₂); 6.12 (d, NH); 6.39(d, CH); 6.52(t, CH); 7.19-7.50(m, 9H-ароматичний); 8.08(d, CH)	
238	CDCl ₃ ; δ 1.18 -2.02 (m, 13H-адамантат); 1.56 (s, 2x CH ₃); 2.38(s, CH ₃); 3.93 (dt, CH); 5.25(s, CH ₂); 5.32(d, NH); 6.49(d, CH); 7.20-7.42(m, 8H-ароматичний); 7.69(d, CH)	
239	CDCl ₃ ; δ 1.23 -1.93 (m, 14H-адамантат, CH ₂); 2.34 (m, CH ₂); 2.61-2.95(m, CH ₂); 3.68 (t, CH); 4.03(d, CH); 5.60(d, NH); 7.10(m, 2H-ароматичний); 7.51(m, 1H-ароматичний)	
240	CDCl ₃ ; δ 1.19 -1.97 (m, 14H-адамантат, CH ₂); 2.38 (m, CH ₂); 2.58-3.00(m, 4xCH ₂); 3.70 (t, CH); 4.01(d, CH); 5.17(d, NH); 7.01-7.18(m, 3H-ароматичний)	
241	CDCl ₃ ; δ 1.20 -2.03 (m, 13H-адамантат); 1.58 (s, 2x CH ₃); 2.39(s, CH ₃); 3.67-3.76(m, 4xCH ₂); 3.93 (dt, CH); 5.33(d, NH); 6.82(d, CH); 7.19; 7.26 i 7.32(3x s, 3H-ароматичний); 7.66(d, CH)	
243	CDCl ₃ ; δ 1.45 -2.15 (m, 13H-адамантат, CH ₂); 2.58(m, CH); 2.79-3.17(m, 2xCH ₂); 4.03 (d, CH); 5.75(d, NH); 6.82(d, CH); 7.05-7.15(m, 4H-ароматичний)	
245	CDCl ₃ ; δ 1.36 -1.93 (m, 14H-адамантат, CH ₂); 2.26(по, CH ₂); 2.59-2.86(m, CH ₂); 3.62(t, CH); 4.04 (d, CH); 5.61(d, NH); 7.38 i 7.67(2x d, 2H-ароматичний)	
246	CDCl ₃ ; δ 1.18 i 1.36 (2x d, 4H-адамантат); 1.53 (s, 2x CH ₃); 1.69 i 1.72 i 1.99 (3xm, 9H-адамантат); 2.33 (s, CH ₃); 2.64 (t, CH ₂); 2.92 (t,	

	CH ₂ ; 3.91 (d, CH); 5.36(d, NH); 6,95-7.05(m, 3H-ароматичний)	
248	CDCl ₃ ; δ 1.21 -2.02 (m, 13H-адамантат); 1.54 (s, 2x CH ₃); 2.32(s, CH ₃); 2.59(t, CH ₂); 2.93(t, CH ₂); 3.39(t, CH ₂); 3.58(t, CH ₂); 3.65(m, 2xCH ₂); 3.92 (d, CH); 5.36(d, NH); 6.95-7.05 (m, 3H-ароматичний)	
249	CDCl ₃ ; δ 1.18 і 1.38 (2x d, 4H-адамантат); 1.56 (s, 2x CH ₃); 1.58-2.10 (m, 9H-адамантат); 2.37 (s, CH ₃); 3.94(dt, CH); 5.25(s, CH ₂); 5.28(d, NH); 6.48(d, CH); 7.20-7.44(m, 8H-ароматичний); 7.70(d, CH)	
252	CDCl ₃ ; δ 1.65 -2.01 (m, 14H-адамантат); 3.19(t, CH ₂); 3.96(t, CH ₂); 4.08 (d, CH); 4.93(d, NH); 6.90(t, 1H-ароматичний); 7.15(m, 2H-ароматичний); 7.85 (d, 1H-ароматичний)	
253	CDCl ₃ ; δ 1.45 -1.90 (m, 14H-адамантат); 1.95(m, H ^A -CH ₂); 2.31(m, H ^B -CH ₂); 2.60(m, H ^A -CH ₂); 2.75(m, H ^B -CH ₂); 3.90(q, CH); 4.05 (dt, CH); 4.16(d, NH); 6.70(m, 2H-ароматичний); 7.02(m, 2H-ароматичний); 7.22 (d, NH)	
254	CDCl ₃ ; δ 1.18 і 1.38 (2x d, 4H-адамантат); 1.55 (s, 2x CH ₃); 1.85-2.18(m, 9H-адамантат); 2.32 (s, CH ₃); 2.65 (t, CH ₂); 2.93 (t, CH ₂); 3.92 (dt, CH); 5.32(4 NH); 6.95-7.15(m, 3H-ароматичний)	
255	CDCl ₃ ; δ 1.59 -1.95 (m, 14H-адамантат); 2.83(dd, H ^A -CH ₂); 3.26(d4 H ^B -CH ₂); 3.57(m, H ^A -CH ₂); 3.97-4.08(m, 3H, 2xCH, H ^B -CH ₂); m, 2H-ароматичний); 7.05-7.18(m, 4H-ароматичний); 7.68 (d, NH)	
256	CDCl ₃ ; δ 1.59 -1.95 (m, 14H-адамантат); 2.83(d4 H ^A -CH ₂); 3.26(dd, H ^B -CH ₂); 3.58(m, H ^A -CH ₂); 3.97-4.08(m, 3H, 2xCH, H ^B -CH ₂); m, 2H-ароматичний); 7.05-7.18(m, 4H-ароматичний); 7.68 (4 NH)	
257		215-220
258	ЖХМС M ⁺ =417, час утримання 4.01, 97% P	
259	CDCl ₃ ; δ 1.20 і 1.36 (2x d, 4H-адамантат); 1.55 (s, 2x CH ₃); 1.69; 1.83 і 1.98(3x 4 9H-адамантат); 2.34 (s, CH ₃); 3.30(4 CH ₂); 3.93(dt, CH); 5.38(4 NH); 6.28(4 CH); 6.48(d, CH); 7.07, 7.12 і 7.18(3x s, 3H-ароматичний)	
260	CDCl ₃ ; δ 1.14-2.02 (m, 13H-адамантат, CH ₂); 1.56 (s, 2x CH ₃); 2.33 (s, CH ₃); 2.35(t CH ₂); 2.63(t CH ₂); 3.92(d, CH); 5.38(4 NH); 6.92, 6.98 і 7.04 (3x s, 3H-ароматичний)	
262	CDCl ₃ ; δ 1.22-2.02 (m, 13H-адамантат, CH ₂); 1.53 (s, 2x CH ₃); 2.33 (s, CH ₃); 3.79(s, CH ₃); 3.92(d, CH); 5.42(4 NH); 6.63, 6.74 і 6.78 (3x s, 3H-ароматичний)	
263	CDCl ₃ ; δ 1.22 і 1.39 (2x 4 4H-адамантат); 1.54 (s, 2x CH ₃); 1.83-2.19(m, 9H-адамантат); 2.32 (s, CH ₃); 3.78(s, CH ₃); 3.92(d, CH); 5.36(4 NH); 6.64, 6.74 і 6.78 (3x s, 3H-ароматичний)	
264	CDCl ₃ ; δ 1.14-1.38 (m, 4H-адамантат); 1.55 (s, 2x CH ₃); 1.62-1.99(m, 9H-адамантат, 2xCH ₂); 2.32 (s, CH ₃); 2.36(t, CH ₂); 2.60(t, CH ₂); 3.90(d, CH); 5.40(4 NH); 6.85- 7.10 (m, 3H-ароматичний)	
265	CDCl ₃ ; δ 1.61-2.22(m, 14H-адамантат); 7.60-8.00(m, 5H-ароматичний); 8.42(d, H- ароматичний)	
266	CDCl ₃ ; δ 1.58-2.04(m, 14H-адамантат); 3.21(4 CH ₂); 5.39(4 NH); 7.63-7.87(m, 5H-ароматичний); 8.46(d, H-ароматичний.)	
267	CDCl ₃ ; δ 1.64 і 1.97 і 2.05 (2x brs, 14H-адамантат); 2.70-2.89(m, CH ₂); 3.09(t, CH ₂); 4.40(s, CH); 6.93-7.19(m, 4H-ароматичний); 7.50 (m, NH)	

268	CDCl ₃ ; δ 1.39 -1.97(m, 14H-адамантат); 2.73-2.97(m, 2xCH ₂); 3.1 l(m, CH ₂); 4.59(s, CH); 7.07-7.54(m, 4H-ароматичний)	
269	ЖХМС час утримання: 6.27 хв., M ⁺ = 411; 100%	
275	CDCl ₃ : 1.23-1.46 (m, 5H-адамантат), 1.60 (s, 2x CH ₃), 1.72 (m, 4H-адамантат), 1.85 (4 2H-адамантат); 2.03 (brs, 3H-адамантат); 2.35 (s, CH ₃); 3.96 (d, CH); 5.48 (d,NH); 7.50, 8.38 і 3.48 (3xd, 3H-ароматичний)	
276	CDCl ₃ : 1.43 (d, 3H-адамантат); 1.62 (s, 2xCH ₃); 1.60-2.05 (m, 10H-адамантат); 2.55 (s, CH ₃); 3.92 (d, CH); 7.04 і 7.22 (2xd, 2H-ароматичний); 7.56 (t, H-ароматичний); 8.33 (d, NH)	
277	CDCl ₃ : 1.25-1.49 (m, 4H-адамантат); 1.45(s, 3xCH ₃); 1.54 (s, 2xCH ₃); 1.64-2.04 (m, 10H-ароматичний, CH ₂); 2.43 (s, CH ₃); 2.60 і 2.91 (2xt, 2x CH ₂); 3.22-3.57 (m, 8h-гомопіперидін); 3.92 (d, CH); 5.47 (d, NH); 6.95 і 7.04(2xs, 3H-ароматичний).	

С. Фармакологічні приклади

Приклад С.1: Ферментний аналіз для дослідження впливу сполук на 11b-гідроксистероїддегідрогеназу типу 1 і типу 2

Впливи сполук на 11b-HCD1 -залежну конверсію кортизону в кортизол (редуктазна активність) досліджували в реакційній суміші, що містила 30мМ буфера трис-HCl рН 7,2, 180мкМ НАДФН, 1мМ ЕДТА, 2 пМ кортизону, 1мкл лікарського засобу і/або розчинника і 11мкг рекомбінантного білка в остаточному об'ємі 100мкл.

Вплив на 11b-HCD1-дегідрогеназну активність (конверсія кортизолу в кортизон) вимірювали в реакційній суміші, що містила 0,1М буфера фосфату натрію рН 9,0, 300мкМ НАДФ, 25мкМ кортизолу, 1мкл лікарського засобу і/або розчинника і 3,5мкг рекомбінантного білка в остаточному об'ємі 100мкл.

Впливи на 11b-HSD2 залежну дегідрогеназну активність досліджували в реакційній суміші, що містила 0,1М буфера фосфату натрію рН 7,5, 300мкМ НАД, 100нМ кортизолу (з якого 2нМ були міченими ³H-радіоактивністю), 1мкл лікарського засобу і/або розчинника і 2,5мкг рекомбінантного білка в остаточному об'ємі 100мкл.

Всі витримування проводили протягом 45хв. при 37°C на водяній бані. Реакцію зупиняли додаванням 100мкл ацетонітрилу, що містив 20мкг кортикостерону як внутрішній стандарт. Після центрифугування утворення продукту досліджували в надосадовій рідині ВЕРХ на колонці BDS-C18 з використанням 0,05мМ ацетату амонію/метанолу (50/50) як розчинника.

У всіх вищезгаданих дослідженнях тестовані лікарські засоби брали з маточного розчину і тестували в остаточній концентрації, що варіюється від 10⁻⁵М до 3·10⁻⁹М. З отриманих у такий спосіб кривих доза-ефект розраховували значення PK50 і оцінювали як наступне: Бал 1 = значення PK50 <5, Бал 2 = значення PK50 у діапазоні від 5 до 6, Бал 3 = значення PK50 >6. Деякі з отриманих у такий спосіб результатів підсумовані в таблиці нижче, (у цій таблиці НД означає Не досліджувалося).

Приклад С.2: Клітинні дослідження для оцінки впливу сполук на 11b-гідроксистероїддегідрогеназу типу 1 і типу 2

Впливи на активність 11b-HCD1 вимірювали в диференційованих клітинах 3T3-L1 і гепатоцитах пацюків.

Клітини мишачих фібробластів 3T3-L1 (ATCC-CL-173) сіяли при густині 16500 клітин/мл в 12-лункові планшети і вирощували протягом 7 днів у середовищі DMEM, доповненому 10% інактивованої нагріванням фетальної сироватки телят, 2мМ глутаміну і 25мг гентаміцину при 37°C у зволоженій атмосфері 5% CO₂. Середовище освіжали два рази на тиждень. Фібробласти диференціювалися в адипоцити при 37°C в зволоженій атмосфері 5% CO₂ в ростовому середовищі, що містило 2мкг/мл інсуліну, 55мкг/мл IBMX і 39,2мкг/мл дексаметазону.

Первинні гепатоцити від самців пацюків сіяли на BD-Biocoat Matrigel матричні багатолункові планшети з густиною 250000 клітин/лунку і витримували протягом 10 днів при 37°C у зволоженій атмосфері 5% CO₂ в середовищі DMEM-HAM F12, що містила 5% Nu-сироватки, 100Од/мл пеніциліну, 100мкг/мл стрептоміцину, 0,25мкг/мл амфотерицину В, 50мкг/мл сульфату гентаміцину, 5мкг/мл інсуліну і 392нг/мл дексаметазону. Середовище міняли 3 рази на тиждень.

Після 4-годинного попереднього витримування з досліджуваною сполукою у культури додавали 0,5мкКі ³H-кортизону або дегідрокортикостерону. Через годину середовище екстрагували на колонках Extrelut³ 15мл діетилового ефіру і екстракт аналізували ВЕРХ, як описано вище.

Впливи на активність 11b-HSD2 досліджували в клітинах Hep2 і LCC-PK1. Клітини Hep2 (ATCC HB-8065) сіяли в 12-лункові планшети з густиною 100000 клітин/мл і вирощували при 37°C у зволоженій атмосфері 5% CO₂ у середовищі MEM-Rega-3, доповненому 10% інактивованої нагріванням фетальної сироватки телят, 2мМ L-глутаміном і бікарбонатом натрію. Середовище міняли два рази на тиждень.

Клітини нирок свиней (LCC-PK1, ATCC CRL-1392) сіяли з густиною 150000 клітин/мл у 12-лункові планшети і вирощували при 37°C у зволоженій атмосфері 5% CO₂ у середовищі 199, доповненому сольовим розчином, модифікованим Earl, 100Од/мл пеніциліну, 100мкг/мл стрептоміцину і 10% фетальної сироватки телят. Середовище міняли два рази на тиждень. За двадцять чотири години до початку експерименту середовище міняли на середовище, що містило 10% десорбовану активованим вугіллям фетальну сироватку телят.

Після 4 годин попереднього витримування з досліджуваною сполукою у культури додавали 0,5мкКі ³H-кортизолу або кортикостерону. Через годину середовище екстрагували на колонках Extrelut³ 15мл діетилового ефіру і екстракт аналізували ВЕРХ, як описано вище.

Відносно ферментних досліджень, досліджувані сполуки забирали з маточного розчину і досліджували в остаточній концентрації, що варіюється від 10^{-5} М до $3 \cdot 10^{-9}$ М. З отриманих у такий спосіб кривих доза-ефект розраховували значення pK_{50} і оцінювали як наступне: Бал 1 = значення $pK_{50} < 5$, Бал 2 = значення pK_{50} у діапазоні від 5 до 6, Бал 3 = значення $pK_{50} > 6$. Деякі з отриманих у такий спосіб результатів підсумовані в таблиці нижче (у цій таблиці НД означає Не досліджувалося).

Номер прикладу	Номер сполуки	[C1] HSD1-білок редук	[C1] HSD1-білок дегідро	[C2] HSD1-кліткова 3T3-L1	[C2] HSD1-кліткова HepG2
		Бал	Бал	Бал	Бал
B3	16	НД	1	2	1
B12	19	НД	1	2	1
B12	22	НД	1	2	1
B1	1	НД	1	3	1
B1	28	НД	НД	3	1
B1	29	НД	НД	3	1
B1	30	НД	НД	3	1
B13	31	НД	1	3	1
B13	35	НД	1	2	1
B1	41	3	1	3	1
B1	43	3	1	2	1
B1	46	1	1	3	1
B4	47	3	1	3	1
B4	48	1	1	3	1
B1	126	3	1	3	1
B1	127	1	1	3	1
B4	5	3	1	3	1
B1	50	1	1	2	1
B1	51	1	1	2	1

B1	52	1	1	3	1
B5	53	1	1	3	1
B5	54	2	1	3	1
B13	55	НД	1	3	1
B13	56	НД	1	2	1
B13	57	НД	1	2	1
B1	64	НД	1	2	1
B4	6	2	1	3	1
B6	128	3	1	3	1
B1	129	2	1	2	1
B1	68	2	1	2	1
B5	71	3	НД	3	1
B5	7	1	НД	3	1
B1	72	2	1	3	1
B5	73	1	1	3	1
B4	74	3	1	3	1
B1	133	1	1	3	1
B1	77	1	2	3	1
B1	78	3	2	3	1
B1	81	3	НД	2	1
B1	84	1	1	3	1
B1	85	1	1	3	1
B1	86	1	1	3	1
B1	87	1	1	3	1
B1	88	1	1	3	1
B1	89	3	1	3	1
B1	137	3	1	3	1
B1	138	1	1	3	1
B1	91	1	1	3	1
B1	151	2	1	3	1
B1	153	2	1	3	1
B1	140	3	1	3	1

B1	141	3	1	3	1
B5	92	3	1	3	1
B1	93	3	НД	3	1
B1	154	1	НД	3	1
B1	95	1	НД	3	1
B1	144	3	НД	3	1
B1	106	1	НД	3	1
B3	3	3	НД	3	1
B6	109	3	НД	3	1
B1	162	3	1	3	1
B18	166	3	1	3	1
B1	167	3	1	3	1
B1	168	3	1	3	1
B1	169	3	1	3	1
B1	171	3	1	3	1
B1	177	3	1	3	1
B1	181	1	1	3	1
B1	182	3	1	3	1
B1	158	1	1	3	1
B15	191	3	1	3	1
B16	193	3	1	3	1
B16	196	3	1	3	1
B1	197	1	1	3	1
B22	198	1	1	3	1
B1	203	1	1	3	1
B1	210	1	1	3	1
B22	217	2	1	3	1
B1	223	3	1	3	1
B1	224	3	1	3	1
B16	230	3	1	3	1
B20	236	3	1	3	1
B16	240	1	1	3	1
B16	242	2	1	3	1
B1	243	3	1	3	1
B16	248	3	1	3	1

B7	251	3	1	3	1
B14	253	НД	1	3	1
B16	254	1	1	3	1
B23	255	НД	1	3	1
B16	258	3	1	3	1
B7	263	1	1	3	1

Д. Приклади композицій

Наступні композиції ілюструють типові фармацевтичні композиції, придатні для системного або місцевого введення тваринам і людям згідно з даним винаходом.

"Активний інгредієнт" (A.I.), використовуваний протягом даних прикладів, відноситься до сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної адитивної солі.

Приклад D. 1: таблетки, покриті плівкою

Одержання ядра таблетки

Суміш A.I. (100г), лактози (570г) і крохмалю (200г) добре перемішували і потім зволожували розчином додецилсульфату натрію (5г) і полівінілпіролідону (10г) у приблизно 200мл води. Вологий порошок просівали, сушили і знову просівали. Потім додавали мікрокристалічну целюлозу (100г) і гідрогенізоване рослинне масло (15г). Все добре перемішували і пресували в таблетки, одержуючи 10000 таблеток, кожна з яких містила 10мг активного інгредієнта.

Оболонка

До розчину метилцелюлози (10г) у денатурованому етанолі (75мл) додавали розчин етилцелюлози (5г) у CH_2Cl_2 (150мл). Потім додавали CH_2Cl_2 (75мл) і 1,2,3-пропантріол (2,5мл). Поліетилєнґліколь (10г) розплавляли і розчиняли в дихлорметані (75мл). Останній розчин додавали до першого і потім додавали октадеканоат магнію (2,5г), полівінілпіролідон (5г) і концентровану суспензію барвника (30мл) і все гомогенізували. Ядра таблеток покривали оболонкою з таким чином отриманої суміші в приладі для покриття оболонкою.