



УКРАЇНА

(19) UA (11) 95223 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

C07D 417/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00

A61P 35/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ПІРИДОПІРИМІДИНУ, ЇХ ОДЕРЖАННЯ, ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ В ТЕРАПІЇ

1

(21) а200701578

(22) 13.07.2005

(24) 25.07.2011

(86) PCT/FR2005/001809, 13.07.2005

(31) 0407898

(32) 15.07.2004

(33) FR

(46) 25.07.2011, Бюл.№ 14, 2011 р.

(72) БУРРІ БЕРНАР, FR, КАЗЕЛЛА П'ЄР, FR, ЖЕ-
ГАМ САМІР, FR, ПЕРРО П'ЄР, FR

(73) САНОФІ-АВЕНТИС, FR

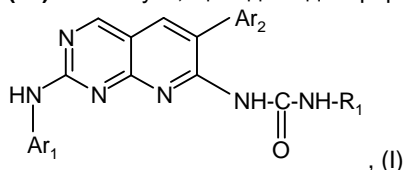
(56) WO96/15128 A

WO 2004/085436 A

SCHROEDER M C ET AL: "SOLUBLE 2-SUBSTITUTED AMINOPYRIDO[2,3-D?PYRIMIDIN-7-YL UREAS. STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS AGAINST SELECTED TYROSINE KINASES AND EXPLORATION OF IN VITRO AND IN VIVO ANTICANCER ACTIVITY" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 44, no. 12, 7 juin 2001 (2001-06-07), pages 1915-1926, XP001152609 ISSN: 0022-2623

THOMPSON A M ET AL: "Synthesis and structure-activity relationships of soluble 7-substituted 3-(3,5-dimethoxyphenyl)-1,6-naphthyridin-2 -amines and related ureas as dual inhibitors of the fibroblast growth factor receptor-1 and vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinases" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 48, no. 14, 17 juin 2005 (2005-06-17), pages 4628-4653, XP002372558 ISSN: 0022-2623

(57) 1. Сполука, що відповідає формулі (I):

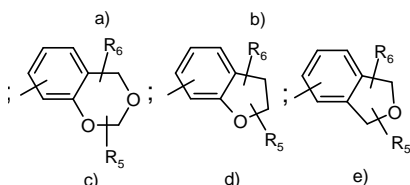
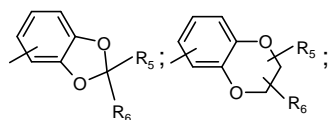


в якій:

- R₁ вибраний із групи, яка складається з (C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₇)циклоалкілу, CH₂COR₄, фенілу або фенілу, заміщеного гідроксилом і/або галогеном, і/або (C₁-C₆)алкілом;

2

- R₄ означає гідроксильну групу, (C₁-C₄)алкоксигрупу, аміногрупу, (C₁-C₄)алкіламіногрупу, ді(C₁-C₄)алкіламіногрупу;
- Ar₁ означає радикал, вибраний із:



- R₅ означає ціаногрупу, гідроксі(C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₆)алкоксі(C₁-C₆)алкіл або групу (CH₂)_nNR₇R₈, CO₂R₇, CONHNR₇R₈, CONR₇R₈, CONR₈OR₉, (CH₂)_nNR₇COR₈, (CH₂)_nNR₇COOR₈;

- R₆ означає атом водню, (C₁-C₄)алкіл або одне із значень R₅; або

- R₅ і R₆, такі як визначені перед цим, пов'язані разом з утворенням циклу, від чотиричленного до семичленного, що містить від 0 до 2 гетероатомів, вибраних із N і O, причому зазначений цикл, що складається із 4-7 ланок, може бути заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з наступних груп: галоген, (C₁-C₄)алкіл, галогенований (C₁-C₄)алкіл, гідроксі(C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)алкоксі(C₁-C₄)алкіл, (CH₂)_mNR₇R₈, трет-бутоксикарбоніль;

- R₇ і R₈ означають, кожен незалежно один від іншого, замісник, вибраний із наступних: H, (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)алкіл-ОН, (C₃-C₇)циклоалкіл, (C₃-C₇)циклоалкіл-NH₂, (C₁-C₄)алкіл-(C₃-C₇)циклоалкіл, C(=NH)NH₂, SO₂(C₁-C₆)алкіл, SO₂-феніл, R₈ може також означати трет-бутоксикарбонільну групу або бензилоксикарбонільну групу; або

- R₇ і R₈ разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють радикал азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл, причому зазначений радикал є незаміщеним або заміщеним, один або декілька разів, (C₁-C₆)алкілом, (C₁-C₄)алкіл-ОН, COO(C₁-C₆)алкілом, F;

(13) C2

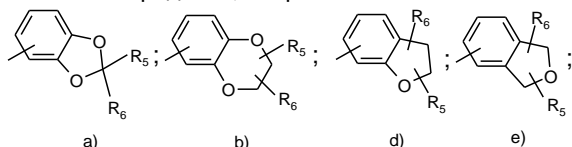
(11) 95223

(19) UA

- R_9 означає атом водню або (C_1-C_4) алкіл;
- Ar_2 означає фенільну групу, незаміщену або заміщену від 1 до 5 разів однаковими або різними замісниками, вибраними з атома галогену, (C_1-C_4) алкільної групи, трифторметильної групи або (C_1-C_4) алкоксигрупи;
- n означає 1, 2 або 3;
- m означає 0, 1, 2 або 3.

2. Сполука формули (I) за п. 1, яка **відрізняється** тим, що:

- R_1 означає трет-бутил, етил або феніл; і/або
- Ar означає радикал, вибраний із:



і/або

- R_5 означає групу $(CH_2)_nNR_7R_8$, $CONHNR_7R_8$, $CONR_7R_8$, гідроксі (C_1-C_4) алкіл або $(CH_2)_nNR_7COR_8$;
- і/або

- R_6 означає атом водню, метил або групу $(CH_2)_nNR_7R_8$, або гідроксиметил; і/або
- Ar_2 означає фенільну групу, заміщену 1-2 замісниками, незалежно вибраними з галогену, (C_1-C_4) алкілу, (C_1-C_4) алкоксигрупи;
- n , R_7 і R_8 такі, як визначені перед цим для сполук формули (I);

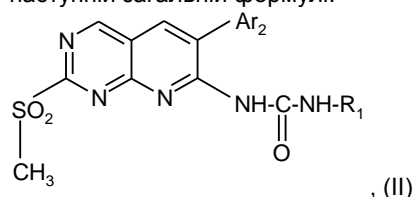
у формі основи або солі приєднання з кислотою, а також у формі гідрату або сольвату.

3. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що R_5 вибраний із $(CH_2)_nNR_7R_8$, $CONR_7R_8$ і $(CH_2)_nNR_7COR_8$.

4. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що вона знаходиться у формі:

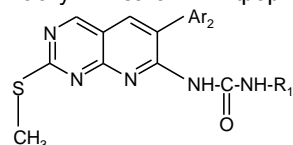
- нехіральний або
- рацемічний, або
- збагачений одним стереоізомером, або
- збагачений одним енантіомером;
- і тим, що вона може бути сольватована або гідратована, і тим, що вона може бути перетворена у сіль.

5. Проміжний продукт синтезу для одержання продуктів згідно з будь-яким із пп. 1-4, який відповідає наступній загальній формулі:



в якій R_1 і Ar_2 такі, як визначено в одному з пп. 1-4.

6. Проміжний продукт синтезу для одержання продуктів згідно з будь-яким із пп. 1-5, який відповідає наступній загальній формулі:



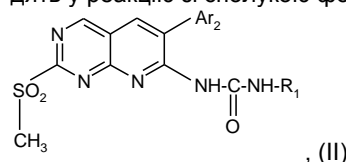
в якій R_1 і Ar_2 такі, як визначено в одному з пп. 1-5.

7. Проміжний продукт синтезу за п. 5 або п. 6, який **відрізняється** тим, що замісник Ar_2 вибраний із

наступних: феніл, 2-метоксифеніл, 2,6-дихлорфеніл, 3,5-диметоксифеніл, 3,4-диметоксифеніл, 2,6-дибромфеніл, 2-бром-6-хлорфеніл, 2,4-дихлорфеніл і 3,5-дихлорфеніл.

8. Проміжний продукт синтезу за п. 5 або п. 6, який **відрізняється** тим, що замісник R_1 вибраний із наступних: етил, трет-бутил і феніл.

9. Спосіб одержання сполуки формули (I) за будь-яким із пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що вводять у реакцію зі сполукою формули:



в якій R_1 і Ar_2 такі, як визначені для сполуки формули (I),

амін формули

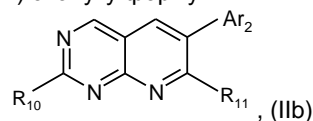
Ar'_1NH_2 , (III)

в якій Ar'_1 являє собою Ar_1 , такий як визначений для (I);

за необхідності перетворюють групу Ar'_1 сполуки, одержаної таким чином, у групу Ar_1 .

10. Спосіб одержання сполуки формули (I) за будь-яким із пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що вводять у реакцію:

i) сполуку формули:



в якій Ar_2 має значення, визначені для сполуки формули (I);

R_{10} означає групу, що видаляється, таку як (a) галоген, зокрема Cl або Br, або (b) алкіл- $S(O)_m$, в якій $m=0, 1$ або 2 ; в якій R_{11} означає $NHC(=O)R_{12}$, з $R_{12}=O$ або S; і

ii) амін формули

Ar'_1NH_2 , (III)

в якій Ar'_1 являє собою Ar_1 , такий як визначений для сполуки формули (I);

за необхідності перетворюють групу Ar'_1 сполуки, одержаної таким чином, у групу Ar_1 ;

в якому:

(a) коли R_{10} являє собою галоген або алкіл- $S(O)_m$ з $m=2$, реакцію здійснюють у розчиннику, переважно полярному:

(i) наприклад, тетрагідрофурані, диметилсульфоксиді або етанолі, у відомих випадках, у присутності слідової кількості кислоти, такої як соляна кислота; або

(ii) у диметилсульфоксиді в присутності сильної основи, такої як $t\text{-BuOK}$;

при температурі, що знаходиться в інтервалі від кімнатної температури до температури кипіння розчинника;

(b) коли R_{10} являє собою алкіл- $S(O)_m$ з $m=0$ або 1 , реакцію здійснюють з

Ar'_1NH_2 (III)

у розплавленому стані при 200°C ;

у разі необхідності, аміногрупи, присутні в групі Ar'_1 сполуки (III), заздалегідь перетворюють у сольові або захищають.

11. Лікарський засіб, який **відрізняється** тим, що він містить сполуку формули (I) за будь-яким із пп. 1-2 або її сіль приєднання з фармацевтично прийнятною кислотою або гідратом, або сольват сполуки формули (I).

12. Фармацевтична композиція, яка **відрізняється** тим, що містить сполуку формули (I) за будь-яким із пп. 1-3 або фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват згаданої сполуки, а також принаймні один фармацевтично прийнятний ексципієнт.

13. Фармацевтична композиція за п. 12, яка **відрізняється** тим, що вона додатково містить один (або декілька) інший(их) цитостатично(их) активний(их) компонент (компонентів).

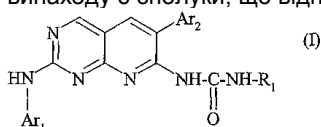
14. Застосування сполуки формули (I) за будь-яким із пп. 1-3 для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування і профілактики захворювань, що викликаються або загострюються проліферацією клітин.

15. Застосування за п. 14 для профілактики і лікування лейкозу, первинних і метастатичних солідних пухлин, карцином і раку.

Об'єктом даного винаходу є похідні піридо[2,3-d]піримідину. Їхнє одержання та їхнє застосування в терапії.

Сполуки, що є похідними піридо[2,3-d]піримідину, описані в патентних заявках WO 01/55147 і WO 03/00011 і в патентах EP-B-790997 і US 5733913. Ці сполуки є потенційно придатними для лікування порушень проліферації клітин.

Згідно з першим аспектом, об'єктом даного винаходу є сполуки, що відповідають формулі (I):

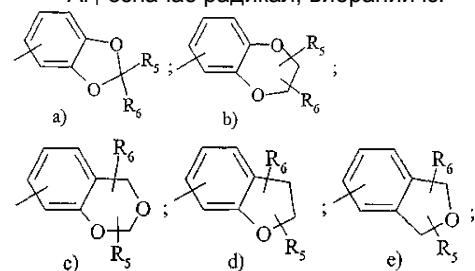


в якій:

- R₁ вибраний із групи, яка складається з (C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₇)циклоалкілу, CH₂COR₄, фенілу або фенілу, заміщеного гідроксильною і/або галогеном і/або (C₁-C₆)алкілом;

- R₄ означає гідроксильну групу, (C₁-C₄)алкоксигрупу, аміногрупу, (C₁-C₄)алкіламіногрупу, ді(C₁-C₄)алкіламіногрупу;

- Ar₁ означає радикал, вибраний із:



- R₅ означає ціаногрупу, гідроксі(C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкіл або групу (CH₂)_nNR₇R₈, CO₂R₇, CONHNR₇R₈, CONR₇R₈, CONR₈OR₉, (CH₂)_nNR₇COR_x, (CH₂)_nNR₇COOR₈;

- R₆ означає атом водню, (C₁-C₄)алкіл або одне зі значень R^Λ;

- або R₅ і R₆, такі як визначені перед цим, пов'язані разом з утворенням циклу, від чотирьохчленного до семичленного, що містить від 0 до 2 гетероатомів, вибраних із N і O. причому зазначений цикл, що складається із 4-7 ланцюгів, може бути заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з таких груп: галоген, (C₁-C₄)алкіл, галогенований (C₁-C₄)алкіл, гідрок-

сі(C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)алкокси(C₁-C₄)алкіл, (CH₂)_mNR₇R₈, трет-бутоксикарбоніл;

- R₇ і R₈ означають, кожен незалежно один від іншого, замісник, вибраний із таких: H, (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)алкіл-OH, (C₃-C₇)циклоалкіл, (C₃-C₇)циклоалкіл-NH₂, (C₁-C₄)алкіл-(C₃-C₇)циклоалкіл, C(=NH)NH₂, SO₂(C₁-C₆)алкіл, SO₂-феніл, R₈ може також означати трет-бутоксикарбонільну групу або бензилоксикарбонільну групу;

- або R₇ і R₈ разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють радикал азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл, причому зазначений радикал є незаміщеним або заміщеним, один або декілька разів, (C₁-C₆)алкілом, (C₁-C₄)алкіл-OH, COO(C₁-C₆)алкілом, F;

- R₉ означає атом водню або (C₁-C₄)алкіл;

- Ar₂ означає фенільну групу, незаміщену або заміщену від 1 до 5 разів однаковими або різними замісниками, вибраними з атома галогену, (C₁-C₄)алкільної групи, трифторметильної і/або (C₁-C₄)алкоксигрупи;

- n означає 1, 2 або 3;

- m означає 0, 1, 2 або 3.

Сполуки формули (I) можуть містити один або декілька асиметричних атомів вуглецю. Отже, вони можуть існувати у формі енантіомерів або діастереоізомерів. Згадані енантіомери, діастереоізомери, а також їхні суміші, включаючи рацемічні суміші, є частиною винаходу.

Сполуки формули (I) можуть існувати у формі основ або солей приєднання з кислотами. Коли сполуки формули (I) містять вільні кислотні групи, наприклад, карбоксильну, сульфонову, фосфонову, згадані групи можуть бути перетворені в сіль за допомогою основ з одержанням солей приєднання. Такі солі приєднання становлять частину винаходу.

Переважно, солі приєднання з кислотами або основами одержують, відповідно, із фармацевтично прийнятими кислотами або основами, але солі з іншими кислотами або основами, що використовуються, наприклад, для очищення або виділення сполук формули (I), також є частиною винаходу.

Так само, сполуки формули (I) можуть існувати у формі гідратів або сольватів, а саме, у формі асоціатів або комбінацій з однією або декількома молекулами води або з розчинником. Такі гідрати або сольвати також є частиною винаходу.

У рамках даного винаходу мають на увазі:

- атом галогену: фтор, хлор, бром або йод;

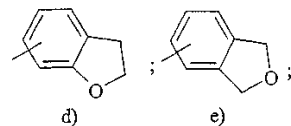
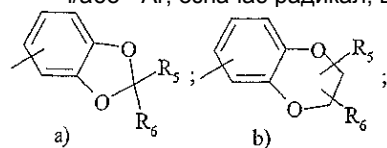
- алкільна група: насичена аліфатична група, пряма або розгалужена. Як приклад можна назвати такі групи: метил, н-пропіл, н-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, 1-метилетил, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл, 1,1-диметил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 1,1-диметилпропіл, 1,2-диметилпропіл, 2,2-диметилпропіл, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 1,1,2-триметилпропіл, 1,2,2-триметилпропіл, 1-етил-1-метилпропіл, 1-етил-2-метилпропіл, 1-етилбутил, 2-етилбутил, 1-метилгексил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, 4-метилгексил, 5-метилгексил, 1,1-диметилпентил, 1,2-диметилпентил, 1,3-диметилпентил, 1,4-диметилпентил, 2,2-диметилпентил, 2,3-диметилпентил, 2,4-диметилпентил, 3,3-диметилпентил, 3,4-диметилпентил, 4,4-диметилпентил, 1,1,2-триметилбутил, 1,1,3-триметилбутил, 1,2,2-триметилбутил, 1,2,3-триметилбутил, 1,3,3-триметилбутил, 2,2,3-триметилбутил, 2,3,3-триметилбутил, 1,1,2,2-тетраметилпропіл, 1-етилпентил, 2-етилпентил, 3-етилпентил, 1-етил-1-метилбутил, 1-етил-2-метилбутил, 1-етил-3-метилбутил, 2-етил-1-метилбутил, 2-етил-2-метилбутил, 2-етил-3-метилбутил, 1-пропілбутил, 1-(1-метилетил)бутил, 1-(1-метилетил)-2-метилпропіл:

- циклоалкільна група: циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил. Циклогептил, біцикло[2,2,1]гептил, циклооктил, біцикло[2,2,2]октил, біцикло[3,2,1]октил, адамантил.

Зі сполук формули (I), предметів винаходу, можна назвати переважні сполуки, які визначаються таким чином:

- R_1 означає трет-бутил, етил або феніл:

- i /або - Ar , означає радикал, вибраний із:



- i /або R_5 означає групу $(CH_2)_nNR_7R_8$, $CONHNR_7R_8$, $CONR_7R_8$, гідроксі (C_1-C_4) алкіл або $(CH_2)_nNR_7COR_8$;

- i /або R_6 означає атом водню, метил або групу $(CH_2)_nNR_7R_8$ або гідроксиметил;

- i /або Ar_2 означає арильну групу, заміщену 1-2 замісниками, незалежно вибраними з галогену, (C_1-C_4) алкілу, (C_1-C_4) алкоксигрупи;

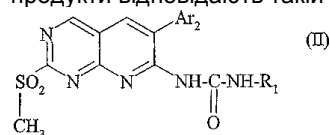
- n , m , R_7 і R_8 такі як визначені перед цим для сполук формули (I):

у формі основи або солі приєднання кислоти, а також у формі гідрату або сольвату.

Продукти згідно з винаходом, переважно, будуть мати замісник R_5 , вибраний із $(CH_2)_nNR_7R_8$, $CONR_7R_8$ і $(CH_2)_nNR_7COR_8$.

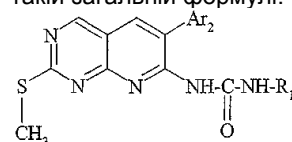
Продукт згідно з винаходом може знаходитися в нехіральній або рацемічній, або збагаченій одним стереоізомером, або збагаченій одним енантіомером формі; може знаходитися в сольватованій або гідратованій формі, і може бути перетворений у сіль.

Відповідно до другого аспекту, винахід стосується проміжних продуктів синтезу, що використовуються при одержанні продуктів згідно з його першим аспектом, причому зазначені проміжні продукти відповідають такій загальній формулі:



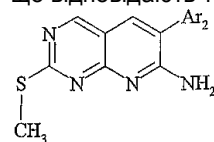
в якій R_1 і Ar_2 такі, як визначені перед цим.

Відповідно до третього аспекту, винахід стосується одержання проміжних продуктів згідно з його першим і його другим аспектами, що відповідають такій загальній формулі:



в якій R_1 і Ar_2 такі, як визначені перед цим.

Відповідно до четвертого аспекту, винахід стосується одержання проміжних продуктів згідно з його першим, його другим і його третім аспектами, що відповідають такій загальній формулі:



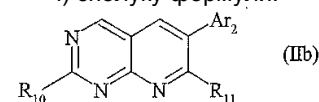
в якій Ar_2 такий, як визначений перед цим.

Проміжні продукти синтезу згідно з другим, третім і четвертим аспектами винаходу, містять замісник Ar_2 , вибраний із наступних: феніл, 2-метоксифеніл, 2,6-дихлорфеніл, 3,5-диметоксифеніл, 3,4-диметоксифеніл, 2,6-дибромфеніл, 2-бром-6-хлорфеніл, 2,4-дихлорфеніл і 3,5-дихлорфеніл.

Проміжні продукти синтезу згідно з другим і третім аспектами винаходу містять замісник Ar_1 , вибраний із наступних: етил, трет-бутил і феніл.

Відповідно до винаходу, сполуки формули (I) можна одержати згідно зі способом, який відрізняється тим, що вводять у реакцію:

i) сполуку формули:



в якій R_{10} означає групу, що видаляється, таку як (a) галоген, зокрема, Cl або Br, або (b) алкіл- $S(O)_m$ з $m=0, 1$ або 2 ; R_{11} , означає $NHC(=R_{12})-NH-R_1$, з $R_{12}=O$ або S ;

ii) амін формули Ar'_1NH_2 (III), в якій Ar'_1 являє собою Ar_1 , такий як визначений для (I), або попередника Ar_1 : у випадку необхідності перетворює

групу Ar'_1 сполуки, одержаної таким чином, у групу Ar_1 .

Коли R_{10} являє собою галоген або алкіл- $S(O)_m$ з $m=2$, реакцію здійснюють у розчиннику, переважно, полярному:

(i) наприклад, тетрагідрофурані, диметилсульфоксиді або етанолі, у відомих випадках, у присутності слідової кількості кислоти, такої як соляна кислота: або

(ii) у диметилсульфоксиді у присутності сильної основи, такої як $t\text{-BuOK}$:

при температурі, що знаходиться в інтервалі від кімнатної температури до температури кипіння розчинника.

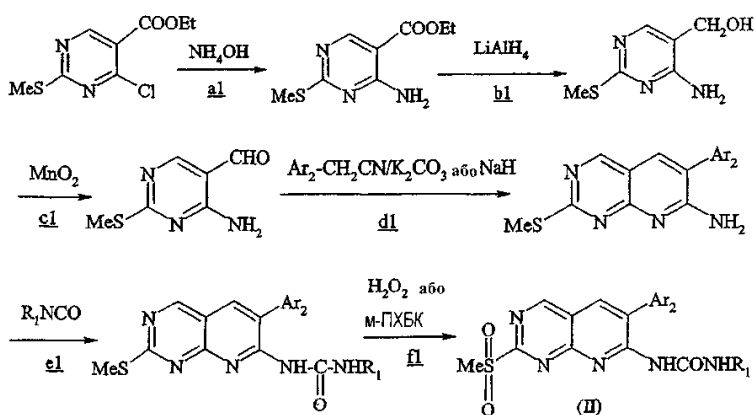
Коли R_{10} являє собою алкіл- $S(O)_m$ з $m=1$, можна здійснити реакцію з Ar'_1NH_2 (III) у розплаві, переважно, при температурі, близькій до 200°C , без каталізатора.

За необхідності, аміногрупи, присутні в групі Ar'_1 сполуки (III), заздалегідь перетворюють у сольові або захищають.

Під попередником Ar_1 мають на увазі групу а), b), c), d) або e), таку як визначену вище для (I), в якій замісники R_5 і/або R_6 є такими, як визначені вище для (I), або є попередниками R_5 і/або R_6 .

Сполуки формули (II) одержують, дотримуючись методики, описаної в європейському патенті 790997 і американському патенті US 5733913, як наведено на схемі 1. що наведена нижче:

СХЕМА 1



м-ПХБК: мета-перхлорбензойна кислота.

Аміни формули (III) відомі або одержані відомими способами, виходячи з відповідних нітропохідних Ar'_1NO_2 (IV), відновлення або (i) у кислому середовищі в присутності металу, такого як залізо або цинк у порошкоподібному стані, або (ii) воднем у присутності каталізатора, такого як Pd/C .

Сполуки формули (IV) відомі або одержані відомими способами.

Так, 5-нітро-1,3-бенздіоксоли, монозаміщені у положенні 2 групою Y_5 =метоксикарбоніл, можуть бути одержані дією метилдихлорацетату на 4-нітрокатехін(4-нітробензол-1,2-діол).

5-Нітро-1,3-бенздіоксоли, гем-дизаміщені в положенні 2, можуть бути одержані, згідно з Pharmazie, 2003, 58 (1), 13-17, дією етилдиброммалонату на 4-нітрокатехін(4-нітробензол-1,2-діол).

7-Нітро-2,3-дигідро-1,4-бенздіоксини, заміщені в положенні 2 або 3 групами R_5 і R_6 , можуть бути одержані згідно з методом, описаним у міжнародній заявці на патент WO 01/021577, виходячи з 4-нітрокатехіну або за допомогою відомих хімічних перетворень.

1,3-Дигідро-2-бензофуран-5-амін описаний у J. Med. Chem., 1978, 2J, 965-978; 4Н-1,3-бенздіоксин-6-амін описаний у J. Org. Chem., 1994, 59 (4), 754-757; 4Н-1,3-бенздіоксин-7-амін описаний у Chimie Therapeutique, 1972, 7,443-449.

Діють відомими методами, такими як описані в березневому номері Advanced Organic Chemistry,

5th Edition, 2005, ISBN 0471585890. для того, щоб перетворити групу R_5 і/або R_6 сполук формули (IV), відповідно, у замісники R_5 і/або R_6 , що є бажаними для сполук формули (I). Так само, можна перетворити групи R_5 і/або R_6 сполук формули (I) для того, щоб одержати нові сполуки формули (I), що несуть бажані замісники R_5 і/або R_6 .

Так, група $R_5=CO_2Me$ дозволяє одержати сполуки формули (IV) або (I), в яких R_5 являє собою групу CO_2H , CN , CH_2OH , $CONR_7R_8$, $CONHNR_7R_8$, $CONR_8OR_9$, $CH_2NR_7R_8$. методами, відомими фахівцям.

Виходячи зі сполуки формули (IV) або (I), що містить групу $R_5=(CH_2)_nOH$ з $n=1, 2$ або 3 , можна одержати сполуку формули (IV) або (I), в якій R_5 =метилхлориду, дією метилхлориду, потім сполуку формули (IV) або (I), в якій $R_5=CH_2NR_7R_8$, дією HNR_7R_8 . при цьому R_7 і R_8 такі, як визначені для сполук формули (I).

Сполуку згідно з винаходом одержують у рацемічній формі; потім можна одержати оптично чисті ізомери, використовуючи методи поділу, відомі фахівцям, такі як кристалізація внаслідок утворення солей з хіральноними агентами. Можна також одержати сполуку згідно з винаходом в оптично чистій формі, використовуючи методи асиметричного або стереоспецифічного синтезу, або хроматографічні методи із застосуванням хіральної фази. Крім того, продукти згідно з винаходом можуть бути розділені через утворення діастереоізомерів, їхній поділ, потім розщеплення фармако-

логічно застосовного діастереоізомера з утворенням його енантіомерно чистого продукту. Ферментативні методики також можуть бути застосовані. Можуть бути використані відомі додаткові методики поділу. Вони включають у себе методики, опубліковані в книзі: *Enantiomers, Racemates and Resolutions*. John Wiley and Sons, New York (1981).

Починаючи з одержання проміжних продуктів синтезу, сполуки згідно з винаходом можуть бути також одержані у формі, збагаченій одним стереоізомером. Так, поділ енантіомерів амінів формули (III) або нітрованих попередників (IV) може бути здійснене одним із зазначених методів.

Наступні приклади описують одержання деяких проміжних продуктів і сполук згідно з винаходом. Наведені приклади не є такими, що обмежують і служать тільки для ілюстрації даного винаходу.

У прикладах використовують такі скорочення:

$T_{пл}$: температура плавлення

Вос: трет-бутоксикарбоніл

ВОР: гексафторфосфат бензотриазол-1-іокситрис(диметиламіно)фосфонію (БОФ)

ТГФ (THF): тетрагідрофуран

ТК (ТА): температура кімнатна

ДХМ (DCM): дихлорметан

MeOH: метанол

ДЦКДІ (DCCI): дициклогексилкарбодіімід

ДІПЕА (DIPEA): діізопропілетиламін

$KHSO_4/K_2SO_4$: 5% розчин $KHSO_4/K_2SO_4$

Z: бензилоксикарбоніл

Спектри ядерного магнітної резонансу (ЯМР) протонів зареєстровані при 200МГц або при 250МЕц у $DMSO-d_6$, якщо не зазначено протилежне. Сигнал $DMSO-d_6$ знаходиться при 2,5м.ч. і служить стандартом порівняння. При інтерпретації спектрів використовують наступні скорочення: с - синглет, d: дублет, t: триплет, m: масив, ml: мультиплет, se: широкий синглет, dd: дублет дублетів, qd: кваттет, qt: квінтет.

Одержання сполуки формули (II)

Синтез 1

N(трет-Бутил)-N'-[6-(2,6-дихлорфеніл)-2-(метилсульфоніл)піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]карбамід.

1.1.4-Аміно-2-(метилтіо)піримідин-5-етилкарбоксилат.

До суспензії 50,7г 4-хлор-2-(метилтіо)піримідин-5-етилкарбоксилату в 400мл EtOH за 20 хвилин додають, підтримуючи температуру при 20°C. 140мл 20% розчину NH_4OH . Після 20 годин перемішування при кімнатній температурі реакційне середовище концентрують у вакуумі майже досуха, потім залишок витягують у 350мл води, перемішують 20 хвилин, фільтрують, промивають 3×60мл водою, потім сушать у вакуумі у присутності P_2O_5 . Одержують білу тверду речовину. $T_{пл}=134-135^\circ C$. m=39,9г.

1.2 [4-Аміно-2-(метилтіо)піримідин-5-іл]метанол.

До 39,68г складного ефіру, одержаного на попередній стадії, розчиненого в 1л ТГФ, за 45 хвилин додають 210мл розчину 1М $LiAlH_4$ у ТГФ. підтримуючи температуру менше 30°C. Перемішують ще 1 годину, потім знижують температуру до 5°C і

послідовно, по краплях, додають 9мл води. 6,5мл 5н. гідроксиду натрію, потім 32мл води. Після 10 хвилин перемішування тверду речовину відфільтровують, потім промивають ТГФ. Фільтрат концентрують у вакуумі досуха, потім залишок знову розчиняють у 600мл толуолу при кип'ятінні, швидко фільтрують у гарячому стані, щоб видалити невелику кількість нерозчинної речовини, і дають фільтрату охолонути протягом ночі. Одержані білі кристали відфільтровують. промивають невеликою кількістю толуолу, потім простого ефіру і сушать. $T_{пл}=124-127^\circ C$. m=23,9г.

1.3 4-Аміно-2-(метилтіо)піримідин-5-карбальдегід.

До суспензії 23,8г спирту, одержаного на попередній стадії, у 1600мл хлороформу за 2 хвилини додають 79.5 г активного MnO_2 і перемішують протягом 1 ночі при кімнатній температурі: тверду речовину відфільтровують, промивають 3×75мл $CHCl_3$ і фільтрат концентрують у вакуумі досуха; білий твердий залишок витягують простим ефіром, фільтрують, сушать, $T_{пл}=184-186^\circ C$, m=21,05г.

1.4 6-(2,6-Дихлорфеніл)-2-(метилтіо)піридо[2,3-d]піримідин-7-амін.

До 21г альдегіду, одержаного на попередній стадії, розчиненого у 240мл ДМФ (DMF) та охолодженого до 5°C, за 5 хвилин додають 5,47г 60% NaH, потім за 20 хвилин, невеликими порціями, 29,05г 2,6-дихлорфенілацетонітрилу. Перемішування продовжують протягом 30 хвилин при 5°C, потім протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційне середовище охолоджують до 5°C і додають 65мл насиченого розчину NH_4Cl . потім 500мл суміші вода/лід; утворюється червоний осад, який відфільтровують, промивають 2 рази водою, максимально зневоднюють, промивають простим ефіром. 100мл хлороформу, потім знову простим ефіром; після сушіння одержують бежеву тверду речовину, $T_{пл}=250-253^\circ C$, m=29,92 г.

Фази простого ефіру і хлороформу, що утворилися при промиванні, концентрують досуха, витягують невеликою кількістю хлороформу, до якого додають простий ефір: одержують другу порцію 3,15г, $M_{загальна}=33,07$ г.

1.5 N-(трет-Бутил)-N'-[6-(2,6-дихлорфеніл)-2-(метилтіо)піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]карбамід.

До розчину 29,9г аміну, одержаного вище, у 300мл ДМФ за 10 хвилин додають, підтримуючи температуру менше 25°C, 4г 60% NaH; перемішують ще 20 хвилин, потім за 20 хвилин додають 12,2мл трет-бутилізоціанату. потім перемішують протягом ночі. Реакційне середовище повільно виливають на 800мл суміші вода/лід+100мл 6N HCl: осад, що утворився, відфільтровують, промивають простим ефіром і сушать. Одержують бежевого кольору тверду речовину. $T_{пл}=195-196^\circ C$ (розкл.), m=26,5г.

1.6 N(трет-Бутил)-N'-[6-(2,6-дихлорфеніл)-2-(метилсульфоніл)піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]карбамід.

До розчину 21,95г карбаміду, одержаного вище, у 300мл хлороформу за 25 хвилин додають. підтримуючи температуру менше 25°C, 27г метаперхлорбензойної кислоти. Утворюється осад. Через 2 години реакційне середовище розводять 1

літром дихлорметану і додають Na_2SO_4 - потім 14г $\text{Ca}(\text{OH})_2$: після 30 хвилин перемішування тверду речовину відфільтровують промивають дихлорметаном. потім фільтрат концентрують досуха; залишок розтирають у 80мл простого ефіру при нагріванні; дають охолонути, потім білу тверду речо-

речовину відфільтровують, промивають простим ефіром і сушать, $T_{\text{пл}}=138-140^\circ\text{C}$, $m=20,5\text{г}$.

Таким же чином, що для сполуки, описаної в синтезі 1. можна одержати наступні сполуки загальної формули (II):

Ar_2	R_1	ЯМР
2,6-Дихлорфеніл	трет-бутил	1,40: с: 9H; 3,50: с: 3H; 7,50-7,70: масив: 3H; 8,55: с: 1H; 9,10: с: 1H; 9,60: с: 1H; 9,95: с: 1H.
2,6-Дихлорфеніл	феніл	3,50 м.ч.: с: 3H; 7,10 м.ч.: т: 1H; 7,40 м.ч.: т: 2H; 7,55-7,75 м.ч.: масив: 5H; 8,60 м.ч.: с: 1H; 9,60 м.ч.: с: 1H; 9,80 м.ч.: с: 1H; 11,90 м.ч.: с: 1H.
3,5-Диметоксифеніл	трет-бутил	1,40 м.ч.: с: 9H; 3,50 м.ч.: с: 3H; 3,80 м.ч.: с: 6H; 6,65-6,80 м.ч.: мт: 3H; 7,75 м.ч.: с: 1H; 8,45 м.ч.: с: 1H; 9,60 м.ч.: с: 1H; 9,80 м.ч.: с: 1H.
2,6-Дихлорфеніл	етил	1,20 м.ч.: т: 3H; 3,40 м.ч.: кд: 2H; 3,50 м.ч.: с: 3H; 7,50: масив: 3H; 8,55 м.ч.: с: 1H; 9,40 м.ч.: с: 1H; 9,60 м.ч.: с: 1H; 9,70: с: 1H.
3,4-Диметоксифеніл	трет-бутил	1,40 м.ч.: с: 9H; 3,45 м.ч.: с: 3H; 3,80 м.ч.: с: 3H; 3,90 м.ч.: с: 3H; 7,10-7,20 м.ч.: масив: 3H; 7,75 м.ч.: с: 1H; 8,45 м.ч.: с: 1H; 9,55 м.ч.: с: 1H; 9,80 м.ч.: с: 1H.
Феніл	трет-бутил	1,40 м.ч.: с: 9H; 3,50 м.ч.: с: 3H; 7,60 м.ч.: шир. с: 6H; 8,45 м.ч.: с: 1H; 9,40 м.ч.: с: 1H; 9,80 м.ч.: с: 1H.
2-Метоксифеніл	трет-бутил	1,40 м.ч.: с: 9H; 3,50 м.ч.: с: 3H; 3,80 м.ч.: с: 3H; 7,10-7,40 м.ч.: мт: 4H; 7,60 м.ч.: т: 1H; 8,40 м.ч.: с: 1H; 9,60 м.ч.: с: 1H; 9,80 м.ч.: с: 1H.
2,6-дибромфеніл	трет-бутил	1,40 м.ч.: с: 9H; 3,50 м.ч.: с: 3H; 7,40 м.ч.: т: 1H; 7,85 м.ч.: д: 2H; 8,50 м.ч.: с: 1H; 9,00 м.ч.: с: 1H; 9,60 м.ч.: с: 1H; 10,00 м.ч.: с: 1H.
2-Бром-6-хлорфеніл	трет-бутил	1,40 м.ч.: с: 9H; 3,45 м.ч.: с: 3H; 7,50 м.ч.: т: 1H; 7,65 м.ч.: д: 1H; 7,80 м.ч.: д: 1H; 8,50 м.ч.: с: 1H; 9,00 м.ч.: с: 1H; 9,50 м.ч.: с: 1H; 9,90 м.ч.: с: 1H.
2,6-Дибромфеніл	етил	1,15 м.ч.: т: 3H; 3,30 м.ч.: кд: 2H (замаскований DOH); 3,50 м.ч.: с: 3H; 7,40 м.ч.: т: 1H; 7,85 м.ч.: д: 2H; 8,50 м.ч.: с: 1H; 9,25 м.ч.: с: 1H; 9,60 м.ч.: с: 1H; 9,70 м.ч.: с: 1H.
2-Бром-6-хлорфеніл	феніл	(ДМСО+ТФО) 3,55 м.ч.: с: 3H; 7,10 м.ч.: т: 1H; 7,30-7,90 м.ч.: масив: 7H; 8,60 м.ч.: с: 1H; 9,65 м.ч.: с: 1H.
2,6-Дибромфеніл	феніл	3,55 м.ч.: с: 3H; 7,10 м.ч.: т: 1H; 7,35 м.ч.: кд: 3H; 7,60 м.ч.: д: 2H; 7,85 м.ч.: д: 2H; 8,60 м.ч.: с: 1H; 9,70 м.ч.: с: 1H; 9,80 м.ч.: с: 1H; 12,00 м.ч.: с: 1H.
2,4-Дихлорфеніл	трет-бутил	1,35 м.ч.: с: 9H; 3,50 м.ч.: с: 3H; 7,45-7,60 м.ч.: мт: 2H; 7,80 м.ч.: с: 1H; 8,40 м.ч.: с: 1H; 8,80 м.ч.: с: 1H; 9,55 м.ч.: с: 1H; 9,80 м.ч.: с: 1H.

Одержання сполук формули (III).

Використовувані номери синтезів відповідають номерам сполук у таблицях 1 і 2, які наведені нижче. Коли вони містять асиметричний атом вуглецю, дані сполуки одержані у формі рацемічної суміші, якщо не зазначено протилежне.

Синтез 2

2.1 5-Нітро-1,3-бенздіоксол-2-метилкарбоксилат.

До суспензії 17,6г 60% NaH у 300мл ДМФ додають за 1 годину 31,0г 4-нітрокатехіну, охолоджуючи для того, щоб підтримувати температуру менше 30°C . Перемішують ще 15 хвилин, потім за 1 годину додають 104мл метилдихлорацетату. потім перемішують 4 години при 90°C . Реакційне середовище виливають на 2 літри суміші лід/вода, потім 4 рази екстрагують 400мл AcOEt . Об'єднані органічні фази промивають 1 раз насиченим розчином NaCl , потім сушать і концентрують у вакуумі

(випарювання ДМФ). Залишок витягують у суміш $\text{AcOEt}/\text{H}_2\text{O}$ і доводять до $\text{pH}=8,6$ за допомогою Na_2CO_3 ; органічну фазу дскантують, промивають насиченим NaHCO_3 H_2O , 5% $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$, H_2O . насиченим NaCl , потім сушать і упарюють у вакуумі: одержують напівтвердий залишок, який витягують, потім розтирають у гептані з одержанням твердої речовини, $m=27,7\text{г}$, $T_{\text{пл}}=90-92^\circ\text{C}$.

2.2 5-Аміно-1,3-бенздіоксол-2-метилкарбоксилат.

До 900мл складного ефіру, одержаного на попередній стадії, розчиненого в 30мл ТГФ додають 3.92 порошкоподібною цинку і. після охолодження до -5°C , за 30 хвилин додають 4мл оцтової кислоти. розведеної 4мл ТГФ. потім дозволяють температурі знову піднятися. Через 1,5 години фільтрують, промивають тверду речовину невеликою кількістю ТГФ і метанолу. Фільтрат розводять AcOEt і промивають H_2O , насиченим NaHCO_2 , H_2O , насиченим NaCl ; після сушіння і концентрування у вакуумі одержують жовтий віск, що ідентифікується методом ЯМР, $m=800\text{мг}$.

Синтез 3

3.1 5-Нітро-1,3-бенздіоксол-2-карбоксамід.

До 1,12г складного метилового ефіру, одержаного в синтезі 2.1, доливають 20мл розчину 2М аміаку в метанолі. Через 25 хвилин концентрують у вакуумі, витягують твердий залишок в Et_2O , фільтрують і сушать, $m=0,99\text{г}$, $T_{\text{пл}}=202-207^\circ\text{C}$.

3.2 5-Аміно-1,3-бенздіоксол-2-карбоксамід.

До 0,98г аміду, одержаного в синтезі 3.1, у 35мл ТГФ додають 4,57г порошкоподібного цинку; після охолодження до -5°C . за 30 хвилин додають 5мл оцтової кислоти, розведеної 5мл ТГФ. По закінченні додавання дозволяють температурі знову піднятися. Через 1 годину тверду речовину відфільтровують, промивають невеликою кількістю ТГФ. метанолу, AcOEt . Фільтрат розводять AcOEt , додають туди воду і доводять до $\text{pH}=6$ насиченим NaHCO_3 . Осад, що утворився, видаляють фільтруванням, фільтрат декантують, потім органічну фазу промивають насиченим NHCO_3 , H_2O , насиченим NaCl , сушать і упарюють, одержують віск, який затвердіє при охолодженні. $m=0,63\text{г}$.

Синтез 4

4.1 5-Нітро-(1,3-бенздіоксол-2-іл)метанол.

До 5,02г складного метилового ефіру, одержаного в синтезі 2.1, розчиненого в 25мл ТГФ, при -5°C за 1 годину 15 хвилин додають 22,3мл розчину 1М LiAlH_4 у ТГФ: через 20 хвилин після закінчення додавання, по краплях, додають 20мл AcOEt , потім 9мл 1н. NaOH : осад, що утворився виділяють фільтруванням, промивають AcOEt . фільтрат розводять AcOEt і промивають H_2O , 5% $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$, H_2O . насиченим NaCl ; після сушіння і концентрування у вакуумі одержують віск, який кристалізується. $m=2,74\text{г}$, $T_{\text{пл}}=80-82^\circ\text{C}$.

На наступній стадії нітропохідне. одержане в синтезі 4.1. відновлюють згідно з методиками, описаними вище, з одержанням аміну формули (III) синтезу 4.2.

Синтез 5

5.1 (5-Нітро-1,3-бенздіоксол-2-іл)метилсульфонат

До 4,12г спирту, одержаного на стадії 4.1, розчиненого в 30мл CH_2Cl_2 , при 5°C додають 3мл триетиламіну, потім за 15 хвилин 1,85г мезилхлориду. Через 15 хвилин прибирають льодяну баню. Через 55 хвилин реакційне середовище розводять CH_2Cl_2 і водою; органічну фазу декантують, промивають H_2O , насиченим NaCl , сушать, упарюють. Після розтирання в гептані одержують тверду речовину каштанового кольору. $m=5,20\text{г}$, $T_{\text{пл}}$, $112-115^\circ\text{C}$.

5.2

[(5-Нітро-1,3-бенздіоксол-2-іл)метил]діетиламін

До 2,91г мезилату. одержаного на попередній стадії, у 18мл ДМФ додають 2,19г діетиламіну і нагрівають до 80°C . Через 15 годин додають 0,73г діетиламіну, потім через 8 годин ще 0,73г. Через 48 годин, загалом, реакційне середовище розводять AcOEt , промивають водою, потім насиченим NaCl ; після сушіння AcOEt упарюють, потім залишок витягують у 40мл $\text{Et}_2\text{O}+10\text{мл}$ AcOEt і екстрагують 2 рази 60мл 0,2 н. HCl : кислі фази змішують, приводять у контакт з AcOEt і доводять до $\text{pH}=9$ за допомогою 10н. NaOH ; органічну фазу декантують. промивають водою, потім насиченим NaCl , потім сушать і упарюють. Одержують масло, $m=1,55\text{г}$.

5.3

[(5-Аміно-1,3-бенздіоксол-2-іл)метил]діетиламін

До 1,93г нітросполуки, одержаної на попередній стадії, розчиненої в 70мл ТЕФ. додають 7,45г порошкоподібного цинку, потім при -5°C за 25 хвилин додають 7,6мл AcOEt , потім продовжують перемішування при температурі в інтервалі від 0 до 5°C . Через 1,5 години тверду речовину відфільтровують, промивають ТГФ і невеликою кількістю метанолу: фільтра і розводять $\text{AcOEt}+\text{H}_2\text{O}$ і доводять до $\text{pH}=9$ за допомогою 10н. NaOH ; осад, що утворився видаляють фільтруванням: фільтрат декантують: органічну фазу промивають водою, насиченим NaCl , сушать, упарюють, одержують чорне масло. $m=1,75\text{г}$.

Синтез 6

6.1 1-Метил-4-((5-нітро-1,3-бенздіоксол-2-іл)метил)піперазин

Реакція згідно з методикою 5.2, виділений продукт у формі дихлоргідрату.

6.2

2-((Метилпіперазин-1-іл)метил)-3-бенздіоксол-5-амін

Реакція за методикою 5.3.

Синтез 7

7.1 5-Нітро-1,3-бенздіоксол-2-карбонова кислота

До 12г складного ефіру, одержаного в синтезі 2.1, у 12мл метанолу за 30 хвилин додають 1,5мл 5н. гідроксиду натрію. Через 35 хвилин після закінчення додавання реакційне середовище розводять AcOEt і HgO і доводять до $\text{pH}=2$ за допомогою 2 н. HCl ; органічну фазу декантують, промивають водою і насиченим NaCl . потім сушать, потім упарюють, одержують 1,25 г масла.

7.2

N,N-Диметил-5-нітро-1,3-бенздіоксол-2-карбоксамід

До 0,84г кислоти, одержаної на попередній стадії, розчиненій у 15мл дихлорметану, додають 0,36 хлоргідрату диметиламіну, 0,77мл ДІПЕА (DIPEA), потім 0,91г ДЦКДІ (DCCI). Після 3 годин

перемішування при кімнатній температурі реакційне середовище фільтрують, потім фільтрат розводять CH_2Cl_2 , який послідовно промивають насиченим розчином NH_4CO_3 , H_2O , 5% $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$, H_2O , насиченим NaCl . після сушіння розчинник випарюють, потім залишок хроматографують на діоксиді кремнію сумішшю дихлорметан/метанол 99/1. Одержують 0,5г твердого продукту з $T_{\text{пл}}=109^\circ\text{C}$.

Синтез 9

9.1 5-Нітро-1,3-бенздіоксол-2-карбонітрил

До 45мл ДМФ, охолодженого до 5°C , повільно додають 3,7мл POCl_3 . Після 30 хвилин перемішування при 5°C додають за 1 раз 1,67г амід, одержаного на стадії 3.1. Після 3 годин перемішування при кімнатній температурі реакційну суміш виливають на 250мл суміші вода/лід. Осад, що утворився, фільтрують, промивають водою, потім сушать. $m=1,32\text{г}$, $T_{\text{пл}}=105-110^\circ\text{C}$.

9.2 5-Аміно-1,3-бенздіоксол-2-карбонітрил

Відновлення NO_2 групи продукту, одержаного на стадії 9.1, у NH_2 здійснюють згідно з методикою, описаною перед цим, застосовуючи суміш Zn/AcOH .

Синтез 11

11.1 5-Нітро-1,3-бенздіоксол-2,2-діетилкарбоксилат

Дану сполуку одержують згідно з методикою, описаною в Pharmazi 2003 58 (1) 13-17.

11.2 5-Нітро-1,3-бенздіоксол-2,2-дикарбоксамід

До 14мл розчину 2М аміаку в метанолі за 1 раз додають 1,24г складного діефіру, одержаного на попередній стадії. Після 30 хвилин перемішування реакційне середовище концентрують досуха, потім витягують залишок у простий ефір, фільтрують і сушать, $m=1,01\text{г}$, $T_{\text{пл}}=231-233^\circ\text{C}$.

Синтез 12

12.1 (5-Нітро-1,3-бенздіоксол-2,2-дііл)диметанол

До 1,87г складного діефіру, одержаного на стадії 11.1, у 60мл ТГФ при кімнатній температурі за 1 годину додають 1,50г NaNH_2 ; через 25 хвилин після закінчення додавання розводять 250мл AcOEt . потім 5мл метанолу, потім 40мл води по краплях. Органічну фазу декантують, промивають водою, 5% розчином $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$, потім H_2O , насиченим розчином NaCl . Після сушіння і випарювання залишок хроматографують на діоксиді кремнію сумішшю хлороформ/метанол (98/2). одержують 0,64г масла, яке тужавіє в масі. $T_{\text{пл}}=111-113^\circ\text{C}$.

Синтез 13

13.1 3-(2-Метил-5-нітро-1,3-бенздіоксол-2-іл)етилпропаноат

До суспензії 15,51г 4-нітрокатехіну в 22,10г етилацетоацетату додають при 70°C за 15 хвилин 22,4г фосфорного анідиду. Через 1 годину 45 хвилин реакційну суміш охолоджують. потім екстрагують 4×150мл теплим толуолом. Толуольні фази об'єднують, промивають H_2O , 1 н. NaOH , H_2O , 5% $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$. H_2O , насиченим розчином NaCl . Після сушіння і випарювання продукт очищають хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи хлороформом, одержують 2,44г твердої речовини, $T_{\text{пл}}=76-78^\circ\text{C}$.

13.2 3-(2-Метил-5-нітро-1,3-бенздіоксол-2-іл)пропан-1-ол

До 2,33г складного ефіру, одержаного вище, розчиненого в 40мл ТГФ. додають при -5°C за 45 хвилин 8мл 1 М LiAlH_4 у ТГФ. Через 35 хвилин по краплях додають 8мл етилацетату, потім 1мл води, потім 1мл 1 н. гідроксиду натрію. Тверду речовину виділяють фільтруванням; фільтрат розводять AcOEt , промивають H_2O , 5% $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$, H_2O , насиченим розчином NaCl ; після сушіння органічну фазу концентрують у вакуумі; одержують масло $m=1,90\text{г}$.

13.3 3-(2-Метил-5-нітро-1,3-бенздіоксол-2-іл)пропілметансульфонат

До 1,89г спирту, одержаного перед цим на стадії 13.2, у 40мл дихлорметану при 5°C додають 1,01г триетиламіну. потім 1,14г мезилхлориду за 20 хвилин. По закінченні додавання льодяну баню прибирають і продовжують перемішування 1 годину; реакційне середовище розводять CH_2Cl_2 і промивають H_2O , потім насиченим розчином NaCl ; після сушіння розчинник випарюють; одержують 2,46г воску, який при охолодженні стає твердим.

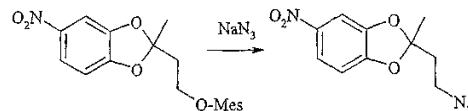
13.4 N,N-Діетил-3-(2-Метил-5-нітро-1,3-бенздіоксол-2-іл)пропан-1-амін.

До 1,21г мезилату в 20мл ДМФ додають 0,87г діетиламіну, потім нагрівають до 80°C . Через 8,5 годин додають 0,44г діетиламіну і продовжують нагрівання протягом 14 годин. Реакційне середовище концентрують у вакуумі, залишок знову розчиняють у AcOEt і доводять до $\text{pH}=9,5$ за допомогою 1 н. NaOH , органічну фазу декантують, промивають H_2O , насиченим розчином NaCl , потім сушать, після випарювання одержують неочищений продукт, який знову розчиняють у 20мл AcOEt плюс 20мл Et_2O . потім 2 рази екстрагують 50мл 0,5 н. HCl ; 2 водні фази змішують, приводять у контакт із AcOEt і доводять до $\text{pH}=9$ за допомогою 10 н. NaOH ; органічну фазу декантують. повторно промивають H_2O , потім насиченим розчином NaCl , сушать, упарюють, одержують 0,66г масла.

13.5

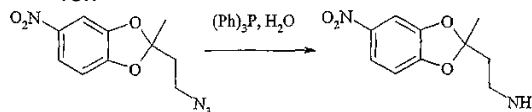
Замісника NO_2 продукту, одержаного на стадії 13.4, відновлюють у NH_2 способом, описаним перед цим. використовуючи суміш Zn/AcOH для одержання відновленого продукту 13.5.

13.6



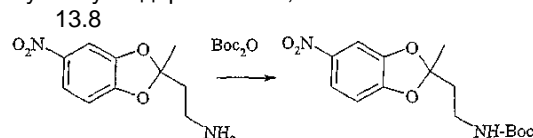
До 2,00 продукту, одержаного на стадії 13.3, у 20мл ДМФ додають 0,85г азиду натрію і перемішують 5 днів при кімнатній температурі, потім екстрагують простим ефіром і промивають органічну фазу водою, потім насиченим розчином NaCl . Одержують масло, $m=1,50\text{г}$. ЯМР відповідає.

13.7



Суміш 1,49г продукту, одержаного на стадії 13.6, 1,71г трифенілфосфіну і 0,12г води у 25мл ТГФ перемішують протягом 24 годин. Потім реак-

ційне середовище екстрагують AcOEt і промивають водою. Одержаний неочищений продукт розчиняють у суміші AcOEt/Et₂O га екстрагують водним розчином 1 н. HCl. Кислу водну фазу приводять у контакт з AcOEt і доводять до pH 9 за допомогою 10 н. NaOH. Органічну фазу виділяють, промивають водою, потім насиченим розчином NaCl. Органічну фазу концентрують при зниженому тиску з одержанням 1,10г масла.



У 10мл дихлорметану (ДХМ) (DCM) розчиняють 1,09г аміну, одержаного на стадії 13.7, потім додають 0,20г триетиламіну, потім 1,18г Boc₂O. Через 5 годин реакційне середовище розводять ДХМ, потім промивають, послідовно, 5% розчином KHSO₄/K₂SO₄, водою, насиченим розчином NaCl. Після сушіння і випарювання при зниженому тиску органічну фазу виділяють, одержують 1,36г масла.

13.9 (попередник прикладу 55)

Продукт, одержаний на стадії 13.8, у кількості 1,5г обробляють Zn/AcOH, як описано на стадії 2.2. щоб відновити групу NO₂ у NH₂. Одержують 1,13г воску.

Синтез 14

2-(2-Метоксиметил)-5-нітро-1,3-бенздіоксол

У 25мл ТГФ розчиняють 1,45г гідроксиметилу, одержаного на стадії 4.1; після охолодження до 5°C невеликими порціями додають 353мг 60% NaNH; через 30 хвилин додають 0,92мл метилйодиду, потім перемішують протягом однієї ночі при кімнатній температурі; додають 1мл метилйодиду і продовжують перемішування протягом 5 годин; до реакційного середовища додають 30мл насиченого розчину NH₄Cl. потім воду і етилацетат: органічну фазу декантують, повторно промивають H₂O. потім насиченим NaCl, сушать і упарюють. Неочищений продукт хроматографують на діоксиді кремнію, елюючи сумішшю CHCl₃/гептан 9/1. Одержують 595мг масла, яке ідентифікують методом ЯМР.

Синтез 16

16.1 трет-Бутил-2-((5-нітро-1,3-бенздіоксол-2-іл)карбоніл)гідразинкарбоксилат

Суміш 900мг складного ефіру (стадія 2.1) і 2,114г трет-бутилкарбазату в 40мл метанолу нагрівають при 60°C протягом 60 годин; додають 600мг трет-бутилкарбазату і гріють ще 3 години. Метанол випарюють, залишок витягують етилацетатом і промивають водою. 0,2 н. соляною кислотою, насиченим розчином бікарбонату натрію, водою і насиченим розчином NaCl. Одержують віск, який тужавіє в масі, m=1,27г.

16.2 трет-Бутил-2-((5-аміно-1,3-бенздіоксол-2-іл)карбоніл)гідразинкарбоксилат

До 1,30г продукту, такого як одержаний на попередній стадії, розчиненого в 25мл ТГФ. додають 3,92г порошкоподібного цинку, потім при 5°C за 30 хвилин 4,8г оцтової кислоти; прибирають льодяну баню і продовжують перемішування 2 години; тверду речовину відфільтровують, промивають невеликою кількістю ТГФ, потім AcOEt: додають до

фільтрату воду і доводять до pH 6,5 15% розчином Na₂CO₃; AcOEt декантують. промивають насиченим NaHCO₃, H₂O, насиченим NaCl, сушать і упарюють. Одержують очікувану сполуку у формі чорного масла, m=1,12г.

Синтез 21

21.1

До 2,14г мезилату, одержаного на стадії 5.1, розчиненого в 17мл ДМФ, додають 1,51 г азиду натрію і нагрівають при 70°C протягом 3 годин. Реакційне середовище екстрагують AcOEt. який промивають водою, потім насиченим розчином NaCl. Одержують масло.

m=1,71г.

21.2

До 1,7г продукту, одержаного на стадії 21.1, розчиненого в 20мл AcOEt. невеликими порціями додають 3,41г трифенілфосфіну, потім, через 10 хвилин. 2,34мл води і нагрівають до 60°C. Через 1 годину реакційне середовище упарюють досуха, потім витягують у Et₂O. Нерозчинні речовини видаляють, потім додають надлишок насиченого розчину HCl у простому ефірі. Тверду речовину, що утворилася, відфільтровують, промивають простим ефіром, потім сушать з одержанням очікуваного продукту у формі хлоргідрату. Відповідний амін одержують вивільненням із хлоргідрату.

21.3

Продукт, одержаний на стадії 21.2, може бути розділений на два його енантіомери:

До 2г аміну, одержаного на стадії 21.2, розчиненого в 70мл води і 7мл діоксану при 70°C. додають 1,97г (S)(+) кислоти. Потім реакційному середовищу дають повільно повернутися до 30°C при перемішуванні магнітною мішалкою. Одержаний осад відфільтровують, розчиняють у 40мл води і 4мл діоксану при 70°C. потім дають повільно повернутися до 30°C при перемішуванні. Тверду речовину, яка утворюється при охолодженні, відфільтровують і сушать, m=0,49г.

Одержаний таким чином продукт витягують 20мл води і 100мл AcOEt, потім доводять до pH=9,5 додаванням 1 н. NaOH.

Суміш декантують, органічну фазу виділяють, промивають декілька разів водою, потім насиченим розчином NaHCO₃, водою, і нарешті насиченим розчином NaCl. Органічну фазу збирають, сушать і розчинник випарюють при зниженому тиску. Одержують 0,27г воску, який поступово твердне. [α]_D²⁰=+94,7° при 25°C; C=0,5 (MeOH); оптична чистота: хіральна ВЕРХ: 96/4 (обертальна здатність енантіомера, очищеного до 100%=102°).

21.4

До продукту, одержаного на стадії 21.2, у 30мл ДХМ додають 1,49мл триетиламіну. потім невеликими порціями 2,53г Boc₂O. Через 1 годину реакційне середовище промивають 5% KHSO₄/K₂SO₄, H₂O. насиченим розчином NaCl. Після сушіння органічну фазу концентрують досуха, потім залишок розтирають у гептані; одержують 2г твердої речовини.

21.5

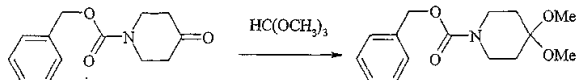
До 480мг 60% NaN у 20мл ТГФ при 5°C за 30 хвилин додають 1,79г продукту, одержаного на стадії 21.4, розчиненого в 15мл ТЕФ. Суміш пере-

мішують 45 хвилин при кімнатній температурі, потім за 10 хвилин додають 1,2мл йодметану. Через 3 години реакційне середовище доливають до 60мл насиченого водного розчину лимонної кислоти, потім екстрагують етилацетатом. Органічну фазу виділяють, промивають водою, потім насиченим розчином NaCl, сушать і упарюють досуха. Одержаний неочищений продукт очищають імпульсною хроматографією з градієнтом дихлорметану в циклогексані. Одержують білу тверду речовину: m=1,4г.

21.6

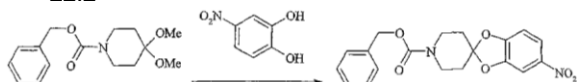
Продукт, одержаний на стадії 21.5, відновлюють згідно зі звичайною методикою за допомогою Zn/AcOH.

Синтез 22 22.1



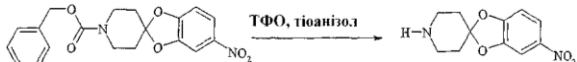
Суміш 11,65г 4-N-Z-піперидону, 6,35г метилортоформіату і 40мг паратолуолсульфонокислоти нагрівають у колбі Кляйзена (Claisen) при 60°C протягом 1 години, потім при 70°C протягом 1 години, не заважаючи перегонці метилформіату. Залишок розводять AcOEt+H₂O і додають декілька крапель 1 н. NaOH, щоб довести до pH 7. Органічну фазу декантують, виділяють, промивають водою, потім насиченим розчином NaCl сушать, упарюють. Одержують 14г незабарвленого масла.

22.2



Суміш 16,09г кеталю, одержаного на стадії 22.1, 10,80г 4-нітратехіну і 60мг паратолуолсульфонокислоти нагрівають у 120мл толуолу з повільною перегонкою толуолу. Через 4 години 30 хвилин реакційне середовище розводять толуолом, охолоджують; фільтруванням відділяють нерозчинну речовину, промивають фільтрат 1 н. NaOH, H₂O, 5% розчином KHSO₄/K₂SO₄, H₂O, насиченим розчином NaCl. Після сушіння і випарювання неочищений продукт хроматографують на діоксиді кремнію, елюючи сумішшю CHCl₃/AcOEt 98/2. Одержують 0,65г очікуваного продукту.

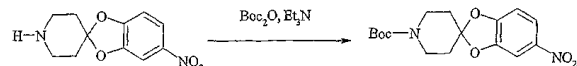
22.3



До 0,60г продукту, одержаного вище, у 5мл трифтороцтової кислоти додають 0,5мл тіанізолу. Через 3 години реакційне середовище концентрують у вакуумі: залишок витягують CH₂Cl₂ з водою і доводять до pH 0 за допомогою 1 н. NaOH.

Після декантації органічну фазу знову промивають водою, потім насиченим розчином NaCl. Органічну фазу сушать і упарюють. Неочищений продукт збирають і хроматографують на діоксиді кремнію, елюючи сумішшю CHCl₃/MeOH/NH₄OH 95/5/0,1: одержують 100мг очікуваного твердого продукту.

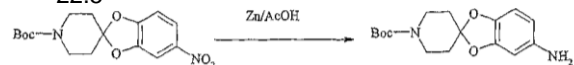
22.4



Протягом 1 години 95мг аміну, одержаного на стадії 22.3, обробляють 98мг Boc₂O і 20мг триети-

ламіну в 3мл дихлорметану. Після реакції і звичайних обробок одержують білу тверду речовину, m=130мг.

22.5



Групу NO₂ відновлюють в амін за допомогою Zn/AcOH відповідно до вже описаної методики.

Синтез 23

23.1

До 985мг продукту стадії 4.1, розчиненого у 25мл ДХМ, додають 0,46мл піридину. Потім, при 5°C за 20 хвилин додають 0,84мл ангідриду трифтороцтової кислоти, розчиненого в 3мл ДХМ. Через 1 годину при 5°C реакційне середовище промивають сумішшю води з льодом, потім насиченим розчином NaCl. Органічну фазу сушать і концентрують у вакуумі. Одержують 1,42г твердої речовини.

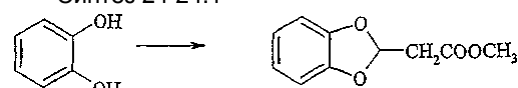
23.2

До 1,15г продукту, одержаного на стадії 23.1, розчиненого в 10мл ДХМ+0,5мл ДМФ, додають 75мг діетаноламіну. Після перемішування протягом ночі, реакційне середовище розводять 100мл ДХМ, промивають водою, промивають насиченим розчином NaCl, сушать і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають імпульсною хроматографією з градієнтом метанолу від 0% до 15% у хлороформі. Одержують 730мг твердої речовини.

23.3

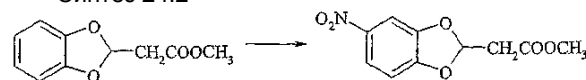
Групу NO₂ відновлюють в амін за допомогою Zn/AcOH, як описано перед цим. Виходячи з 720мг продукту, одержаного на стадії 23.2, одержують 400мг очікуваного продукту у формі смолоподібної речовини.

Синтез 24 24.1



Продукт одержують згідно з методикою, описаною в Org. Lett., 2001, 3(9), 1399-1402.

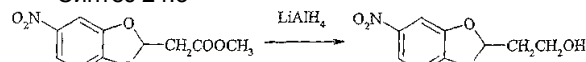
Синтез 24.2



Рацемічна суміш

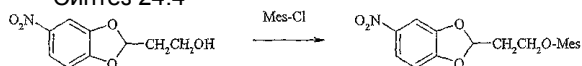
До 2,73г продукту, одержаного на стадії 24.1, у 30мл ДХМ при 5°C за 2 хвилини додають 5мл 69% азотної кислоти. Через 2,5 години перемішування реакційне середовище розводять Et₂O; органічну фазу промивають 2 рази H₂O, 2 рази охолодженим 7% розчином Na₂CO₃ 1 раз водою, 1 раз 5% розчином KHSO₄/K₂SO₄. 1 раз водою, потім 1 раз насиченим розчином NaCl. Після сушіння і випарювання одержують білу тверду речовину, m=3,20г.

Синтез 24.3



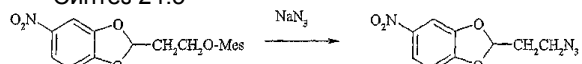
При -5°C протягом 1 години 3,63г продукту, одержаного за методикою, описаною вище, у 80мл ТГФ обробляють 532мг LiAlH₄. Після звичайної обробки виділяють 2,60г продукту у формі густого масла.

Синтез 24.4



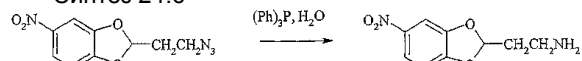
Спирт, одержаний на стадії 24.3, у кількості 2,59г обробляють мезилхлоридом за методикою, описаною в синтезі 13.3, з одержанням 3,52г мезилату. Ідентифікація методом ЯМР.

Синтез 24.5



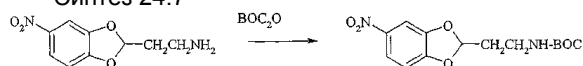
Продукт, одержаний на стадії 24.4, у кількості 3,51г обробляють 1,97г азиду натрію за методикою, описаною в синтезі 13.6. Одержують 2,60г очікуваного продукту.

Синтез 24.6



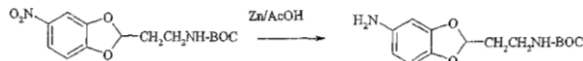
Продукт, одержаний на стадії 24.5, у кількості 2,59г обробляють 4,90г трифенілфосфіну і 2мл води за методикою, описаною в синтезі 13.7. Одержують 2г очікуваного продукту у формі масла.

Синтез 24.7



Продукт, одержаний на стадії 24.6, у кількості 1,99г обробляють BOC₂O за методикою, описаною в синтезі 13.8. Одержують 2,41г твердої речовини.

Синтез 24.8

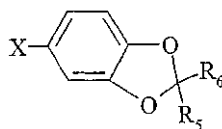


Продукт, одержаний на стадії 24.7, обробляють Zn/AcOH згідно зі звичайним способом відновлення нітрогрупи в аміногрупу. На основі 0,93г вихідного продукту одержують 0,84г очікуваного продукту у формі воску.

Сполуки формули (III) і проміжні продукти формули (IV), що є похідними бенздіоксолу, охарактеризовані в таблиці, що наводиться нижче.


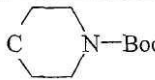
Перетворення сполуки формули(IV) у сполуку формули (III) було здійснене відповідно до синтезу 5.3 для таких сполук: 7.2. 9.1. 11.1. 12.1, 13.4 і 14.1.

ТАБЛИЦЯ 1
Синтези сполук формули (III)



Синтези	CR ₅ R ₆	X=NO ₂ (IV) ЯМР	X=NH ₂ (III) ЯМР
2	CH-CO ₂ Me	2.1 3.80 м.ч.: с: 3H; 6.95 м.ч.: с: 1H; 7.25 м.ч.: д: 1H; 7.85-8.00 м.ч.: масив: 2H	2.2 3.80 м.ч.: с: 3H; 4.90 м.ч.: шир. с: 2H; 6.10 м.ч.: дд: 1H; 6.35 м.ч.: д: 1H; 6.55 м.ч.: с: 1H; 6.75 м.ч.: д: 1H
3	CH-CONH ₂	3.1 6.60 м.ч.: с: 1H; 7.25 м.ч.: д: 1H; 7.80-8.30 м.ч.: масив: 4H	3.2 4.80 м.ч.: шир. с: 2H; 6.00 м.ч.: дд: 1H; 6.10 м.ч.: с: 1H; 6.25 д: 1H; 6.60 д: 1H; 7.65 шир. с: 1H; 7.90 шир. с: 1H
4	CH-CH ₂ OH	4.1 3.75 м.ч.: масив: 2H; 5.40 м.ч.: т: 1H; 6.55 м.ч.: т: 1H; 7.10 м.ч.: д: 1H; 7.75 м.ч.: д: 1H; 7.90 м.ч.: дд: 1H	4.2 3.65 м.ч.: масив: 2H; 4.70 м.ч.: шир. с: 2H; 5.25 м.ч.: т: 1H; 5.90-6.05 м.ч.: масив: 2H; 6.20 м.ч.: д: 1H; 6.55 м.ч.: т: 1H
5	CH-CH ₂ NEt ₂	5.2 0.95 м.ч.: т: 6H; 2.55 м.ч.: кд: 4H; 2.95 м.ч.: д: 2H; 6.55 м.ч.: т: 1H; 7.10 м.ч.: д: 1H; 7.70 м.ч.: д: 1H; 7.90 м.ч.: дд: 1H	5.3 0.85 м.ч.: т: 6H; 2.45 м.ч.: кд: 4H; 2.65 м.ч.: д: 2H; 4.55 м.ч.: шир. с: 2H; 5.75-5.90 м.ч.: масив: 2H; 6.05 м.ч.: д: 1H; 6.40 м.ч.: д: 1H

6		6.1 2,60 м.ч.: с: 3H; 2,70-3,40 м.ч.: масив: 10H; 6,65 м.ч.: т: 1H; 7,05 м.ч.: д: 1H; 7,65 м.ч.: д: 1H; 7,80 м.ч.: дд: 1H	6.2 2,30-2,70 м.ч.: масив: 11H; 2,80 м.ч.: д: 2H; 4,80 м.ч.: шир. с: 2H; 6,00 м.ч.: дд: 1H; 6,15 м.ч.: т: 1H; 6,20 м.ч.: д: 1H; 6,60 м.ч.: д: 1H
7	CH-CONMe ₂	7.2 2,85 м.ч.: с: 3H; 3,10 м.ч.: с: 3H; 7,15 м.ч.: д: 1H; 7,35 м.ч.: с: 1H; 7,80 м.ч.: д: 1H; 7,90 м.ч.: дд: 1H	7.3 2,85 м.ч.: с: 3H; 3,05 м.ч.: с: 3H; 4,80 м.ч.: шир. с: 2H; 6,00 м.ч.: дд: 1H; 6,20 м.ч.: д: 1H; 6,60 м.ч.: д: 1H; 6,75 м.ч.: с: 1H
8	CH-CONHEt	8.1 1,00 м.ч.: с: 3H; 3,10 м.ч.: кв: 2H; 6,50 м.ч.: с: 1H; 7,10 м.ч.: д: 1H; 7,70 м.ч.: д: 1H; 7,85 м.ч.: дд: 1H; 8,70 м.ч.: шир. т: 1H	8.2 1,00 м.ч.: т: 3H; 3,05 м.ч.: кв: 2H; 4,70 м.ч.: шир. с: 2H; 5,95 м.ч.: дд: 1H; 6,05 м.ч.: с: 1H; 6,15 м.ч.: д: 1H; 6,50 м.ч.: д: 1H; 8,40 м.ч.: шир. т: 1H
9	CH-CN	9.1 7,30 м.ч.: д: 1H; 7,45 м.ч.: с: 1H; 8,05-8,85 м.ч.: масив: 2H	9.2 5,10 м.ч.: шир. с: 2H; 6,20 м.ч.: дд: 1H; 6,45 м.ч.: д: 1H; 6,85 м.ч.: д: 1H; 7,25 м.ч.: с: 1H
10	CH-CONHNMe ₂	10.1 2,50 м.ч.: с: 6H; 6,50 м.ч.: с: 1H; 7,10-7,20 м.ч.: масив: 1H; 7,75-7,80 м.ч.: масив: 1H; 7,85-7,95 м.ч.: масив: 1H; 9,80 м.ч.: шир. с: 1H	10.2 2,50 м.ч.: с: 6H; 4,75 м.ч.: шир. с: 2H; 5,95-6,50 м.ч.: масив: 4H; 9,50 м.ч.: шир. с: 1H
11		11.1 7,05 м.ч.: д: 1H; 7,65 м.ч.: д: 1H; 7,80 м.ч.: дд: 1H; 7,90 м.ч.: шир. с: 2H; 8,05 м.ч.: шир. с: 2H	11.2 4,80 м.ч.: шир. с: 2H; 6,00 м.ч.: дд: 1H; 6,20 м.ч.: д: 1H; 6,55 м.ч.: д: 1H; 7,70 м.ч.: шир. д: 4H
12		12.1 3,80 м.ч.: д: 4H; 5,40 м.ч.: т: 2H; 7,05 м.ч.: д: 1H; 7,65 м.ч.: д: 1H; 7,85 м.ч.: дд: 1H	12.2 3,45 м.ч.: д: 4H; 4,50 м.ч.: шир. с: 2H; 5,05 м.ч.: т: 2H; 5,80 м.ч.: дд: 1H; 6,05 м.ч.: д: 1H; 6,35 м.ч.: д: 1H
13		13.4 0,90 м.ч.: т: 6H; 1,70 м.ч.: с: 3H; 2,10-2,60 м.ч.: масив: 8H; 7,05 м.ч.: д: 1H; 7,70 м.ч.: д: 1H; 7,85 м.ч.: дд: 1H	13.5 0,90 м.ч.: т: 6H; 1,50 м.ч.: с: 3H; 1,85-2,00 м.ч.: масив: 2H; 2,30-2,60 м.ч.: масив: 6H; 4,60 м.ч.: шир. с: 2H; 5,90 м.ч.: дд: 1H; 6,10 м.ч.: д: 1H; 6,45 м.ч.: д: 1H
13a		13.8 1,35 м.ч.: с: 9H; 1,45 м.ч.: с: 3H; 2,10-2,20 м.ч.: масив: 2H; 3,0-3,10 м.ч.: масив: 2H; 6,80-6,90 м.ч.: масив: 1H; 7,10 м.ч.: д: 1H; 7,65 м.ч.: д: 1H; 7,85 м.ч.: дд: 1H	13.9 1,35 м.ч.: с: 9H; 1,45 м.ч.: с: 3H; 1,90-2,05 м.ч.: масив: 2H; 2,95-3,10 м.ч.: масив: 2H; 4,60 м.ч.: шир. с: 2H; 5,95 м.ч.: дд: 1H; 6,15 м.ч.: д: 1H; 6,45 м.ч.: д: 1H; 6,75 м.ч.: т: 1H

14	CH-CH ₂ OMe	14.1 3,30 м.ч.: с: 3H: 3,75 м.ч.: д: 2H: 6,60 м.ч.: т: 1H: 7,10 м.ч.: д: 1H: 7,70 м.ч.: д: 1H: 7,85 м.ч.: дд: 1H	14.2 3,30 м.ч.: с: 3H: 3,60 м.ч.: д: 2H: 4,60 м.ч.: шир. с: 2H: 5,95 м.ч.: дд: 1H: 6,10 м.ч.: т: 1H: 6,20 м.ч.: д: 1H: 6,50 м.ч.: д: 1H
15	CH-CH ₂ -N ⁱ Pr Me	15.1 1,30-1,40 м.ч.: 2д: 6H: 2,70 м.ч.: д: 3H: 3,50- 4,00 м.ч.: масив: 3H: 7,10 м.ч.: т: 1H: 7,20- 7,30 м.ч.: масив: 1H: 7,80-8,00 м.ч.: масив: 2H	15.2
16	CH-CO-NH-NHBoc	16.1 1,40 м.ч.: с: 9H: 6,70 м.ч.: с: 1H: 7,20 м.ч.: д: 1H: 7,80 м.ч.: д: 1H: 7,95 м.ч.: дд: 1H: 9,00 м.ч.: с: 1H: 10,60 м.ч.: с: 1H	16.2 1,40 м.ч.: с: 9H: 4,70 м.ч.: шир. с: 2H: 6,05 м.ч.: дд: 1H: 6,30 м.ч.: д+с: 2H: 6,65 м.ч.: д: 1H: 8,90 м.ч.: с: 1H: 16,20 м.ч.: с: 1H
17	C-CH ₂ CH ₂ -OH Me	17.1 1,60 м.ч.: с: 3H: 2,15 м.ч.: т: 2H: 3,60 м.ч.: кд: 2H: 4,60 м.ч.: т: 1H: 7,00 м.ч.: д: 1H: 7,70 м.ч.: д: 1H: 7,85 м.ч.: дд: 1H	17.2 1,50 м.ч.: с: 3H: 2,00 м.ч.: т: 2H: 3,55 м.ч.: кд: 2H: 4,50 м.ч.: т: 1H: 4,60 м.ч.: шир. с: 2H: 5,90 м.ч.: дд: 1H: 6,10 м.ч.: д: 1H: 6,50 м.ч.: д: 1H
21	CH-CH ₂ -N(Me)-C=O 	21.5 1,35 м.ч.: с: 9H: 2,85 м.ч.: шир. с: 3H: 3,70 м.ч.: д: 2H: 6,60 м.ч.: шир. т: 1H: 7,10 м.ч.: д: 1H: 7,70 м.ч.: д: 1H: 7,85 м.ч.: дд: 1H	21.6 1,40 м.ч.: с: 9H: 2,80 шир. с: 3H: 3,50 м.ч.: д: 2H: 4,70 м.ч.: с: 2H: 5,95 дд: 1H: 6,10-6,20 м.ч.: масив: 1H: 6,20 д: 1H: 6,50 м.ч.: д: 1H
22	 N-Boc	22.4 1,40 м.ч.: с: 9H: 2,00 м.ч.: шир. т: 4H: 3,55 м.ч.: шир. т: 4H: 7,10 м.ч.: д: 1H: 7,75 м.ч.: д: 1H: 7,90 м.ч.: дд: 1H	
23	CH-CH ₂ N(CH ₂) ₂ OH) ₂	23.2 2,65 м.ч.: т: 4H: 3,05 м.ч.: д: 2H: 3,40 м.ч.: т: 4H: 4,35 м.ч.: шир. с: 2H: 6,50 м.ч.: т: 1H: 7,05 м.ч.: д: 1H: 7,70 м.ч.: д: 1H: 7,85 м.ч.: дд: 1H	
24	CH-CH ₂ CH ₂ -NH-Boc	24.7 1,35 м.ч.: с: 9H: 2,10 м.ч.: кд: 2H: 3,10 м.ч.: кд: 2H: 6,50 м.ч.: т: 1H: 4,70 м.ч.: шир. с: 2H: 5,90- 6,95 м.ч.: т: 1H: 7,10 м.ч.: д: 1H: 7,70 м.ч.: д: 1H: 7,90 м.ч.: дд: 1H	24.8 1,35 м.ч.: с: 9H: 1,95 м.ч.: кд: 2H: 3,10 м.ч.: кд: 2H: 4,70 м.ч.: шир. с: 2H: 5,90- 6,05 м.ч.: т: 2H: 6,15 м.ч.: д: 1H: 6,50 м.ч.: д: 1H: 6,90 м.ч.: т: 1H

Синтез 18

18.1 Хлорідрині ((7-нітро-2,3-дигідро-1,4-
бетдіоксин-2-іл)(метил)діетиламіну

До 1,50г (7-нітро-2,3-дигідро-1,4-бенздіоксин-2-
іл)метансульфонату, описаного в міжнародній за-
явці на патент WO 01/021577, у 30мл ДМФ дода-

ють 800мл діетиламіну і нагрівають до 80°C, потім з інтервалом у 12 годин 3 рази додають по 800мл діетиламіну. Через 48 годин реакційне середовище упарюють досуха: залишок витягують 100мл AcOEt плюс 5мл 4 н. NaOH; органічну фазу декантують. промивають водою, потім насиченим NaCl; після сушіння і випарювання AcOEt залишок витягують 20мл AcOEt плюс 50мл 0,5 н. HCl, перемішують і потім декантують: водну фазу упарюють досуха і залишок розтирають у простому ефірі, фільтрують і сушать, $m=0,95g$, $T_{пл}=192-194^{\circ}C$.

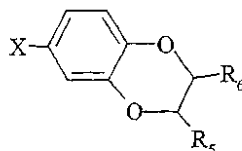
18.2 ((7-аміно-2,3-дигідро-1,4-бенздиоксин-2-іл)метил)діетиламін

До суспензії 0,94г нітропохідного. одержаного на попередній стадії, у 40мл ТГФ додають 3,05г порошкоподібного цинку. Після охолодження до

0°C, за 20 хвилин додають 3,1мл оцтової кислоти; через 10 хвилин льодяну баню прибирають і продовжують перемішування протягом 2 годин. Тверду речовину відфільтровують, промивають ТГФ. потім невеликою кількістю метанолу. Фільтрат упарюють досуха, витягують етилацетатом, додають воду і доводять до pH=8 за допомогою 10 н. NaOH; осад, що утворився виділяють фільтруванням, промивають AcOEt; фільтрат декантують. промивають насиченим NaCl. сушать і упарюють; одержують масло каштанового кольору, $m=0,51g$.

Сполуки формули (III) і проміжні продукти формули (IV), що є похідними бенздіоксину, одержані у формі рацемічної суміші та охарактеризовані в таблиці 2, наведеній нижче.

ТАБЛИЦЯ 2
Синтез сполук формули (III)



Синтези	R ₅	R ₆	X=NO ₂ (IV), HCl ЯМР	X=NH ₂ (III) ЯМР
18	CH ₂ -Net ₂	H	18.1 1.00-1.10 м.ч.: масив: 6H: 3.00-3.40 м.ч.: масив: 6H: 4.00-4.50 м.ч.: масив: 2H: 4.80- 4.95 м.ч.: масив: 1H: 7.10 д: 1H: 7.65-7.80 м.ч.: масив: 2H	18.2 1.00 т: 6H: 2.45-2.65 м.ч.: масив: 6H: 3.80- 4.20 м.ч.: масив: 3H: 4.70 м.ч.: шир. с: 2H: 6.05-6.20 м.ч.: масив: 2H: 6.60 м.ч.: д: 1H
19		H	19.1 2.85 м.ч.: с: 3H: 3.30- 3.80 м.ч.: масив: 10H: 4.15-4.50 м.ч.: масив: 2H: 4.90-5.10 м.ч.: масив: 1H: 7.15 м.ч.: д: 1H: 7.75-7.90 м.ч.: масив: 2H	19.2 2.15 м.ч.: с: 3H: 2.30- 2.60 м.ч.: масив: 10H: 3.70-4.30 м.ч.: масив: 3H: 4.60 м.ч.: шир. с: 2H: 6.00-6.10 м.ч.: масив: 2H: 6.50 м.ч.: д: 1H
20	H	CH ₂ -Net ₂	20.1 1.20-1.30 м.ч.: масив: 6H: 3.15-3.60 м.ч.: масив: 6H: 4.10-4.60 м.ч.: масив: 2H: 5.05 м.ч.: шир. т: 1H: 7.15 м.ч.: д: 1H: 7.75-7.90 м.ч.: масив: 2H	20.2 0.90 т: 6H: 2.40-2.60 м.ч.: масив: 6H: 3.75- 4.25 м.ч.: масив: 3H: 4.60 м.ч.: шир. с: 2H: 5.95-6.10 м.ч.: масив: 2H: 6.50 м.ч.: д: 1H

Номери сполук, наведених у прикладах, відповідають номерам, наданим у Таблиці 3. ідо наведена нижче, яка ілюструє хімічні структури і фізичні властивості деяких сполук згідно з винаходом. Коли вони містять асиметричний атом вуглецю, дані сполуки одержані у формі рацемічної суміші.

ПРИКЛАД 1 Сполука №2

5-((7-(((трет-Бутиламіно)карбоніл)аміно)-6-(2,6-дихлорфетл)піrido[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-1,3-бенздіоксол-2-метилкарбоксилат

Суміш 0,97г сполуки синтезу 2,2 і 1,40г сполуки синтезу 1 у 15мл ТГФ кип'яють у колбі зі зворотним холодильником. Через 6 годин реакційне середовище концентрують у вакуумі. Продукт очищають хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи сумішшю AcOEt/толуол (2/3), потім по-

вторною хроматографією, елюючи сумішшю $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 98/2, одержують 0,45г жовтої твердої речовини, ідентифікованої методом мас-спектрометрії. $\text{MH}^+=583$.

ПРИКЛАД 2

Сполука №4

5-((7-((трет-Бутиламіно)карбоніл)аміно)-6-(2,6-дихлорфеніл)піrido[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно-1,3-бенздіоксол-2-карбонова кислота

До 0,25г складного ефіру, одержаного в прикладі, наведеному вище, у 10мл метанолу додають 0,3мл 2 н. гідроксиду натрію. Через 1 годину 10 хвилин перемішування при кімнатній температурі реакційне середовище розводять $\text{AcOEt}+\text{H}_2\text{O}$ і доводять до $\text{pH}=4$ за допомогою 1 н. HCl . Органічну фазу декантують, промивають H_2O , потім насиченим NaCl , сушать і упарюють. Твердий жовтий залишок витягують простим ефіром, розтирають, фільтрують і сушать. Одержують 205 мг продукту, ідентифікованого методом мас-спектрометрії. $\text{MH}^+=569$.

ПРИКЛАД 3

Сполука №3

5-((7-((трет-Бутиламіно)карбоніл)аміно)-6-(2,6-дихлорфеніл)піrido[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно-1,3-бенздіоксол-2-карбоксамід

Суміш 0,62г сполуки синтезу 3.2 і 1,40г сульфопохідного синтезу 1 у 20мл ТГФ кип'ятять у колбі зі зворотним холодильником. Через 3 години реакційне середовище концентрують у вакуумі, потім залишок хроматографують на діоксиді кремнію, елюючи сумішшю $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 97/3об./об. Одержують 315мг жовтої твердої речовини, ідентифікованої методом мас-спектрометрії. $\text{MH}^+=568$.

ПРИКЛАД 4

Сполука №9

N-(трет-Бутил)-N'-(6-(2,6-дихлорфеніл)-2-((2-гідроксиметил)-1,3-бенздіоксол-5-іл)аміно)піrido[2,3-d]піримідин-7-іл)карбамід

До суміші 350мг сполуки синтезу 4.2 і 937мг сполуки синтезу 1 у 15мл EtOH додають 43мкл концентрованої HCl і гріють при 55°C протягом 6 годин. Реакційне середовище концентрують у вакуумі, потім залишок хроматографують на діоксиді кремнію, одержують 490мг жовтої твердої речовини, ідентифікованої методом мас-спектрометрії, $\text{MH}^+=555$.

ПРИКЛАД 5

Сполука №6

5-((7-((трет-Бутиламіно)карбоніл)аміно)-6-(2,6-дихлорфеніл)піrido[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно-1,3-бенздіоксол-2-карбонітрил

До 1,00г сполуки синтезу 1 і 450мг сполуки синтезу 9.2 в 15мл EtOH додають 50мкл концентрованої HCl і несильно нагрівають зі зворотним холодильником. Через 1,5 години реакційне середовище концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на діоксиді кремнію, елюючи сумішшю $\text{CHCl}_3/\text{AcOEt}$ (90/10; об./об.). Одержують 465мг жовтої твердої речовини, ідентифікованої методом мас-спектрометрії. $\text{MH}^+=550$.

ПРИКЛАД 6

Сполука №12

N-(2-((Амінометил)-1,3-бенздіоксол-5-іл)аміно)-6-(2,6-дихлорфеніл)піrido[2,3-d]піримідин-7-іл)-N'-(трет-бутил)карбамід

До 530мг нітрильного похідного попереднього прикладу, розчиненого у 25мл ТГФ. при 10°C за 30 хвилин додають 1,9мл розчину 1 М LiAlH_4 у ТГФ. Через 15 хвилин після закінчення додавання, доливають 1,5мл AcOEt . потім 10мл насиченого розчину NH_4Cl , потім дозволяють температурі піднятися. Після розведення AcOEt . промивають водою, потім насиченим NaCl . Після сушіння, органічну фазу концентрують у вакуумі і залишок хроматографують на діоксиді кремнію, елюючи сумішшю $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (95/5об./об.). Одержують 165мг жовтої твердої речовини, ідентифікованої методом мас-спектрометрії. $\text{MH}^+=554$.

ПРИКЛАД 7

Сполука №19

трет-Бутілкарбоксилат 2-((5-((7-((трет-бутиламіно)(карбоніл)аміно)-6-(2,6-дихлорфеніл)піrido[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно-1,3-бенздіоксол-2-іл)карбоніл)гідазину

До 0,645г продукту, одержаного в синтезі 1, і 0,63г продукту, одержаного в синтезі 16.2, у 25мл EtOH додають 0,025мл концентрованої HCl і перемішують 5 годин при 70°C . Реакційне середовище упарюють і залишок витягують CHCl_3 , який промивають водою, насиченим розчином NaHCO_3 . водою, насиченим NaCl , потім сушать і упарюють у вакуумі; залишок хроматографують на діоксиді кремнію. Одержують 450мг жовтої твердої речовини, ідентифікованої методом мас-спектрометрії. $\text{MH}^+=683$.

ПРИКЛАД 8

Сполука №20

N-(трет-Бутил)-N'-(6-(2,6-дихлорфеніл)-2-((2-гідазинкарбоніл)-1,3-бенздіоксол-5-іл)аміно)піrido[2,3-d]піримідин-7-іл)карбамід

Сполуку попереднього прикладу у кількості 360мг перемішують 45 хвилин у суміші 4мл CH_2Cl_2 і 14мл ТФО (TFA): реакційне середовище упарюють у вакуумі; залишок витягують CHCl_3 . який промивають H_2O , 15% водним розчином Na_2CO_3 . H_2O . насиченим розчином NaCl ; після сушіння CHCl_3 випарюють у вакуумі, потім залишок розтирають у простому ефірі, відфільтровують. Одержують 225мг жовтої твердої речовини. $\text{MH}^+=583$.

ПРИКЛАД 9

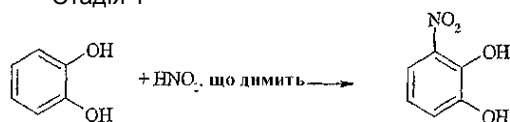
Сполука №34

При кімнатній температурі 431мг сполуку №33 перемішують 30 хвилин у 5мл ДХМ і 5мл ТФО. Після випарювання, залишок витягують сумішшю хлороформ/вода і доводять до $\text{pH}=9$ додаванням 15% водного розчину Na_2CO_3 . Органічну фазу декантують. промивають водою, потім насиченим розчином NaCl , сушать і концентрують при зниженому тиску. Збирають 116мг твердої речовини. $[\text{M}+\text{H}]^+=568$.

ПРИКЛАД 10

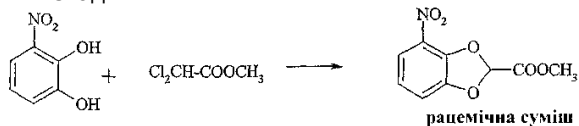
Сполука №35

Стадія 1



Стадію здійснюють згідно з методикою, описаною в J. Organometall. Chem., 1996,507, 1-21.

Стадія 2



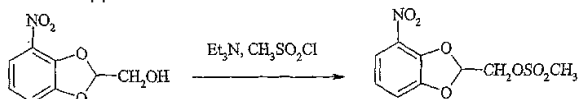
Стадію здійснюють згідно J. Med. Chem. 1988. 31. 84-91.

Стадія 3



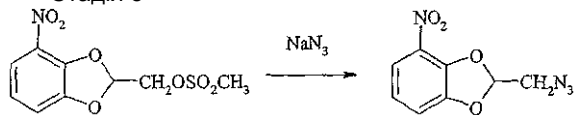
До 2,91г продукту, одержаного на попередній стадії, у 40мл метанолу додають при 8°C за 35 хвилин 800мг боргідриду нагірю. Через 50 хвилин реакційне середовище виливають у 150мл вода/лід плюс 400мл етилацетату: після 5 хвилин перемішування проводять декантацію і промивають органічну фазу 5% розчином $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$, водою, насиченим розчином NaCl ; після сушіння і випарювання органічної фази виділяють тверду речовину коричневого кольору; $m=2,25\text{г}$.

Стадія 4



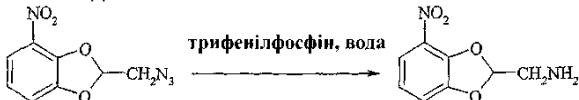
До 2,24г попереднього спирту в 60мл ДХМ послідовно додають 1,43г триетиламіну, потім за 25 хвилин 1,67г метансульфонілхлориду. Через 45 хвилин реакційне середовище розводять 100мл ДХМ; промивають 2 рази сумішшю води з льодом і 1 раз насиченим розчином NaCl , органічну фазу сушать і концентрують у вакуумі. Одержують тверду речовину каштанового кольору, $m=3,01\text{г}$.

Стадія 5



Суміш 3,0г продукту, одержаного на стадії 4, і 1,82г азиду натрію нагрівають протягом 7,5 годин у 20мл ДМФ при 65°C. Потім реакційне середовище виливають у 75мл суміші води з льодом і 300мл простого ефіру. Органічну фазу виділяють, промивають декілька разів водою, потім насиченим розчином NaCl . Потім органічну фазу сушать і концентрують у вакуумі з одержанням твердої речовини каштанового кольору. $m=2,20\text{г}$.

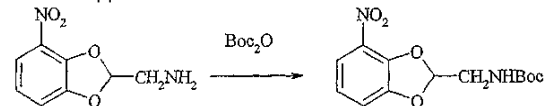
Стадія 6



До 2,19г продукту, одержаного на стадії 5, розчиненого в 50мл етилацетату, за 15 хвилин додають 4,33г трифенілфосфіну, потім, через 10 хвилин, 1,8мл води за 2 хвилини. Реакційне середовище перемішують протягом 1 години 40 хвилин при 60°C, потім розводять 150мл етилацетату. Одержаний таким чином розчин промивають 2 рази водою, 1 раз насиченим розчином NaCl , сушать, упарюють. Залишок після випарювання

розчиняють у суміші 50мл етилацетату і 50мл діетилового ефіру та екстрагують 2 рази 50мл 1 н. HCl . Кислі водні фази об'єднують і екстрагують сумішшю 25мл етилацетату і 25мл діетилового ефіру, потім приводять у контакт із 300мл етилацетату і доводять рН до 9 за допомогою 10 н. NaOH . Після декантації органічну фазу промивають водою, насиченим розчином NaHCO_3 , водою, потім насиченим розчином NaCl . Залишкову органічну фазу сушать, потім концентрують у вакуумі. Одержують масло. $m=1,40\text{г}$.

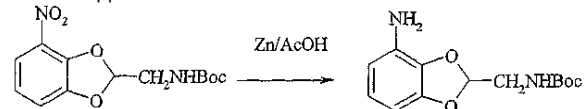
Стадія 7



До 1,39г аміну, одержаного на стадії 6, у 35мл ДХМ при 5°C протягом 10 хвилин додають 0,35г триетиламіну, потім 1,75г Boc_2O . Після перемішування протягом 1 ночі при кімнатній температурі реакційне середовище розводять 150мл ДХМ, промивають водою, 5% розчином $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$, водою, потім насиченим розчином NaCl . Після сушіння і випарювання ДХМ одержану тверду речовину розчиняють у мінімальній кількості діетилового ефіру потім додають гептан до повного осадження. Одержують тверду речовину: $m=1,90\text{г}$.

ЯМР: 1.30 м.ч.: с: 9H; 3.40-3.55 м.ч.: мт: 2H; 6.55 м.ч.: т: 1H; 7.00 м.ч.: т: 1H; 7.15-7.30 м.ч.: мт: 2H; 7.55 м.ч.: д: 1H.

Стадія 8



До 0,60г продукту, одержаного на стадії 7, у 25мл ТГФ додають 1,96г порошкоподібного цинку, потім при -3°C протягом 25 хвилин 2мл AcOH . По закінченні додавання реакційному середовищу дають повернутися до кімнатної температури. Через 1 годину 15 хвилин реакційне середовище фільтрують, фільтрат розводять 150мл етилацетату і 30мл води. рН доводять до 9 додаванням 15% розчину Na_2CO_3 . Після декантації органічну фазу виділяють, промивають насиченим розчином NaHCO_3 , водою, потім насиченим розчином NaCl . Органічну фазу виділяють, сушать, потім концентрують при зниженому тиску. Одержують 0,53г в'язкого жовтого масла.

ЯМР: 1,35 м.ч.: с: 9H; 3,30 м.ч.: мт: 2H; 4,80 м.ч.: с: 2H; 6,05 м.ч.: т: 1H; 6,10-6,25 м.ч.: мт: 2H; 6,50 м.ч.: т: 1H; 7,10 м.ч.: т: 1H.

Стадія 9

Зв'язування для одержання сполуки 35. за стандартних умов, таких як описані перед цим.

ПРИКЛАДИ

Сполука №45

До 1г сполуки 12, розчиненої у 15мл метанолу і 2 мл ДМФ, додають 1,035мл ДІПЕА, потім 0,675г формаміднілсульфоокислоти ($\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-\text{SO}_3\text{H}$). Після перемішування протягом ночі при 25°C до реакційного середовища додають воду, осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, потім сушать при зниженому тиску. Неочищений продукт піддають імпульсній хроматографії на си-

лікагелі з градієнтом MeOH. від 10 до 50%. у ДХМ. Одержують 170мг твердої речовини, перетвореної в сіль у співвідношенні моль/моль H_2SO_4 . МС (MS): $MH^+=596$.

ПРИКЛАД 12

Сполука №39

Синтез 39.1

До 555мг сполуки 9 (приклад 4) у 10мл ДХМ при 5°C додають 0,11мл піридину, потім за 15 хвилин 0,20мл ангідриду трифтороцтової кислоти розведених у 2мл ДХМ. Через 45 хвилин реакційне середовище розводять 50мл ДХМ. промивають послідовно сумішшю води з льодом, водою, 5% розчином $KHSO_4/K_2SO_4$. водою, потім насиченим розчином NaCl. Органічну фазу потім сушать і концентрують при зниженому тиску. Одержують 593мг твердої речовини.

ЯМР 1H : 1.40 м.ч.: с: 9H: 4.65 м.ч.: шир. с: 2H: 6.50 м.ч.: т: 1H: 6.90 м.ч.: д: 1H: 7.40 м.ч.: шир. д: 1H: 7.50-7.70 м.ч.: масив: 3H: 8.00 м.ч.: шир. с: 1H: 8.05 м.ч.: с: 1H: 8.20 м.ч.: шир. с: 1H: 9.00 м.ч.: с: 1H: 10.15 м.ч.: с: 1H: 10.70 м.ч.: с: 1H.

Синтез 39.2

До 579мг сполуки одержаної на стадії 39.1, у 10мл ДХМ додають 0,17мл морфоліну. Реакційне середовище перемішують 3 години 30 хвилин при кімнатній температурі, потім систему упарюють при зниженому тиску. Залишок очищають імпульсною хроматографією на силікагелі з градієнтом AcOEt. від 0 до 20%. у ДХМ. Збирають 300мг жовтого порошку. МС: $MH^+=624$.

ПРИКЛАД 13

Сполуки №№40-43

Сполуки з 40 по 43 одержують таким самим чином, що сполуку 39. описану в прикладі 12, використовуючи сполуку, одержану на стадії 39.1 і замінюючи морфолін стадії 39.2, відповідно, трет-бутиламином. 1-БОК-піперазином (БОК (для тексту)=Вос (для хімічних формул і схем реакції)), циклопропіламином. цис-2.6-диметилпіперидином.

Приклад 14

Сполука №44

Сполуку №44 одержують видаленням захисної групи зі сполуки 41, одержаної в прикладі 13, способом, описаним перед цим. що використовує ТФО.

ПРИКЛАД 15

Сполуки №№46-48

Сполуку 12 вводять у реакцію з кислотою в активованій формі, наприклад, ангідриду, хлориду кислоти, кислота + зв'язувальний агент, наприклад, ДЦКДІ, БОФ.

Так, сполуки з 46 по 48 одержують у результаті реакції між сполукою 12 і, відповідно, оцтовим ангідридом. бензоїлхлоридом і циклопропанкарбонілхлоридом.

ПРИКЛАД 16

Сполука №49

Охолоджують до 5°C 444мг сполуки 12 у 12мл ацетонітрилу. Додають 0,14мл триетиламіну, потім 0,075мл метансульфонілхлориду. Через 40 хвилин перемішування при 25°C реакційне середовище витягують AcOEt. Органічну фазу промивають во-

дою, промивають насиченим розчином NaCl, сушать і упарюють при зниженому тиску. Залишок очищають імпульсною хроматографією на силікагелі з градієнтом від 0 до 5% метанолу в хлороформі. Одержують 220мг твердої речовини. МС: $MH^+=632$.

ПРИКЛАД 17

Сполука №50

До 284мг сполуки 4 (приклад 2) у 5мл ДМФ додають 40мг трет-бутиламіну, 71г діізопропіламіну і 176мг тетрафторборату O-(1H-бензотриазол-і-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (ТБТУ) (TBTU). Реакційне середовище перемішують 1 годину при 25°C потім розводять AcOEt. Органічну фазу послідовно промивають водою, насиченим розчином $NaHCO_3$, водою, потім насиченим розчином NaCl. Органічну фазу сушать, упарюють при зниженому тиску і залишок очищають імпульсною хроматографією на силікагелі з градієнтом від 0 до 5% метанолу в ДХМ. Одержують 196мг жовтої твердої речовини. МС: $MH^+=624$.

ПРИКЛАД 18

Сполуки №№51-54

Сполуки з 51 по 54 одержують таким самим чином, що сполуку 50, виходячи зі сполуки 4 і замінюючи трет-бутиламін. відповідно, на циклопропіламін, піролі дин, N-ізопропілметиламін і метиламін.

ПРИКЛАД 19

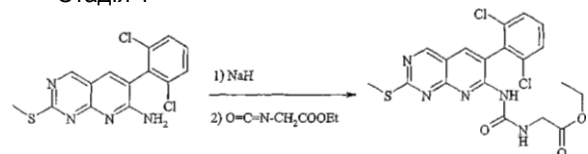
Сполука №62

У 25мл абсолютного спирту, що містить 0,02мл концентрованої HCl. при 70°C протягом 3 годин перемішують 819мг сполуки, описаної в синтезі 1, і 0,314мг 6-аміно-2,3-дигідробензо[b]фурану, який може бути одержаний згідно Eur. J. Med. Chem. Chimica Therapeutica, 1977. Vol. 12, 231-235. Після охолодження осад відфільтровують, промивають теплим MeOH. потім Et2O. Одержують 637мг жовтої твердої речовини, яка плавиться при 197°C. МС: $MH^+=523$.

ПРИКЛАД 20

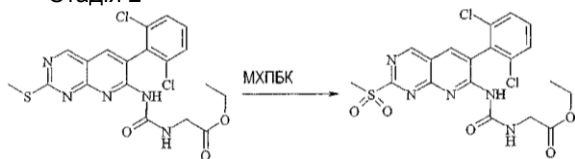
Сполука №69

Стадія 1



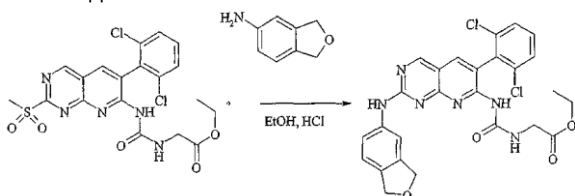
До 3г продукту, одержаного на стадії 1.4, у 25мл ДМФ за 10 хвилин додають 432мг 60% NaN. Через 30 хвилин при перемішуванні додають 1,40г етилізотриазоацетату за 10 хвилин, потім реакційне середовище залишають на 3.5 години при перемішуванні при кімнатній температурі. Реакційне середовище екстрагують AcOEt, послідовно промивають водою, 5% розчином $KHSO_4/K_2SO_4$. водою і насиченим розчином NaCl. Органічну фазу сушать, концентрують у вакуумі та одержаний неочищений продукт очищають хроматографією на силікагелі, елюент: $CHCl_3/AcOEt$ 85/15об./об. з одержанням 1,52г очікуваного продукту.

Стадія 2



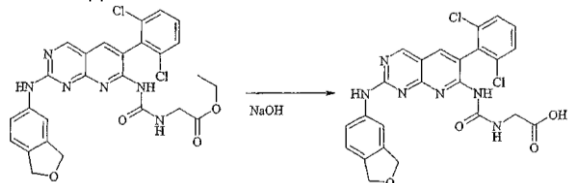
Продукт, одержаний на стадії 1, окисляють метаклорпербензойною кислотою (МХГБК) (МСРВА) згідно зі способом, описаним у синтезі 1.6. Одержують 900мг очікуваного продукту у формі бежевої твердої речовини.

Стадія 3



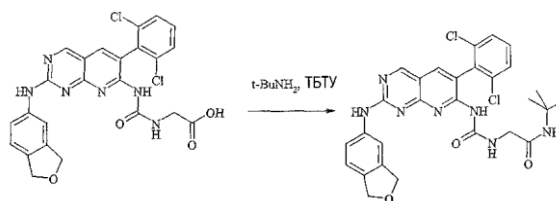
При 65°C протягом 6 годин у присутності 15мл EtOH і 0,06мл концентрованої HCl нагрівають 798мг продукту стадії 2 і 295мг 1,3-дигідро-2-бензофуран-5-аміну. Реакційне середовище розводять CHCl_3 і водою, потім доводять водну фазу до pH=9 додаванням насиченого розчину NaHCO_3 . Після декантації органічну фазу виділяють, промивають водою, потім насиченим розчином NaCl, сушать і концентрують при зниженому тиску. Продукт перекристалізують з AcOEt. Одержують 0,67г жовтої твердої речовини.

Стадія 4



Протягом 5 годин 0,66г складного ефіру, одержаного на стадії 3, у 25мл етанолу і 2мл ДМФ обробляють 1,5мл 2 н. NaOH. Реакційне середовище розводять CHCl_3 потім доводять до pH=4 додаванням 1 н. HCl і декантують. Органічну фазу виділяють, промивають водою, потім насиченим розчином NaCl, сушать і концентрують при зниженому тиску з одержанням 0,61г жовтого порошку.

Стадія 5



Протягом 1 години 15 хвилин у 2,5мл ДМФ перемішують 105мг продукту, одержаного на стадії 4, 16мг трет-бутиламіну. 28мг ДІПЕА (діізопропілетиламіну) і 70мг ТБТУ. Потім реакційне середовище екстрагують CHCl_3 , органічну фазу послідовно промивають водою. 5% розчином $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$ насиченим розчином NaCl, потім сушать і упарюють при зниженому тиску. Неочищений продукт очищають хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи сумішшю $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 94/6об./об. Одержують 90мг очікуваного продукту у формі жовтої твердої речовини. MS: $\text{MH}^+=580$.

ПРИКЛАД 21

Сполуки 31 і 32

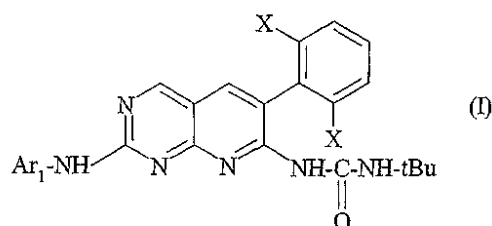
Сполука 12, одержана в прикладі 6, може бути об'єктом для поділу її енантиомерів хроматографією на хіральній нерухомій фазі таким чином:

Техніка	Berger Prep SFC
Детектування	УФ 230нм
Нерухома фаза	Chiralpack AD-H 250×21мм (5мкм))
Рухома фаза	60%/40% CO_2 /(Етанол+0,5% ізопропіламіну)
Витрата	50мл/хвилину
Тиск	100 бар
Кількість введення	Багато з 350 введення по 28мг

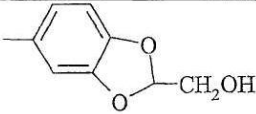
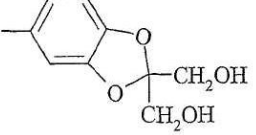
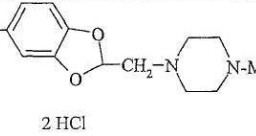
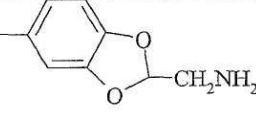
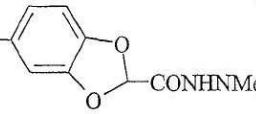
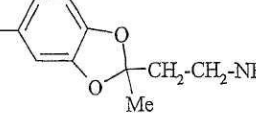
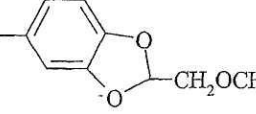
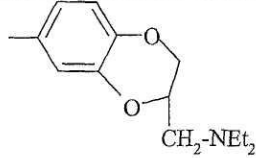
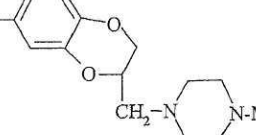
Виходячи з 10г рацемічної суміші, після поділу одержують 4,147г правообертального оптичного ізомеру (сполука 31) і 4,077г лівообертального оптичного ізомеру (сполука 32).

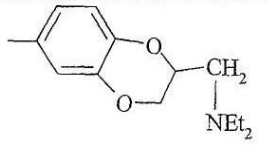
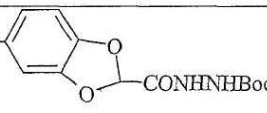
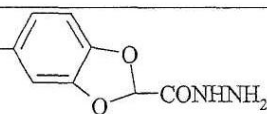
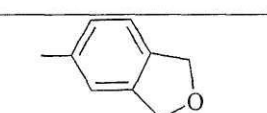
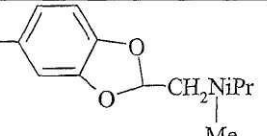
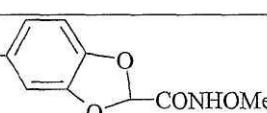
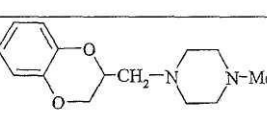
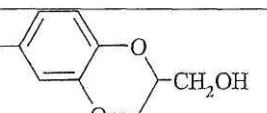
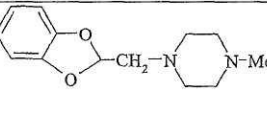
Таблиці 3 і 4. наведені нижче, ілюструють хімічну будову і фізичні властивості деяких прикладів згідно з винаходом. У згаданих таблицях Me. Et. iPr і tBu означають, відповідно, метильну, етильну. ізопропілну і трет-бутильну групи, і Вос означає трет-бутоксикарбонільну групу. Якщо не зазначено протилежне, продукти, що містять асиметричний атом вуглецю, одержані у формі рацемічної суміші.

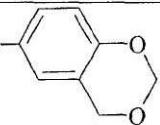
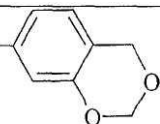
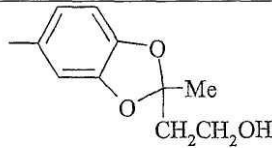
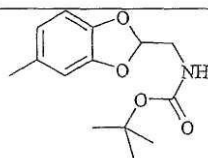
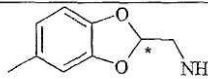
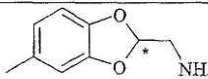
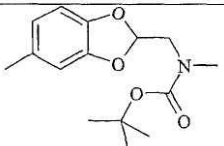
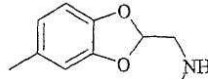
ТАБЛИЦЯ 3

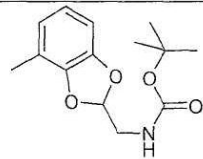
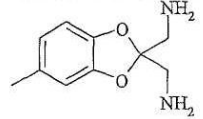
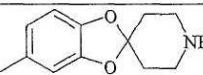
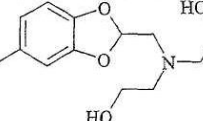
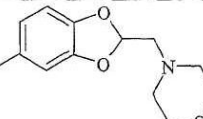
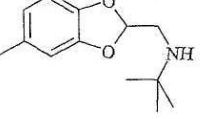
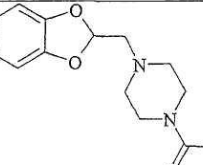
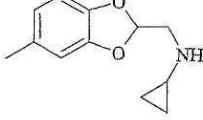
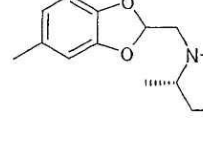


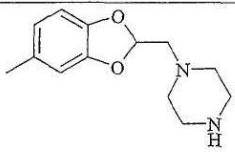
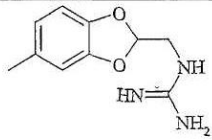
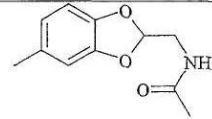
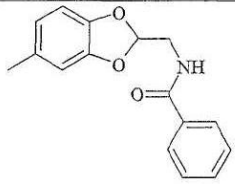
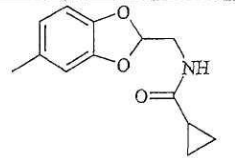
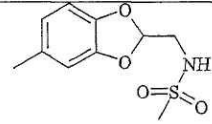
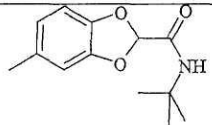
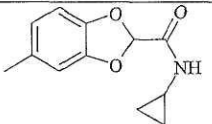
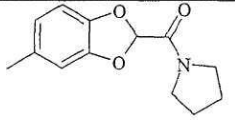
Сполука	Ar ₁	X	Опис спектрів ЯМР
1		Cl	0,90 м.ч.: т: 6H; 1,40 м.ч.: с: 9H; 2,55 м.ч.: кд: 4H; 2,80 м.ч.: шир. д: 2H; 6,15 м.ч.: т: 1H; 6,70 м.ч.: д: 1H; 7,20 м.ч.: шир. д: 1H; 7,40-7,65 м.ч.: масив: 3H; 7,95 м.ч.: шир. с: 1H; 8,00 м.ч.: с: 1H; 8,10 м.ч.: с: 1H; 9,00 м.ч.: с: 1H; 10,05 м.ч.: с: 1H; 10,60 м.ч.: с: 1H
2		Cl	1,40 м.ч.: с: 9H; 3,75 м.ч.: с: 3H; 6,65 м.ч.: с: 1H; 6,90 м.ч.: д: 1H; 7,25-7,65 м.ч.: масив: 4H; 8,00 м.ч.: шир. с: 2H; 8,20 м.ч.: с: 1H; 9,00 м.ч.: с: 1H; 10,15 м.ч.: с: 1H; 10,65 м.ч.: с: 1H
3		Cl	1,35 м.ч.: с: 9H; 6,20 м.ч.: с: 1H; 6,75 м.ч.: д: 1H; 7,25-8,05 м.ч.: масив: 9H; 9,00 м.ч.: с: 1H; 10,00 м.ч.: с: 1H; 10,55 м.ч.: с: 1H
4		Cl	1,45 м.ч.: с: 9H; 6,60 м.ч.: с: 1H; 7,00 м.ч.: д: 1H; 7,40-7,75 м.ч.: масив: 4H; 8,10 м.ч.: с: 1H; 8,15 м.ч.: с: 1H; 8,25 м.ч.: с: 1H; 9,15 м.ч.: с: 1H; 10,20 м.ч.: с: 1H; 10,75 м.ч.: с: 1H; 14 м.ч.: шир. с: 1H
5		Cl	1,45 м.ч.: с: 9H; 2,95 м.ч.: с: 3H; 3,15 м.ч.: с: 3H; 6,90 м.ч.: д: 1H; 7,05 м.ч.: с: 1H; 7,35 м.ч.: шир. д: 1H; 7,50-7,75 м.ч.: масив: 3H; 8,05 м.ч.: шир. с: 1H; 8,10 м.ч.: с: 1H; 8,20 м.ч.: с: 1H; 9,15 м.ч.: с: 1H; 10,20 м.ч.: с: 1H; 10,70 м.ч.: с: 1H
6		Cl	1,40 м.ч.: с: 9H; 7,10 м.ч.: д: 1H; 7,35-7,65 м.ч.: масив: 5H; 8,05 м.ч.: с: 1H; 8,20 м.ч.: с: 1H; 8,30 м.ч.: с: 1H; 9,05 м.ч.: с: 1H; 10,25 м.ч.: с: 1H; 10,75 м.ч.: с: 1H
7		Cl	1,05 м.ч.: т: 3H; 1,40 м.ч.: с: 9H; 3,10 м.ч.: кв: 2H; 6,30 м.ч.: с: 1H; 6,90 д: 1H; 7,30-7,65 м.ч.: масив: 4H; 7,85 м.ч.: с: 1H; 8,05 м.ч.: с: 1H; 8,15 м.ч.: с: 1H; 8,55 м.ч.: т: 1H; 9,05 м.ч.: с: 1H; 10,10 м.ч.: с: 1H; 10,65 м.ч.: с: 1H
8		Cl	1,45 м.ч.: с: 9H; 6,85 д: 1H; 7,50-7,90 м.ч.: масив: 9H; 8,05 м.ч.: с: 1H; 8,10 м.ч.: с: 1H; 9,10 м.ч.: с: 1H; 10,10 м.ч.: с: 1H; 10,60 м.ч.: с: 1H

9		Cl	1,50 м.ч.: с: 9H; 3,80 м.ч.: масив: 2H; 5,35 м.ч.: т: 1H; 6,25 м.ч.: т: 1H; 6,85 м.ч.: д: 1H; 7,40-8,25 м.ч.: масив: 7H; 9,10 м.ч.: с: 1H; 10,15 м.ч.: с: 1H; 10,75 м.ч.: с: 1H
10		Cl	1,40 м.ч.: с: 9H; 3,60 м.ч.: д: 4H; 5,15 м.ч.: т: 2H; 6,60 м.ч.: д: 1H; 7,30-7,60 м.ч.: масив: 5H; 7,95 м.ч.: с: 1H; 8,05 м.ч.: с: 1H; 9,00 м.ч.: с: 1H; 9,95 м.ч.: с: 1H; 10,55 м.ч.: с: 1H
11	 2 HCl	Cl	1,40 м.ч.: с: 9H; 2,80 м.ч.: с: 3H; 3,20-3,70 м.ч.: масив: 10H; 6,65 м.ч.: шир. т: 1H; 6,95 м.ч.: д: 1H; 7,35 м.ч.: шир. д: 1H; 7,50-7,75 м.ч.: масив: 3H; 7,95 м.ч.: шир. с: 1H; 8,25 м.ч.: с: 1H; 9,15 м.ч.: с: 1H; 10,40 м.ч.: шир. с: 2H; 11,50 м.ч.: шир. с: 1H
12		Cl	1,40 м.ч.: с: 9H; 1,55 м.ч.: шир. с: 2H; 2,90 м.ч.: д: 2H; 6,10 м.ч.: т: 1H; 6,75 м.ч.: д: 1H; 7,30 м.ч.: шир. д: 1H; 7,45-7,70 м.ч.: масив: 3H; 7,85 м.ч.: шир. с: 1H; 8,05 м.ч.: с: 1H; 8,10 м.ч.: шир. с: 1H; 9,00 с: 1H; 10,00 м.ч.: с: 1H; 10,70 м.ч.: с: 1H
13		Cl	1,40 м.ч.: с: 9H; 2,45 м.ч.: с: 6H; 6,20 м.ч.: с: 1H; 6,80-6,95 м.ч.: масив: 2H; 7,30-7,70 м.ч.: масив: 4H; 7,85-8,15 м.ч.: масив: 3H; 9,00 м.ч.: с: 1H; 10,10 м.ч.: с: 1H; 10,70 м.ч.: с: 1H
14		Cl	0,95 м.ч.: т: 6H; 1,40 м.ч.: с: 9H; 1,60 м.ч.: с: 3H; 1,95-2,05 м.ч.: масив: 2H; 2,35-2,70 м.ч.: масив: 6H; 6,70 м.ч.: д: 1H; 7,20 м.ч.: шир. д: 1H; 7,40-7,70 м.ч.: масив: 3H; 7,90 м.ч.: шир. с: 1H; 8,00 м.ч.: с: 1H; 8,10 м.ч.: с: 1H; 9,00 м.ч.: с: 1H; 10,00 м.ч.: с: 1H; 10,60 м.ч.: с: 1H
15		Cl	1,40 м.ч.: с: 9H; 3,40 м.ч.: с: 3H; 3,65 м.ч.: д: 2H; 6,30 м.ч.: т: 1H; 6,75 м.ч.: д: 1H; 7,30 м.ч.: дд: 1H; 7,45-7,60 м.ч.: масив: 3H; 7,85 м.ч.: с: 1H; 8,05 м.ч.: с: 1H; 8,10 м.ч.: с: 1H; 9,00 м.ч.: с: 1H; 10,00 м.ч.: с: 1H; 10,70 м.ч.: с: 1H
16		Cl	0,85 м.ч.: т: 6H; 1,35 м.ч.: с: 9H; 2,40-2,60 м.ч.: масив: 6H; 3,80-4,20 м.ч.: масив: 3H; 6,65 д: 1H; 7,15 м.ч.: шир. д: 1H; 7,40-7,60 м.ч.: масив: 3H; 7,80 м.ч.: шир. с: 1H; 7,95 м.ч.: с: 1H; 8,00 м.ч.: шир. с: 1H; 8,95 м.ч.: с: 1H; 9,95 м.ч.: с: 1H; 10,50 м.ч.: с: 1H
17		Cl	1,50 м.ч.: с: 9H; 2,20 м.ч.: с: 3H; 2,40-2,60 м.ч.: масив: 10H; 3,90-4,40 м.ч.: масив: 3H; 6,80 м.ч.: д: 1H; 7,35 м.ч.: шир. д: 1H; 7,55-7,75 м.ч.: масив: 3H; 8,00 шир. с: 1H; 8,10 м.ч.: с: 1H; 8,20 м.ч.: с: 1H; 9,10 м.ч.: с: 1H; 10,10 м.ч.: с: 1H; 10,65 м.ч.: с: 1H

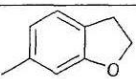
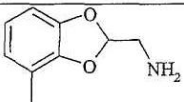
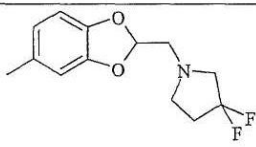
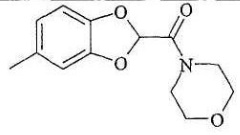
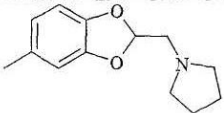
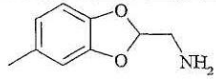
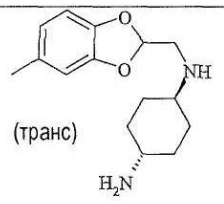
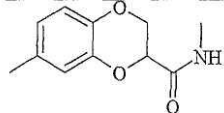
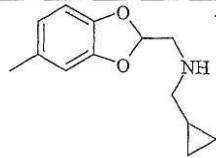
18		Cl	0,95 м.ч.: т: 6H; 1,40 м.ч.: с: 9H; 2,40-2,70 м.ч.: масив: 6H; 3,90-4,35 м.ч.: масив: 3H; 6,75 м.ч.: д: 1H; 7,35-7,65 м.ч.: масив: 4H; 7,90 м.ч.: шир. с: 1H; 8,05 м.ч.: с: 1H; 8,10 м.ч.: с: 1H; 9,05 м.ч.: с: 1H; 10 м.ч.: с: 1H; 10,60 м.ч.: с: 1H
19		Cl	1,40 м.ч.: с: 9H; 1,45 м.ч.: с: 9H; 6,45 м.ч.: с: 1H; 6,85 м.ч.: с: 1H; 7,40-7,70 м.ч.: масив: 4H; 7,90 м.ч.: шир. с: 1H; 8,05 м.ч.: с: 1H; 8,15 м.ч.: с: 1H; 8,90 м.ч.: шир. с: 1H; 9,05 м.ч.: с: 1H; 10,10 м.ч.: с: 1H; 10,40 м.ч.: с: 1H; 10,70 м.ч.: с: 1H
20		Cl	1,40 м.ч.: с: 9H; 4,50 м.ч.: шир. с: 2H; 6,45 м.ч.: с: 1H; 6,60 м.ч.: д: 1H; 7,30-7,70 м.ч.: масив: 4H; 7,85 м.ч.: шир. с: 1H; 8,00 м.ч.: с: 1H; 8,10 м.ч.: с: 1H; 9,00 м.ч.: с: 1H; 9,80 м.ч.: с: 1H; 10,10 м.ч.: с: 1H; 10,70 м.ч.: с: 1H
21		Cl	1,45 м.ч.: с: 9H; 5,00 м.ч.: с: 4H; 7,25 м.ч.: д: 1H; 7,45-7,75 м.ч.: масив: 4H; 8,05 м.ч.: с: 1H; 8,10 м.ч.: шир. с: 1H; 8,35 м.ч.: шир. с: 1H; 9,10 м.ч.: с: 1H; 10,10 м.ч.: шир. с: 1H; 10,70 м.ч.: шир. с: 1H
22		Cl	0,95 м.ч.: д: 6H; 1,40 м.ч.: с: 9H; 2,25 м.ч.: с: 3H; 2,70-2,85 м.ч.: масив: 3H; 6,20 м.ч.: т: 1H; 6,75 м.ч.: д: 1H; 7,25 м.ч.: шир. д: 1H; 7,45-7,65 м.ч.: масив: 3H; 7,95 м.ч.: шир. с: 1H; 8,05 м.ч.: с: 1H; 8,10 м.ч.: шир. с: 1H; 9,00 м.ч.: с: 1H; 10,10 м.ч.: шир. с: 1H; 10,70 м.ч.: шир. с: 1H
23		Cl	1,45 м.ч.: с: 9H; 3,60 м.ч.: с: 3H; 6,35 м.ч.: с: 1H; 6,75 м.ч.: д: 1H; 7,35-7,65 м.ч.: масив: 4H; 7,90 м.ч.: шир. с: 1H; 8,05 м.ч.: с: 1H; 8,15 м.ч.: шир. с: 1H; 9,00 м.ч.: с: 1H; 10,10 м.ч.: шир. с: 1H; 10,60 м.ч.: шир. с: 1H; 11,90 м.ч.: шир. с: 1H
24		Cl	1,40 м.ч.: с: 9H; 2,20-2,60 м.ч.: масив: 13H; 3,80-4,30 м.ч.: масив: 3H; 6,75 м.ч.: д: 1H; 7,30 м.ч.: шир. д: 1H; 7,45-7,70 м.ч.: масив: 3H; 7,85 м.ч.: шир. с: 1H; 8,00 м.ч.: с: 1H; 8,10 м.ч.: шир. с: 1H; 9,00 с: 1H; 10,05 м.ч.: шир. с: 1H; 10,70 м.ч.: шир. с: 1H
25		Cl	1,45 м.ч.: с: 9H; 3,55-3,65 м.ч.: масив: 2H; 3,90-4,30 м.ч.: масив: 3H; 5,05 м.ч.: т: 1H; 6,75 м.ч.: д: 1H; 7,35 м.ч.: дл: 1H; 7,45-7,70 м.ч.: масив: 3H; 7,85 м.ч.: шир. с: 1H; 8,05 м.ч.: с: 1H; 8,10 м.ч.: шир. с: 1H; 9,00 м.ч.: с: 1H; 10,00 м.ч.: шир. с: 1H; 10,70 м.ч.: шир. с: 1H
26		Me	1,40 м.ч.: с: 9H; 2,00 м.ч.: с: 6H; 2,20 м.ч.: с: 3H; 2,40-2,75 м.ч.: масив: 10H; 6,25 м.ч.: т: 1H; 6,45 м.ч.: с: 1H; 6,75 м.ч.: д: 1H; 7,15-7,40 м.ч.: масив: 4H; 7,95 м.ч.: с: 1H; 8,05 м.ч.: шир. с: 1H; 9,00 м.ч.: с: 1H; 10,00 м.ч.: шир. с: 1H; 10,50 м.ч.: шир. с: 1H

27		Cl	1,40 м.ч.: с: 9H; 4,80 м.ч.: с: 2H; 5,25 м.ч.: с: 2H; 6,70 м.ч.: д: 1H; 7,45-7,70 м.ч.: масив: 4H; 7,90-8,10 м.ч.: масив: 3H; 9,00 м.ч.: с: 1H; 10,00 м.ч.: шир. с: 1H; 10,50 м.ч.: шир. с: 1H
28		Cl	1,40 м.ч.: с: 9H; 4,80 м.ч.: с: 2H; 5,25 м.ч.: с: 2H; 6,90 м.ч.: д: 1H; 7,40-7,70 м.ч.: масив: 4H; 7,90 м.ч.: шир. с: 1H; 8,05 м.ч.: с: 1H; 8,15 м.ч.: шир. с: 1H; 9,10 м.ч.: с: 1H; 10,20 м.ч.: шир. с: 1H; 10,70 м.ч.: шир. с: 1H
29		Cl	1,40 м.ч.: с: 9H; 1,60 м.ч.: с: 3H; 2,05 м.ч.: т: 2H; 3,60 м.ч.: т: 2H; 3,60 м.ч.: шир. с: 1H; 6,70 м.ч.: д: 1H; 7,20 м.ч.: шир. д: 1H; 7,40-7,70 м.ч.: масив: 3H; 7,80 м.ч.: шир. с: 1H; 8,00 м.ч.: с: 1H; 8,20 м.ч.: шир. с: 1H; 9,00 м.ч.: с: 1H; 10,00 м.ч.: шир. с: 1H; 10,70 м.ч.: шир. с: 1H
30		Cl	1,30 м.ч.: с: 9H; 1,40 м.ч.: с: 9H; 3,30 м.ч.: 2H; 6,15 м.ч.: т: 1H; 6,75 м.ч.: д: 1H; 7,15 м.ч.: т: 1H; 7,35 м.ч.: шир. д: 1H; 7,45-7,65 м.ч.: масив: 3H; 7,85 м.ч.: шир. с: 1H; 8,05 м.ч.: с: 1H; 8,15 м.ч.: шир. с: 1H; 9,00 м.ч.: с: 1H; 10,05 м.ч.: с: 1H; 10,65 м.ч.: с: 1H
31	 Правообертальний ізомер: [α] _D =+67,6.°(C=0,5; MeOH)	Cl	1,40 м.ч.: с: 9H; 1,55 м.ч.: шир. с: 2H; 2,90 м.ч.: д: 2H; 6,10 м.ч.: т: 1H; 6,75 м.ч.: д: 1H; 7,30 м.ч.: шир. д: 1H; 7,45-7,70 м.ч.: масив: 3H; 7,85 м.ч.: шир. с: 1H; 8,05 м.ч.: с: 1H; 8,10 м.ч.: шир. с: 1H; 9,00 м.ч.: с: 1H; 10,00 м.ч.: с: 1H; 10,70 м.ч.: с: 1H
32	 Лівообертальний ізомер:[α] _D =-67,5°(C=0,5; MeOH)	Cl	1,40 м.ч.: с: 9H; 1,55 м.ч.: шир. с: 2H; 2,90 м.ч.: д: 2H; 6,10 м.ч.: т: 1H; 6,75 м.ч.: д: 1H; 7,30 м.ч.: шир. д: 1H; 7,45-7,70 м.ч.: масив: 3H; 7,85 м.ч.: шир. с: 1H; 8,05 м.ч.: с: 1H; 8,10 м.ч.: шир. с: 1H; 9,00 м.ч.: с: 1H; 10,00 м.ч.: с: 1H; 10,70 м.ч.: с: 1H
33		Cl	1,35 м.ч.: с: 9H; 1,40 м.ч.: с: 9H; 2,85 м.ч.: шир. с: 3H; 3,60 м.ч.: д: 2H; 6,30 м.ч.: г: 1H; 6,80 м.ч.: д: 1H; 7,30 м.ч.: шир. д: 1H; 7,45-7,70 м.ч.: масив: 3H; 8,00 м.ч.: шир. с: 1H; 8,05 м.ч.: с: 1H; 8,15 м.ч.: шир. с: 1H; 9,00 м.ч.: с: 1H; 10,10 м.ч.: с: 1H; 10,70 м.ч.: с: 1H
34		Cl	1,40 м.ч.: с: 9H; 1,80 м.ч.: шир. с: 1H; 2,30 м.ч.: с: 3H; 2,85 м.ч.: д: 2H; 6,20 м.ч.: т: 1H; 6,75 м.ч.: д: 1H; 7,30 м.ч.: дд: 1H; 7,45-7,65 м.ч.: масив: 3H; 7,85 м.ч.: шир. с: 1H; 8,00 м.ч.: с: 1H; 8,10 м.ч.: шир. с: 1H; 9,00 м.ч.: с: 1H; 10,00 м.ч.: с: 1H; 10,70 м.ч.: с: 1H

35		Cl	1,35 м.ч.: с: 9H; 1,40 м.ч.: с: 9H; 3,25 м.ч.: масив: 2H; 6,25 м.ч.: т: 1H; 6,65 м.ч.: мт: 2H; 7,10 м.ч.: т: 1H; 7,50 м.ч.: масив: 4H; 8,05 м.ч.: с: 1H; 8,10 м.ч.: с: 1H; 9,05 м.ч.: с: 1H; 9,20 м.ч.: с: 1H; 10,40 м.ч.: с: 1H
36		Cl	1,40-1,60 м.ч.: масив+с: 13H; 2,90 м.ч.: с: 4H; 6,70 м.ч.: д: 1H; 7,30 м.ч.: шир. д: 1H; 7,45 м.ч.: шир. с: 4H; 8,05 м.ч.: с: 1H; 8,20 м.ч.: шир. с: 1H; 9,00 м.ч.: с: 1H; 10,00 м.ч.: с: 1H; 10,65 м.ч.: с: 1H
37		Cl	PX/MC:MH ⁺ =594
38		Cl	1,45 м.ч.: с: 9H; 2,70 м.ч.: т: 4H; 3,00 м.ч.: д: 2H; 3,45 м.ч.: кд: 4H; 4,35 м.ч.: т: 2H; 6,20 м.ч.: т: 1H; 6,75 м.ч.: д: 1H; 7,25 м.ч.: д: 1H; 7,50 м.ч.: масив: 3H; 7,90 м.ч.: шир. с: 1H; 8,05 м.ч.: с: 1H; 8,10 м.ч.: шир. с: 1H; 9,05 м.ч.: с: 1H; 10,10 м.ч.: с: 1H; 10,70 м.ч.: с: 1H
39		Cl	1,40 м.ч.: с: 9H; 2,60 м.ч.: шир. т: 4H; 2,80 м.ч.: шир. т: 2H; 3,55 м.ч.: т: 4H; 6,30 м.ч.: т: 1H; 6,80 м.ч.: д: 1H; 7,25 м.ч.: шир. д: 1H; 7,45 м.ч.: масив: 3H; 8,00 м.ч.: шир. с: 1H; 8,05 м.ч.: с: 1H; 8,15 м.ч.: шир. с: 1H; 9,00 м.ч.: с: 1H; 10,10 м.ч.: с: 1H; 10,75 м.ч.: с: 1H
40		Cl	1,00 м.ч.: с: 9H; 1,45 м.ч.: с: 9H; 2,90 м.ч.: д: 2H; 6,10 м.ч.: т: 1H; 6,75 м.ч.: д: 1H; 7,30 м.ч.: шир. д: 1H; 7,40 м.ч.: масив: 3H; 7,85 м.ч.: шир. с: 1H; 8,05 м.ч.: с: 1H; 8,15 м.ч.: шир. с: 1H; 9,00 м.ч.: с: 1H; 10,00 м.ч.: с: 1H; 10,65 м.ч.: с: 1H
41		Cl	1,35 м.ч.: с: 9H; 1,45 м.ч.: с: 9H; 2,45 м.ч.: мт: 4H; 2,85 м.ч.: шир. т: 2H; 3,25 - 3,35 м.ч.: мт: 4H; 6,30 м.ч.: т: 1H; 6,80 м.ч.: д: 1H; 7,25 м.ч.: шир. д: 1H; 7,45 м.ч.: масив: 3H; 8,05 м.ч.: с: 2H; 8,15 м.ч.: шир. с: 1H; 9,05 м.ч.: с: 1H; 10,10 м.ч.: с: 1H; 10,70 м.ч.: с: 1H
42		Cl	0,20 м.ч.: мт: 2H; 0,35 м.ч.: мт: 2H; 1,40 м.ч.: с: 9H; 2,20 м.ч.: мт: 1H; 2,35 м.ч.: шир. с: 1H; 2,95 м.ч.: д: 2H; 6,20 т: 1H; 6,75 м.ч.: д: 1H; 7,25 м.ч.: шир. д: 1H; 7,45 м.ч.: масив: 3H; 7,85 м.ч.: шир. с: 1H; 8,05 м.ч.: с: 1H; 8,10 м.ч.: шир. с: 1H; 9,00 м.ч.: с: 1H; 10,00 м.ч.: с: 1H; 10,65 м.ч.: с: 1H
43		Cl	1,05 м.ч.: с: 3H; 1,10 м.ч.: с: 3H; 1,40 м.ч.: с: 9H; 1,10 - 1,60 м.ч.: масив: 6H; 2,45-2,65 м.ч.: масив: 2H; 3,00 м.ч.: д: 2H; 6,15 м.ч.: т: 1H; 6,75 м.ч.: д: 1H; 7,25 шир. д: 1H; 7,45 м.ч.-7,65 м.ч.: масив: 3H; 7,95 м.ч.: шир. с: 1H; 8,05 м.ч.: с: 1H; 8,10 шир. с: 1H; 9,00 м.ч.: с: 1H; 10,05 м.ч.: с: 1H; 10,70 м.ч.: с: 1H

44		Cl	(ДМСО+ТФО) 1.30 м.ч.: с: 9H; 3.40-3.90 м.ч.: масив: 10H; 6.75 м.ч.: т: 1H; 6.95 м.ч.: д: 1H; 7.25 м.ч.: шир. д: 1H; 7.55 м.ч.: масив: 4H; 8.55 м.ч.: шир. с: 1H; 9.20 м.ч.: с: 1H
45		Cl	(ДМСО+ТФО) 1.35 м.ч.: с: 9H; 3.75 м.ч.: д: 2H; 6.35 м.ч.: г: 1H; 6.90 м.ч.: д: 1H; 7.35 м.ч.: шир. д: 1H; 7.45 м.ч.: масив: 4H; 8.40 м.ч.: с: 1H; 9.25 м.ч.: с: 1H
46		Cl	1.40 м.ч.: с: 9H; 1.80 м.ч.: с: 3H; 3.50 м.ч.: шир. д: 2H; 6.15 м.ч.: т: 1H; 6.80 м.ч.: д: 1H; 7.35 м.ч.: шир. д: 1H; 7.45 м.ч.: масив: 3H; 7.85 м.ч.: шир. с: 1H; 8.00 м.ч.: с: 1H; 8.10 м.ч.: шир. с: 1H; 8.20 м.ч.: т: 1H; 9.00 м.ч.: с: 1H; 10.00 м.ч.: с: 1H; 10.70 м.ч.: с: 1H
47		Cl	1.40 м.ч.: с: 9H; 3.70 м.ч.: шир. т: 2H; 6.35 м.ч.: т: 1H; 6.80 м.ч.: д: 1H; 7.30 м.ч.: шир. д: 1H; 7.35 м.ч.: масив: 6H; 7.85 м.ч.: д: 2H; 8.00 м.ч.: шир. с: 1H; 8.05 м.ч.: с: 1H; 8.10 м.ч.: шир. с: 1H; 8.80 м.ч.: т: 1H; 9.05 м.ч.: с: 1H; 10.10 м.ч.: с: 1H; 10.65 м.ч.: с: 1H
48		Cl	0.60-0.75 м.ч.: масив: 4H; 1.40 м.ч.: с: 9H; 1.60 м.ч.: мт: 1H; 3.55 м.ч.: мт: 2H; 6.20 м.ч.: т: 1H; 6.70 м.ч.: д: 1H; 7.35 м.ч.: шир. д: 1H; 7.45 м.ч.: масив: 3H; 7.85 м.ч.: м.ч.: шир. с: 1H; 8.00 м.ч.: шир. с: 1H; 8.10 м.ч.: шир. с: 1H; 8.40 м.ч.: т: 1H; 9.05 м.ч.: с: 1H; 10.05 м.ч.: с: 1H; 10.70 м.ч.: с: 1H
49		Cl	1.45 м.ч.: с: 9H; 2.95 м.ч.: с: 3H; 3.40 м.ч.: мт: 2H; 6.25 м.ч.: т: 1H; 6.80 м.ч.: д: 1H; 7.40 м.ч.: шир. д: 1H; 7.45 м.ч.: масив: 4H; 7.85 м.ч.: шир. с: 1H; 8.05 м.ч.: с: 1H; 8.15 м.ч.: шир. с: 1H; 9.00 м.ч.: с: 1H; 10.10 м.ч.: с: 1H; 10.60 м.ч.: с: 1H
50		Cl	1.25 м.ч.: с: 9H; 1.40 м.ч.: с: 9H; 6.25 м.ч.: с: 1H; 6.80 м.ч.: д: 1H; 7.30 м.ч.: шир. д: 1H; 7.45 м.ч.: масив: 3H; 7.85 м.ч.: шир. с: 1H; 8.05 м.ч.: с: 1H; 8.10 м.ч.: шир. с: 2H; 9.00 м.ч.: с: 1H; 10.10 м.ч.: с: 1H; 10.75 м.ч.: с: 1H
51		Cl	0.40-0.70 м.ч.: мт: 4H; 1.40 м.ч.: с: 9H; 2.70 м.ч.: мт: 1H; 6.30 м.ч.: с: 1H; 6.80 м.ч.: д: 1H; 7.40 м.ч.: шир. д: 1H; 7.45 м.ч.: масив: 3H; 7.85 м.ч.: шир. с: 1H; 8.05 м.ч.: с: 1H; 8.15 м.ч.: шир. с: 1H; 8.60 м.ч.: д: 1H; 9.05 м.ч.: с: 1H; 10.10 м.ч.: с: 1H; 10.65 м.ч.: с: 1H
52		Cl	1.40 м.ч.: с: 9H; 1.70-1.95 м.ч.: масив: 4H; 3.35 м.ч.: т: 2H; 3.60 м.ч.: т: 2H; 6.75 м.ч.: с: 1H; 6.85 м.ч.: д: 1H; 7.30 м.ч.: шир. д: 1H; 7.45 м.ч.: масив: 3H; 8.00 м.ч.: шир. с: 1H; 8.05 м.ч.: с: 1H; 8.15 м.ч.: шир. с: 1H; 9.05 м.ч.: с: 1H; 10.10 м.ч.: с: 1H; 10.65 м.ч.: с: 1H

53		Cl	1,05 м.ч.: д: 3H; 1,20 м.ч.: д: 3H; 1,40 м.ч.: с: 9H; 2,70 м.ч. i 2,90 м.ч.: 2с: 3H; 4,20-4,60 м.ч.: масив: 1H; 6,80-7,05 м.ч.: мт: 2H; 7,30 м.ч.: шир. д: 1H; 7,45 м.ч.: масив: 3H; 8,00 м.ч.: шир. с: 1H; 8,05 м.ч.: с: 1H; 8,15 м.ч.: шир. с: 1H; 9,05 м.ч.: с: 1H; 10,15 м.ч.: с: 1H; 10,60 м.ч.: с: 1H
54		Cl	1,40 м.ч.: с: 9H; 2,65 м.ч.: д: 3H; 6,35 м.ч.: с: 1H; 6,85 м.ч.: д: 1H; 7,40 м.ч.: шир. д: 1H; 7,45 м.ч.: масив: 3H; 7,85 м.ч.: шир. с: 1H; 8,00 м.ч.: с: 1H; 8,15 м.ч.: шир. с: 1H; 8,50 м.ч.: кл: 1H; 9,05 м.ч.: с: 1H; 10,10 м.ч.: с: 1H; 10,60 м.ч.: с: 1H
55		Cl	1,35 м.ч.: с: 9H; 1,40 м.ч.: с: 9H; 1,60 м.ч.: с: 3H; 2,65 м.ч.: т: 2H; 3,00-3,20 м.ч.: мт: 2H; 6,70 м.ч.: д: 1H; 6,80 м.ч.: т: 1H; 7,20 м.ч.: шир. д: 1H; 7,45 м.ч.: масив: 3H; 7,80 м.ч.: шир. с: 1H; 8,05 м.ч.: с: 2H; 9,00 м.ч.: с: 1H; 10,00 м.ч.: с: 1H; 10,60 м.ч.: с: 1H
56		Cl	1,40 м.ч.: с: 9H; 1,60 м.ч.: с: 3H; 2,00 м.ч.: т: 2H; 2,70 м.ч.: т: 2H; 6,70 м.ч.: д: 1H; 7,20 м.ч.: шир. д: 1H; 7,50 м.ч.: масив: 4H; 7,80 м.ч.: шир. с: 1H; 8,05 м.ч.: с: 1H; 9,00 м.ч.: с: 1H; 10,00 м.ч.: с: 1H; 10,70 м.ч.: с: 1H
57		Cl	1,35 м.ч.: с: 9H; 1,45 м.ч.: с: 9H; 2,00 м.ч.: кл: 2H; 3,10 м.ч.: кл: 2H; 6,20 м.ч.: т: 1H; 6,75 м.ч.: д: 1H; 6,95 м.ч.: т: 1H; 7,30 м.ч.: шир. д: 1H; 7,45 м.ч.: масив: 3H; 7,90 м.ч.: шир. с: 1H; 8,05 м.ч.: с: 1H; 8,10 м.ч.: шир. с: 1H; 9,05 м.ч.: с: 1H; 10,10 м.ч.: с: 1H; 10,65 м.ч.: с: 1H
58		Cl	(ДМСО+ТФО) 1,25 м.ч.: с: 9H; 2,20 м.ч.: кл: 2H; 3,00 м.ч.: т: 2H; 6,30 м.ч.: т: 1H; 6,75 м.ч.: д: 1H; 7,25 м.ч.: шир. д: 1H; 7,50-7,70 м.ч.: масив: 4H; 8,50 м.ч.: с: 1H; 9,15 м.ч.: с: 1H
59		Cl	1,45 м.ч.: с: 9H; 3,50-4,35 м.ч.: масив: 5H; 5,05 м.ч.: т: 1H; 6,75 м.ч.: д: 1H; 7,30 м.ч.: шир. д: 1H; 7,45 м.ч.: масив: 3H; 7,90 м.ч.: шир. с: 1H; 8,05 м.ч.: с: 1H; 8,10 м.ч.: шир. с: 1H; 9,00 м.ч.: с: 1H; 10,00 м.ч.: с: 1H; 10,60 м.ч.: с: 1H
60		Cl	1,40 м.ч.: с: 9H; 2,70-2,85 м.ч.: масив: 2H; 3,90-4,05 м.ч.: масив: 2H; 4,35 м.ч.: д: 1H; 6,75 м.ч.: д: 1H; 7,35 м.ч.: шир. д: 1H; 7,45 м.ч.: масив: 4H; 7,85 м.ч.: шир. с: 1H; 8,05 м.ч.: с: 1H; 9,00 м.ч.: с: 1H; 10,00 м.ч.: с: 1H; 10,60 м.ч.: с: 1H
61		Cl	1,40 м.ч.:с: 9H; 3,15 м.ч.: т: 2H; 4,50 м.ч.: т: 2H; 6,65 м.ч.: д: 1H; 7,45 м.ч.: масив: 4H; 8,00 м.ч.: с: 1H; 8,05 м.ч.: шир. с: 1H; 8,30 м.ч.: шир. с: 1H; 9,00 м.ч.: с: 1H; 10,00 м.ч.: с: 1H; 10,70 м.ч.: с: 1H

62		Cl	1,40 м.ч.: с: 9H; 3,10 м.ч.: т: 2H; 4,50 м.ч.: т: 2H; 7,10 м.ч.: д: 1H; 7,35 м.ч.: дд: 1H; 7,45 м.ч.: масив: 3H; 7,75 м.ч.: с: 1H; 8,05 м.ч.: с: 1H; 8,15 м.ч.: с: 1H; 9,05 м.ч.: с: 1H; 10,10 м.ч.: с: 1H; 10,65 м.ч.: с: 1H
63		Cl	1,35 м.ч.: с: 9H; 1,40-1,75 м.ч.: масив: 2H; 2,90 м.ч.: д: 2H; 6,15 м.ч.: т: 1H; 6,60 м.ч.: мт: 2H; 7,40 м.ч.: мт: 4H; 8,05 м.ч.: с: 2H; 9,05 м.ч.: с: 1H; 9,35 м.ч.: с: 1H; 10,45 м.ч.: с: 1H
64		Cl	1,40 м.ч.: с: 9H; 2,10-2,35 м.ч.: мт: 2H; 2,80 м.ч.: масив: 6H; 6,30 м.ч.: т: 1H; 6,80 м.ч.: д: 1H; 7,25 м.ч.: шир. д: 1H; 7,45 м.ч.: масив: 3H; 8,05 м.ч.: с: 2H; 8,15 м.ч.: с: 1H; 9,05 м.ч.: с: 1H; 10,10 м.ч.: с.: 1H; 10,60 м.ч.: с: 1H
65		Cl	1,40 м.ч.: с: 9H; 3,40-3,70 м.ч.: масив: 8H; 6,85 м.ч.: д: 1H; 7,00 м.ч.: с: 1H; 7,30 дд: 1H; 7,45 м.ч.: масив: 3H; 8,05 м.ч.: с: 2H; 8,15 м.ч.: с: 1H; 9,05 м.ч.: с: 1H; 10,10 м.ч.: с: 1H; 10,65 м.ч.: с: 1H
66		Cl	1,40 м.ч.: с: 9H; 1,60-1,75 м.ч.: масив: 4H; 2,50 м.ч.: масив: 4H; 2,75 м.ч.: мт: 2H; 6,25 м.ч.: т: 1H; 6,75 м.ч.: д: 1H; 7,25 м.ч.: шир. д: 1H; 7,45 м.ч.: масив: 3H; 7,95 м.ч.: с: 1H; 8,05 м.ч.: с: 1H; 8,15 м.ч.: с: 1H; 9,05 м.ч.: с: 1H; 10,10 м.ч.: с: 1H; 10,70 м.ч.: с: 1H
67		Br	1,40 м.ч.: с: 9H; 1,60 м.ч.: шир. с: 2H; 2,90 м.ч.: д: 2H; 6,10 м.ч.: т: 1H; 6,75 м.ч.: д: 1H; 7,20 м.ч.: масив: 2H; 7,70 м.ч.: д: 4H; 8,00 м.ч.: с: 1H; 9,05 м.ч.: с: 1H; 10,05 м.ч.: с: 1H; 10,70 м.ч.: с: 1H
68	 (транс) H ₂ N	Cl	0,95 м.ч.: т: 4H; 1,35 м.ч.: с: 9H; 1,60-1,80 м.ч.: масив: 4H; 2,25 м.ч.: масив: 2H; 2,85 м.ч.: д: 2H; 6,10 м.ч.: т: 1H; 6,70 м.ч.: д: 1H; 7,25 м.ч.: д: 1H; 7,40 м.ч.: масив: 3H; 7,85 м.ч.: шир. с: 1H; 8,00 м.ч.: с: 1H; 9,00 м.ч.: с: 1H; 10,00 м.ч.: с: 1H; 10,65 м.ч.: с: 1H
80		Cl	1,40 м.ч.: с: 9H; 2,65 м.ч.: д: 3H; 4,10-4,35 м.ч.: мт: 2H; 4,65-4,75 м.ч.: мт: 1H; 6,80 м.ч.: д: 1H; 7,35 м.ч.: дд: 1H; 7,45-7,70 м.ч.: мт: 3H; 8,00-8,15 м.ч.: масив: 4H; 9,05 м.ч.: с: 1H; 10,10 м.ч.: с: 1H; 10,60 м.ч.: с: 1H
81		Cl	0,00-0,10 м.ч.: масив: 2H; 0,30-0,40 м.ч.: масив: 2H; 0,80-0,90 м.ч.: масив: 1H; 1,40 м.ч.: с: 9H; 1,85 м.ч.: шир. с: 1H; 2,40-2,50 м.ч.: масив: 2H; 2,95 м.ч.: д: 2H; 6,20 м.ч.: т: 1H; 6,75 м.ч.: д: 1H; 7,25 м.ч.: шир. д: 1H; 7,45-7,70 м.ч.: масив: 3H; 7,90 м.ч.: с: 1H; 8,05 м.ч.: с: 1H; 8,20 м.ч.: с: 1H; 9,00 м.ч.: с: 1H; 10,05 м.ч.: с: 1H; 10,70 м.ч.: с: 1H

ТАБЛИЦЯ 4

Сполука	Будова	Опис спектрів ЯМР
69		1,30 м.ч.: с: 9H; 3,90 м.ч.: д: 2H; 5,00 м.ч.: д: 4H; 7,25 м.ч.: д: 1H; 7,40 м.ч.: масив: 4H; 7,90 м.ч.: д: 1H; 8,00 м.ч.: с: 1H; 8,10 м.ч.: с: 1H; 8,50 м.ч.: с: 1H; 9,10 м.ч.: с: 1H; 10,10 м.ч.: с: 1H; 10,25 м.ч.: с: 1H
70		1,00 м.ч.: мт: 3H; 3,10 м.ч.: кт: 2H; 3,90 м.ч.: д: 2H; 5,00 м.ч.: д: 4H; 7,25 м.ч.: д: 1H; 7,40 м.ч.: масив: 3H; 7,75 м.ч.: д: 1H; 8,05 м.ч.: с: 1H; 8,10 м.ч.: с: 1H; 8,25 м.ч.: с: 1H; 8,60 м.ч.: с: 1H; 9,10 м.ч.: с: 1H; 10,20 м.ч.: с: 1H; 10,30 м.ч.: с: 1H
71		1,65 м.ч.: с: 9H; 5,00 м.ч.: с: 4H; 7,20 м.ч.: д: 1H; 7,50 м.ч.: масив: 5H; 8,25 м.ч.: с: 1H; 8,30 м.ч.: с: 1H; 9,20 м.ч.: с: 1H; 10,40 м.ч.: с: 1H; 12,80 м.ч.: с: 1H
72		(ДМСО+ТФО) 1,10 м.ч.: т: 3H; 3,20 м.ч.: кд: 2H; 3,45 м.ч.: д: 2H; 6,45 м.ч.: т: 1H; 7,00 м.ч.: д: 1H; 7,25 м.ч.: шир. д: 1H; 7,45 м.ч.: т: 1H; 7,70 м.ч.: шир. с: 1H; 7,85 м.ч.: с: 1H; 7,90 м.ч.: с: 1H; 8,50 м.ч.: с: 1H; 9,20 м.ч.: с: 1H
73		1,40 м.ч.: с: 9H; 1,60-1,80 м.ч.: шир. с: 2H; 2,95 м.ч.: д: 2H; 3,80 м.ч.: с: 3H; 3,85 м.ч.: с: 3H; 6,10 м.ч.: т: 1H; 6,75 м.ч.: д: 1H; 6,95 м.ч.: масив: 5H; 7,80 м.ч.: с: 1H; 8,05 м.ч.: с: 1H; 9,05 м.ч.: с: 1H; 9,95 м.ч.: с: 1H; 10,55 м.ч.: с: 1H
74		1,40 м.ч.: с: 9H; 1,50-1,70 м.ч.: шир. с: 2H; 2,90 м.ч.: д: 2H; 6,10 м.ч.: т: 1H; 6,75 м.ч.: д: 1H; 7,10 м.ч.: шир. с: 1H; 7,30 м.ч.: д: 1H; 7,50 м.ч.: шир. с: 5H; 7,85 м.ч.: с: 1H; 8,10 м.ч.: с: 1H; 9,05 м.ч.: с: 1H; 9,95 м.ч.: с: 1H; 10,50 м.ч.: с: 1H
75		1,30 м.ч.: шир. с: 2H; 3,00 м.ч.: д: 2H; 6,20 м.ч.: т: 1H; 6,85 м.ч.: д: 1H; 7,10 м.ч.: т: 1H; 7,20 м.ч.: д: 1H; 7,40 м.ч.: т: 2H; 7,45 м.ч.: масив: 6H; 8,10 м.ч.: с: 2H; 9,10 м.ч.: с: 1H; 10,15 с: 1H; 13,20 м.ч.: с: 1H

76		1,40 м.ч.: с: 9H; 1,50-1,65 м.ч.: шир. с: 2H; 2,90 м.ч.: д: 2H; 3,80 м.ч.: с: 3H; 6,10 м.ч.: т: 1H; 6,75 м.ч.: д: 2H; 7,10 м.ч.: масив: 4H; 7,50 м.ч.: т: 1H; 7,85 с: 1H; 8,00 м.ч.: с: 1H; 9,05 с: 1H; 10,00 м.ч.: с: 1H; 10,50 м.ч.: с: 1H
77		1,40 м.ч.: с: 9H; 1,50-1,65 м.ч.: с: 2H; 2,90 м.ч.: д: 2H; 3,80 м.ч.: с: 6H; 6,10 м.ч.: т: 1H; 6,60 м.ч.: с: 3H; 6,75 м.ч.: д: 1H; 7,20 м.ч.: мт: 2H; 7,80 м.ч.: с: 1H; 8,10 м.ч.: с: 1H; 9,05 м.ч.: с: 1H; 10,00 м.ч.: с: 1H; 10,50 м.ч.: с: 1H
78		1,35 м.ч.: с: 9H; 1,50-1,70 м.ч.: шир. с: 2H; 2,85 м.ч.: д: 2H; 6,05 м.ч.: т: 1H; 6,70 м.ч.: д: 1H; 7,20 м.ч.: мт: 5H; 7,95 м.ч.: шир. с: 1H; 8,00 м.ч.: с: 1H; 9,00 м.ч.: с: 1H; 10,00 м.ч.: с: 1H; 10,60 м.ч.: с: 1H
79		PX/MC:MH ⁺ =575
82		(ДМСО+ТФО) 1,05 м.ч.: т: 3H; 3,20 м.ч.: кд: 2H; 3,40 м.ч.: д: 2H; 6,45 м.ч.: г: 1H; 6,95 м.ч.: д: 1H; 7,20 м.ч.: шир. д: 1H; 7,50-7,75 м.ч.: масив: 4H; 8,55 м.ч.: с: 1H; 9,20 м.ч.: с: 1H
83		1,40 м.ч.: с: 9H; 1,60 м.ч.: шир. с: 2H; 2,90 м.ч.: д: 2H; 6,05 м.ч.: т: 1H; 6,75 м.ч.: д: 1H; 7,30 м.ч.: д: 1H; 7,45 м.ч.: : мт: 2H; 7,75-7,90 м.ч.: мт: 3H; 8,00 м.ч.: с: 1H; 9,00 м.ч.: с: 1H; 10,05 м.ч.: с: 1H; 10,60 м.ч.: с: 1H

Сполука 34 є об'єктом поділу на два її оптичних ізомери хіральною хроматографією. Правообертальний оптичний ізомер: $[\alpha]_D^{25} = +72,1^\circ$; $t = 25^\circ\text{C}$: 0,5 (MeOH). Лівообертальний оптичний ізомер: $[\alpha]_D^{25} = -73,0^\circ$; $t = 25^\circ\text{C}$: $C = 0,5$ (MeOH).

Так само, використовуючи класичні методики комбінаційної хімії і застосовуючи способи одержання, описані в даному винаході, були одержані бібліотеки продуктів згідно з винаходом. Будова

одержаних продуктів, а також їхні характеристики наведені тут.

Аналізи PX/MC, були здійснені на приладі Micromass, модель LCT, з'єднаному з приладом моделі HP 1100. Відносний вміст сполук вимірювали детектором із лінійкою діодів G1315A в області довжин хвиль від 200 до 600 нм і за допомогою випарного детектора розсіювання світла (ВДРС) (DEDL) Sedex, модель 65. Мас-спектри реєстрували в діапазоні від 180 до 800 (M/z). Дані аналізува-

ли за допомогою програмного забезпечення Micromass MassLynx. Поділ проводили на колонці Hypersil BDS C18 (50×4,6мм), розмір частинок: 3мкм. Градієнтне елюювання від 5 до 90% ацетонітрилу, що містить 0,05% (об./об.) трифтороцто-

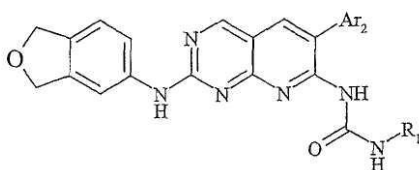
вої кислоти (ТФО). у воді, що містить 0,05% (об./об.) ТФО, за 3,5 хвилини при витраті 1мл/хвилину. Загальна тривалість процедури, включаючи відновлення рівноваги колонки, становить 7 хвилин.

ТАБЛИЦЯ 5



Сполука	R ₁	Ar ₂	РХ/МС (час утримування (хвилини); МН ⁺ ; МН ⁻)
1	Феніл	2,6-Дихлорфеніл	4,42; 616; 614
2	трет-бутил	3,5-Диметоксифеніл	4,24; 588; 586
3	Етил	2,6-Дихлорфеніл	3,77; 568; 566
4	трет-бутил	3,4-Диметоксифеніл	3,93; 588; 586
5	трет-бутил	Феніл	3,80; 528; 526
6	трет-бутил	2-Метоксифеніл	4,06; 558; 556
7	трет-бутил	2,6-Дибромфеніл	4,32; 685; 684
8	трет-бутил	2-Бром-6-хлорфеніл	4,29; 640; 638
9	Етил	2,6-Дибромфеніл	3,83; 658; 656
10	Феніл	2-Бром-6-хлорфеніл	4,46; 660; 658
11	Феніл	2,6-Дибромфеніл	4,49; --; 704

ТАБЛИЦЯ 6



Сполуки	R ₁	Ar ₂	РХ/МС (час утримування (хвилини); МН ⁺ ; МН ⁻)
1	Феніл	2,6-Дихлорфеніл	4,75; 543,28
2	трет-бутил	3,5-Диметоксифеніл	4,52; 515,42
3	Етил	2,6-Дихлорфеніл	4,95; 495,30
4	трет-бутил	3,4-Диметоксифеніл	4,21; 515,43
5	трет-бутил	Феніл	4,42; 455,41
6	трет-бутил	2-Метоксифеніл	4,34; 485,41
7	трет-бутил	2,6-Дибромфеніл	4,63; 611,25
8	трет-бутил	2-Бром-6-хлорфеніл	4,72; 567,09
9	Етил	2,6-Дибромфеніл	4,14; 582,96
10	Феніл	2-Бром-6-хлорфеніл	4,88; 587,06
11	Феніл	2,6-Дибромфеніл	4,91; 630,97

Сполуки згідно з винаходом були предметом фармакологічних випробувань, що дозволяють визначити їх протиракову активність.

Сполуки формули (I) згідно з даним винаходом були перевірені *in vitro* на наборі ліній пухлинних клітин людського походження, одержаних від:

- раку молочної залози: MDA-MB231 (American Type culture collection, Rockville, Maryland, USA, ATCC-HTB26), MDA-A1 або MDA-ADR (що називається лінією з множинною стійкістю до лікарських засобів (lignee multi-drug resistant MDR) і описаної E. Колломбом із співавторами (E. Collomb et al.) у *Cytometry*, 12(1):15-25, 1991), і MCF7 (ATCC-HTB22).

- раку передміхурової залози: DU145 (ATCC-HTB81) і PC3 (ATCC-CRL1435).

- раку ободової кишки: HCT116 (ATCC-CCL247) і HCT15 (ATCC-CCL225).

- раку легені: H460 (описаної Кармішелем (Carmichael) у *Cancer Research* 47 (4): 936-942, 1987 і прийнятої National Cancer Institute, Frederick Cancer Research and Development Center, Frederick, Maryland, USA),

- гліобластоми (SF268 описаної Вестфалем (Westphal) dans *Biochemical & Biophysical Research Communications* 132 (1): 284-289, 1985 і прийнятої National Cancer institute, Frederick Cancer Research and Development Center, Frederick, Maryland, USA),

- лейкозу (CMLT1 описаної Куріямою зі співавторами (Kuriyama et al.) у *Blood*, 74: 1989, 1381-1387, Сода зі співавторами (Soda et al.) у *British Journal of Haematology*, 59: 1985, 671-679 і Дрекселем (Drexler) у *Leukemia Research*, 18: 1994, 919-927 і прийнятої суспільством DSMZ, Mascheroder Weg 1b, 38124 Braunschweig, Germany).

Проліферація і виживання клітин були визначені в тесті з використанням 3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-5-(3-карбоксиметоксифеніл)-2-(4-сульфофеніл)-2Н-тетразолію (MTS), згідно Fujishita T. et al., *Oncology*, 2003, 64 (4), 399-406. У цьому тесті вимірюють здатність мітохондрій живих клітин перетворювати MTS у забарвлену сполуку після 72 годин інкубування сполуки формули (I) згідно з винаходом. Концентрації сполук згідно з винаходом, які призводять до 50% зниження проліферації і виживання клітин (CI_{50}), знаходяться в інтервалі від 1нМ до 10мкМ, згідно з лінією пухлинних клітин і сполукою, що тестується.

Так, згідно з даним винаходом, виявилось, що сполуки формули (I) призводять до зниження проліферації та виживання пухлинних клітин. Таким чином, виявилось, що сполуки згідно з винаходом мають цитостатичну активність і активність у лікуванні інших проліферативних захворювань, таких як псоріаз, ре стеноз, атеросклероз, СНІД (SIDA), наприклад, а також захворювань, що викликаються розростанням клітин гладкого судинного м'яза, і ревматоїдного поліартрити.

Таким чином, відповідно до іншого із його аспектів, об'єктом винаходу є лікарські засоби, які містять сполуку формули (I), або її сіль приєднання з фармацевтично прийнятною кислотою, або гідрат або сольват сполуки формули (I).

Згадані лікарські засоби знаходять застосування в терапії, зокрема, при лікуванні або профілактиці захворювань, що викликаються або загострюються проліферацією клітин і, зокрема, пухлинних клітин.

Як інгібітор розростання пухлинних клітин, згадані сполуки застосовують при профілактиці і лікуванні лейкозу, солідних пухлин, одночасно, первинних і метастатичних, карцином і злоякісних пухлин, зокрема: раку молочної залози; раку тонкої кишки; раку ободової кишки і прямої кишки; раку дихальних шляхів, ротоглотки і нижнього відділу глотки; раку стравоходу; раку печінки, раку шлунка, раку жовчних протоків, раку жовчного міхура, раку підшлункової залози; раків сечових шляхів, включаючи нирки, уротеліум і сечовий міхур; раків жіночого статевого тракту, включаючи рак матки, шийки матки, яєчників, хлорому і трофобластоми; раки чоловічого статевого тракту, включаючи рак передміхурової залози, сім'яних пухирців, яєчок, пухлини зародкових клітин; раків ендокринних залоз, включаючи рак щитовидної залози, гіпофізу, надниркових залоз; раків шкіри, включаючи гемангіоми, меланоми, саркоми, включаючи ангіосаркоматоз Капоші; пухлин головного мозку, нервів, очей, оболонок головного мозку, включаючи астроцити, гліоми, гліобластоми, ретинобластоми, невриноми, нейробластоми, шванноми, менінгіоми; гемопоетичних злоякісних пухлин; лейкозу, (гострий лімфолейкоз (ГЛЛ) (ALL), гострий мієлолейкоз (ГМЛ) (AML), хронічний мієлолейкоз (ХМЛ) (CML), хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ) (CLL)), хлором, плазмцитом, лейкозів Т-лімфоцитів або В-лімфоцитів, неходжкінських або ходжкінських лімфом, мієлом, різних злоякісних захворювань крові.

Відповідно до іншого із його аспектів, даний винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять як діюче начало сполуку згідно з винаходом. Згадані фармацевтичні композиції містять ефективну дозу принаймні однієї сполуки згідно з винаходом, або фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату зазначеної сполуки, а також принаймні один фармацевтично прийнятний ексципієнт.

Зазначені ексципієнти вибирають, згідно з фармацевтичною формою і бажаним способом введення, зі звичайних ексципієнтів, відомих фахівцям.

У фармацевтичних композиціях відповідно до даного винаходу для перорального, сублінгвального, підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, топічного, місцевого, внутрішньотрахеального, внутрішньо носового, через шкірного, або ректального введення діюче начало формули (I), наведеної вище, або його можливі сіль, сольват або гідрат, можуть бути введені у разовій формі введення, у суміші з класичними фармацевтичними ексципієнтами, тваринам і людям для профілактики або лікування розладів або захворювань, перерахованих вище.

Відповідні разові форми введення включають у себе форми для перорального введення, такі як таблетки, м'які або тверді желатинові капсули,

порошки, гранули і розчини або суспензії для перорального введення, форми для сублінгвального, перорального, внутрішньотрахеального, внутрішньоочного, внутрішньоносового введення, для інгаляції, форми для місцевого, підшкірного, внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення, форми для ректального введення та імпланти. Для топічного нанесення можна використати сполуки згідно з винаходом у формі кремів, гелів, мазей або лосьйонів.

Як приклад разова форма введення сполук згідно з винаходом у вигляді таблетки може містити такі компоненти:

Сполуку згідно з винаходом	50,0мг
Маніт	223,75мг
Кроскармелозу, натрієву сіль	6,0мг
Кукурудзяний крохмаль	15,0мг
Гідроксипропілметилцелюлозу	2,25мг
Стеарат магнію	3,0мг.

Сполуки формули (I), згадані вище, можуть бути використані у добових дозах від 0,002 до 2000мг на кілограм маси тіла ссавця, якого лікують, переважно, у щоденних дозах від 0,1 до 300мг/кг. Для людини доза може варіювати, переважно, від 0,02 до 10000мг на день, конкретніше, від 1 до 3000мг, згідно з віком пацієнта, що виліковується, або типом лікування: профілактичним або терапевтичним.

Можуть бути окремі випадки, в яких годяться вище або нижче дозування: таке дозування не виходить за рамки винаходу. Згідно зі звичайною практикою, дозування, що є придатним кожному пацієнту, визначає лікар відповідно до способу введення, маси тіла та індивідуальної реакції зазначеного пацієнта.

Даний винахід, відповідно до іншого з його аспектів, стосується також способу лікування патологій, зазначених вище, який полягає у введенні пацієнту ефективної дози сполуки згідно з винаходом, або однієї з її фармацевтично прийнятних солей, або гідратів або сольватів.

Згідно з даним винаходом, сполука або сполуки формули (I) можуть бути введені в поєднанні з одним (або декількома) протираковим(и) діючим(и) началом(ами). зокрема, протипухлинними сполуками, такими як алкілувальні засоби, такі як алкілсульфонати (бусульфат), дакарбазин, прокарбазин, азотвмісні гірчиці (хлорметан, мелфалан, хлорамбуцил), циклофосфамід, іфосфамід; нітрозокарбаміди, такі як кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин; цитостатичні алкалоїди, такі як вінкрисдин, вінбластин; таксани, такі як паклітаксел або таксотер; цитостатичні антибіотики, такі як актиноміцин; інтеркалюючі засоби, цитостатичні антиметаболіти, антагоністи фолатів, метотрексат; інгібітори синтезу пуринів; аналоги пурину, такі як меркаптопурин, 6-тіогуанін; інгібітори синтезу піримідинів, інгібітори ароматази, капецитабін, аналоги піримідину, такі як фторурацил, гемцитабін, цитарабін і цитозинарабінозид; брехинар; інгібітори топоізомераз, такі як кампотецин або етопозид; гормональні протиракові антагоністи, включаючи тамоксифен; інгібітори кінази, іматиніб; інгібітори факторів росту; протизапальні засоби, такі як пентозанполісульфат, кортикостероїди,

преднізон, дексаметазон; анти топоізомераз. такі як етопозид, антрацикліни, включаючи доксорубіцин, блеоміцин, мітоміцин і метрамицин; цитостатичні комплекси металів, комплекси платини, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин; альфа-інтерферон, трифенілтіофосфорамід, алтретамін; антиангіогенні засоби; талідомід; імунотерапевтичні добавки; вакцини.

Згідно з даним винаходом, сполуки формули (I), так само, можуть бути введені у поєднанні з одним або декількома іншими діючими початками, що застосовуються при одній із патологій, перерахованих вище, наприклад, протиблювотним засобом, болезаспокійливим засобом, протизапальним засобом, засобом, перешкоджаючим загальному виснаженню.

Продукт згідно з винаходом може бути використаний для виготовлення лікарського засобу, що застосовується при лікуванні патологічного стану, зокрема, раку.

Даний винахід стосується також терапевтичних композицій, що містять сполуку згідно з винаходом у поєднанні з фармацевтично прийнятним ексципієнтом згідно з вибраним способом введення. Фармацевтична композиція може знаходитися в твердій, рідкій або ліпосомальній формі.

Із твердих композицій можна назвати порошки, желатинові капсули, таблетки. У число форм для перорального введення можна також включити тверді форми, захищені стосовно кислого середовища шлунка. Носії, що використовуються для твердих форм, являють собою, зокрема, мінеральні носії, такі як фосфати, карбонати, або органічні носії, такі як лактоза, целюлоза, крохмаль або полімери. Рідкі форми являють собою розчини, суспензії або дисперсії. Вони містять як диспергуючий носій або воду, або органічний розчинник (етанол, N-МП (NMP) або інші) або суміші поверхнево-активних речовин і розчинників або комплексотворювачів і розчинників.

Рідкі форми будуть, переважно, придатні для ін'єкцій і, внаслідок цього, будуть мати склад, прийнятний для такого застосування.

Прийнятні шляхи ін'єкційного введення включають у себе внутрішньовенні, внутрішньочеревні, внутрішньом'язові і підшкірні шляхи. причому внутрішньовенний шлях є переважним.

Доза сполук, що вводиться згідно з винаходом, буде підбиратися практикуючим лікарем залежно від шляху введення пацієнту і його стану.

Сполуки даного винаходу можуть бути введені індивідуально або в суміші з іншими цитостатиками. Із можливих поєднань можна назвати:

- алкілувальні засоби, зокрема, циклофосфамід, мелфалан, іфосфамід, хлорамбуцил, бусульфат. Тіотеп, преднімустин, кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин, дакарбазин, темозоломід, прокарбазин і гексаметилмеламін;
- похідні платини, як, зокрема, цисплатин, карбоплатин або оксалиплатин;
- антибіотики, як, зокрема, блеоміцин, мітоміцин, дактиноміцин;
- протимікротрубочкові засоби, як, зокрема, вінбластин, вінкрисдин, віндезин, вінорелбін, таксоїди (паклітаксел і доцетаксел);

- антрацикліни. як. зокрема, доксорубіцин, даунорубіцин, ідарубіцин, епірубіцин, мітоксантрон, лозоксантрон;

- топоізомерази I і II груп, такі як, етопозид, теніпозид, амсакрин, іринотекан, гопотекан і тому-декс;

- фторпіримідини, такі як 5-фторурацил, УФТ (UFT), флоксуридин;

- аналоги цитидину, такі як 5-азациитидин, цитарабін, гемцитабін, 6-меркаптопурин, 6-тіогуанін;

- аналоги аденозину, такі як пенгостатин, цитарабін або флюдарабін;

- метотрексат і фолінова кислота;

- ферменти і різні сполуки, такі як L-аспарагіназа, гідроксикарбамід, транс-ретіноева кислота, сурамін, дексразоксан, аміфостин, герцептин, а також естрогенні, андрогенні гормони;

- протисудинні засоби, такі як похідні комбретастатину або колхіцину і відповідні їм проліки.

Можна також поєднувати зі сполуками даного винаходу обробку випромінюваннями. Згадані обробки можуть бути прописані одночасно, окремо, послідовно. Лікування буде підбиратися практикуючим лікарем залежно від захворювання, що лікується.