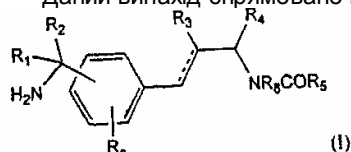


Сполуки формули I виявляють корисну фармакологічну активність і відповідно включаються до фармацевтичних композицій та використовуються при лікуванні пацієнтів, які страждають на деякі захворювання. Більш конкретно, вони є інгібіторами фактора Ха. Цей винахід спрямований на сполуки формули I, композиції, що містять сполуки формули I, та їх використання, які призначені для лікування пацієнтів, які страждають на патологічні стани або які піддалися станам, що їх можна полегшити шляхом введення інгібітору фактора Ха.

Фактор Ха є передостаннім ферментом у каскаді коагулювання. Як вільний фактор Ха, так і фактор Ха у складі протромбіназного комплексу (фактор Ха, фактор Va, кальцій та фосфоліпід) інгібуються сполуками формули I. Інгібування фактора Ха досягається внаслідок прямого утворення комплексу між інгібітором та ферментом і тому не залежить від антитромбіну III ко-фактора плазми. Ефективне інгібування фактора Ха досягається шляхом введення сполук або шляхом перорального введення, безперервного внутрішньовенного вливання, внутрішньовенного введення болюса, або будь-яким іншим парентеральним шляхом, так щоб досягався бажаний ефект запобігання утворенню тромбіну з протромбіну, що індукується фактором Ха.

Терапія антикоагулянтами показана при лікуванні та профілактиці ряду різноманітних тромботичних патологічних станів як венозної, так і артеріальної судинної системи. В артеріальній системі аномальне утворення тромбів асоціюється передусім з артеріями коронарної, церебральної та периферійної судинної системи. Захворювання, пов'язані з тромботичною оклюзією цих судин включають, головним чином, гострий інфаркт міокарда (AMI), нестабільну стенокардію, тромбоемболію, гостре закупорення судин, пов'язане з тромболітичною терапією та черезшкірною транслюмінальною коронарною ангіопластикою (PTCA), тимчасові або транзиторні ішемічні напади, удар, переміжну кульгавість та обхідне шунтування коронарних (CABG) або периферійних артерій. Хронічна антикоагулянтна терапія може бути також сприятливою при запобіганні або профілактиці звуження просвіту судин (рестенозу), що часто відбувається після PTCA та CABG, і при підтриманні відкритого стану доступу до судин у пацієнтів у разі тривалого гемодіалізу. Щодо венозної судинної системи, патологічне утворення тромбів часто відбувається у венах нижніх кінцівок після хірургічних втручань у черевній порожнині, коліні та стегні (тромбоз глибоких вен, DVT). DVT у подальшому робить пацієнта схильним до більш високого ступеню ризику легеневої тромбоемболії. Системна, дисемінована внутрішньосудинна коагулопатія (DIC) як правило відбувається в обох судинних системах під час септичного шоку, деяких вірусних інфекцій та при раку. Цей стан характеризується швидкою витратою факторів коагулювання та їх інгібіторів у плазмі внаслідок утворення загрозливих для життя зсідків по всій системі мікросудин деяких систем органів. Показання для терапії, що обговорюються вище, включають деякі, але не всі, з можливих клінічних ситуацій, коли виправданою є терапія антикоагулянтами. Досвідчені фахівці у цій галузі обізнані з обставинами, які вимагають або гострої, або хронічної профілактичної терапії антикоагулянтами.

Даний винахід спрямовано на сполуку формули I:



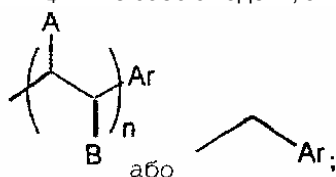
— — — — являє собою одинарний чи подвійний зв'язок;

$R_a$  являє собою водень, гідрокси або аміно:

$R_1$  та  $R_2$  являють собою водень або, взяті разом, являють собою  $=NR_9$ ;

$R_3$  являє собою водень,  $-CO_2R_6$ ,  $-C(O)R_6$ ,  $-CONR_6R_6$ ,  $-CH_2OR_7$  або  $-CH_2SR_7$ ;

R<sub>4</sub> являє собою водень, алкіл, Q-алкіл або тіогетероциклілі, або групу формули:



R<sub>5</sub> являє собою алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероцикліл, гетероцикленіл, сконденсований арилциклоалкіл, сконденсований гетероарилциклоалкіл, сконденсований арилциклоалкеніл, сконденсований гетероарилциклоалкеніл, сконденсований арилгетероцикліл, сконденсований гетероарилгетероцикліл, сконденсований арилгетероцикленіл, сконденсований гетероарилгетероцикленіл, арил, сконденсований циклоалкеніларил, сконденсований циклоалкіларил, сконденсований гетероцикліларил, сконденсований гетероцикленіларил, гетероарил, сконденсований циклоалкілгетероарил, сконденсований циклоалкенілгетероарил, сконденсований гетероциклілгетероарил, аралкіл, гетероаралкіл, аралкеніл, гетероаралкеніл, аралкініл або гетероаралкініл;

$R_6$  являє собою водень або нижчий алкіл:

R<sub>7</sub> являє собою водень, нижчий алкіл, Ar (нижчий алкіл), нижчий ацил, ароїл або гетероароїл;

R<sub>8</sub> являє собою водень або нижчий алкіл;

R<sub>9</sub> являє собою водень, R<sub>10</sub>O<sub>2</sub>C-, R<sub>10</sub>O-, HO-, ціано, R<sub>10</sub>CO-, HCO-, нижчий алкіл, нітро або Y<sup>1a</sup>Y<sup>2a</sup>N-;

$R_{10}$  являє собою алкіл, аранкіл або гетероаранкіл:

$Y^{1a}$  і  $Y^{2a}$  являють собою незалежно водень або алкіл;

А та В являють собою водень або, взяті разом, є зв'язком;

Q являє собою  $R_7O$ - чи  $R_7S$ -, або  $Y^1Y^2N$ -;

Y<sup>1</sup> і Y<sup>2</sup> являють собою незалежно водень, алкіл, арил чи аралкіл, або один з Y<sup>1</sup> і Y<sup>2</sup> являє собою ацил чи ароїл, а інший з Y<sup>1</sup> і Y<sup>2</sup> являє собою водень, алкіл, арил або аралкіл;

Аг являє собою арил чи гетероарил; і

n дорівнює 0, 1 чи 2; або її фармацевтично прийнятні солі, сольват чи проліки.

Так, як вони живляються вище і по всьому опису винаходу, наведені далі терміни, якщо не зазначено іншого, повинні розумітися як такі, що мають подані нижче значення:

Визначення

"Пацієнт" включає як людей, так і інших ссавців.

"Алкіл" означає аліфатичну вуглеводневу групу, що може бути прямою чи розгалуженою, яка має приблизно від 1 до 15 атомів вуглецю в ланцюзі. Більш прийнятні алкільні групи мають приблизно від 1 до 12 атомів вуглецю у ланцюзі. Термін "розгалужена" означає, що одна або більше нижчих алкільних груп, таких як метил, етил або пропіл, приєднані до лінійного алкільного ланцюга. "Нижчий алкіл" означає наявність приблизно від 1 до 6 атомів вуглецю у ланцюзі, який може бути прямим чи розгалуженим. Алкільна група може бути заміщеною одним чи більше галогенами, циклоалкілами або циклоалкенілами. Приклади алкільних груп включають метил, фторметил, диформетил, трифторметил, циклопропілметил, циклопентилметил, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, трет-бутил, n-пентил, 3-пентил, гептил, октил, ноніл, децил і додецил.

"Алкеніл" означає аліфатичну вуглеводневу групу, що містить подвійний вуглець - вуглецевий зв'язок, яка може бути прямою чи розгалуженою, що має приблизно від 2 до 15 атомів вуглецю у ланцюзі. Більш прийнятні алкенільні групи мають приблизно від 2 до 12 атомів вуглецю у ланцюзі; і ще більш прийнятно, приблизно від 2 до 6 атомів вуглецю у ланцюзі. "Розгалужена" означає, що одна чи більше нижчих алкільних груп, таких як метил, етил або пропіл, зв'язані з лінійним алкенільним ланцюгом. "Нижчий алкеніл" означає приблизно від 2 до 4 атомів вуглецю в ланцюзі, який може бути прямим чи розгалуженим. Алкенільна група може бути заміщеною одним чи більше атомами галогену. Приклади алкенільних груп включають етеніл, пропеніл, n-бутеніл, ізобутеніл, 3-метилбут-2-еніл, n-пентеніл, гептеніл, октеніл і деценіл.

"Алкініл" означає аліфатичну вуглеводневу групу, яка містить потрійний вуглець - вуглецевий зв'язок, що може бути прямою чи розгалуженою, що має приблизно від 2 до 15 атомів вуглецю у ланцюзі. Більш прийнятні алкінільні групи мають приблизно від 2 до 12 атомів вуглецю в ланцюзі; і ще більш прийнятно, приблизно від 2 до 4 атомів вуглецю в ланцюзі. "Розгалужена" означає, що одна чи більше нижчих алкільних груп, таких як метил, етил або пропіл, зв'язані з лінійним алкінільним ланцюгом. "Нижчий алкініл" означає приблизно від 2 до 4 атомів вуглецю в ланцюзі, що може бути прямим або розгалуженим. Приклади алкінільних груп включають етиніл, пролініл, n-бутиніл, 2-бутиніл, 3-метилбутиніл, n-пентиніл, гептиніл, октиніл і дециніл.

"Циклоалкіл" означає неароматичну моно- або поліциклічну кільцеву систему з приблизно від 3 до 10 атомів вуглецю, більш прийнятно з приблизно від 5 до 10 атомів вуглецю. Більш прийнятні циклоалкільні кільця містять приблизно від 5 до 6 атомів у кільці. Циклоалкіл необов'язково заміщений одним чи більше "замісниками кільцевої системи", які можуть бути однаковими чи різними, і є такими, як їх визначено тут. Приклади моноциклічного циклоалкілу включають циклопентил, циклогексил, циклогептил і аналогічні. Приклади поліциклічних циклоалкілів включають 1-декалін, норборніл, адамантил і аналогічні.

"Циклоалкеніл" означає неароматичну моно- або поліциклічну кільцеву систему з приблизно від 3 до 10 атомів вуглецю, більш прийнятно з приблизно від 5 до 10 атомів вуглецю, що містить, принаймні, один подвійний вуглець - вуглецевий зв'язок. Більш прийнятні циклоалкіленові кільця містять приблизно від 5 до 6 атомів у кільці. Циклоалкеніл необов'язково заміщений одним чи більше "замісниками кільцевої системи", які можуть бути однаковими чи різними, і є такими, як їх визначено тут. Приклади моноциклічних циклоалкенілів включають циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл і аналогічні. Прикладом поліциклічного циклоалкенілу є норборніленіл.

"Гетероцикленіл" означає неароматичну моноциклічну або поліциклічну кільцеву систему з приблизно від 3 до 10 атомів у кільці, більш прийнятно з приблизно від 5 до 10 атомів у кільці, в якому один чи більше з атомів у кільцевій системі є іншими, ніж вуглець, наприклад, атомами азоту, кисню або сірки, і яка містить, принаймні, один подвійний вуглець-вуглецевий або подвійний вуглець-азотний зв'язок. Більш прийнятні гетероцикленільні кільця містять приблизно від 5 до 6 атомів у кільці. Префікс аза, окса або тіа перед назвою "гетероцикленіл" означає, що в кільці, відповідно як кільцевий атом наявний, принаймні, один атом азоту, кисню або сірки. Гетероцикленіл необов'язково заміщений одним чи більше замісниками кільцевої системи, причому замісник кільцевої системи є таким, як визначено тут. Атом азоту або сірки гетероцикленілу необов'язково окислений у відповідний N-оксид, S-оксид або S,S-діоксид. Приклади моноциклічних азатгетероцикленільних груп включають 1,2,3,4-тетрагідропіридин, 1,2-дигідропіридил, 1,4-дигідропіридил, 1,2,3,6-тетрагідропіридин, 1,4,5,6-тетрагідропіримідин, 2-піролініл, 3-піролініл, 2-імідазолініл, 2-піразолініл і аналогічні. Приклади оксатгетероцикленільних груп включають 3,4-дигідро-2H-піран, дигідрофураніл, фтордигідрофураніл і аналогічні. Прикладом поліциклічної оксатгетероцикленільної групи є 7-оксабіцикло[2.2.1]гептеніл. Приклади моноциклічних тіатгетероцикленільних кілець включають дигідротіофеніл, дигідротіопіраніл і аналогічні.

"Гетероцикліл" означає неароматичну насичену моноциклічну або поліциклічну кільцеву систему з приблизно від 3 до 10 атомів у кільці, більш прийнятно з приблизно від 5 до 10 атомів у кільці, в якому один чи більше атомів у кільцевій системі є іншими, ніж вуглець, наприклад, атомами азоту, кисню або сірки. Більш прийнятні гетероцикліли містять приблизно від 5 до 6 атомів у кільці. Префікс аза, окса або тіа перед назвою гетероцикліл означає, що у кільці як кільцевий атом присутній відповідно, принаймні, один атом азоту, кисню або сірки. Гетероцикліл необов'язково заміщений одним чи більше "замісниками кільцевої системи", які можуть бути однаковими чи різними, і є такими, як визначено тут. Атом азоту або сірки гетероциклілу необов'язково окислений у відповідний N-оксид, S-оксид або S,S-діоксид. Приклади моноциклічних гетероциклільних кілець включають піперидил, піролідиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, тіазолідиніл, 1,3-діоксоланіл, 1,4-діоксаніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротіофеніл, тетрагідротіопіраніл і аналогічні.

"Арил" означає ароматичну моноциклічну або поліциклічну кільцеву систему з приблизно від 6 до 14 атомів вуглецю, більш прийнятно з приблизно від 6 до 10 атомів вуглецю. Арил необов'язково заміщений

одним чи більше "замісниками кільцевої системи", які можуть бути однаковими чи різними і є такими, як їх визначено тут. Приклади арильних груп включають феніл і нафтил.

"Гетероарил" означає ароматичну моноциклічну або поліциклічну кільцеву систему з приблизно від 5 до 14 атомів у кільці, більш прийнятно з приблизно від 5 до 10 атомів у кільці, в якому один чи більше атомів у кільцевій системі є атомами інших елементів, ніж вуглець, наприклад, атомами азоту, кисню або сірки. Більш прийнятні гетероарили містять приблизно від 5 до 6 атомів у кільці. "Гетероарил" необов'язково заміщений одним чи більше "замісниками кільцевої системи", які можуть бути однаковими чи різними, і є такими, як визначено тут. Префікс аза, окса або тіа перед назвою "гетероарил" означає, що у кільці як кільцевий атом наявний відповідно, принаймні, один атом азоту, кисню або сірки. Атом азоту гетероарилу необов'язково окислений у відповідний N-оксид. Приклади гетероарилів включають піразиніл, фураніл, тієніл, піридил, прімідиніл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, тіазоліл, піразоліл, фуразаніл, піроліл, піразоліл, тіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, піразиніл, піридазиніл, хіноксалініл, фталазиніл, імідазо[1,2-a]піридин, імідазо[2,1-b]тіазоліл, бензофуразаніл, індоліл, азаіндоліл, бензімідазоліл, бензотієніл, хінолініл, імідазоліл, тієнопіридил, хіназолініл, тієнопіримідил, піролопіридил, імідазопіридил, ізохінолініл, бензоазаіндоліл, 1,2,4-тріазиніл, бензотіазоліл і аналогічні.

"Сконденсований арилциклоалкеніл" означає радикал, що походить від сконденсованого арилу і циклоалкенілу, якому дано визначення тут, який одержується шляхом вилучення атому водню з циклоалкенільної частини. Більш прийнятні сконденсовані арилциклоалкеніли являють собою радикали, в яких арил є фенілом, а циклоалкеніл складається з приблизно 5-6 кільцевих атомів. Сконденсований арилциклоалкеніл необов'язково заміщений одним чи більше замісниками кільцевої системи, де "замісник кільцевої системи" визначений тут. Приклади сконденсованого арилциклоалкенілу включають 1,2-дигідронафтилен, інден і аналогічні, де зв'язок з основною частиною здійснюється через неароматичний атом вуглецю.

"Сконденсований циклоалкеніларил" означає радикал, який походить від сконденсованого арилциклоалкенілу, що його визначено тут, який одержують шляхом вилучення атому водню з арильної частини. Прикладами сконденсованого циклоалкеніларилу є такі, як описані тут для сконденсованого арилциклоалкенілу, за винятком того, що зв'язок з основною частиною має місце через ароматичний атом вуглецю.

"Сконденсований арилциклоалкіл" означає радикал, який походить від сконденсованого арилу і циклоалкілу, що їх визначено тут, шляхом вилучення атому водню з циклоалкільної частини. Більш прийнятними сконденсованими арилциклоалкілами є такі, в яких арил є фенілом, а циклоалкіл складається з приблизно з 5-6 атомів у кільці. Сконденсований арилциклоалкіл необов'язково заміщений одним чи більше замісниками кільцевої системи, причому "замісники кільцевої системи" є такими, як визначено тут. Приклад сконденсованого арилциклоалкілу включає 1,2,3,4-тетрагідронафтил і аналогічні, де зв'язок з основною частиною має місце через неароматичний атом вуглецю.

"Сконденсований циклоалкіларил" означає радикал, який походить від сконденсованого арилциклоалкілу, що його визначено тут, шляхом вилучення атому водню з арильної частини. Прикладами сконденсованих циклоалкіларилів є такі, як описано тут для сконденсованого арилциклоалкільного радикала, за винятком того, що зв'язок з основною частиною має місце через ароматичний атом вуглецю.

"Сконденсований арилгетероцикленіл" означає радикал, який одержують з сконденсованого арилу і гетероцикленілу, що їх визначено тут, шляхом вилучення атому водню з гетероцикленільної частини. Більш прийнятні сконденсовані арилгетероцикленіли є такими, де арил є фенілом, а гетероцикленіл складається з приблизно 5-6 атомів у кільці. Префікс аза, окса або тіа перед назвою гетероцикленільна частина сконденсованого арилгетероцикленілу означає, що як кільцевий атом у кільці наявний відповідно, принаймні, один атом азоту, кисню або сірки. Сконденсований арилгетероцикленіл необов'язково заміщений одним чи більше "замісниками кільцевої системи", причому "замісники кільцевої системи" є такими, як визначено тут. Атом азоту або сірки гетероцикленільної частини сконденсованого арилгетероцикленілу необов'язково окислений у відповідний N-оксид, S-оксид або S,S-діоксид. Приклади сконденсованого арилгетероцикленілу включають 3H-індолініл, 1H-2-оксохіноліл, 2H-1-оксоізохіноліл, 1,2-дигідрохінолініл, 3,4-дигідрохінолініл, 1,2-дигідроізохінолініл, 3,4-дигідроізохінолініл і аналогічні, де зв'язок з основною частиною має місце через неароматичний атом вуглецю.

"Сконденсований гетероцикленіларил" означає радикал, який одержують зі сконденсованого арилгетероцикленілу, що його визначено тут, шляхом вилучення атому водню з арильної частини. Прикладами сконденсованого гетероцикленіларилу є такі, як визначено тут для сконденсованого арилгетероцикленільного радикала, за винятком того, що зв'язок з основною частиною здійснюється через ароматичний атом вуглецю.

"Сконденсований арилгетероцикліл" означає радикал, який одержують з сконденсованого арилу і гетероциклілу, що їх визначено тут, шляхом вилучення атому водню з гетероциклільної частини. Більш прийнятними сконденсованими арилгетероциклілами є такі, в яких арил є фенілом, а гетероцикліл складається з приблизно 5-6 атомів у кільці. Префікс аза, окса або тіа перед назвою гетероцикліл означає, що у кільці як кільцевий атом наявний відповідно, принаймні, один атом азоту, кисню або сірки. Сконденсований арилгетероцикліл необов'язково заміщений одним чи більше замісниками кільцевої системи, що їх визначено тут. Атом азоту або сірки гетероциклільної частини сконденсованого арилгетероциклілу необов'язково окислений у відповідний N-оксид, S-оксид або 3,3-діоксид. Приклади більш прийнятних сконденсованих арилгетероциклільних кільцевих систем включають фталімід, 1,4-бензодіоксан, індолініл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін, 1,2,3,4-тетрагідрохінолін, 1H-2,3-дигідроізоіндоліл, 2,3-дигідробенз [f] ізоіндоліл, 1,2,3,4-тетрагідробенз [g]ізохінолініл і аналогічні, де зв'язок з основною частиною здійснено через неароматичний атом вуглецю.

"Сконденсований гетероцикліларил" означає радикал, який одержують з сконденсованого арилгетероциклілу, що його визначено тут, шляхом вилучення атому водню з гетероциклільної частини.

Прикладами більш прийнятних сконденсованих гетероцикліларильних кільцевих систем є такі, як описано для сконденсованого арилгетероциклілу, за винятком того, що зв'язок з основною частиною здійснено через ароматичний атом вуглецю.

"Сконденсований гетероарилциклоалкеніл" означає радикал, який одержують з сконденсованого гетероарилу і циклоалкенілу, що визначені тут, шляхом вилучення атому водню з циклоалкенільної частини. Більш прийнятними сконденсованими гетероарилциклоалкенілами є такі, в яких гетероарил і циклоалкеніл, кожен, містить приблизно 5-6 атомів у кільці. Префікс аза, окса або тіа перед назвою гетероарил означає, що як кільцевий атом наявний відповідно, принаймні, один атом азоту, кисню або сірки. Сконденсований гетероарилциклоалкеніл необов'язково заміщений одним чи більше замісниками кільцевої системи такими, як визначено тут. Атом азоту гетероарильної частини сконденсованого гетероарилциклоалкенілу необов'язково окислений у відповідний N-оксид. Приклади сконденсованого гетероарилциклоалкенілу включають 5,6-дигідрохіноліл, 5,6-дигідроізохіноліл, 5,6-дигідрохіноксалініл, 5,6-дигідрохіназолініл, 4,5-дигідро-1H-бензimidазоліл, 4,5-дигідробензоксазоліл і аналогічні, де зв'язок з основною частиною здійснено через неароматичний атом вуглецю.

"Сконденсований циклоалкенілгетероарил" означає радикал, який одержують з сконденсованого гетероарилциклоалкенілу, що його визначено тут, шляхом вилучення атому водню з гетероарильної частини. Прикладами сконденсованих циклоалкенілгетероарилів є такі, як описано тут для сконденсованих гетероарилциклоалкенілів, за винятком того, що зв'язок з основною частиною здійснено через ароматичний атом вуглецю.

"Сконденсований гетероарилциклоалкіл" означає радикал, який одержують з сконденсованого гетероарилу і циклоалкілу, що його визначено тут, шляхом вилучення атому водню з циклоалкільної частини. Більш прийнятними сконденсованими гетероарилциклоалкілами є ті, де їх гетероарил складається приблизно з 5-6 атомів у кільці, і циклоалкіл складається приблизно з 5-6 атомів у кільці. Префікс аза, окса або тіа перед назвою гетероарил означає, що як кільцевий атом наявний відповідно, принаймні, один атом азоту, кисню або сірки. Сконденсований гетероарилциклоалкіл необов'язково заміщений одним чи більше "замісниками кільцевої системи", в яких "замісник кільцевої системи" є таким, як визначено тут. Атом азоту гетероарильної частини сконденсованого гетероарилциклоалкілу необов'язково окислений у відповідний N-оксид.

Приклади сконденсованих гетероарилциклоалкілів включають 5,6,7,8-тетрагідрохінолініл, 5,6,7,8-тетрагідроізохінолініл, 5,6,7,8-тетрагідрохіноксалініл, 5,6,7,8-тетрагідрохіназолініл, 4,5,6,7-тетрагідро-1H-бензimidазоліл, 4,5,6,7-тетрагідробензоксазоліл, 1H-4-окса-1,5-діазанафталін-2-оніл, 1,3-дигідроміді-зол [4, 5] піридин-2-оніл і аналогічні, де зв'язок з основною частиною здійснено через неароматичний атом вуглецю.

"Сконденсований циклоалкілгетероарил" означає радикал, який одержують з сконденсованого гетероарилциклоалкілу, що його визначено тут, шляхом вилучення атому водню з гетероарильної частини. Прикладами сконденсованих циклоалкілгетероарилів є такі, як описано тут для сконденсованих гетероарилциклоалкілів, за винятком того, що зв'язок з основною частиною здійснено через ароматичний атом вуглецю.

"Сконденсований гетероарилгетероцикленіл" означає радикал, який одержують з сконденсованого гетероарилу і гетероцикленілу, що їх визначено тут, шляхом вилучення атому водню з гетероцикленільної частини. Більш прийнятними сконденсованими гетероарилгетероцикленілами є такі, де їх гетероарил складається приблизно з 5-6 атомів у кільці, і гетероцикленіл складається приблизно з 5-6 кільцевих атомів. Префікс аза, окса або тіа перед назвою гетероарил означає, що як кільцевий атом наявний відповідно, принаймні, один атом азоту, кисню або сірки. Сконденсований гетероарилгетероцикленіл необов'язково заміщений одним чи більше "замісниками кільцевої системи", де "замісник кільцевої системи" є таким, як визначено тут. Атом азоту гетероарильної частини сконденсованого гетероарилгетероцикленілу необов'язково окислений у відповідний N-оксид. Атом азоту або сірки гетероцикленільної частини сконденсованого гетероарилгетероцикленілу необов'язково окислений у відповідний N-оксид, S-оксид або S,S-діоксид. Приклади сконденсованих гетероарилгетероцикленілів включають 7,8-дигідро[1,7]нафтиридиніл, 1,2-дигідро[2,7]нафтиридиніл, 6,7-дигідро-3H-імідазо [4,5-c]піридил, 1,2-дигідро-1,5-нафтиридиніл, 1,2-дигідро-1,6-нафтиридиніл, 1,2-дигідро-1,7-нафтиридиніл, 1,2-дигідро-1,8-нафтиридиніл, 1,2-дигідро-2,6-нафтиридиніл і аналогічні, де зв'язок з основною частиною здійснюється через неароматичний атом вуглецю.

"Сконденсований гетероцикленілгетероарил" означає радикал, який одержують з сконденсованого гетероарилгетероцикленілу, що його визначено тут, шляхом вилучення атому водню з гетероарильної частини. Прикладами сконденсованих гетероцикленілгетероарилів є такі, як описано тут для сконденсованих гетероарилгетероцикленілів, за винятком того, що зв'язок з основною частиною здійснено через ароматичний атом вуглецю.

"Сконденсований гетероарилгетероцикліл" означає радикал, який одержують з сконденсованого гетероарилу і гетероциклілу, що їх визначено тут, шляхом вилучення атому водню з гетероциклільної частини. Більш прийнятними сконденсованими гетероарилгетероциклілами є такі, де їх гетероарил складається приблизно з 5-6 кільцевих атомів, і гетероцикліл складається приблизно з 5-6 кільцевих атомів. Префікс аза, окса або тіа перед назвою гетероарильна або гетероциклільна частина сконденсованого гетероарилгетероциклілу означає, що як кільцевий атом наявний, відповідно, принаймні, один атом азоту, кисню або сірки. Сконденсований гетероарилгетероцикліл необов'язково заміщений одним чи більше "замісниками кільцевої системи", причому "замісник кільцевої системи" є таким, як визначено тут. Атом азоту гетероарильної частини сконденсованого гетероарилгетероциклілу необов'язково окислений у відповідний N-оксид. Атом азоту або сірки гетероциклільної частини сконденсованого гетероарилгетероциклілу необов'язково окислений у відповідний N-оксид, S-оксид або S,S-діоксид. Приклади сконденсованих гетероарилгетероциклілів включають 2,3-дигідро-1H-пірол[3,4-b]хінолін-2-іл, 1,2,3,4-тетрагідро-бенз[b][1,7]нафтиридин-2-іл, 1,2,3,4-тетрагідробенз[b][1,6]нафтиридин-2-іл, 1,2,3,4-тетрагідро-9H-піридо[3,4-b]індол-2-іл, 1,2,3,4-тетрагідро-9H-піридо[4,3-b]індол-2-іл, 2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-b]індол-2-іл, 1H-2,3,4,5-тетрагідрозепіно[3,4-b]індол-2-іл, 1H-2,3,4,5-тетрагідрозепіно[4,3-b]індол-3-іл, 1H-2,3,4,5-

тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-2-іл, 5,6,7,8-тетрагідро [1,7] нафтиридиніл, 1,2,3,4-тетрагідро[2,7]нафтиридиніл, 2,3-дигідро[1,4]діоксина[2,3-*b*]піридил, 2,3-дигідро[1,4]діоксина[2,3-*b*]піридил, 3,4-дигідро-2H-1-окса[4,6]діазанафталініл, 4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-*c*]піридил, 6,7-дигідро[5,8]діазанафталініл, 1,2,3,4-тетрагідро[1,5]нафтиридиніл, 1,2,3,4-тетрагідро [1,6]нафтиридиніл, 1,2,3,4-тетрагідро[1,7]нафтиридиніл, 1,2,3,4-тетрагідро[1,8]нафтиридиніл, 1,2,3,4-тетрагідро [2,6]нафтиридиніл і аналогічні, де зв'язок з основною частиною здійснюється через неароматичний атом вуглецю.

"Сконденсований гетероциклілгетероарил" означає радикал, який одержують з сконденсованого гетероарилгетероциклілу, що його визначено тут, шляхом вилучення атому водню з гетероарильної частини. Прикладами сконденсованих гетероциклілгетероарилів є такі, як описано тут для сконденсованих гетероарилгетероциклілів, за винятком того, що зв'язок з основною частиною здійснюється через ароматичний атом вуглецю.

"Аралкіл" означає арилалкільну групу, де арил і алкіл є такими, як описано раніше. Більш прийнятні аралкілі містять нижчу алкільну частину. Приклади аралкільних груп включають бензил, 2-фенетил і нафталінметил.

"Аралкеніл" означає арилалкенільну групу, де арил і алкеніл є такими, як описано раніше. Більш прийнятні аралкенілі містять нижчу алкенільну частину. Приклади аралкенільних груп включають 2-фенетеніл і 2-нафтилетеніл.

"Аралкініл" означає арилалкінільну групу, де арил і алкініл є такими, як описано раніше. Більш прийнятні аралкінілі містять нижчу алкінільну частину. Приклади аралкінільних груп включають фенацетиленіл і нафтилацетиленіл.

"Гетероаралкіл" означає гетероарилалкільну групу, де гетероарил і алкіл є такими, як описано раніше. Більш прийнятні гетероаралкілі містять нижчу алкільну частину. Приклади аралкільних груп включають піридилметил, 2-(фуран-3-іл)етил і хінолін-3-ілметил.

"Гетероаралкеніл" означає гетероарилалкенільну групу, де гетероарил і алкеніл є такими, як описано раніше. Більш прийнятні гетероаралкенілі містять нижчу алкенільну частину. Приклади гетероаралкенільних груп включають 2-(пірид-3-іл)етеніл та 2-(хінолін-3-іл)етеніл.

"Гетероаралкініл" означає гетероаралкінільну групу, де гетероарил і алкініл є такими, як описано раніше. Більш прийнятні гетероаралкінілі містять нижчу алкінільну частину. Приклади гетероаралкінільних груп включають пірид-3-илацетиленіл і хінолін-3-илацетиленіл.

"Гідроксіалкіл" означає HO-алкільну групу, де алкіл є таким, як описано раніше. Більш прийнятні гідроксіалкілі містять нижчий алкіл. Приклади гідроксіалкільних груп включають гідроксиметил і 2-гідроксietил.

"Ацил" означає H-CO- або алкіл-CO-групу, де алкільна група є такою, як описано раніше. Більш прийнятні ацили містять нижчий алкіл. Приклади ацильних груп включають форміл, ацетил, пропаноїл, 2-метилпропаноїл, бутаноїл і пальмітоїл.

"Ароїл" означає арил- CO- групу, де арильна група є такою, як описано раніше. Приклади ароїльних груп включають бензоїл і 1- та 2-нафтоїл.

"Гетероароїл" означає гетероарил-CO-групу, де гетероарильна група є такою, як описано раніше. Приклади груп включають нікотиноїл та пірол-2-ілкарбоніл і 1- та 2-нафтоїл.

"Алкокси" означає алкіл-O-групу, де алкільна група є такою, як описано раніше. Приклади алкоксигруп включають метокси, етоксид, н-пропокси, ізопропокси, н-бутоксид і гептокси.

"Арилокси" означає арил-O-групу, де арильна група є такою, як описано раніше. Приклади арилоксигруп включають фенокси і нафтокси.

"Аралкілокси" означає аралкіл-O-групу, де аралкільна група є такою, як описано раніше. Приклади аралкілоксигруп включають бензилокси і 1- або 2-нафталінметокси.

"Алкілтіо" означає алкіл-S-групу, де алкільна група є такою, як описано раніше. Приклади алкілтіогруп включають метилтіо, етилтіо, ізопропілтіо і гептилтіо.

"Арилтіо" означає арил-S-групу, де арильна група є такою, як описано раніше. Приклади арилтіогруп включають фенілтіо і нафтилтіо.

"Аралкілтіо" означає аралкіл-S-групу, де алкільна група є такою, як описано раніше. Прикладом аралкілтіогрупи є бензилтіо.

"Y<sup>1</sup>Y<sup>2</sup>N-" означає заміщену або незаміщену аміногрупу, де Y<sup>1</sup> і Y<sup>2</sup> є такими, як описано раніше. Приклади груп включають аміно (H<sub>2</sub>N-) метиламіно, етилметиламіно, диметиламіно і діетиламіно.

"Алкоксикарбоніл" означає алкіл-O-CO- групу. Приклади алкоксикарбонільних груп включають метокси- і етоксикарбоніл.

"Арилоксикарбоніл" означає арил-O-CO- групу. Приклади арилоксикарбонільних груп включають фенокси- і нафтоксикарбоніл.

"Аралкоксикарбоніл" означає аралкіл-O-CO- групу. Прикладом аралкоксикарбонільної групи є бензилоксикарбоніл.

"Y<sup>1</sup>Y<sup>2</sup>NCO-" означає заміщену або незаміщену карбамоїльну групу, де Y<sup>1</sup> і Y<sup>2</sup> є такими, як описано раніше. Приклади карбамоїльних груп включають карбамоїл (H<sub>2</sub>NCO-) і диметиламінокарбамоїл (Me<sub>2</sub>NCO-).

"Y<sup>1</sup>Y<sup>2</sup>NSO<sub>2</sub>-" означає заміщену або незаміщену сульфамойльну групу, де Y<sup>1</sup> і Y<sup>2</sup> є такими, як описано раніше. Характерними групами є сульфамойл (H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>-) і диметилсульфамойл (Me<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>-).

"Алкілсульфоніл" означає алкіл-SO<sub>2</sub>-групу. Більш прийнятними групами є ті, де алкільна група являє собою нижчий алкіл.

"Алкілсульфініл" означає алкіл-SO-групу. Більш прийнятними групами є ті, де алкільна група являє собою нижчий алкіл.

"Арилсульфоніл" означає арил-SO<sub>2</sub>-групу.

"Арилсульфініл" означає арил-SO-групу.

"Галоген" означає фтор, хлор, бром або йод. Більш прийнятними є фтор, хлор або бром, і ще більш прийнятними є фтор або хлор.

"Замісник кільцевої системи" означає приєднаний замісник, який необов'язково заміщає водень в ароматичній або неароматичній кільцевій системі. Замісники кільцевої системи вибираються з групи, яка складається з арилу, гетероарилу, аралкілу, аралкенілу, аралкінілу, гетероаралкілу, гетероаралкенілу, гетероаралкінілу, гідрокси, гідроксіалкілу, алкокси, арилокси, аралкокси, ацилу, ароїлу, галогену, нітро, ціано, карбокси, алкоксикарбонілу, арилоксикарбонілу, аралкоксикарбонілу, алкілсульфонілу, арилсульфонілу, гетероарилсульфонілу, алкілсульфінілу, арилсульфінілу, гетероарилсульфінілу, алкілтіо, арилтіо, гетероарилтіо, аралкілтіо, гетероаралкілтіо, циклоалкілу, циклоалкенілу, гетероциклілу, гетероцикленілу, арилдіазо, гетероарилдіазо, амідино,  $Y^1Y^2N-$ ,  $Y^1Y^2N$ -алкілу,  $Y^1Y^2NCO-$  або  $Y^1Y^2NSCO_2$ , де  $Y^1$  і  $Y^2$  являють собою незалежно водень, алкіл, арил чи аралкіл, або коли замісник являє собою  $Y^1Y^2N-$  або  $Y^1Y^2N$ -алкіл, тоді один з  $Y^1$  та  $Y^2$  являє собою ацил або ароїл, а інший з  $Y^1$  і  $Y^2$  є воднем, алкілом, арилом або аралкілом. Коли кільцева система є насиченою або частково насиченою, "замісник кільцевої системи" додатково включає метилен ( $H_2C=$ ), оксо ( $O=$ ) і тіоксо ( $S=$ ), ациламіно, ароїламіно.

"Сольват" означає фізичну асоціацію сполуки даного винаходу з однією чи більше молекулами розчинника. Ця фізична асоціація включає різні міри іонного і ковалентного зв'язку, включаючи водневий зв'язок. У деяких випадках сольват може бути виділено, наприклад, коли одна чи більше молекул розчинників включаються у кристалічну решітку твердої кристалічної речовини. "Сольват" охоплює як фазу розчину, так і сольвати, що виділяються. Приклади сольватів включають етанолати, метанолати і аналогічні. "Гідрат" є сольватом, в якому молекула(и) розчинника є  $H_2O$ .

"Проліки" означає форму сполуки формули I, підходящу для введення пацієнту (хворому) без неприпустимих токсичності, подразнення, алергічних реакцій та аналогічних і ефективну для призначеного її застосування, включаючи кетальні, складні ефірні і цвистеріонні форми. Проліки трансформуються *in vivo*, даючи вихідну сполуку наведеної вище формули, наприклад, шляхом гідролізу у крові. Повне обговорення наведено у роботах T. Higuchi і V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems. Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, і Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design. American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, обидві з яких включено сюди до відома.

Більш прийнятні втілення

Більш прийнятним втіленням даного винаходу є спосіб лікування хворобливого стану, здатного до модулювання шляхом інгібування продукування фактора Ха, шляхом введення пацієнту, який страждає на зазначене захворювання, ефективної кількості сполуки формули I.

Більш прийнятним аспектом сполуки даного винаходу є сполука формули I, де:

----- є одинарним зв'язком.

Більш прийнятним аспектом сполуки даного винаходу є сполука формули I, де:

----- є подвійним зв'язком.

Більш прийнятним аспектом сполуки винаходу є сполука формули I, де:

$R_a$  є воднем.

Більш прийнятним аспектом сполуки винаходу є сполука формули 1, де:

$R_a$  являє собою гідрокси або аміно; ще більш прийнятно, гідрокси.

Більш прийнятним аспектом сполуки винаходу є сполука формули I, де:

$R_1$  та  $R_2$ , взяті разом, являють собою  $=NR_9$ .

Ще одним більш прийнятним аспектом сполуки винаходу є сполука формули I, де  $R_1$  і  $R_2$ , взяті разом, являють собою  $=NH$ .

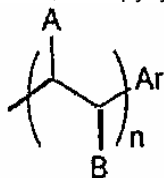
Більш прийнятним аспектом сполуки винаходу є сполука формули I, де  $R_3$  є воднем.

Більш прийнятним аспектом сполуки винаходу є сполука формули I, де  $R_3$  являє собою  $-CO_2R_6$ ,  $-C(O)R_6$ ,  $-CH_2OR_7$  або  $-CH_2SR_7$ ; ще більш прийнятними є  $-CO_2R_6$ ,  $-CH_2OR_7$  або  $-CH_2SR_7$ ; ще більш прийнятними є  $-CO_2R_6$  або  $-CH_2OR_7$ .

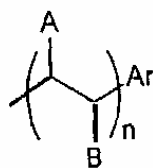
Ще одним більш прийнятним аспектом сполуки винаходу є сполука формули I, де  $R_3$  являє собою  $-CO_2R_6$  і  $R_6$  є нижчим алкілом.

Ще одним більш прийнятним аспектом сполуки винаходу є сполука формули I, де  $R_3$  являє собою  $-CH_2OR_7$  або  $-CH_2SR_7$  і  $R_7$  є воднем або нижчим алкілом.

Більш прийнятним аспектом сполуки винаходу є сполука формули I, де  $R_4$  являє собою водень, алкіл чи Q-алкіл, або групу формули:



Іншим більш прийнятним аспектом сполуки винаходу є сполука формули I, де  $R_4$  являє собою нижчий алкіл або групу формули:



де A і B являють собою водень і n дорівнює 1.

Більш прийнятним аспектом сполуки винаходу є сполука формули I, де  $R_4$  являє собою Q-алкіл.

Ще одним більш прийнятним аспектом сполуки винаходу є сполука формули I, де R<sub>4</sub> являє собою R<sub>7</sub>O (нижчий алкіл) -.

Більш прийнятним аспектом сполуки винаходу є сполука формули I, де R<sub>4</sub> являє собою тіогетероциклі.

Більш прийнятним аспектом сполуки винаходу є сполука формули I, де R<sub>5</sub> являє собою алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероцикліл, гетероцикленіл, сконденсований арилциклоалкіл, сконденсований гетероарилциклоалкіл, сконденсований арилциклоалкеніл, сконденсований гетероарилциклоалкеніл, сконденсований арилгетероцикліл, сконденсований гетероарилгетероцикліл, сконденсований арилгетероцикленіл, сконденсований гетероарилгетероцикленіл, сконденсований циклоалкеніларил, сконденсований циклоалкіларил, сконденсований гетероцикліларил, сконденсований гетероцикленіларил, сконденсований циклоалкілгетероарил, сконденсований циклоалкенілгетероарил, аралкіл, гетероаралкіл, аралкеніл, гетероаралкеніл, аралкініл або гетероаралкініл; ще більш прийнятним є сконденсований циклоалкеніларил, сконденсований циклоалкіларил, сконденсований гетероцикліларил, сконденсований гетероцикленіларил, сконденсований циклоалкілгетероарил, сконденсований циклоалкенілгетероарил, сконденсований гетероцикленілгетероарил або сконденсований гетероциклілгетероарил.

Ще одним більш прийнятним аспектом сполуки винаходу є сполука формули I, де R<sub>5</sub> являє собою циклоалкіл, гетероцикліл, аралкіл або аралкініл.

Більш прийнятним аспектом сполуки винаходу є сполука формули I, де R<sub>5</sub> являє собою арил або гетероарил.

Іншим більш прийнятним аспектом сполуки винаходу є сполука формули I, де R<sub>5</sub> являє собою феніл, нафтил або гетероарил.

Ще одним більш прийнятним аспектом сполуки винаходу є сполука формули I, де R<sub>5</sub> являє собою феніл - заміщений феніл, гетероарил - заміщений феніл, феніл- заміщений гетероарил або гетероарил, необов'язково заміщений гетероарилом.

Іншим більш прийнятним аспектом сполуки винаходу є сполука формули I, де R<sub>6</sub> являє собою нижчий алкіл.

Ще одним більш прийнятним аспектом сполуки винаходу є сполука формули I, де R<sub>7</sub> являє собою водень або нижчий алкіл.

Більш прийнятним аспектом сполуки винаходу є сполука формули I, де R<sub>7</sub> являє собою Ar(нижчий алкіл) або гетероаріл.

Іншим більш прийнятним аспектом сполуки винаходу є сполука формули I, де R<sub>8</sub> являє собою водень.

Наступним більш прийнятним аспектом сполуки винаходу є сполука формули I, де R<sub>9</sub> являє собою водень.

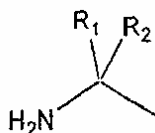
Більш прийнятним аспектом сполуки винаходу є сполука формули I, де A, B, R<sub>8</sub> і R<sub>9</sub> являють собою водень.

Більш прийнятним аспектом сполуки винаходу є сполука формули I, де R<sub>10</sub> являє собою нижчий алкіл.

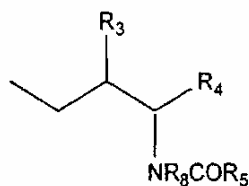
Більш прийнятним аспектом сполуки винаходу є сполука формули I, де Q являє собою R<sub>7</sub>O-.

Більш прийнятним аспектом сполуки винаходу є сполука формули I, де n дорівнює 1.

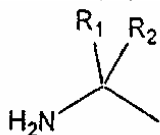
Іншим більш прийнятним аспектом сполуки винаходу є сполука формули I, де фрагмент:



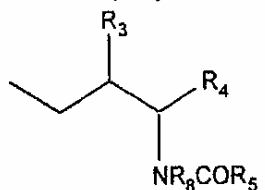
перебуває в мета-положенні відносно до положення приєднання фенільного фрагменту до фрагменту:



Ще одним більш прийнятним аспектом сполуки винаходу є сполука формули I, де R<sub>a</sub> являє собою гідрокси або аміно, ще більш прийнятно, гідрокси, що знаходиться в пара-положенні відносно до фрагменту:



який перебуває в мета-положенні до положення приєднання фенільного фрагменту до фрагменту:

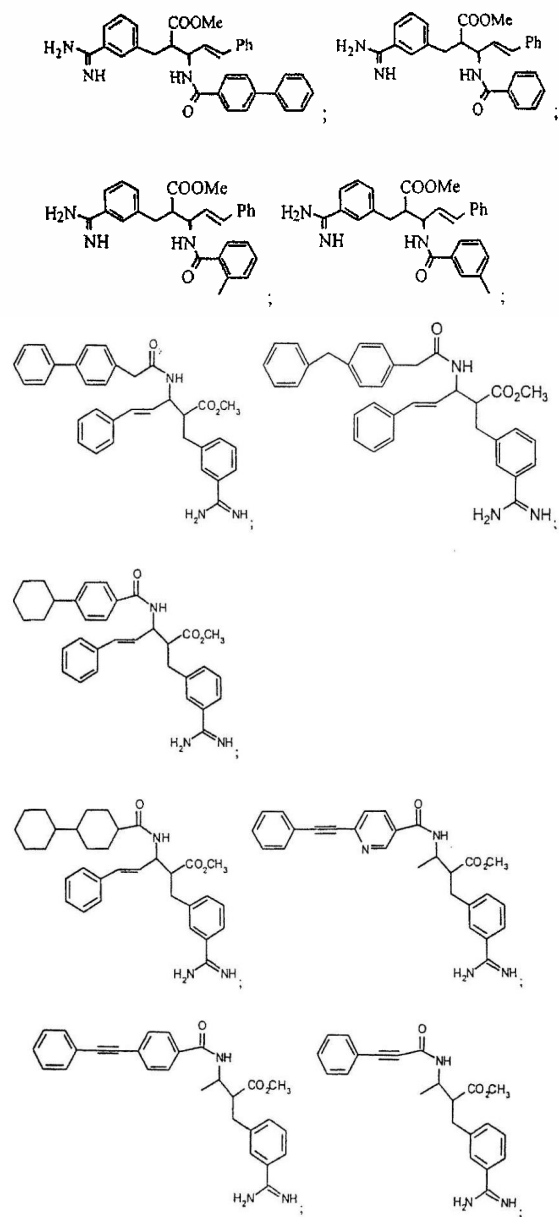


Іншим більш прийнятним аспектом сполуки винаходу є сполука формули I, де Ar являє собою арил.

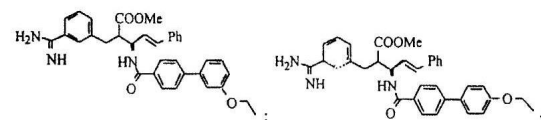
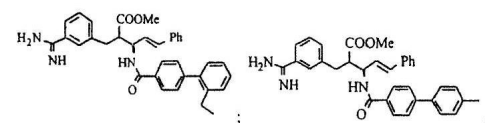
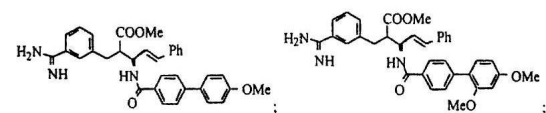
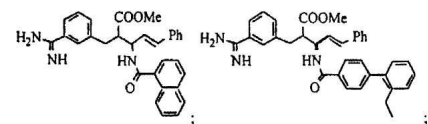
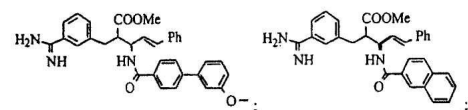
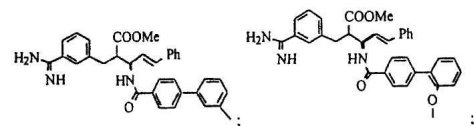
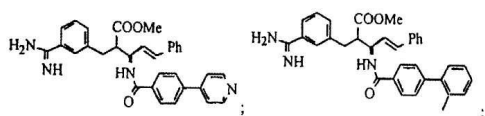
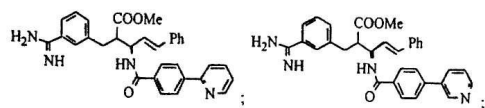
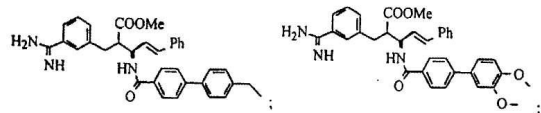
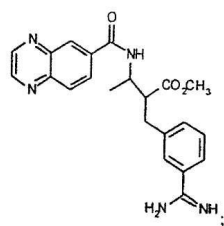
Ще одним більш прийнятним аспектом сполуки винаходу є сполука формули I, де Ar являє собою феніл.

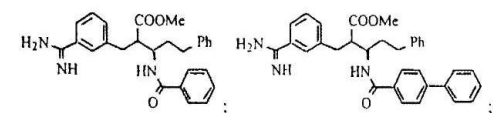
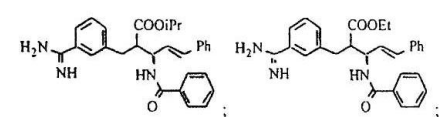
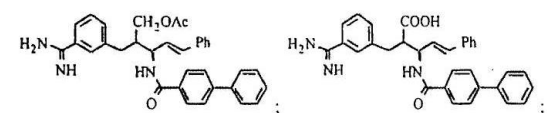
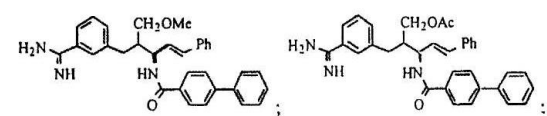
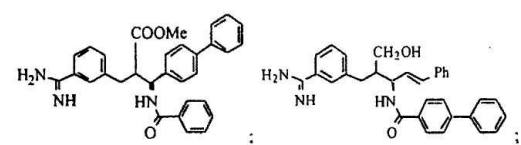
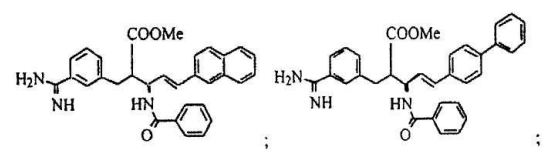
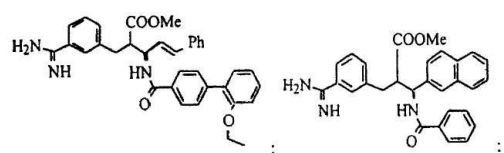
До обсягу формули I включено сполуки, де  $R_1$  і  $R_2$ , взяті разом, являють собою  $=NR_9$ , де  $R_9$  являє собою  $R_{10}O_2C$ ,  $R_{10}O-$ , ціано,  $R_{10}CO-$ , необов'язково заміщений нижчий алкіл, нітро або  $Y^1Y^2N-$ . Такі похідні самі собою можуть включати біологічно активну сполуку, корисну для лікування хворобливого стану, здатного до модуляції шляхом інгібування продукування фактора Ха, шляхом введення пацієнту, який страждає на таке захворювання, або які можуть діяти як проліки таких біологічно активних сполук, які утворюються з них у фізіологічних умовах.

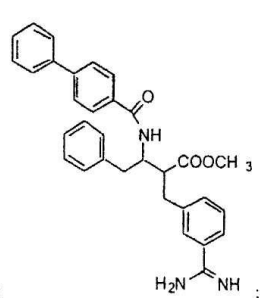
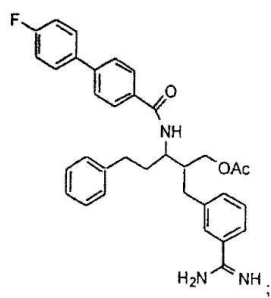
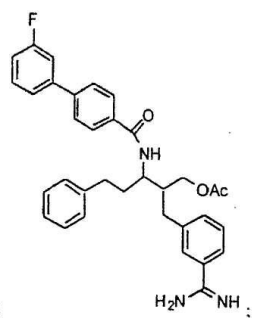
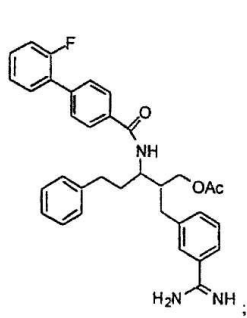
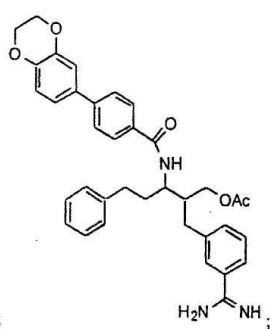
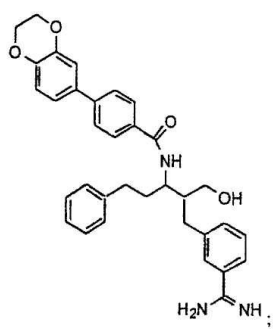
Види сполук відповідно до цього винаходу вибираються з таких:

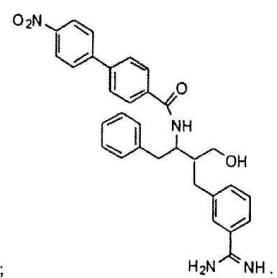
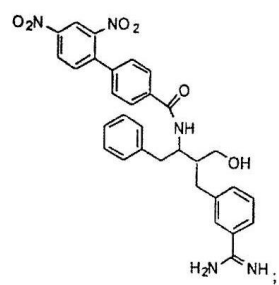
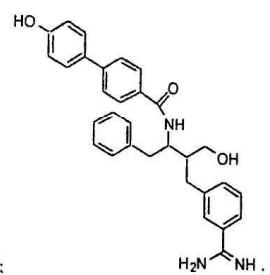
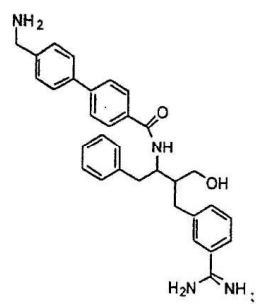
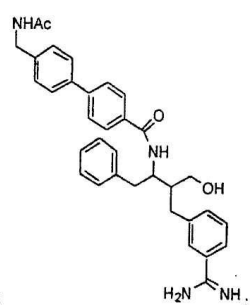
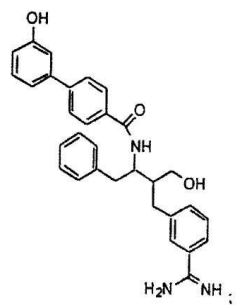
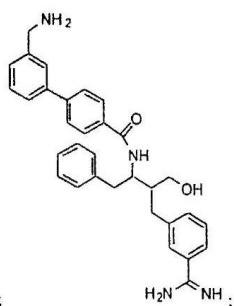
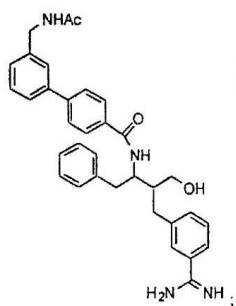
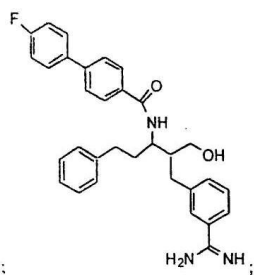
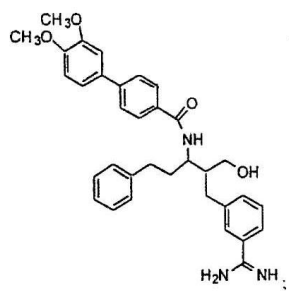
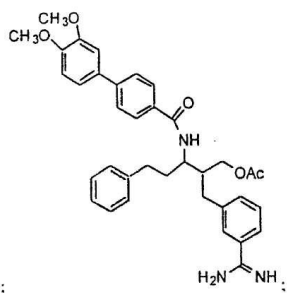
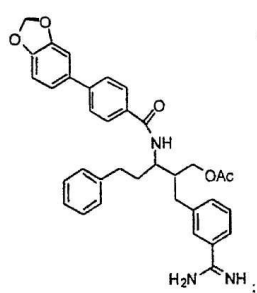


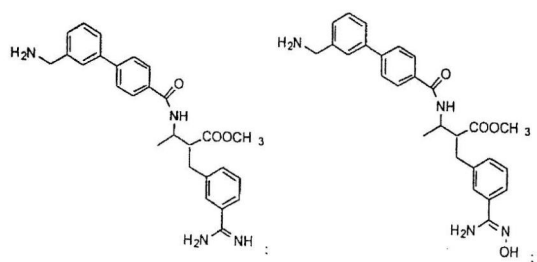
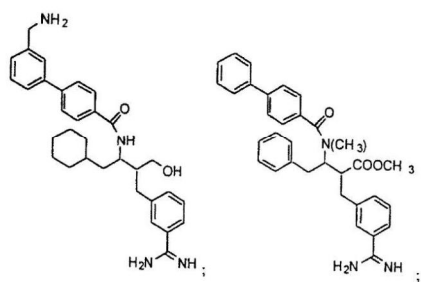
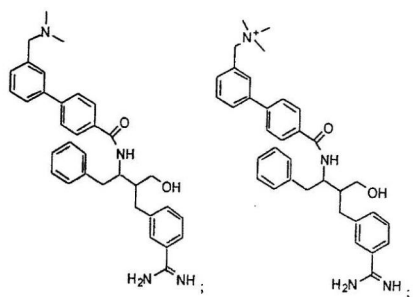
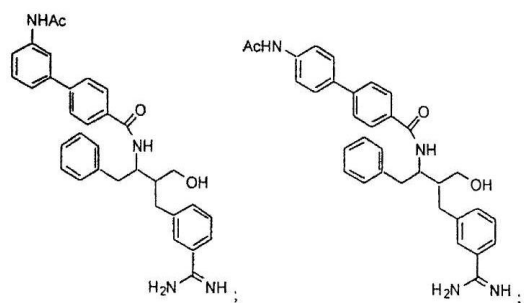
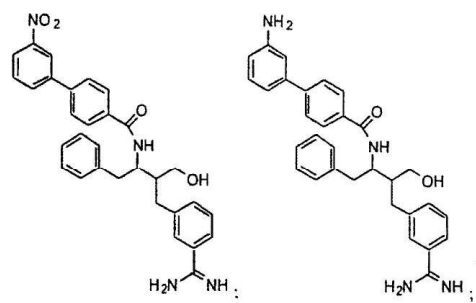
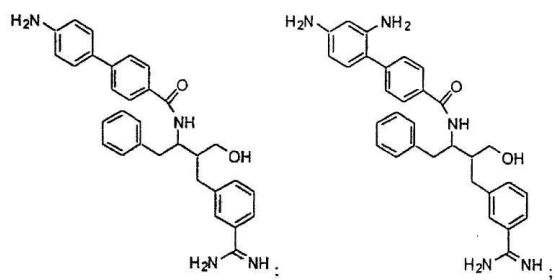


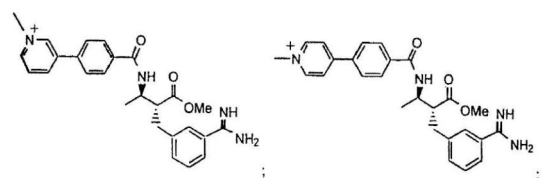
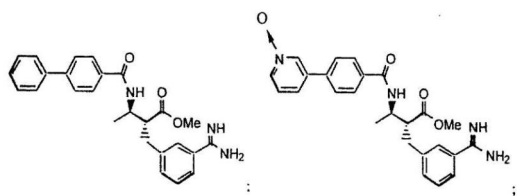
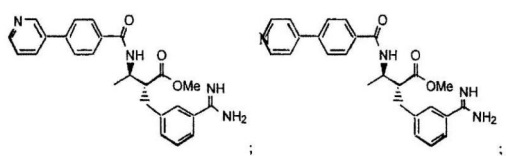
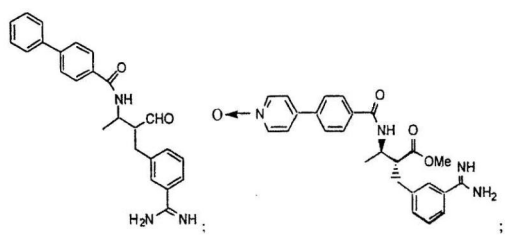
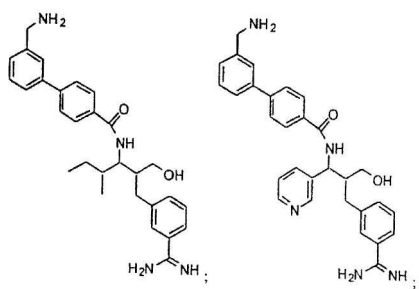
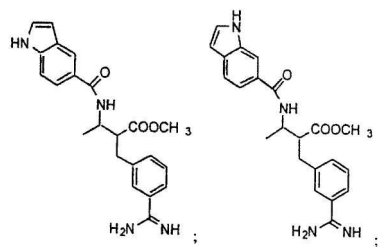
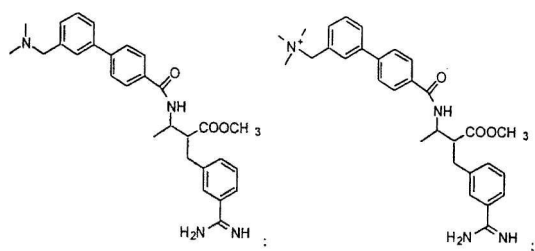


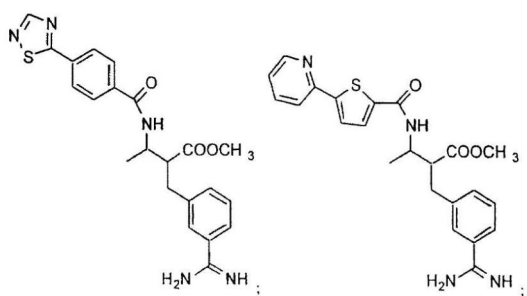
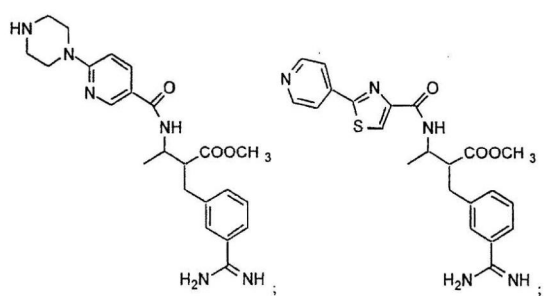
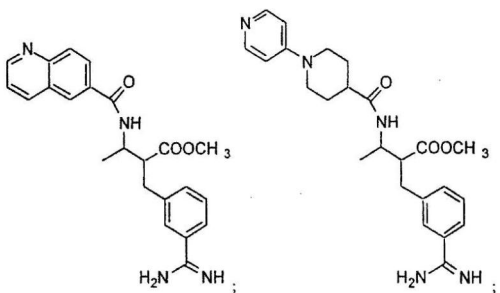
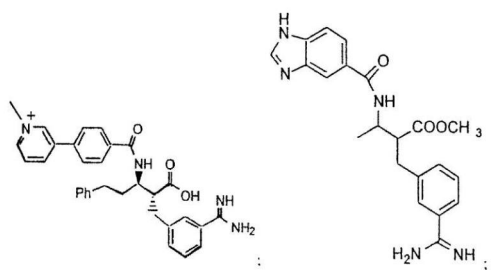
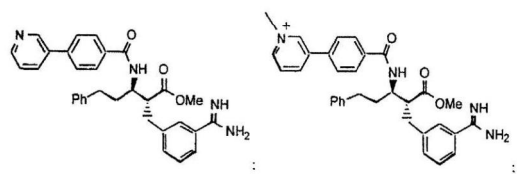
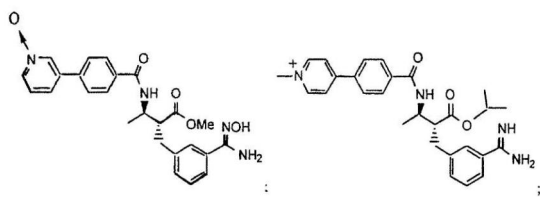
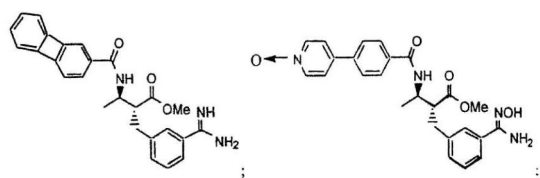


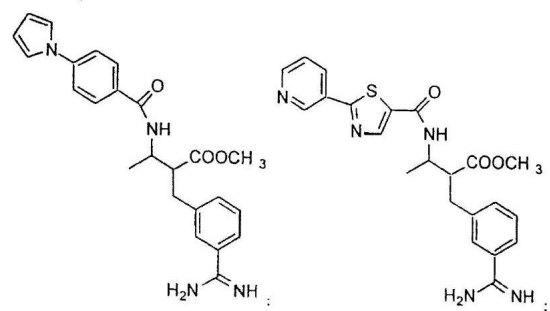
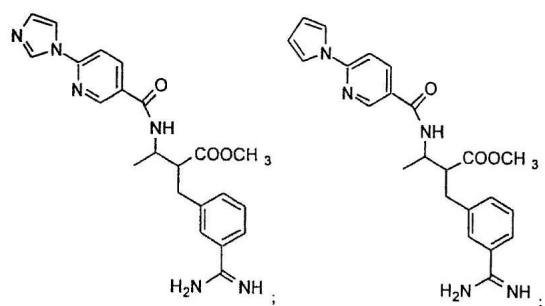
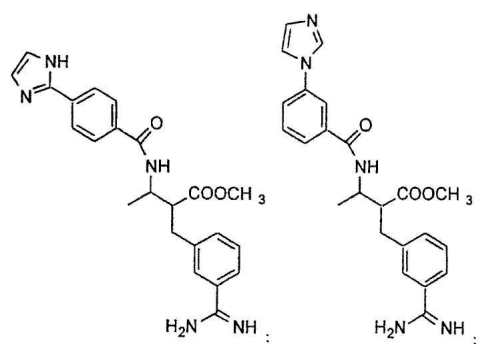
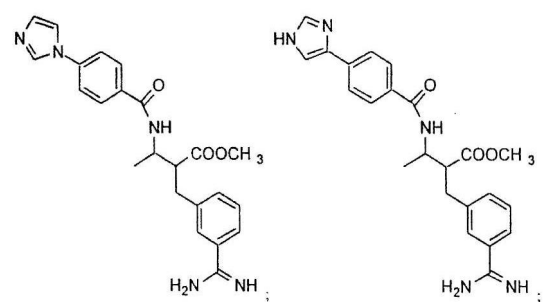
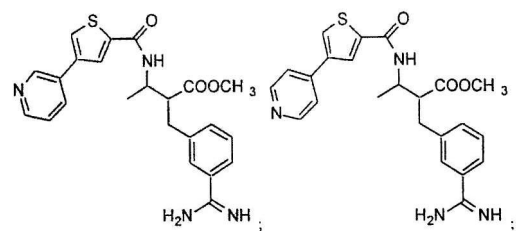
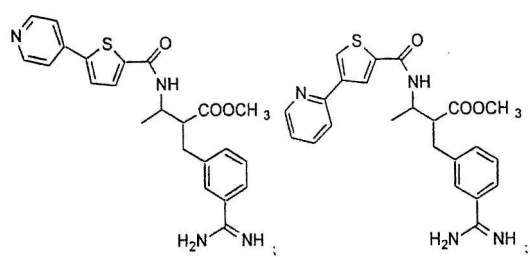




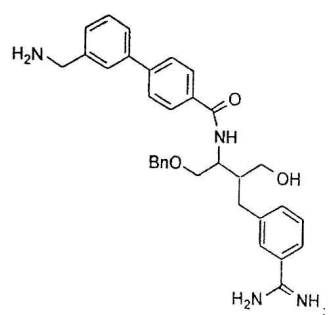
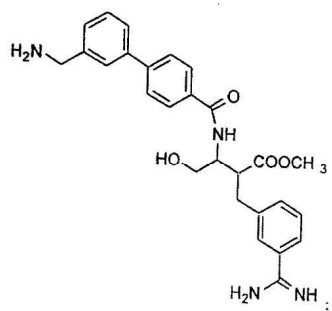
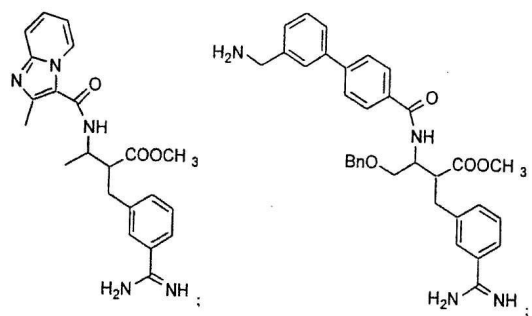
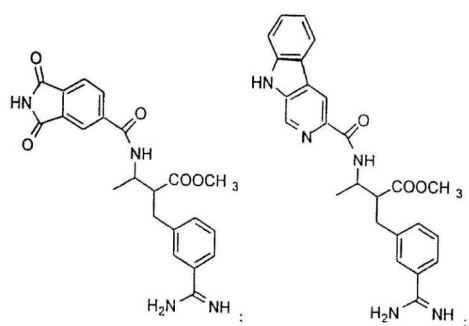
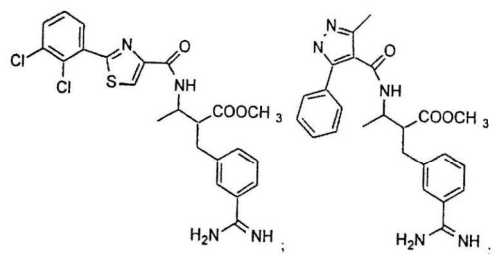
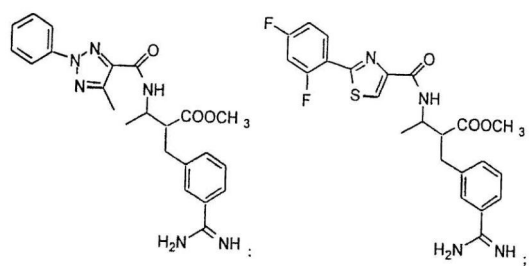


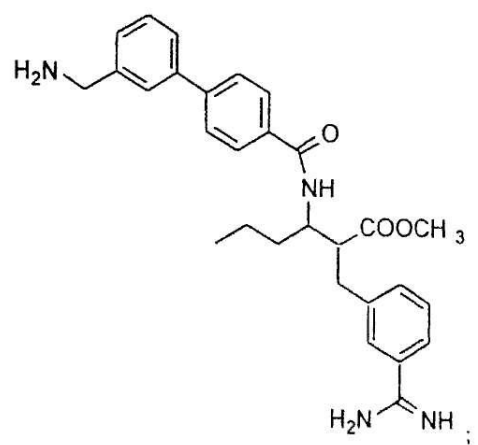
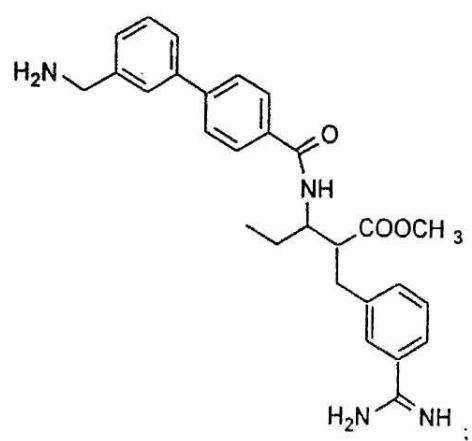
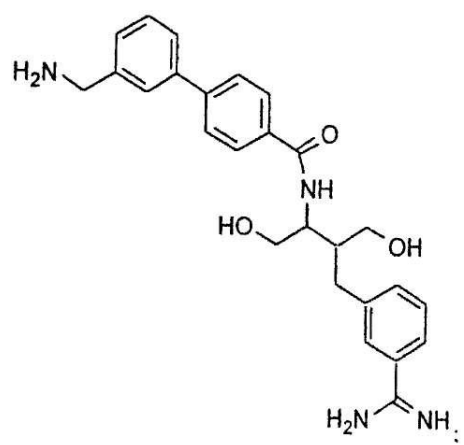


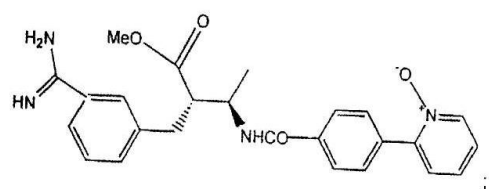
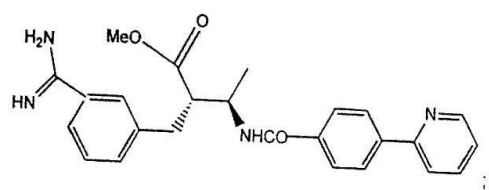
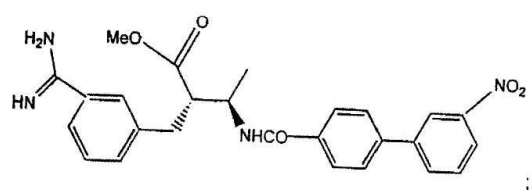
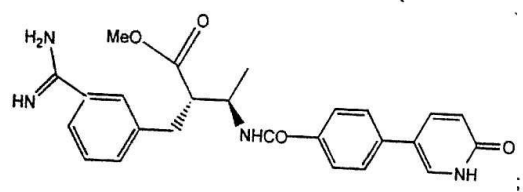
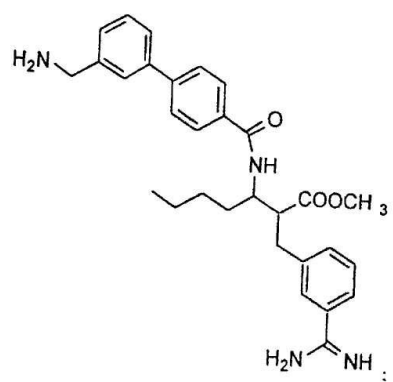


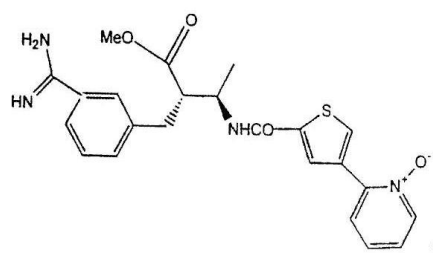
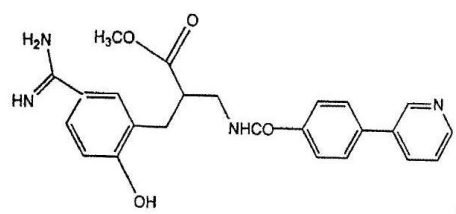
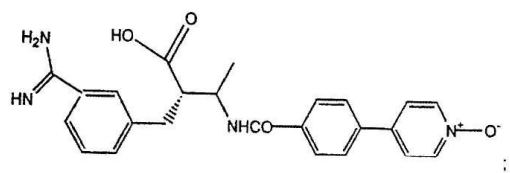
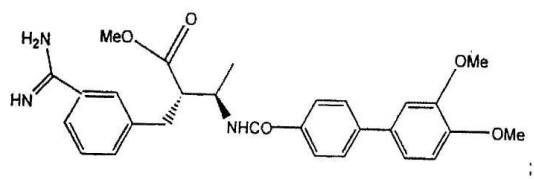
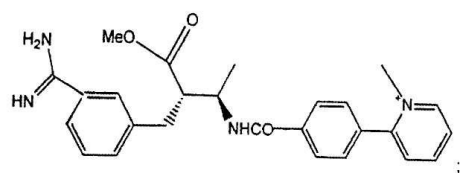


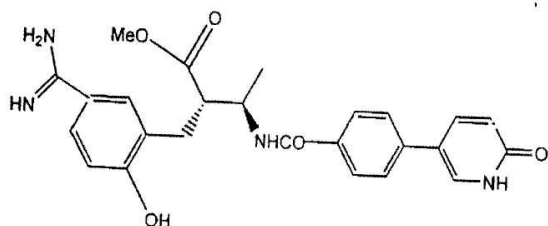
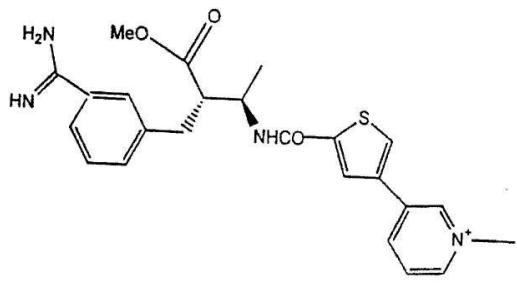
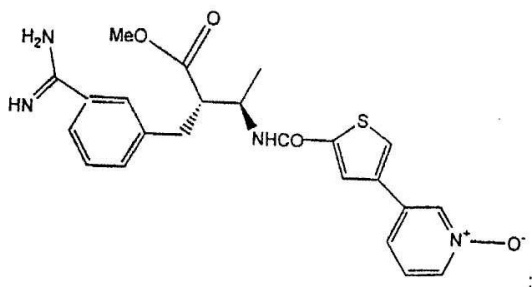
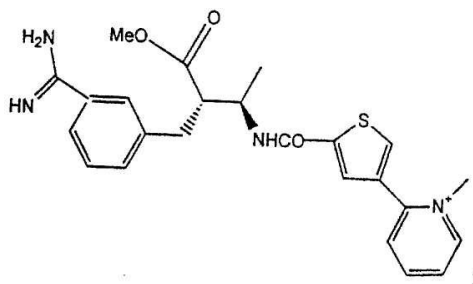












(Z)-N-[3-(5-карбамімідоїл-2-гідроксифеніл)аліл]-4-піридин-3-ілбензамід;  
 Дитрифторацетат N-[3-(5-карбамімідоїл-2-гідроксифеніл)пропіл]-4-піридин-3-ілбензаміду;  
 Дитрифторацетат N-[3-(5-карбамімідоїл-2-гідроксифеніл)пропіл]-4-(1-окіспіридин-4-іл)бензаміду;  
 Трифторацетат N-[3-(5-карбамімідоїл-2-гідроксифеніл)пропіл]-4-(6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)бензаміду;  
 Дитрифторацетат N-[3-(5-карбамімідоїл-2-гідроксифеніл)пропіл]-4-(піридазин-4-іл)бензаміду;  
 Трифторацетат N-[3-(5-карбамімідоїл-2-гідроксифеніл)пропіл]-7-хлорбензотіофен-2-карбоксаміду;  
 Трифторацетат (E)-N-[3-(5-карбамімідоїл-2-гідроксифеніл)-аліл]-4-(6-метокіспіридин-3-іл)бензаміду;  
 Трифторацетат (E)-N-[3-(5-карбамімідоїл-2-гідроксифеніл)-аліл]-4-(6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)бензаміду;  
 Трифторацетат[3-(5-карбамімідоїл-2-гідроксифеніл)аліл]аміду (E)-біфеніл-4-карбонової кислоти;  
 Дитрифторацетат (E)-N-[3-(5-карбамімідоїл-2-гідроксифеніл)-аліл]-4-піридин-3-ілбензаміду;  
 Дитрифторацетат (E)-N-[3-(5-карбамімідоїл-2-гідроксифеніл)-аліл]-4-піридин-4-ілбензаміду;  
 Трифторацетат 4'-[3-(5-карбамімідоїл-2-гідроксифеніл)-аліл]амід}3-аміду (E)-біфеніл-3,4'-дикарбонової кислоти;  
 Трифторацетат (E)-4-трет-бутил-N-[3-(5-карбамімідоїл-2-гідроксифеніл)аліл]бензаміду;  
 Дитрифторацетат (E)-N-[3-(5-карбамімідоїл-2-гідроксифеніл)-аліл]-4-(3H-імідазол-4-іл)бензаміду;  
 Трифторацетат 4-{[3-(5-карбамімідоїл-2-гідроксифеніл)-аліл]амід}4'-аміду (E)-біфеніл-4,4'-дикарбонової кислоти;  
 Дитрифторацетат (E)-N-[3-(5-карбамімідоїл-2-гідроксифеніл)-аліл]-4-(1H-імідазол-2-іл)бензаміду;  
 Трифторацетат [3-(5-карбамімідоїл-2-гідроксифеніл)аліл]аміду (E)-3-оксо-2,3-дигідротієно[3,2-c]піридазин-6-карбонової кислоти;  
 Дитрифторацетат [3-(5-карбамімідоїл-2-гідроксифеніл)аліл]-аміду (E)-5-піридин-2-ілтіофен-2-карбонової кислоти;  
 Трифторацетат [3-(5-карбамімідоїл-2-гідроксифеніл)пропіл]-аміду біфеніл-4-карбонової кислоти;  
 Трифторацетат N-[3-(5-карбамімідоїл-2-гідроксифеніл)пропіл]-4-(6-метокіспіридин-3-іл)бензаміду;  
 Трифторацетат 4'-[3-(5-карбамімідоїл-2-гідроксифеніл)пропіл]амід}3-аміду біфеніл-3,4'-дикарбонової кислоти;

Трифторацетат 4- трет-бутил -N-[3 -(5 -карбамімідоїл-2 - гідроксифеніл)пропіл]бензаміду;  
 Дитрифторацетат [3-(5-карбамімідоїл-2-гідроксифеніл)пропіл]-4-(3Н-імідазол-4 -іл)бензаміду;  
 Дитрифторацетат N-[3-(5-карбамімідоїл-2-гідроксифеніл)пропіл] -4-(1Н-імідазол-2-іл)бензаміду;  
 Дитрифторацетат [3-(5-карбамімідоїл-2-гідроксифеніл)аліл]-аміду 5-піридин-2-ілтіофен-2-карбонової  
 кислоти і

Дитрифторацетат N- [3-(5-карбамімідоїл-2-гідроксифеніл)пропіл] - 4-піперидин-4 -ілбензаміду.

Ще більш прийнятними сполуками відповідно до цього винаходу є сполуки 188, 209-211, 213, 217, 231, 276-277, 280-281, 297, 300-301, 306, 310, 321, 340 і 342.

Має бути зрозумілим, що даний винахід охоплює всі відповідні комбінації конкретних і більш прийнятних групувань, названих тут.

Сполуки формули I можна одержати шляхом застосування або пристосування відомих методів, під якими розуміються методи, що застосовувались в минулому або описані в літературі, або за допомогою методів відповідно до цього винаходу.

На схемі А наведено приклад загального методу одержання проміжних сполук для використання при одержанні сполук формули I відповідно до винаходу.

СХЕМА А

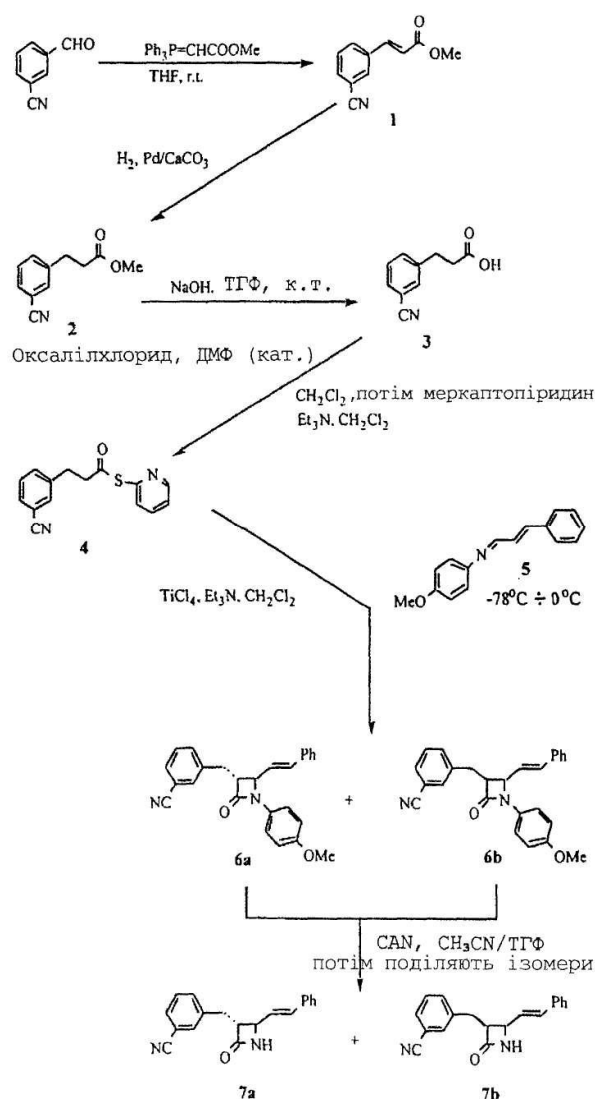


Схема В надає приклад загального способу перетворення проміжних сполук, отриманих за схемою А, на сполуки формули I відповідно до винаходу.

# СХЕМА В

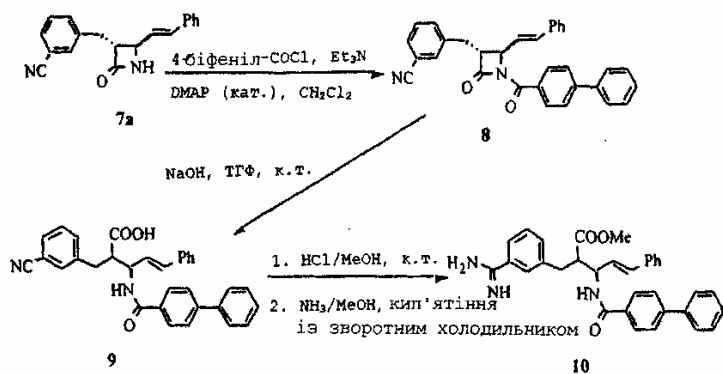
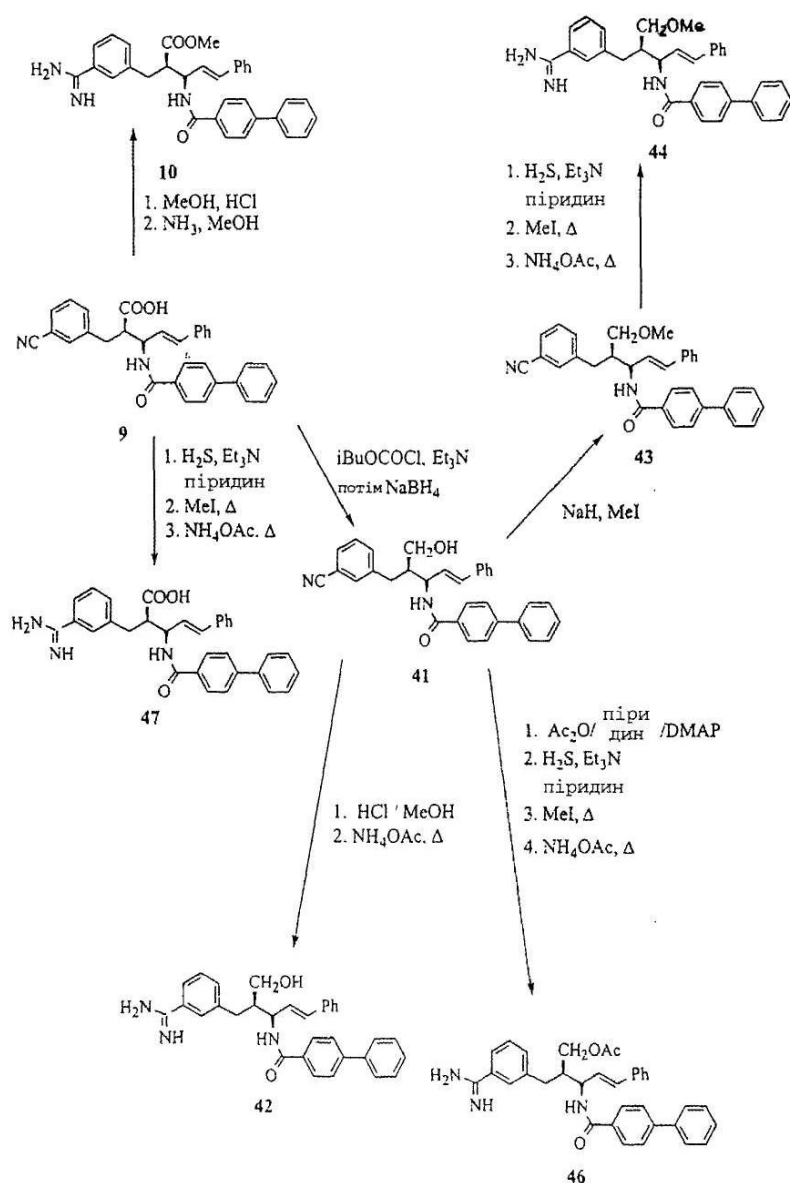


Схема С надає приклад загального способу здійснення взаємоперетворень сполук формули I відповідно до винаходу.

# СХЕМА С

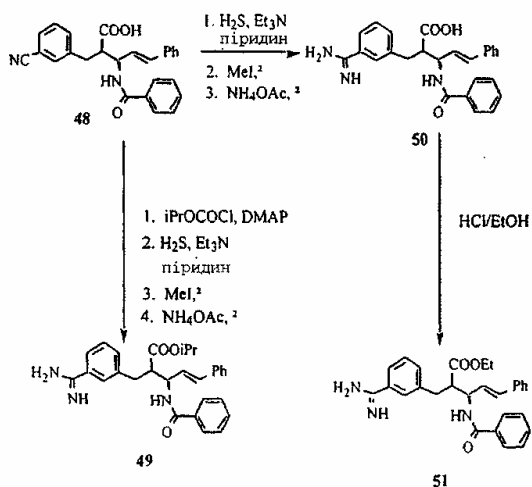


Крім того, сполуки формули I, де  $\text{R}_3$  - гідроксиметил, можуть перетворюватися на відповідні тіолметильні сполуки шляхом обробки спирту алкіл- або арилсульфонілгалогенідом і заміщення алкіл- або арилсульфонату  $\text{NaSH}$ , тіометильні сполуки можуть потім алкілюватись або ацилюватись, даючи інші сполуки, що входять до обсягу винаходу.

Схема D наводить приклад загального способу перетворення ні-трильної проміжної сполуки на сполуку

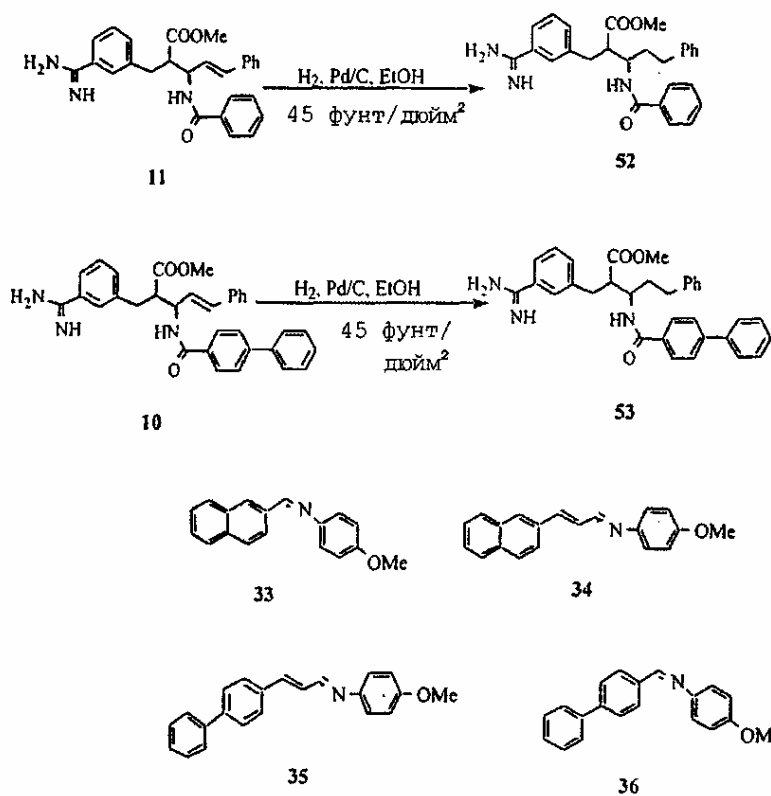
формули I і додаткових загальних способів здійснення взаємних перетворень сполук формули I відповідно до винаходу.

СХЕМА D



На схемі E наведено приклад додаткового загального способу здійснення взаємоперетворень сполук формули I відповідно до винаходу.

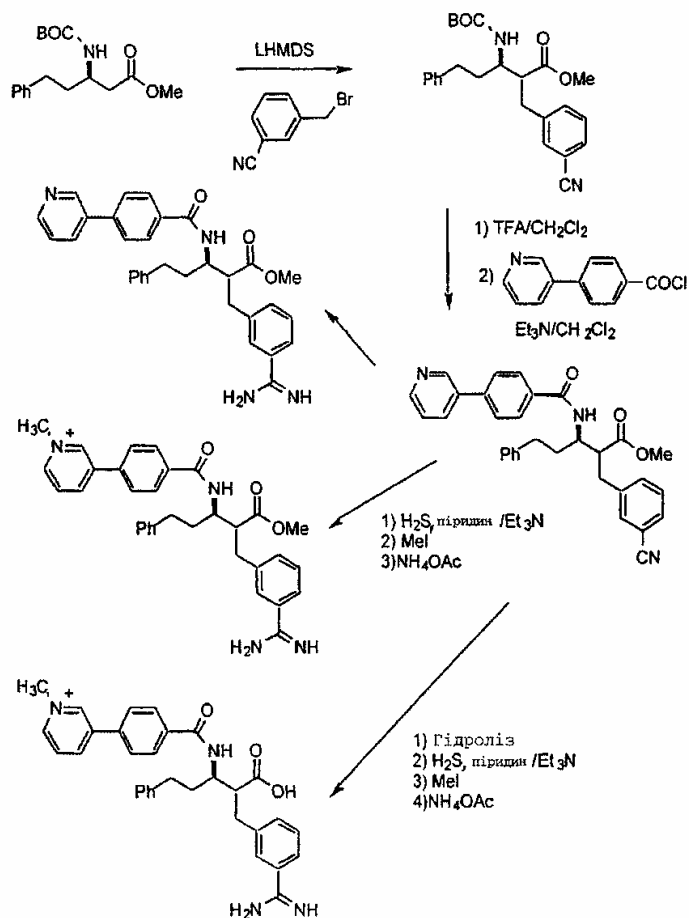
СХЕМА E



На схемі F наведено приклад загального способу одержання сполук відповідно до цього винаходу, де  $\text{R}_4$  Формули I є необов'язково заміненим фенетилом.

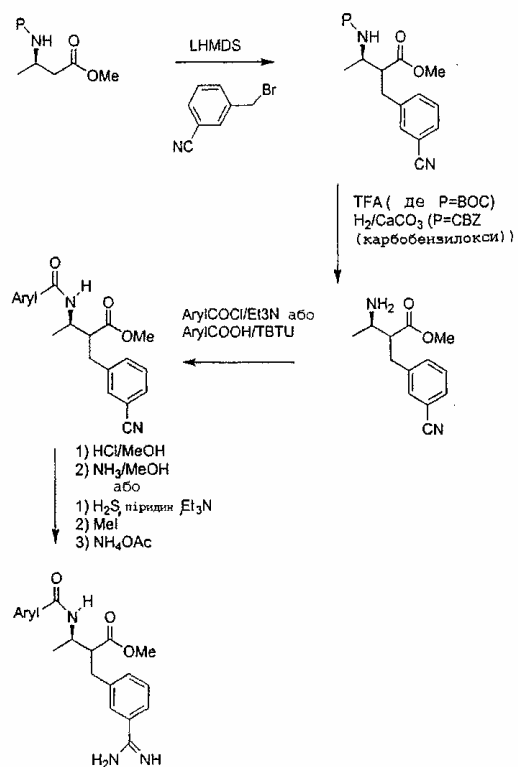


СХЕМА F



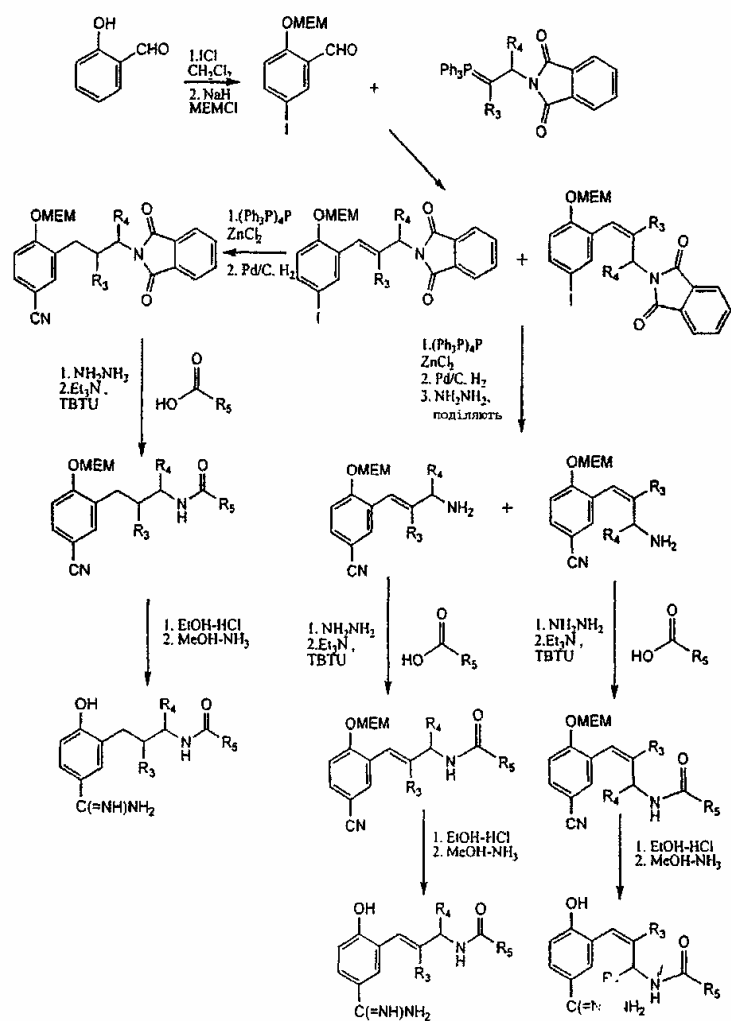
На схемі G наведено приклад загального способу одержання сполук відповідно до цього винаходу, де R<sub>4</sub> формули I є метилом.

СХЕМА G



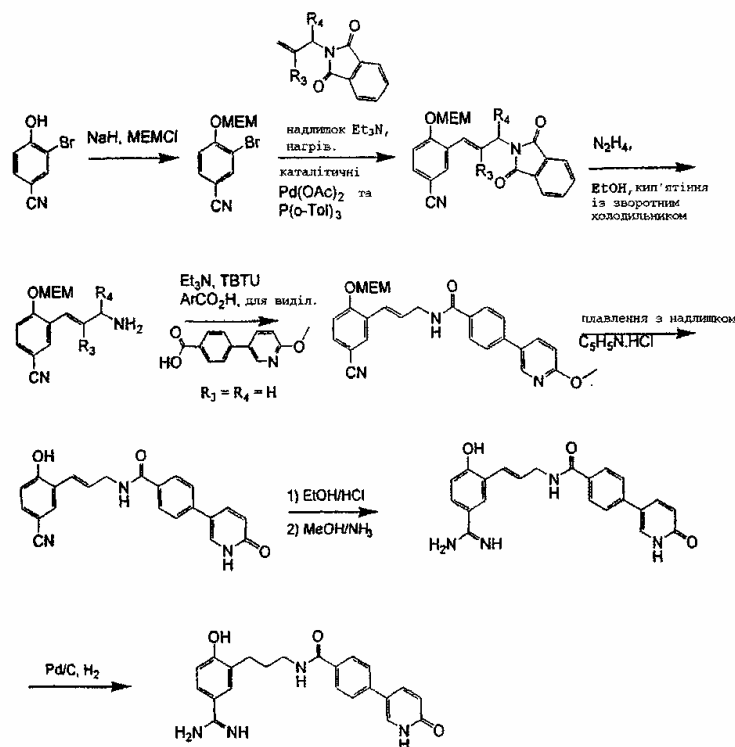
На схемі H наведено приклад загального способу одержання сполук відповідно до цього винаходу.

# СХЕМА Н



На схемі І наведено приклад загального способу одержання сполук відповідно до цього винаходу.

# СХЕМА I



Досвідченим фахівцям очевидно ясно, що деякі сполуки формули I можуть виявляти ізомерію, наприклад, геометричну ізомерію, наприклад, ізомерію E або Z, та оптичну ізомерію, наприклад, мати R або S конфігурацію. Геометричні ізомери включають цис і транс-форми сполук винаходу, що мають алкенільні замісники. Окремі геометричні ізомери та стереоізомери в межах формули I, і їх суміші входять до обсягу винаходу.

Такі ізомери можуть бути виділені з їх сумішей шляхом застосування або пристосування відомих методів, наприклад, хроматографічних методик та методик перекристалізації, або їх можна одержувати окремо з відповідних ізомерів їх проміжних сполук, наприклад, шляхом застосування або пристосування описаних тут способів.

Сполуки даного винаходу корисні у формі вільної основи чи кислоти, або у формі їх фармацевтично прийнятних солей. Всі форми входять до обсягу винаходу.

Коли сполука даного винаходу заміщена основним замісником, утворюються солі з приєднанням кислоти (кислотні-адитивні солі), і вони є просто більш зручною для застосування формою; і на практиці використання у формі солі по суті є рівносильним використанню їх у формі вільної основи. Кислоти, що можуть використовуватися для одержання солей з приєднанням кислоти, включають більш прийнятно ті, які дають при сполученні з вільною основою фармацевтично прийнятні солі, тобто солі, аніони яких нетоксичні для пацієнта у фармацевтичних дозах солей, так що сприятливі ефекти інгібування або пригнічення фактора Ха, притаманні вільній основі, не знижуються через побічні ефекти, що приписуються аніонам. Хоча фармацевтично прийнятні солі зазначених основних сполук є більш прийнятними, всі солі з приєднанням кислоти корисні як джерела форми вільної основи, навіть якщо конкретна сіль, сама собою, є бажаною лише як проміжний продукт, як, наприклад, коли сіль утворюється тільки з метою очищення та ідентифікації, або коли вона використовується як проміжна сполука при одержанні фармацевтично прийнятної солі шляхом процедур іонообміну. Фармацевтично прийнятними солями в обсязі винаходу є солі, що утворюються з такими кислотами: мінеральними кислотами, такими як соляна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота і сульфамінова кислота; та органічними кислотами, такими як оцтова кислота, лимонна кислота, молочна кислота, винна кислота, малінова кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, циклогексилсульфамінова кислота, хінінова кислота та аналогічні. Відповідні солі з приєднанням кислоти включають такі: гідрогалогеніди, наприклад, гідрохлорид і гідробромід, сульфат, фосфат, нітрат, сульфамінат, ацетат, цитрат, лактат, тартрат, малонат, оксалат, саліцилат, пропіонат, сукцинат, фумарат, малеат, метилен-біс-В-гідроксинафтоати, гентизати, мезилати, ізотіонати та ди-п-толуїлтарtrat, метансульфонат, етансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат, циклогексилсульфамінат і хінат, відповідно.

Згідно з додатковою ознакою винаходу солі з приєднанням кислот сполук винаходу одержують шляхом взаємодії вільної основи з відповідною кислотою при використанні або пристосуванні відомих методів. Наприклад, солі сполук винаходу з приєднанням кислоти одержують або шляхом розчинення вільної основи у водному або водно-спиртовому розчині, або в інших підходящих розчинниках, що містять відповідну кислоту, і виділення солі шляхом випарювання розчину, або шляхом взаємодії вільної основи і кислоти в органічному розчиннику, причому в цьому випадку сіль виділяється безпосередньо і її можна одержати шляхом концентрування розчину.

Солі сполук винаходу з приєднанням кислоти можна регенерувати з солей шляхом застосування або

пристосування відомих методів. Наприклад, основні чи вихідні форми сполуки винаходу можуть регенеруватись з їх солей з приєднанням кислоти шляхом взаємодії з лугом, наприклад, водним розчином бікарбонату натрію або водним розчином аміаку.

Коли сполука винаходу заміщена кислотним замісником, можуть утворюватись солі з приєднанням основи, і вони є просто більш зручною формою для використання; і на практиці використання у даній формі солей по суті є рівносильним використанню форми вільної кислоти. Основи, що можуть використовуватись для одержання солей з приєднанням основи, більш прийнятно включають основи, що дають при сполученні з вільною кислотою фармацевтично прийнятні солі, тобто солі, катіони яких нетоксичні для організму тварини у фармацевтично прийнятних дозах солей, так що сприятливі пригнічувальні дії на фактор Ха, притаманні вільній кислоті, не послаблюються побічною дією, що приписується катіонам. Фармацевтично прийнятними солями, що включають, наприклад, солі лужних і лужноземельних металів, в обсязі винаходу є солі, які одержуються з такими основами: гідридом натрію, гідроксидом натрію, гідроксидом калію, гідроксидом кальцію, гідроксидом алюмінію, гідроксидом літію, гідроксидом магнію, гідроксидом цинку, аміаком, етилендіаміном, N-метилглюкаміном, лізином, аргініном, орнітином, холіном, N,N'-добензилетилендіаміном, хлорпрокаїном, діетаноламіном, прокаїном, N-бензилфенетиламіном, діетиламіном, піперазином, трис(гідроксиметил)амінометаном, гідроксидом тетраметиламонію і аналогічними.

Солі з металами сполук даного винаходу можуть бути отримані шляхом приведення у контакт гідриду, гідроксиду, карбонату або подібної до них реакційноспроможної сполуки вибраного металу у водному чи органічному розчиннику з вільною кислотною формою сполуки. Водний розчинник, що використовується, може бути водою або він може бути сумішшю води з органічним розчинником, більш прийнятно, спиртами, таким як метанол або етанол, кетоном, таким як ацетон, аліфатичним простим ефіром, таким як тетрагідрофуран, або складним ефіром, таким як етилацетат. Такі реакції як правило проводяться при температурі довкілля, але вони можуть проводитися, якщо бажано, при нагріванні.

Солі з амінами сполук даного винаходу можна одержати шляхом приведення у контакт аміну у водному або органічному розчиннику з вільною кислотною формою сполуки. Підходить водні розчинники включають воду і суміші води з спиртами, такими як метанол або етанол, простими ефірами, такими як тетрагідрофуран, нітрилами, такими як ацетонітрил, або кетонами, такими як ацетон. Солі з амінокислотами можна одержати у подібний спосіб.

Солі сполук винаходу з приєднанням основи можуть регенеруватись з солей шляхом застосування або пристосування відомих методів. Наприклад, основні сполуки винаходу можуть регенеруватись з їх солей з приєднанням основи шляхом обробки кислотою, наприклад, соляною кислотою.

Фармацевтично прийнятні солі також включають четвертинні солі нижчого алкіламонію. Згідно з винаходом четвертинні солі одержують шляхом вичерпного алкілювання основних атомів азоту в сполуках, включаючи неароматичні та ароматичні основні атоми азоту, тобто за допомогою алкілювання незв'язаної пари електронів азотних компонентів алкілувальним агентом, таким як метилгалогенід, особливо метилйодид або диметилсульфат. Кватернізація веде до того, що азотний фрагмент стає позитивно зарядженим і має негативний протион, зв'язаний з ним.

Досвідченому фахівцю як видно цілком очевидно, що деякі сполуки винаходу не утворюють стабільних солей. Однак, найбільш ймовірно, що солі з приєднанням кислоти утворюються сполуками винаходу, що мають гетероарильну групу, яка містить азот, та/або сполуками, які містять як замісник аміногрупу. Більш прийнятними солями з приєднанням кислоти сполук винаходу є солі, у яких немає кислотної лабільної групи.

Солі сполук винаходу корисні самі собою як активні сполуки, корисні також і для очищення сполук, наприклад, шляхом використання відмінностей у розчинності між солями та основними сполуками, побічними продуктами та/або вихідними матеріалами за допомогою методик, добре відомих фахівцям у цій галузі.

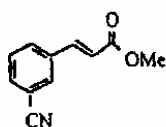
Вихідні матеріали і проміжні сполуки одержують шляхом застосування або пристосування відомих методів, наприклад, методів, що описані у "прикладах-посиланнях", або їх очевидних хімічних еквівалентів, або за допомогою методів відповідно до цього винаходу.

Даний винахід далі пояснюється, але не обмежується поданими даді ілюстративними прикладами, де показано одержання сполук відповідно до винаходу.

У спектрах ядерного магнітного резонансу (ЯМР) хімічні зсуви виражені у м.ч. відносно до тетраметилсилану. Аббревіатури мають такі значення: с=синглет; д=дублет; т=триплет; м=мультиплет; дд=дублет дублетів; ддд=дублет дублетів дублетів; дт=дублет триплетів; ш=широкий.

Приклад 1

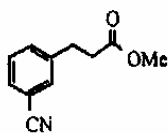
Сполука 1



До перемішаного розчину 3-ціанобензальдегіду (20г; 153ммоль) в 100мл безводного ТГФ в атмосфері азоту при кімнатній температурі додають метил(трифенілфосфораніліден)ацетат (61,2г; 183ммоль). Суміш залишають перемішуватись протягом ночі при кімнатній температурі і потім концентрують у вакуумі. Неочищений залишок хроматографують (40% EtOAc:гексан) з одержанням 27,3г (96%) акрилату 1. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,43-7,8 (м, 5H), 6,47 (д, J=12Гц, 1H), 3,8 (с, 3H).

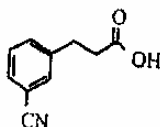
Приклад 2

Сполука 2



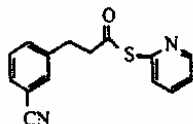
До перемішаного розчину сполуки 1 (27,33г) в 150мл EtOH додають 2г 10% Pd/CaCO<sub>3</sub>. Отриману суміш гідрують при 45фунт/дюйм<sup>2</sup> (3,1·10<sup>5</sup>н/м<sup>2</sup>, 3,07атм) H<sub>2</sub> у шейкері Пара протягом 8 годин при кімнатній температурі. Суміш потім фільтрують крізь шар целіту і концентрують у вакуумі з одержанням 26,93г (98%) сполуки 2 у вигляді прозорого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, d) : 7,33-7,72 (м, 4Н) , 3,66 (с, 3Н) , 2,97 (т, J=7,8 Гц, 2Н) , 2,62 (т, J=7,8 Гц, 2Н) .

Приклад 3  
Сполука 3



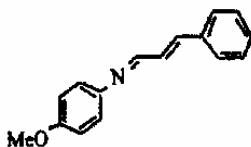
До перемішаного розчину сполуки 2 (16,8г; 89ммоль) в 200мл ТГФ:МеОН (2:1) краплями при кімнатній температурі додають 9мл 10 N NaOH. Через 2 години більшу частину розчинника вилучають у вакуумі і додають 30мл 5 N HCl. Отриману суміш екстрагують кілька разів EtOAc. Об'єднані екстракти сушать (MgSO<sub>4</sub>) , фільтрують і концентрують з одержанням 9,8г (63%) чистої кислоти 3 у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,35-7,55 (м, 4Н), 2,98 (т, J=7,9 Гц, 2Н), 2,7 (т, J=7,9 Гц, 2Н).

Приклад 4  
Сполука 4



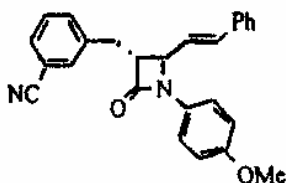
До перемішаного розчину карбонової кислоти 3 (8,2г; 47ммоль) і ДМФ (0,5мл) у безводному CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в атмосфері азоту при кімнатній температурі краплями додають оксалілхлорид (6,1мл; 70ммоль). Через 1 годину виділення газу припиняється і розчинник та надлишок оксалілхлориду вилучають у вакуумі. Залишок знову розчиняють в 100мл безводного CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і охолоджують до 0°C. Додають меркаптопіридин (5,6г; 50ммоль) з подальшим доданням триетиламіну (7,9мл; 56ммоль). Суміші дають нагрітися до кімнатної температури і перемішують протягом 1 години. Суміш розбавляють CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і промивають 1 N NaOH. Органічний шар сушать (MgSO<sub>4</sub>), фільтрують та концентрують. Залишок хроматографують (елюент = 50% EtOAc : гексан) з одержанням 5,12г (84%) тіоефіру 4 у вигляді жовтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,63 (д, J=9 Гц, 1Н), 7,7-7,8 (м, 1Н), 7,27-7,62 (м, 6Н), 3,05 (с, 4Н).

Приклад 5  
Сполука 5



Сульфат магнію (19,55г; 162ммоль) додають до перемішаного розчину цинамальдегіду (10,2мл; 81ммоль) і п-анізидину (10г; 81ммоль) в 200мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в атмосфері азоту при 0°C. Через 4 години суміш фільтрують і фільтрат концентрують з одержанням 18,87г (98%) імінної сполуки 5 у вигляді золотисто-коричневої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,28 (м, 1Н), 7,52 (м, 2Н), 7,38 (м, 3Н), 7,2 (м, 2Н), 7,12 (м, 2Н), 6,93 (м, 2Н), 3,82 (с, 3Н).

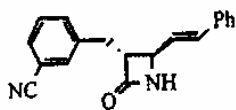
Приклад 6  
Сполука 6



До перемішаного розчину тіоефіру 5 (7г; 26ммоль) у безводному CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120мл) в атмосфері N<sub>2</sub> при -78°C додають TiCl<sub>4</sub> (26,1мл, 1М розчин в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Через 15 хвилин краплями додають триетиламін (3,6мл; 26ммоль). Отриману суміш залишають перемішуватись на 1,2 години при -78°C, а потім краплями додають розчин іміну 1 (4,42г; 19ммоль в 20мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) . Потім суміш нагрівають до 0°C. Через 1,5 години при цій температурі суміш гасять насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> і розподіляють водою. Органічний шар промивають 1 N NaOH, сушать (MgSO<sub>4</sub>) і концентрують у вакуумі. Неочищений продукт хроматографують (елюент = 40% EtOAc/гексан) з одержанням 2,42г (32%) суміші транс-/цис-β-лактамів 6a і 6b, 5:1, у вигляді смоли. Транс-

ізомер 6a, що переважає:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,2-7,6 (м, 11H), 6,8 (д,  $J=11\text{Гц}$ , 2H), 6,65 (д,  $J=15,8\text{Гц}$ , 1H), 6,2 (дд,  $J=15,8$ , 7,9 Гц, 1H), 4,32 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,42 (м, 3H).

Приклад 7  
Сполука 7

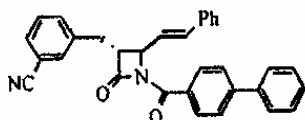


До перемішаного розчину 6a, 6b (1,5г; 3,8ммоль) в 60мл ТГФ/ $\text{CH}_3\text{CN}$  (1/3) при  $-20^\circ\text{C}$  додають розчин нітрату церіямонію (CAN, 3,13г; 5,7ммоль в 10мл води). Через 15 хвилин додають ще 1,5г CAN в 5мл води. Ще через 30 хвилин суміш гасять насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  і дають їй досягнути кімнатної температури. Отриману суспензію фільтрують крізь шар целіту, промивають подушку целіту кілька разів  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (взагалі приблизно 200мл). Шари фільтрату поділяють і органічний шар сушать ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрують і концентрують у вакуумі. Неочищений продукт хроматографують (елюент= 60%  $\text{EtOAc}$ :гексан) з одержанням 476мг (43%) чистого транс-ізомеру 7a разом з 85мг суміші цис-7b і транс-7a ізомерів.

Транс-ізомер 7a, що переважає:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , d) : 7,17-7,65 (м, 9H), 6,52 (д,  $J=15,8$  Гц, 1H), 6,25 (с, 1H), 6,14 (дд,  $J=15,8$ , 7,9 Гц, 1H), 3,97 (м, 1H), 3-3,33 (м, 3H).

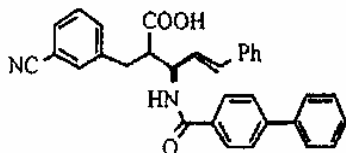
Другорядний цис-ізомер 7b:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , d) : 7,21-7,52 (м, 9H), 6,62 (д,  $J=15,8$  Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 6,1 (дд,  $J=15,8$ , 7,9Гц, 1H), 4,46 (м, 1H), 3,7 (м, 1H), 3,02-3,17 (м, 1H), 2,8-2,93 (м, 1H).

Приклад 8  
Сполука 8



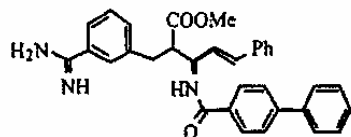
До перемішаного розчину транс- $\beta$ -лактаму 7a у безводному  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в атмосфері азоту при кімнатній температурі краплями додають триетиламін (4,04мл; 29ммоль). Потім додають біфенілкарбонілхлорид (5,05г; 23,2ммоль) з подальшим доданням DMAP (50мг). Через 30 хвилин суміш розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і промивають 1N  $\text{HCl}$ . Органічний шар потім сушать ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрують та концентрують. Неочищений продукт хроматографують (елюент = 30%  $\text{EtOAc}$ : гексан) з одержанням 2,19г (81%) продукту 8 у вигляді твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8,06 (м, 2H), 7,2-7,75 (м, 16H), 6,67 (д,  $J=15,8$  Гц, 1H), 6,23 (дд,  $J=15,8$ , 7,9Гц, 1H), 4,63 (м, 1H), 3,46 (м, 1H), 3,1-3,3 (м, 2H).

Приклад 9  
Сполука 9



До перемішаного розчину  $\beta$ -лактаму 8 (2,19г; 4,7ммоль), в 50мл ТГФ при кімнатній температурі додають краплями 1 N розчин  $\text{NaOH}$  (13,6мл). Через 2 години більшу частину ТГФ вилучають у вакуумі і додають 20мл 1 N  $\text{HCl}$ . Отриману суміш екстрагують  $\text{EtOAc}$ . Екстракт сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрують і концентрують у вакуумі. Сирий продукт очищають ВЕРХ з оберненою фазою ( $\text{CH}_3\text{CN}$ :вода, 0,1% TFA, градієнт 40-100) і фракції, що містять продукт, ліофілізують з одержанням 1,1г (50%) карбонової кислоти 9 у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,18-7,97 (м, 18H), 6,61 (д,  $J=15,8\text{Гц}$ , 1H), 6,2 (дд,  $J=15,8$ , 7,9Гц, 1H), 5,14 (м, 1H), 3-3,22 (м, 3H).

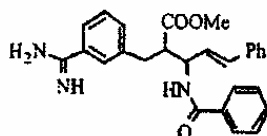
Приклад 10  
Сполука 10



До перемішаного розчину карбонової кислоти 9 (105мг; 0,22ммоль) в 3мл безводного  $\text{MeOH}$  при кімнатній температурі додають молекулярне сито (приблизно 50мг). Потім протягом приблизно 2 хвилин пропускають газоподібний  $\text{HCl}$ . Суміш потім залишають перемішуватись протягом ночі при кімнатній температурі і після цього концентрують в потоці  $\text{N}_2$ . Потім до залишку додають розчин  $\text{NH}_3$  в  $\text{MeOH}$  (3мл 7 N розчину) і суміш нагрівають до кипіння із зворотним холодильником протягом 1,5 годин, дають охолонути і розчинник вилучають у вакуумі. Залишок очищають ВЕРХ з оберненою фазою ( $\text{CH}_3\text{CN}$ :вода:0,1% TFA, градієнт 40-100) і фракції, що містять продукт, ліофілізують з одержанням 73мг (53%) продукту 10 у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 8,7 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,92 (д,  $J=9$  Гц, 2H), 7,78 (д,  $J=9$  Гц, 2H), 7,75-7,21 (м, 14H), 6,67 (д,  $J=16,1$  Гц, 1H), 6,4 (дд,  $J=16,1$ , 7,8 Гц, 1H), 4,98 (дд,  $J=16,1$ , 7,8Гц, 1H), 3,46 (с, 3H), 3,25-3,18 (м, 1H), 3,05-2,88 (м, 2H).

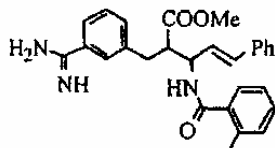
Приклад 11

#### Сполука 11



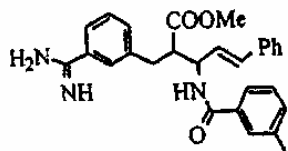
Цю сполуку одержують так само, як і сполуку 10, вище, виходячи з іміну 5 і тіоефіру 4. 4-Біфеніл-карбонілхлорид замінюють бензоїлхлоридом на стадії β-лактамного ацилювання. Кінцевий продукт 11 очищають ВЕРХ з оберненою фазою (CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O, 0,1% TFA) та ліофілізують. <sup>1</sup>H ЯМР (MeOH-d<sub>4</sub>, δ): 8,61 (д, J=11,3Гц, 1H), 7,83 (д, J=7,5Гц, 2H), 7,15-7,67 (м, 14H), 6,67 (д, J=15,8Гц, 1H), 6,3 (дд, J=15,8, 7,9Гц, 1H), 4,98 (м, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,27 (м, 1H), 3,1 (м, 2H).

#### Приклад 12 Сполука 12



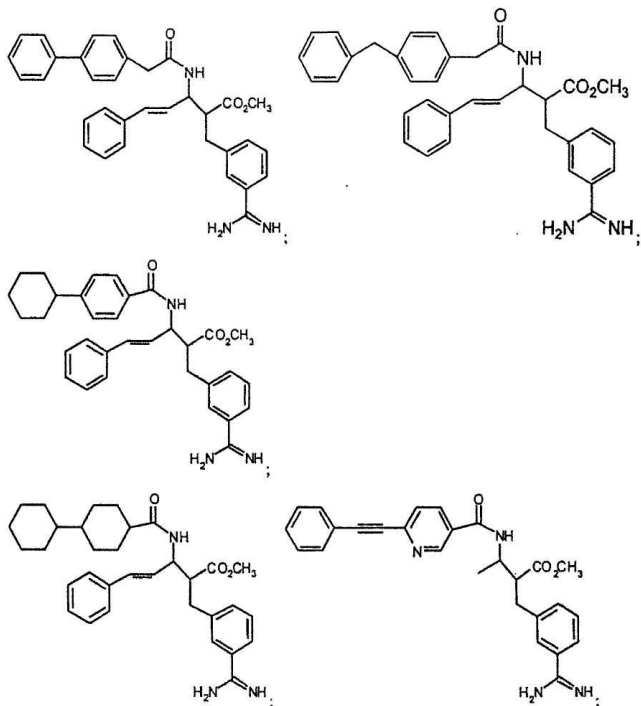
Цю сполуку одержують так само, як і сполуку 10, вище, виходячи з іміну 5 і тіоефіру 4, 4-біфенілкарбонілхлорид замінюється на о-толуолхлорид на стадії β-лактамного ацилювання. Кінцевий продукт 12 очищають ВЕРХ з оберненою фазою (CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O, 0,1% TFA) та ліофілізують. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 9,3 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,7 (д, J=7,6Гц, 1H), 7,7 (д, J=8 Гц, 2H), 7,6 (д, J=9 Гц, 2H), 7,2-7,6 (м, 12H), 6,9 (д, J=8 Гц, 1H), 6,6 (д, J=15 Гц, 1H), 6,35 (дд, J=15,6 Гц, 1H), 4,9 (дд, J=15,6 Гц, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,2-3,3 (м, 1H), 2,8-3 (м, 1H), 2,3 (с, 3H).

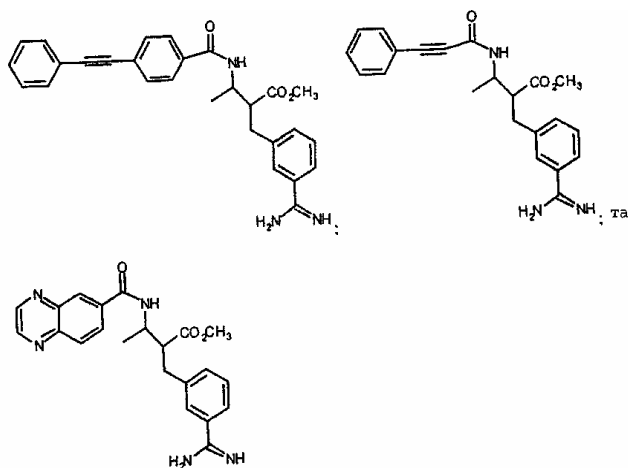
#### Приклад 13 Сполука 13



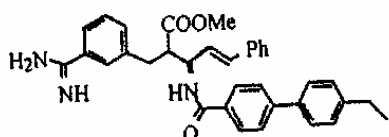
Цю сполуку одержують так само, як і сполуку 10, вище, виходячи з іміну 5 і тіоефіру 4, 4-біфенілкарбонілхлорид замінюється на м-толуолхлорид на стадії β-лактамного ацилювання. Кінцевий продукт 13 очищають ВЕРХ з оберненою фазою (CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O, 0,1% TFA) та ліофілізують. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 9,3 (с, 1H), 9,2 (с, 1H), 8,7 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,7 (д, J=8 Гц, 2H), 7,6 (д, J=9 Гц, 2H), 7,2-7,6 (м, 12H), 6,9 (д, J=8 Гц, 1H), 6,6 (д, J=15 Гц, 1H), 6,35 (дд, J=15,6 Гц, 1H), 4,9 (дд, J=16,6 Гц, 1H), 3,6 (с, 3H), 3,2-3,3 (м, 1H), 2,8-3 (м, 1H), 2,35 (с, 3H).

Інші сполуки, отримані так само з використанням відповідного вихідного матеріалу, включають такі:



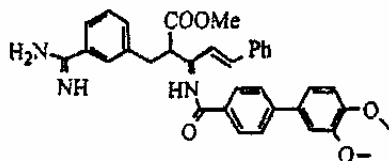


Приклад 14  
Сполука 14



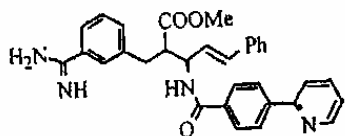
Цю сполуку одержують так само, як і сполуку 10, вище, виходячи з іміну 5 і тіоефіру 4. 4-Біфенілкарбонілхлорид замінюють на 4'-етил-4-біфенілкарбонілхлорид на стадії β-лактамного ацилування. Кінцевий продукт 14 очищають ВЕРХ з оберненою фазою (CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O, 0,1% TFA) та ліофілізують. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ): 9,3 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,9 (д, J=7,6Гц, 1H), 8,2 (д, J=8Гц, 2H), 8 (д, J=9 Гц, 2H), 7,4-7,9 (м, 12H), 7,2 (д, J=8Гц, 1H), 6,9 (д, J=15Гц, 1H), 6,6 (дд, J=15,6Гц, 1H), 5,2 (дд, J=16,6Гц, 1H), 3,7 (с, 3H), 3,4-3,5 (м, 1H), 3,1-3,2 (м, 1H), 2,85 (кв, 2H), 1,4 (т, 3H).

Приклад 15  
Сполука 15



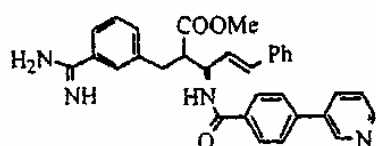
Цю сполуку одержують так само, як і сполуку 10, вище, виходячи з іміну 5 та тіоефіру 4. 4-Біфенілкарбонілхлорид замінюють на 3',4'-диметокси-4-біфенілкарбонілхлоридом на стадії β-лактамного ацилування. Кінцевий продукт 15 очищають ВЕРХ з оберненою фазою (CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O, 0,1% TFA) та ліофілізують. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ): 9,5 (с, 1H), 9,3 (с, 1H), 8,9 (д, J=7,6Гц, 1H), 8,8 (с, 1H), 8,4 (д, J=8 Гц, 2H), 7,9 (д, J=9Гц, 2H), 7,8 (с, 2H), 7,4-7,7 (м, 11H), 7,25 (д, J=8 Гц, 1H), 6,6 (д, J=15 Гц, 1H), 6,4 (дд, J=15,6 Гц, 1H), 4 (с, 3H), 3,9 (с, 3H), 3,7 (с, 3H), 3,4-3,5 (м, 1H), 3,2-3,4 (м, 1H).

Приклад 16  
Сполука 16



Цю сполуку одержують так само, як і сполуку 10, вище, виходячи з іміну 5 та тіоефіру 4. 4-Біфенілкарбонілхлорид замінюють на стадії β-лактамного ацилування на 4-(2'-піридил)бензоїлхлорид. Кінцевий продукт 16 очищають ВЕРХ з оберненою фазою (CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O, 0,1% TFA) і ліофілізують. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ): 9,5 (с, 1H), 9,3 (с, 1H), 8,9 (д, J=7,6Гц, 1H), 8,8 (с, 1H), 8,4 (д, J=8Гц, 2H), 8,3 (д, J=9Гц, 1H), 8,1 (д, J=8Гц, 2H), 7,9 (с, 2H), 7,4-7,8 (м, 10H), 7,4 (д, J=8Гц), 6,9 (д, J=15Гц, 1H), 6,6 (дд, J=15,6Гц, 1H), 5,2 (дд, J=16,6Гц, 1H), 3,7 (с, 3H), 3,4-3,5 (м, 1H), 3,2-3,4 (м, 1H).

Приклад 17  
Сполука 17



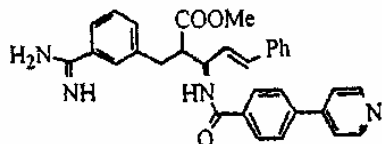
Цю сполуку одержують так само, як і сполуку 10, вище, виходячи з іміну 5 та тіоефіру 4. 4-



Біфенілкарбонілхлорид замінюють на стадії β-лактамного ацилювання 4-(3'-піридил)бензоїлхлоридом. Кінцевий продукт 17 очищують ВЕРХ з оберненою фазою (CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O, 0,1% TFA) та ліофілізують. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ): 9,5 (с, 1H), 9,3 (с, 1H), 8,9 (д, J=7,6Гц, 1H), 8,5 (с, 1H), 8,2 (д, J=8Гц, 2H), 8,1 (д, J=9Гц, 2H), 8 (д, J=8Гц, 1H), 7,9 (с, 2H), 7,4-7,8 (м, 9H), 7,4 (д, J=8Гц, 1H), 6,9 (д, J=15Гц, 1H), 6,6 (дд, J=15,6Гц, 1H), 5,2 (дд, J=16,6Гц, 1H), 3,7 (с, 3H), 3,4-3,5 (м, 1H), 3,2-3,4 (м, 1H).

Приклад 18

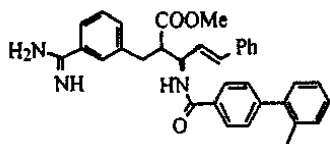
Сполука 18



Цю сполуку одержують так само, як і сполуку 10, вище, виходячи з іміну 5 та тіоефіру 4. 4-Біфенілкарбонілхлорид замінюють на стадії β-лактамного ацилювання 4-(4'-піридил)бензоїлхлоридом. Кінцевий продукт 18 очищують ВЕРХ з оберненою фазою (CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O, 0,1% TFA) і ліофілізують. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ): 9,5 (с, 1H), 9,3(с, 1H), 9 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,2 (с, 4H), 7,8 (с, 2H), 7,5-7,8 (м, 11H), 7,4 (д, J=8Гц, 1H), 6,9 (д, J=15Гц, 1H), 6,6 (дд, J=15,6Гц, 1H), 5,2 (дд, J=16,6 Гц, 1H), 3,7 (с, 3H), 3,4-3,5 (м, 1H), 3,2-3,4 (м, 1H).

Приклад 19

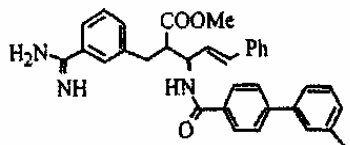
Сполука 19



Цю сполуку одержують так само, як і сполуку 10, вище, виходячи з іміну 5 та тіоефіру 4. 4-Біфенілкарбонілхлорид замінюють на стадії β-лактамного ацилювання на 2'-метил-4-біфенілкарбонілхлорид. Кінцевий продукт 19 очищують ВЕРХ з оберненою фазою (CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O, 0,1% TFA) та ліофілізують. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ): 9,25 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,71 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,86 (д, J=8Гц, 2H), 7,61 (д, J=8Гц, 2H), 7,6-7,12 (м, 13H), 6,67 (д, J=15,9Гц, 1H), 6,42 (дд, J=15,9, 7,8Гц, 1H), 5,0 (дд, J=16, 7,9Гц, 1H), 3,32 (с, 3H), 3,3-3,15 (м, 1H), 3,11-2,9 (м, 2H), 2,21 (с, 3H).

Приклад 20

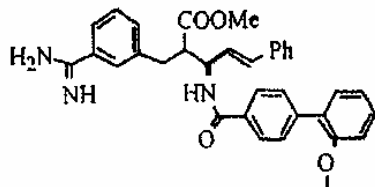
Сполука 20



Цю сполуку одержують так само, як і сполуку 10, вище, виходячи з іміну 5 та тіоефіру 4. 4-Біфенілкарбонілхлорид замінюють на стадії β-лактамного ацилювання на 3'-метил-4-біфенілкарбонілхлорид. Кінцевий продукт 20 очищують ВЕРХ з оберненою фазою (CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O, 0,1% TFA) та ліофілізують. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ): 9,25 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,68 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,9 (д, J=9 Гц, 1H), 7,75 (д, J=9 Гц, 1H), 7,68-7,15 (м, 13H), 6,68 (д, J=15,9 Гц, 1H), 6,4 (дд, J= 15,9, 7,8Гц, 1H), 5,0 (дд, J=16, 7,9 Гц, 1H), 3,46 (с, 3H), 3,28-3,18 (м, 1H), 3,1-2,9 (м, 2H), 2,36 (с, 3H).

Приклад 21

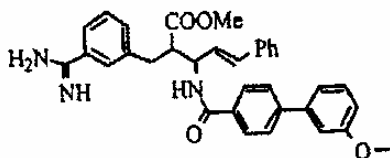
Сполука 21



Цю сполуку одержують так само, як і сполуку 10, вище, виходячи з іміну 5 та тіоефіру 4. 4-Біфенілкарбонілхлорид замінюють на стадії β-лактамного ацилювання на 2'-метокси-4-біфенілкарбонілхлорид. Кінцевий продукт 21 очищують ВЕРХ з оберненою фазою (CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O, 0,1% TFA) та ліофілізують. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ): 9,25 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,76 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,83 (д, J=9,5Гц, 2H), 7,65-6,95 (м, 15H), 6,64 (д, J=15,9Гц, 1H), 6,4 (дд, J=15,9, 7,8 Гц, 1H), 4,99 (дд, J=16, 7,9 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,46 (с, 3H), 3,3-3,17 (м, 1H), 3,1-2,9 (м, 2H).

Приклад 22

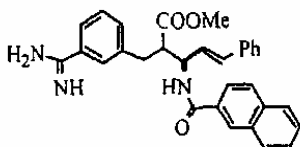
Сполука 22



Цю сполуку одержують так само, як і сполуку 10, вище, виходячи з іміну 5 та тіоефіру 4. 4-Біфенілкарбонілхлорид замінюють на стадії β-лактамного ацилювання на 3'-метокси-4-біфенілкарбонілхлорид. Кінцевий продукт 22 очищають ВЕРХ з оберненою фазою (CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O, 0,1% TFA) та ліофілізують. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ): 9,23 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,69 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,9 (д, J=9,6 Гц, 2H), 7,68-7,18 (м, 12H), 6,96 (дд, J=9,6, 2Гц, 1H), 6,64 (д, J=15,9Гц, 1H), 6,39 (дд, J=15,9, 7,8 Гц, 1H), 4,98 (дд, J=16, 7,9 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,47 (с, 3H), 3,28-3,17 (м, 1H), 3,08-2,86 (м, 2H).

Приклад 23

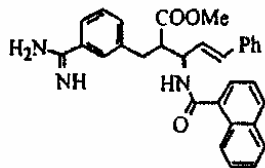
Сполука 23



Цю сполуку одержують так само, як і сполуку 10, вище, виходячи з іміну 5 та тіоефіру 4. 4-Біфенілкарбонілхлорид замінюють на стадії β-лактамного ацилювання на 2-нафтилкарбонілхлорид. Кінцевий продукт 23 очищають ВЕРХ з оберненою фазою (CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O, 0,1% TFA) та ліофілізують. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ): 9,24 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,83 (д, J=8,6Гц, 1H), 8,4 (с, 1H), 8,08-7,85 (м, 4H), 7,68-7,2 (м, 12H), 6,68 (д, J=15,8Гц, 1H), 6,43 (дд, J=15,8, 7,8Гц, 1H), 5,03 (дд, J=15,8, 7,8Гц, 1H), 3,46 (с, 3H), 3,28-3,2 (м, 1H), 3,13-2,95 (м, 2H).

Приклад 24

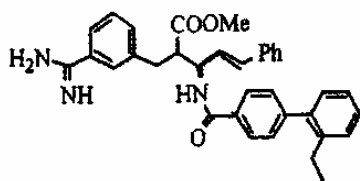
Сполука 24



Цю сполуку одержують так само, як і сполуку 10, вище, виходячи з іміну 5 та тіоефіру 4. 4-Біфенілкарбонілхлорид замінюють на стадії β-лактамного ацилювання на 1-нафтилкарбонілхлорид. Кінцевий продукт 24 очищають ВЕРХ з оберненою фазою (CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O, 0,1% TFA) і ліофілізують. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ): 9,27 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,88 (д, J=8,67Гц, 1H), 8,18-8,07 (м, 1H), 8,05-7,9 (м, 2H), 7,7-7,2 (м, 13H), 6,73 (д, J=15,9Гц, 1H), 6,4 (дд, J=15,9, 7,8Гц, 1H), 5,07 (дд, J=16, 7,9Гц, 1H), 3,52 (с, 3H), 3,28-3,17 (м, 1H), 3,12-2,95 (м, 2H).

Приклад 25

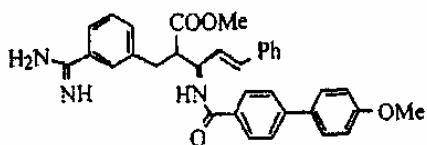
Сполука 25



Цю сполуку одержують так само, як і сполуку 10, вище, виходячи з іміну 5 та тіоефіру 4. 4-Біфенілкарбонілхлорид замінюють на стадії β-лактамного ацилювання на 3'-етил-4-біфенілкарбонілхлорид. Кінцевий продукт 25 очищають ВЕРХ з оберненою фазою (CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O, 0,1% TFA) та ліофілізують. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ): 9,25 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,68 (д, J=8,6Гц, 1H), 7,88 (д, J=9Гц, 2H), 7,76 (д, J=9 Гц, 2H), 7,62 (м, 2H), 7,55-7,15 (м, 11H), 6,66 (д, J=16Гц, 1H), 6,4 (дд, J=16, 7,8 Гц, 1H), 4,96 (дд, J=16, 7,8Гц, 1H), 3,47 (с, 3H), 3,3-3,18 (м, 1H), 3,1-2,88 (м, 2H), 2,67 (кв, J=8,5 Гц, 2H), 1,22 (т, J=8,5 Гц, 3H).

Приклад 26

Сполука 26

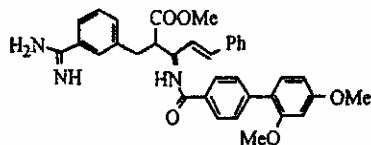


Цю сполуку одержують так само, як і сполуку 10, вище, виходячи з іміну 5 та тіоефіру 4. 4-біфенілкарбонілхлорид замінюють на стадії β-лактамного ацилювання на 4'-метокси-4-біфенілкарбонілхлорид. Кінцевий продукт 26 очищають шляхом ВЕРХ з оберненою фазою (CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O, 0,1% TFA) та ліофілізують. <sup>1</sup>H

ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ ): 9,23 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,66 (д,  $J=8,7$ Гц, 1H), 7,88 (д,  $J=9,1$ Гц, 2H), 7,72-7,22 (м, 11H), 7,03 (д,  $J=8,7$ Гц, 2H), 6,64 (д,  $J=16,1$  Гц, 1H), 6,4 (дд,  $J=16,1, 7,9$ Гц, 1H), 4,97 (дд,  $J=16,1, 7,9$ Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,46 (с, 3H), 3,28-3,15 (м, 1H), 3,08-2,88 (м, 2H).

Приклад 27

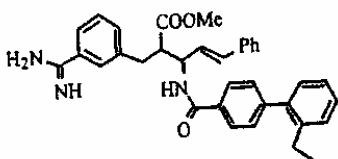
Сполука 27



Цю сполуку одержують так само, як і сполуку 10, вище, виходячи з іміну 5 та тіоефіру 4. 4-Біфенілкарбонілхлорид замінюють на стадії  $\beta$ -лактамного ацилювання на 2',4'-диметокси-4-біфенілкарбонілхлорид. Кінцевий продукт 27 очищують ВЕРХ з оберненою фазою ( $CH_3CN:H_2O$ , 0,1% TFA) і ліофілізують.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ ): 9,23 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,63 (д,  $J=9$ Гц, 1H), 7,81 (д,  $J=8,9$  Гц, 2H), 7,68-7,15 (м, 14H), 6,72-6,52 (м, 1H), 6,45-6,3 (м, 1H), 5,04-4,9 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,51 (с, 3H), 3,21-3,15 (м, 1H), 3,08-2,85 (м, 2H).

Приклад 28

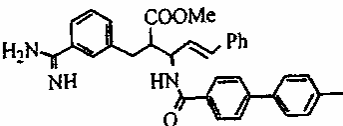
Сполука 28



Цю сполуку одержують так само, як і сполуку 10, вище, виходячи з іміну 5 та тіоефіру 4. 4-Біфенілкарбонілхлорид замінюють на стадії  $\beta$ -лактамного ацилювання на 2'-етил-4-біфенілкарбонілхлорид. Кінцевий продукт 28 очищують ВЕРХ з оберненою фазою ( $CH_3CN:H_2O$ , 0,1% TFA) та ліофілізують.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ ): 9,25 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,69 (д,  $J=8,7$ Гц, 1H), 7,78 (д,  $J=9$ Гц, 2H), 7,68-7,08 (м, 15H), 6,65 (д,  $J=15,9$ Гц, 1H), 6,38 (дд,  $J=15,9, 7,8$ Гц, 1H), 5,0 (дд,  $J=16, 7,9$ Гц, 1H), 3,46 (с, 3H), 3,28-3,18 (м, 1H), 2,52 (кв,  $J=9,6$ Гц, 2H), 0,98 (т,  $J=9,6$ Гц, 3H).

Приклад 29

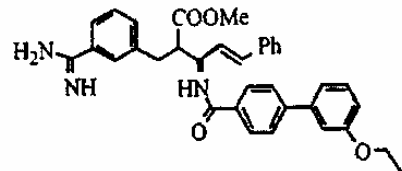
Сполука 29



Цю сполуку одержують так само, як і сполуку 10, вище, виходячи з іміну 5 та тіоефіру 4. 4-Біфенілкарбонілхлорид замінюють на стадії  $\beta$ -лактамного ацилювання на 4'-метил-4-біфенілкарбонілхлорид. Кінцевий продукт 29 очищують ВЕРХ з оберненою фазою ( $CH_3CN:H_2O$ , 0,1% TFA) та ліофілізують.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ ): 9,22 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,68 (д,  $J=8,7$ Гц, 1H), 7,85 (д,  $J=9$ Гц, 2H), 7,75 (д,  $J=9$ Гц, 2H), 7,65-7,2 (м, 13H), 6,65 (д,  $J=15,9$ Гц, 1H), 6,39 (дд,  $J=15,9, 7,8$ Гц, 1H), 4,99 (дд,  $J=16, 7,9$ Гц, 1H), 3,46 (с, 3H), 3,28-3,18 (м, 1H), 3,08-2,88 (м, 2H), 2,35 (с, 3H).

Приклад 30

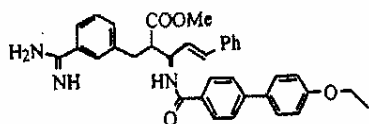
Сполука 30



Цю сполуку одержують так само, як і сполуку 10, вище, виходячи з іміну 5 та тіоефіру 4. 4-Біфенілкарбонілхлорид замінюють на стадії  $\beta$ -лактамного ацилювання на 3'-етокси-4-біфенілкарбонілхлорид. Кінцевий продукт 30 очищують ВЕРХ з оберненою фазою ( $CH_3CN:H_2O$ , 0,1% TFA) і ліофілізують.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ ): 9,22 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,7 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,88 (д,  $J=9$  Гц, 2H), 7,76 (д,  $J=9$  Гц, 2H), 7,68-7,12 (м, 12H), 6,98-6,85 (м, 1H), 6,67 (д,  $J=16$  Гц, 1H), 6,4 (дд,  $J=16, 7,8$  Гц, 1H), 5,01 (дд,  $J=16, 7,8$  Гц, 1H), 4,08 (кв,  $J=7,5$  Гц, 2H), 3,45 (с, 3H), 3,25-3,15 (м, 1H), 3,08-2,89 (м, 2H), 1,32 (т,  $J=7,5$  Гц, 2H).

Приклад 31

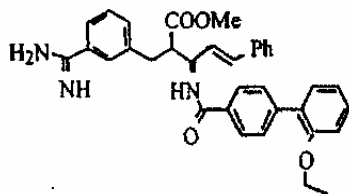
Сполука 31



Цю сполуку одержують так само, як і сполуку 10, вище, виходячи з іміну 5 та тіоефіру 4. 4-Біфенілкарбонілхлорид замінюють на стадії β-лактамного ацилювання на 4'-етокси-4-біфенілкарбонілхлорид. Кінцевий продукт 31 очищають шляхом ВЕРХ з оберненою фазою (CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O, 0,1% TFA) та ліофілізують. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 9,26 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,64 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,86 (д, J=9 Гц, 2H), 7,72 (д, J=9 Гц, 2H), 7,7-7,22 (м, 11H), 7,01 (д, J=10,4 Гц, 2H), 6,64 (д, J=15,9 Гц, 1H), 6,38 (дд, J=15,9, 7,8 Гц, 1H), 4,98 (дд, J=16, 7,8 Гц, 1H), 4,06 (кв, J=8,2 Гц, 2H), 3,45 (с, 3H), 3,3-3,18 (м, 1H), 3,08-2,85 (м, 2H), 1,32 (т, J=8,2 Гц, 3H).

Приклад 32

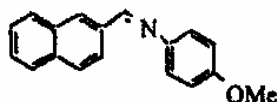
Сполука 32



Цю сполуку одержують так само, як і сполуку 10, вище, виходячи з іміну 5 та тіоефіру 4. 4-Біфенілкарбонілхлорид замінюють на стадії β-лактамного ацилювання на 2'-етокси-4-біфенілкарбонілхлорид. Кінцевий продукт 32 очищають ВЕРХ з оберненою фазою (CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O, 0,1% TFA) та ліофілізують. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 9,24 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,68 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,85 (д, J=9 Гц, 2H), 7,6 (д, J=9 Гц, 2H), 7,59-6,95 (м, 13H), 6,65 (д, J=15,9 Гц, 1H), 6,39 (дд, J=15,9, 7,8 Гц, 1H), 4,98 (дд, J=16, 7,8 Гц, 1H), 4,03 (кв, J=8,1 Гц, 2H), 3,47 (с, 3H), 3,28-3,18 (м, 1H), 3,1-2,88 (м, 2H), 1,24 (т, J=8,1 Гц, 3H).

Приклад 33

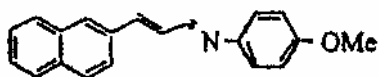
Сполука 33



До перемішаного розчину 2-нафталальдегіду (20г; 0,13 моль) в 200мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при кімнатній температурі додають п-анізидин (15,8г; 0,13моль) з подальшим доданням безводного сульфату магнію (16,9г; 0,14моль). Через 3,5 години суміш фільтрують і фільтрат концентрують у вакуумі з одержанням 31,5г (92%) іміну 33. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,64 (с, 1H), 8,19 (м, 2H), 7,78-7,98 (м, 3H), 7,43-7,56 (м, 2H), 7,32 (м, 2H), 6,96 (м, 2H), 3,83 (с, 3H).

Приклад 34

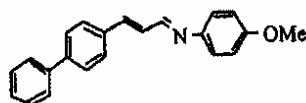
Сполука 34



Отримана з використанням транс-3-[2'-нафтил)акролеїну, п-анізидину та безводного сульфату магнію, як описано для сполуки 33, вище. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,35 (д, J=9 Гц, 1H), 7,78-7,9 (м, 4H), 7,72 (м, 1H), 7,5 (м, 2H), 7,25 (м, 4H), 6,93 (м, 2H), 3,82 (с, 3H).

Приклад 35

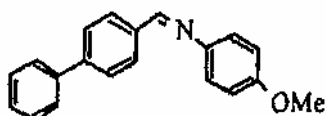
Сполука 35



Отримана з використанням транс-3-(4'-біфеніл)акролеїну, п-анізидину та безводного сульфату магнію, як описано для сполуки 33, вище. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,33 (д, J=9 Гц, 1H), 7,2-7,68 (м, 13H), 6,9 (м, 2H), 3,82 (с, 3H).

Приклад 36

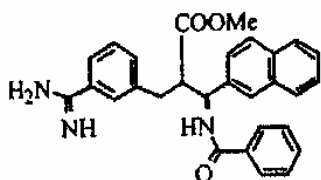
Сполука 36



Отримана з використанням 4-біфенілкарбоксальдегіду, п-анізидину і безводного сульфату магнію, як описано для сполуки 33, вище. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,52 (с, 1H), 7,97 (м, 2H), 7,62-7,73 (м, 4H), 7,35-7,52 (м, 3H), 7,27 (м, 2H), 6,95 (м, 2H), 3,85 (с, 3H).

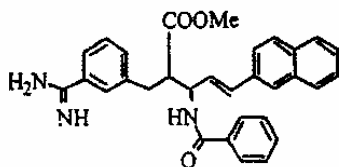
Приклад 37

Сполука 37



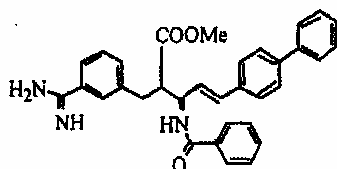
Цю сполуку одержують так само, як і сполуку 10, вище, виходячи з іміну 33 та тіоефіру 4. 4-Біфенілкарбонілхлорид замінюють на стадії β-лактамного ацилювання на бензоїлхлорид. Кінцевий продукт 37 очищують ВЕРХ з оберненою фазою (CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O, 0,1% TFA) та ліофілізують. <sup>1</sup>H ЯМР (MeOH-d<sub>4</sub>, δ): 9,01 (д, J=9,4Гц, 1H), 7,77-7,98 (м, 6H), 7,43-7,67 (м, 9H), 5,53 (м, 1H), 3,56 (м, 1H), 3,54 (с, 3H), 3,1 (м, 1H), 2,81 (м, 1H).

Приклад 38  
Сполука 38



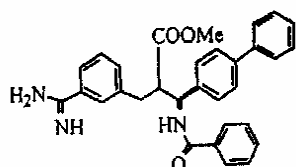
Цю сполуку одержують так само, як і сполуку 10, вище, виходячи з іміну 34 та тіоефіру 4. 4-Біфенілкарбонілхлорид замінюють на стадії β-лактамного ацилювання на бензоїлхлорид. Кінцевий продукт 38 очищують ВЕРХ з оберненою фазою (CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O, 0,1% TFA) і ліофілізують. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 9,27 (с, 2H), 9,1 (с, 2H), 8,72 (д, 1H), 7,4-7,95 (м, 16H), 6,86 (д, J=18Гц, 1H), 6,54 (дд, J=10,6Гц, 1H), 5,03 (м, 1H), 3,48 (с, 3H), 3,32 (м, 1H), 3,04 (м, 2H).

Приклад 39  
Сполука 39



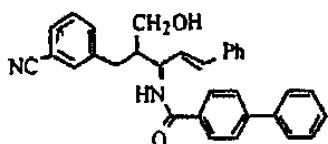
Цю сполуку одержують так само, як і сполуку 10, вище, виходячи з іміну 35 та тіоефіру 4. 4-Біфенілкарбонілхлорид замінюють на стадії β-лактамного ацилювання на бензоїлхлорид. Кінцевий продукт 39 очищують ВЕРХ з оберненою фазою (CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O, 0,1% TFA) та ліофілізують. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 9,25 (с, 2H), 9,11 (с, 2H), 8,74 (д, 1H), 7,30-8 (м, 22H), 6,23 (д, J=18Гц, 1H), 6,47 (дд, J=18,6Гц, 1H), 5,04 (м, 1H), 3,49 (с, 3H), 3,3 (м, 2H), 3,03 (м, 2H).

Приклад 40  
Сполука 40



Цю сполуку одержують так само, як і сполуку 10, вище, виходячи з іміну 36 та тіоефіру 4. 4-Біфенілкарбонілхлорид замінюють на стадії β-лактамного ацилювання на бензоїлхлорид. Кінцевий продукт 40 очищують ВЕРХ з оберненою фазою (CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O, 0,1% TFA) та ліофілізують. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 9,23 (с, 2H), 9,05 (с, 2H), 8,97 (с, 2H), 7,28-7,8 (м, 18H), 5,35 (т, 1H), 3,42 (с, 3H), 3,31 (м, 1H), 2,89 (дд, 1H), 2,6 (дд, 1H).

Приклад 41  
Сполука 41

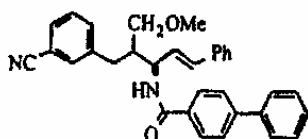


До перемішаного розчину карбонової кислоти 9 (980мг; 2ммоль) і триетиламіну (0,44мл; 3,2ммоль) у безводному ТГФ в атмосфері N<sub>2</sub> при 0°C краплями додають ізобутилхлорформіат (0,39мл; 3ммоль). Через 15 хвилин краплями додають розчин боргідриду натрію (153мг; 4ммоль в 5мл води). Суміші дають підігрітись до кімнатної температури. Через 1 годину більшу частину ТГФ вилучають у вакуумі. Потім додають воду і суміш екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти сушать (MgSO<sub>4</sub>), фільтрують і концентрують. Сирий продукт очищують хроматографією (елюент =35% EtOAc:гексан) з одержанням 720мг (76%) спирту 41. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,92 (д, J=9Гц, 2H), 7,2-7,72 (м, 16H), 6,67 (д, J=15,5Гц, 1H), 6,27 (дд, J=15,5, 7,8Гц, 1H), 4,94 (м, 1H), 3,88 (м, 1H), 3,5 (м, 1H), 3,12 (м, 1H), 2,82-3,03 (м, 2H), 1,95 (м, 1H).

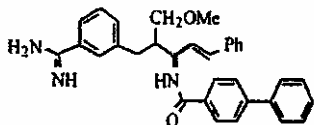
Приклад 42

N[C@@H](Cc1ccc(NC(=O)C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3)C=C2)C[C@H](O)C=Cc4ccccc4

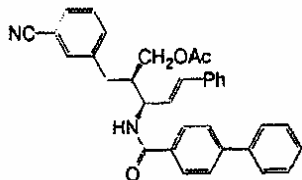
Сполука 43



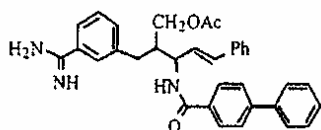
Сполука 44



### Сполука 45



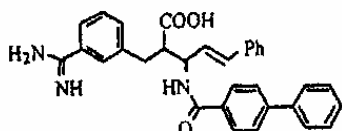
Сполука 46



Сполуку 45 перетворюють на відповідний амідин 46, використовуючи послідовність сірководень/метилйодид:ацетат амонію, описану для перетворення 43 на 44. Продукт 46 очищають ВЕРХ з оберненою фазою і виділяють у вигляді його трифторацетатної солі.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ ): 9,31 (с, 2H), 8,97 (с, 2H), 8,7 (д, 1H), 7,18-8 (м, 18H), 6,6 (д,  $J=18$ Гц, 1H), 6,40 (дд,  $J=18,6$ Гц, 1H), 4,83 (м, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,84 (м, 2H), 2,95 (м, 1H), 2,57 (м, 1H), 1,93 (с, 3H).

Приклад 47

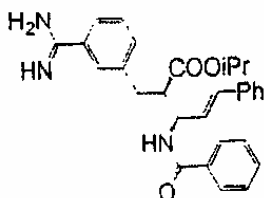
Сполука 47



Карбонову кислоту 9 перетворюють на її відповідний амідин 47, використовуючи послідовність сірководень:метилйодид:ацетат амонію, описану для перетворення 43 в 44. Продукт 47 виділяють ВЕРХ з оберненою фазою у вигляді його трифторацетатної солі.  $^1\text{H}$  ЯМР (MeOH- $d_4$ ,  $\delta$ ): 8 (д,  $J=9$ Гц, 2H), 7,82 (д,  $J=9$ Гц, 2H), 7,22-7,77 (м, 14H), 6,73 (д,  $J=15,8$ Гц, 1H), 6,4 (дд,  $J=15,8, 7,9$ Гц, 1H), 4,95 (м, 1H), 3,08-3,45 (м, 3H).

Приклад 49

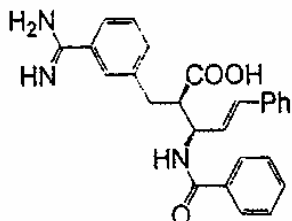
Сполука 49



До перемішаного розчину карбонової кислоти 48 (120мг; 0,29ммоль) в 5мл безводного  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в атмосфері  $\text{N}_2$  при кімнатній температурі додають триетиламін (0,05мл; 0,38ммоль). Краплями додають ізопропілхлорформіат (0,38мл 1 М розчину у толуолі). Через 30 хвилин додають DMAP (18мг; 0,15ммоль) і суміш залишають додатково перемішуватись протягом 1,5 годин при кімнатній температурі. Потім суміш розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і промивають 1 N HCl. Органічний шар потім сушать ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрують та концентрують. Неочищений продукт хроматографують (елюєнт =40% EtOAc:гексан) з одержанням 44мг (33%) відповідного ізопропілового ефіру. Цю сполуку потім перетворюють на відповідний амідин 49 за допомогою процедури сірководень:метилйодид:ацетат амонію, як описано для перетворення 43 в 44. Продукт 49 очищають ВЕРХ з оберненою фазою і виділяють у вигляді його трифторацетатної солі.  $^1\text{H}$  ЯМР (MeOH- $d_4$ ,  $\delta$ ): 8,6 (д,  $J=7,9$ Гц, 1H), 7,85 (д,  $J=8$ Гц, 2H), 7,16-7,7 (м, 12H), 6,69 (д,  $J=15,8$ Гц, 1H), 6,32 (дд,  $J=15,8, 7,9$ Гц, 1H), 4,98 (м, 1H), 4,85 (м, 1H), 3,23 (м, 1H), 3,08 (м, 2H), 1,07 (д,  $J=6$ Гц, 3H), 0,97 (д,  $J=6$ Гц, 3H).

Приклад 50

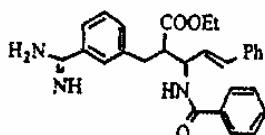
Сполука 50



Цю сполуку одержують шляхом перетворення сполуки 48 на відповідний амідин, використовуючи послідовність сірководень:метилйодид:ацетат амонію, описану для перетворення 43 на 44. Продукт 50 очищають ВЕРХ з оберненою фазою і виділяють у вигляді його трифторацетатної солі.  $^1\text{H}$  ЯМР (MeOH- $d_4$ ,  $\delta$ ): 8,6 (д,  $J=7,9$ Гц, 1H), 7,85 (д,  $J=8$ Гц, 2H), 7,16-7,7 (м, 12H), 6,69 (д,  $J=15,8$ Гц, 1H), 6,32 (дд,  $J=15,8, 7,9$ Гц, 1H), 4,98 (м, 1H), 4,85 (м, 1H), 3,23 (м, 1H), 3,08 (м, 2H), 1,07 (д,  $J=6$ Гц, 3H), 0,97 (д,  $J=6$ Гц, 3H).

Приклад 51

Сполука 51

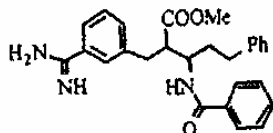


Через перемішуваний розчин карбонової кислоти 50 (96мг; 0,18ммоль) в 3мл EtOH при кімнатній

температурі пропускають HCl протягом приблизно 3 хвилин. Суміш залишають перемішуватись протягом 7 годин при кімнатній температурі і потім зберігають у холодильнику (0°C) протягом вихідних днів. Потім розчинник вилучають у вакуумі, а залишок очищають ВЕРХ з оберненою фазою (ВЕРХОФ). Продукт 51 виділяють у вигляді його трифторацетатної солі. <sup>1</sup>H ЯМР (MeOH-d<sub>4</sub>, δ): 8,63 (д, J=7,9Гц, 1H), 7,84 (д, J=8Гц, 2H), 7,16-7,68 (м, 12H), 6,68 (д, J=15,8Гц, 1H), 6,32 (дд, J=15,8, 7,9Гц, 1H), 5 (м, 1H), 4,02 (кв, 2H), 3,25 (м, 1H), 3,07 (д, J=7,9 Гц, 2H), 1,05 (т, 3H).

Приклад 52

Сполука 52



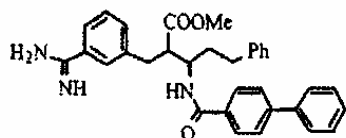
Суміш сполуки 11 і 10% Pd/C (25мг) в EtOAc (2мл) :EtOH (5мл) гідрують при 45 фунт/дюйм<sup>2</sup> (3,1кг/см<sup>2</sup>, 3,07атм) H<sub>2</sub> протягом 19 годин при кімнатній температурі. Потім суміш фільтрують крізь шар целіту і фільтрат концентрують. Сирий продукт очищають ВЕРХОФ (CH<sub>3</sub>CN:вода, 0,1% TFA, градієнт 10-100% CH<sub>3</sub>CN) і фракції, що містять продукт, ліофілізують з одержанням 21мг 52. <sup>1</sup>H ЯМР (MeOH-d<sub>4</sub>, δ): 8,27 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,83 (м, 2H), 7,43-7,65 (м, 7H), 7,09-7,27 (м, 5H), 4,35 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 2,95-3,15 (м, 3H), 2,54-2,75 (м, 2H), 1,93 (м, 2H).

Поділ сполуки 10

Рацемічну сполуку 10 (приблизно 650мг виявленого єдиного діастереоізомера з передбачуваною син-стереохімічною побудовою) поділяють на два енантіомери 53 (ізомер, що елюється пізніше) і 54 (ізомер, що елюється раніше), використовуючи препаративну ВЕРХ (колонка Chiralpak AD, 50мм ID x 500мм, 15мікрон). Рухома фаза являє собою гептан (А) з 0,1% TFA і ізопропанол (В) з 0,1% TFA, ізократні 20% А, 80% В (потік= 200мл/хвилину). Пізніше елюований ізомер виділяється шляхом концентрування у вакуумі. Вихід становить 180мг. Було знайдено, що % ee (% ee) енантіомера 53 становить 100% за аналітичною ВЕРХ (Chiralpak AD). Спектри <sup>1</sup>H ЯМР 53 і 54 є ідентичними. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 8,7 (д, J=8,6Гц, 1H), 7,92 (д, J=9Гц, 2H), 7,78 (д, J=9Гц, 2H), 7,75-7,21 (м, 14H), 6,67 (д, J=16,1Гц, 1H), 6,4 (дд, J=16,1, 7,8Гц, 1H), 4,98 (дд, J=16,1, 7,8Гц, 1H), 3,46 (с, 3H), 3,25-3,18 (м, 1H), 3,05-2,88 (м, 2H).

Приклад 55

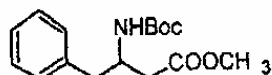
Сполука 55



Гідрогенізація сполуки 53 (енантіомер, що елюється пізніше) проводиться так само, як і для сполуки 52, вище, за винятком того, що опускається етилацетат. Продукт очищають ВЕРХОФ (CH<sub>3</sub>CN: вода, 0,1% TFA, 40-100% CH<sub>3</sub>CN) і виділяють продукт 55 у вигляді трифторацетатної солі. <sup>1</sup>H ЯМР (MeOH-d<sub>4</sub>, δ): 8,3 (д, J=9,3Гц, 1H), 7,84 (м, 2H), 7,07-7,8 (м, 16H), 4,37 (м, 1H), 3,6 (с, 1H), 2,97-3,17 (м, 3H), 2,57-2,77 (м, 2H), 1,95 (м, 2H).

Приклад 56

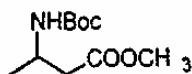
Сполука 56



До розчину N-α-Boc-D-фенілаланіну (38ммоль) в 80мл безводного тетрагідрофурану додають N-метилморфолін (38ммоль) однієї порцією з подальшим доданням ізобутилхлорформіату (38ммоль) так само при -20°C. Реакційну суміш перемішують протягом 10 хвилин при -20°C і фільтрують у попередньо приготований ефірний розчин діазометану (~70ммоль) при 0°C. Отриманому розчину дають постояти при 0°C протягом 20 хвилин. Надлишок діазометану розкладають шляхом додання краплями крижаної оцтової кислоти і розчинники вилучають у вакуумі. Отримане масло розчиняють в 150мл безводного метанолу. При перемішуванні при кімнатній температурі поволі додають розчин бензоату срібла (8ммоль) в 17мл триетиламіну. Отриману чорну реакційну суміш перемішують протягом 45 хвилин при кімнатній температурі. Метанол вилучають у вакуумі і залишок збирають в 700мл етилацетату. Суміш фільтрують крізь целіт і послідовно промивають бікарбонатом натрію (3x150мл), водою (1x150мл), 1 N бісульфатом калію (3x150мл) і насиченим розчином солі (1x150мл). Органічний шар сушать над сульфатом магнію, фільтрують, концентрують у вакуумі та очищають флеш-хроматографією (3:1 гексани:етилацетат).

Приклад 57

Сполука 57

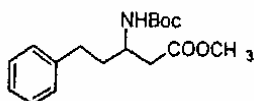


Сполуку 57 одержують, застосовуючи процедуру, описану для сполуки 56, роблячи заміну на N-α-Boc-D-аланін.

Приклад 58

Сполука 58

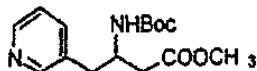




Сполуку 58 одержують, застосовуючи процедуру, описану для сполуки 56, роблячи заміну на N- $\alpha$ -Boc-D-гомофенілаланін.

Приклад 59

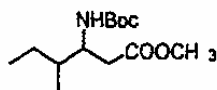
Сполука 59



Сполуку 59 одержують, застосовуючи процедуру, описану для сполуки 56, роблячи заміну на N- $\alpha$ -Boc-D-3-піридилаланін.

Приклад 60

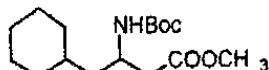
Сполука 60



Сполуку 60 одержують, застосовуючи процедуру, описану для сполуки 56, роблячи заміну на N- $\alpha$ -Boc-D-ізолейцин.

Приклад 61

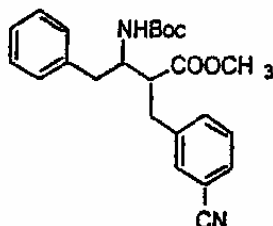
Сполука 61



Сполуку 61 одержують, застосовуючи процедуру, описану для сполуки 56, роблячи заміну на N- $\alpha$ -Boc-D-циклогексилаланін.

Приклад 62

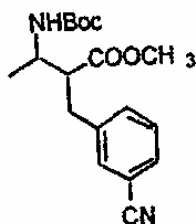
Сполука 62



Розчин сполуки 56 (11ммоль) в 70мл тетрагідрофурану охолоджують до  $-78^{\circ}\text{C}$  і додають розчин гексаметилдисилазану літію у тетрагідрофурані (33ммоль) за допомогою шприцу з такою швидкістю, щоб температура не підіймалась вище  $-60^{\circ}\text{C}$ . Реакційну суміш підігрівають до  $-25^{\circ}\text{C}$  протягом 40 хвилин і знову охолоджують до  $-78^{\circ}\text{C}$ . За допомогою шприцу додають розчин 3-ціанобензилброміду (27ммоль) в 20мл тетрагідрофурану з такою швидкістю, щоб температура не перевищувала  $-60^{\circ}\text{C}$ . Реакційній суміші дають досягнути кімнатної температури і перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Додають 125мл насиченого розчину бікарбонату натрію і тетрагідрофуран вилучають у вакуумі. Решту матеріалу розподіляють між 500мл етилацетату і 150мл насиченого розчину бікарбонату натрію, органічну фазу додатково промивають насиченим розчином бікарбонату натрію (2x100мл) і насиченим розчином солі, органічний шар сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують у вакуумі. Залишок розтирають з 40мл суміші гексан:етилацетат 4:1. Тверду речовину відфільтровують та відкидають. Фільтрат, що містить бажаний продукт, концентрують у вакуумі.

Приклад 63

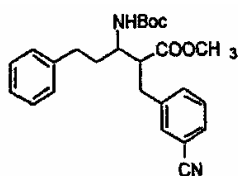
Сполука 63



Сполуку 63 одержують у спосіб, описаний для сполуки 62, роблячи заміну на продукт, отриманий у прикладу 57.

Приклад 64

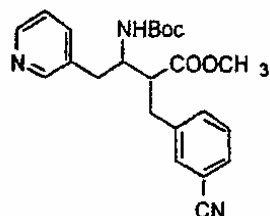
Сполука 64



Сполуку 64 одержують у спосіб, описаний для сполуки 62, роблячи заміну на продукт, отриманий у прикладі 58.

Приклад 65

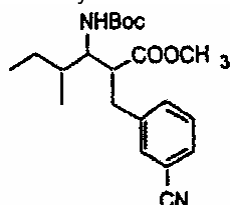
Сполука 65



Сполуку 65 одержують у спосіб, описаний для сполуки 62, роблячи заміну на продукт, отриманий у прикладі 59.

Приклад 66

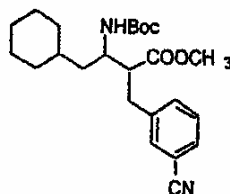
Сполука 66



Сполуку 66 одержують у спосіб, описаний для сполуки 62, роблячи заміну на продукт, отриманий у прикладі 60.

Приклад 67

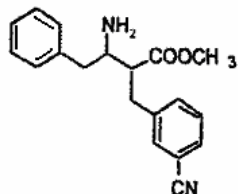
Сполука 67



Сполуку 67 одержують у спосіб, описаний для сполуки 62, роблячи заміну на продукт, отриманий у прикладі 61.

Приклад 68

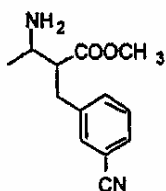
Сполука 68



До розчину сполуки 62 (5ммоль) в 60мл метиленхлориду додають краплями 20мл трифтороцтової кислоти при 0°C. Отриманий розчин перемішують протягом 2 годин при 0°C. Розчинники вилучають у вакуумі і залишок очищають ВЕРХ з оберненою фазою, використовуючи градієнт 30%-70% ацетонітрилу у воді, що містить 0,1% трифтороцтової кислоти. Ацетонітрил вилучають у вакуумі і решту матеріалу розподіляють між насиченим розчином бікарбонату натрію і етилацетатом. Водний шар екстрагують двічі етилацетатом та об'єднані органічні шари сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі.

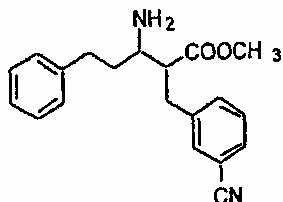
Приклад 69

Сполука 69



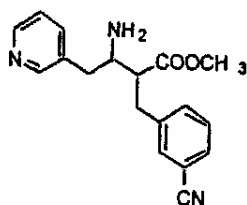
63. Сполуку 69 одержують у спосіб, описаний у прикладі 68, роблячи заміну на продукт, отриманий у прикладі

Приклад 70  
Сполука 70



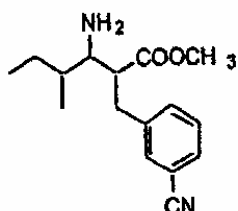
64. Сполуку 70 одержують у спосіб, описаний у прикладі 68, роблячи заміну на продукт, отриманий у прикладі

Приклад 71  
Сполука 71



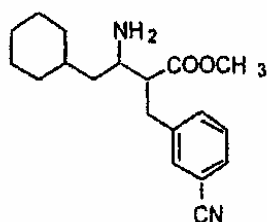
65. Сполуку 71 одержують у спосіб, описаний в прикладі 68, роблячи заміну на продукт, отриманий у прикладі

Приклад 72  
Сполука 72



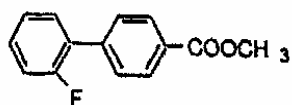
66. Сполуку 72 одержують у спосіб, описаний у прикладі 68, роблячи заміну на продукт, отриманий у прикладі

Приклад 73  
Сполука 73



67. Сполуку 73 одержують у спосіб, описаний у прикладі 68, роблячи заміну на продукт, отриманий у прикладі

Приклад 74  
Сполука 74



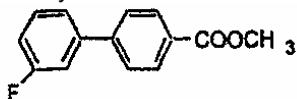
Розчин (А): До розчину 11,8мл н-бутиллітію в гексанах (19ммоль) в 13мл тетрагідрофурану додають за допомогою шприцу краплями розчин 1-бром-2-фторбензолу (19ммоль) в 2мл тетрагідрофурану при -78°C. Перемішування при -78°C продовжують впродовж 1 години. Протягом 2 хвилин при -78°C додають розчин хлориду цинку (19ммоль) в 38мл тетрагідрофурану. Отриманому розчину дають досягнути кімнатної

температури протягом 40 хвилин.

Розчин (B) : До розчину дихлориду біс(трифенілфосфін)паладію (1ммоль) в 11мл тетрагідрофурану додають діізобутилалюмінійгідрид (1ммоль) у вигляді розчину в гексані при кімнатній температурі з подальшим доданням метилйодбензоату (16ммоль) однією порцією при кімнатній температурі. Розчин (A) додають до розчину (B) і реакційну суміш залишають перемішуватись при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють 300мл діетилового ефіру і промивають 1 N розчином соляної кислоти (3x75мл) та насиченим розчином солі. Органічний шар сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі.

Приклад 75

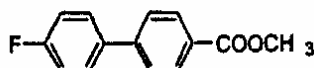
Сполука 75



Сполуку 75 одержують у спосіб, описаний для сполуки 74, роблячи заміну на 1-бром-3-фторбензол при одержанні розчину (A).

Приклад 76

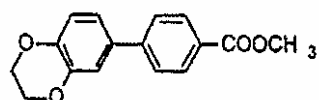
Сполука 76



Сполуку 76 одержують у спосіб, описаний для сполуки 74, роблячи заміну на 1-бром-4-фторбензол при одержанні розчину (A).

Приклад 77

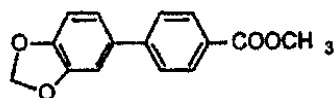
Сполука 77



Сполуку 77 одержують у спосіб, описаний у прикладі 74, роблячи заміну на 3,4-етилendioксибромбензол при одержанні розчину (A).

Приклад 78

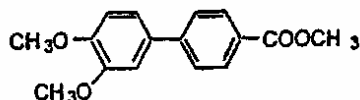
Сполука 78



Сполуку 78 одержують у спосіб, описаний у прикладі 74, роблячи заміну на 3,4-метилendioксибромбензол при одержанні розчину (A).

Приклад 79

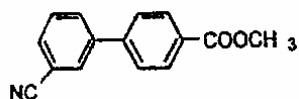
Сполука 79



Сполуку 79 одержують у спосіб, описаний у прикладі 74, роблячи заміну на 3,4-диметоксибромбензол при одержанні розчину (A).

Приклад 80

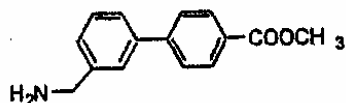
Сполука 80



Сполуку 80 одержують у спосіб, описаний у прикладі 74, роблячи заміну на 3-ціанобромбензол при одержанні розчину (A).

Приклад 81

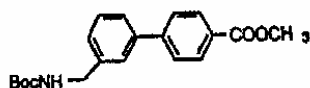
Сполука 81



Газоподібний аміак пропускають (барботують) через суспензію сполуки 80 (24ммоль) в 200мл метанолу протягом п'яти хвилин. До отриманого розчину додають родій на двоокисі алюмінію (5г) і суспензію струшують при позитивному тиску водню протягом 36 годин. Каталізатор відфільтровують і метанол вилучають у вакуумі з одержанням масла, яке розтирають з ефіром та фільтрують.

Приклад 82

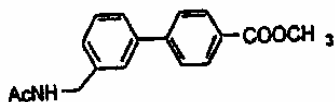
Сполука 82



Розчин сполуки 81 (15,4ммоль), триетиламіну (17ммоль), дитрет-бутилдикарбонату (15,4 ммоль) і 4-диметиламінопіридину (1,5ммоль) в 60мл диметилформаміду перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин розбавляють 800 мл етилацетату і промивають 1 N соляною кислотою (3x150мл) і насиченим розчином солі. Органічний шар сушать над сульфатом магнію, фільтрують, концентрують у вакуумі і очищують флеш-хроматографією (гексани :етилацетат 3:2).

Приклад 83

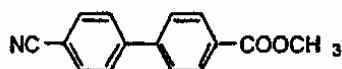
Сполука 83



Розчин сполуки 81 (2ммоль), оцтового ангідриду (8ммоль) і диметиламінопіридину (0,2ммоль) в 20мл піридину перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливають в 200мл 5% соляної кислоти і екстрагують етилацетатом (3x200мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над сульфатом магнію, фільтрують, концентрують у вакуумі (гексани:етилацетат 3:1) .

Приклад 84

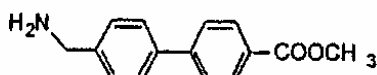
Сполука 84



Сполуку 84 одержують у спосіб, описаний для сполуки 74, роблячи заміну на 4-ціанобромбензол при одержанні розчину (A).

Приклад 85

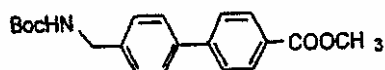
Сполука 85



Сполуку 85 одержують у спосіб, описаний для сполуки 81, роблячи заміну на продукт, отриманий у прикладі 84.

Приклад 86

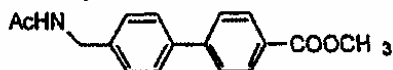
Сполука 86



Сполуку 86 одержують у спосіб, описаний для сполуки 82, роблячи заміну на продукт, отриманий у прикладі 85.

Приклад 87

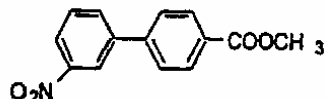
Сполука 87



Сполуку 87 одержують у спосіб, описаний для сполуки 83, роблячи заміну на продукт, отриманий у прикладі 85.

Приклад 88

Сполука 88



До розчину метилкумалату (6,5ммоль) і 3-нітrostиrolу (32,5ммоль) в 30мл м-ксилолу додають 10% паладію на вугіллі (2,5г) однією порцією. Реакційну суміш нагрівають до 140°C протягом ночі. Після охолодження реакційну суміш фільтрують крізь целіт і фільтрат концентрують у вакуумі. Отриману густу суспензію розтирають з сумішшю гексани:етилацетат 3:1. Тверду речовину, що є бажаним продуктом, виділяють шляхом фільтрування.

Приклад 89

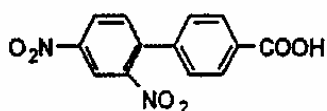
Сполука 89



Сполуку 89 одержують у спосіб, ідентичний до способу, який використовували для одержання сполуки 88, роблячи заміну на 4-нітrostиrol.

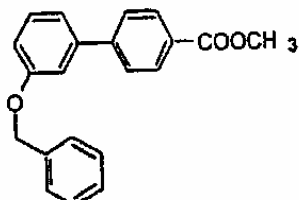
Приклад 90

Сполука 90



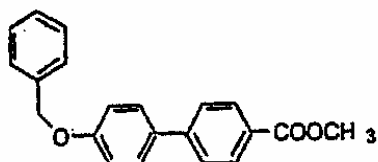
У колбу, що містить 100мл димлячої азотної кислоти, додають 4-біфенілкарбонову кислоту (20ммоль) порціями при 0°C. Перемішування продовжують 15 хвилин при 0°C. Поволі додають воду (100мл) і фільтрат збирають та перекристалізують з етанолу.

Приклад 91  
Сполука 91



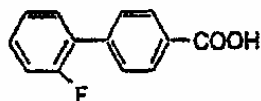
Сполуку 91 одержують у спосіб, описаний для одержання сполуки 74, роблячи заміну на 3-бензилоксибромбензол при одержанні розчину (А).

Приклад 92  
Сполука 92



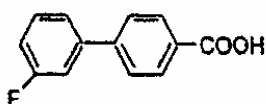
Сполуку 92 одержують у спосіб, описаний для одержання сполуки 74, роблячи заміну на 4-бензилоксибромбензол при одержанні розчину (А).

Приклад 93  
Сполука 93



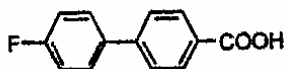
До суспензії сполуки 74 (1,6ммоль) в 10мл метанолу і 20мл тетрагідрофурану краплями додають 10мл 2 N розчину гідроксиду натрію при кімнатній температурі. Отриманий розчин залишають перемішуватись при кімнатній температурі протягом 2 годин. Органічні розчинники вилучають у вакуумі і залишок розбавляють 20мл води та доводять до рН 1 1 N соляною кислотою. Тверду речовину відфільтровують і сушать під вакуумом.

Приклад 94  
Сполука 94



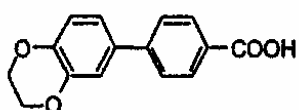
Сполуку 94 одержують у спосіб, описаний для одержання сполуки 93, роблячи заміну на продукт, отриманий у прикладі 75.

Приклад 95  
Сполука 95



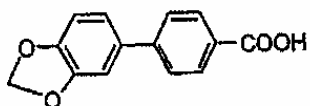
Сполуку 95 одержують у спосіб, описаний для одержання сполуки 93, роблячи заміну на продукт, отриманий у прикладі 76.

Приклад 96  
Сполука 96



Сполуку 96 одержують у спосіб, описаний для одержання сполуки 93, роблячи заміну на продукт, отриманий у прикладі 77.

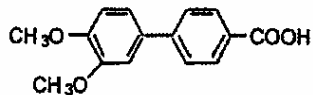
Приклад 97  
Сполука 97



Сполуку 97 одержують у спосіб, описаний для одержання сполуки 93, роблячи заміну на продукт, отриманий у прикладі 78.

Приклад 98

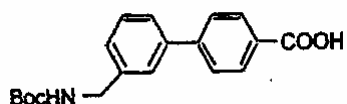
Сполука 98



Сполуку 98 одержують у спосіб, описаний для одержання сполуки 93, роблячи заміну на продукт, отриманий у прикладі 79.

Приклад 99

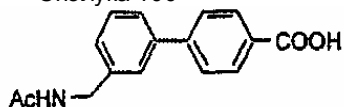
Сполука 99



Сполуку 99 одержують у спосіб, описаний для одержання сполуки 93, роблячи заміну на продукт, отриманий у прикладі 82.

Приклад 100

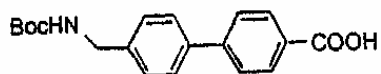
Сполука 100



Сполуку 100 одержують у спосіб, описаний для одержання сполуки 93, роблячи заміну на продукт, отриманий у прикладі 83.

Приклад 101

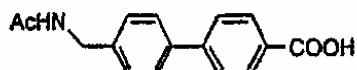
Сполука 101



Сполуку 101 одержують у спосіб, описаний для одержання сполуки 93, роблячи заміну на продукт, отриманий у прикладі 86.

Приклад 102

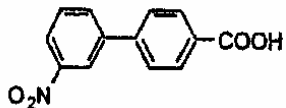
Сполука 102



Сполуку 102 одержують у спосіб, описаний для одержання сполуки 93, роблячи заміну на продукт, отриманий у прикладі 87.

Приклад 103

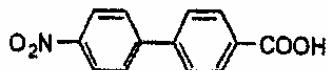
Сполука 103



Сполуку 103 одержують у спосіб, описаний для одержання сполуки 93, роблячи заміну на продукт, отриманий у прикладі 88.

Приклад 104

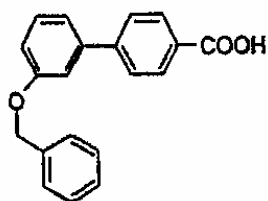
Сполука 104



Сполуку 104 одержують у спосіб, описаний для одержання сполуки 93, роблячи заміну на продукт, отриманий у прикладі 89.

Приклад 105

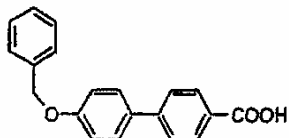
Сполука 105



Сполуку 105 одержують у спосіб, описаний для одержання сполуки 93, роблячи заміну на продукт, отриманий у прикладі 91.

Приклад 106

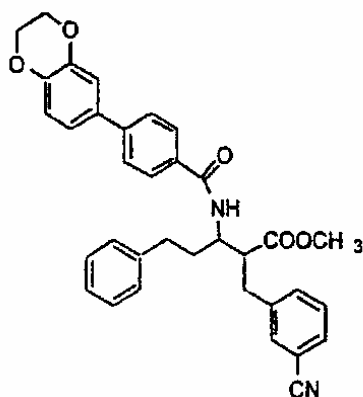
Сполука 106



Сполуку 106 одержують у спосіб, описаний для одержання сполуки 93, роблячи заміну на продукт, отриманий у прикладі 90.

Приклад 107

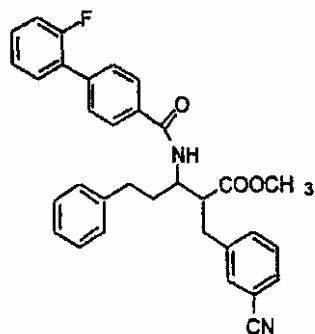
Сполука 107



До розчину сполуки 96 (2ммоль) у 10мл ДМФ додають діізопропілетиламін (2ммоль) однією порцією при кімнатній температурі з подальшим доданням тетрафторборату 2-(1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію (2ммоль) так само. Реакційну суміш перемішують протягом 2 хвилин при кімнатній температурі і додають розчин сполуки 70 (2ммоль) в 15мл диметилформаміду однією порцією. Перемішування продовжують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляють 300мл етилацетату і промивають послідовно 1 N соляною кислотою (3x75мл), водою, насиченим розчином бікарбонату натрію (3x75мл) і насиченим розчином солі. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі.

Приклад 108

Сполука 108

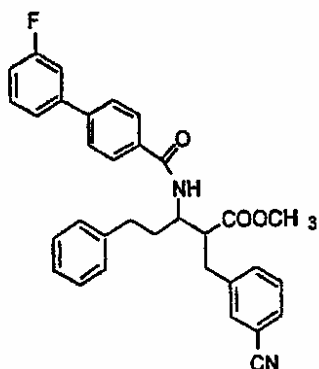


Сполуку 108 одержують, використовуючи ту саму процедуру, що її описано для сполуки 107, замінюючи сполуку 96 сполукою 93.

Приклад 109

Сполука 109

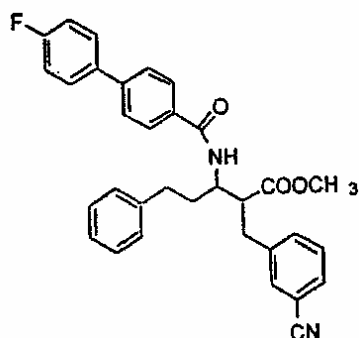




Сполуку 109 одержують, використовуючи ту саму процедуру, що її описано для сполуки 107, замінюючи сполуку 96 сполукою 94.

Приклад 110

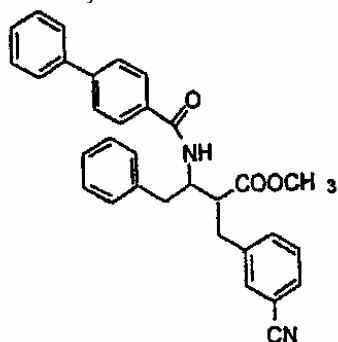
Сполука 110



Сполуку 110 одержують, використовуючи ту саму процедуру, що її описано для сполуки 107, замінюючи сполуку 96 сполукою 95.

Приклад 111

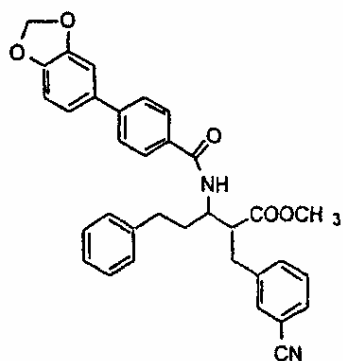
Сполука 111



Сполуку 111 одержують, використовуючи ту саму процедуру, що її описано для сполуки 107, замінюючи сполуку 96 4-біфенілкарбо-новою кислотою і замінюючи сполуку 70 сполукою 68.

Приклад 112

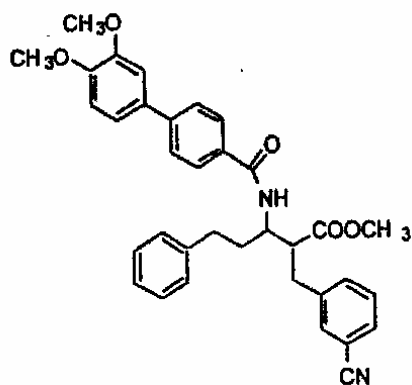
Сполука 112



Сполуку 112 одержують, використовуючи ту саму процедуру, що їх описано для сполуки 107, замінюючи сполуку 96 сполукою 97.

Приклад 113

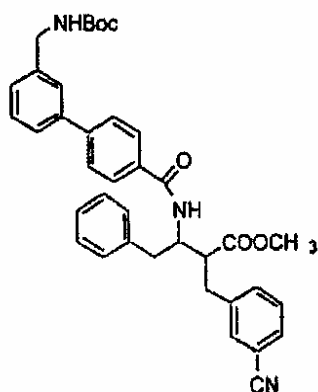
Сполука 113



Сполуку 113 одержують, використовуючи ту саму процедуру, що її описано для сполуки 107, замінюючи сполуку 96 сполукою 98.

Приклад 114

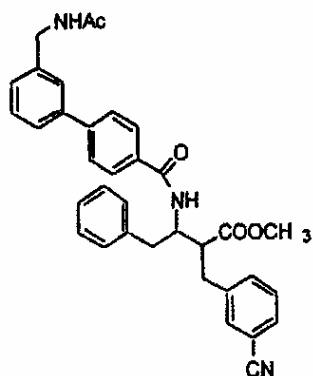
Сполука 114



Сполуку 114 одержують, використовуючи ту саму процедуру, що її описано для сполуки 107, замінюючи сполуку 96 сполукою 99 і замінюючи сполуку 70 сполукою 68.

Приклад 115

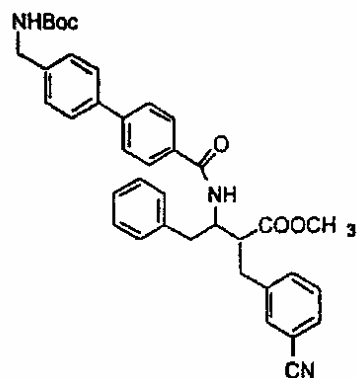
Сполука 115



Сполуку 115 одержують, використовуючи ту саму процедуру, що її описано для сполуки 107, замінюючи сполуку 96 сполукою 100 і замінюючи сполуку 70 сполукою 68.

Приклад 116

Сполука 116

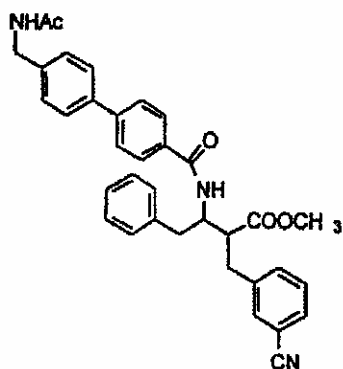


Сполуку 116 одержують, використовуючи ту саму процедуру, що її описано для сполуки 107, замінюючи

сполуку 96 сполукою 101 і замінюючи сполуку 70 сполукою 68.

Приклад 117

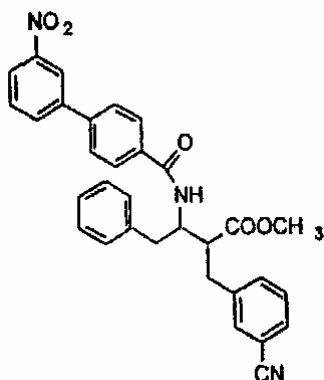
Сполука 117



Сполуку 117 одержують, використовуючи ту саму процедуру, що її описано для сполуки 107, замінюючи сполуку 96 сполукою 102 і замінюючи сполуку 70 сполукою 68.

Приклад 118

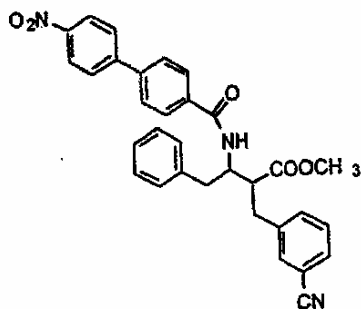
Сполука 118



Сполуку 118 одержують, використовуючи ту саму процедуру, що її описано для сполуки 107, замінюючи сполуку 96 сполукою 103 і замінюючи сполуку 70 сполукою 68.

Приклад 119

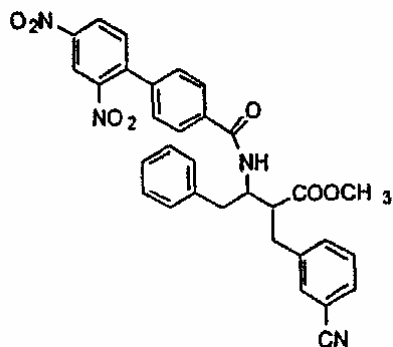
Сполука 119



Сполуку 119 одержують, використовуючи ту саму процедуру, що її описано для сполуки 107, замінюючи сполуку 96 сполукою 104 і замінюючи сполуку 70 сполукою 68.

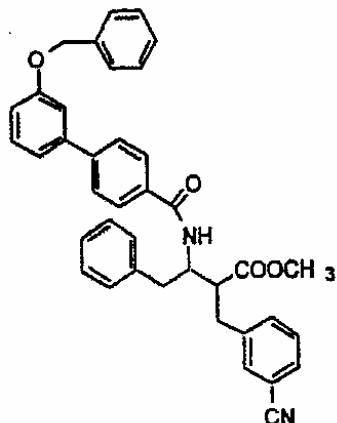
Приклад 120

Сполука 120



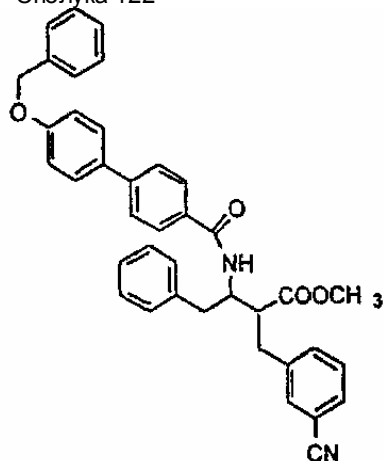
Сполуку 120 одержують, використовуючи ту саму процедуру, що її описано для сполуки 107, замінюючи сполуку 96 сполукою 90 і замінюючи сполуку 70 сполукою 68.

Приклад 121  
Сполука 121



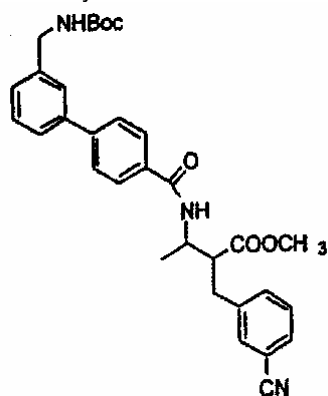
Сполуку 121 одержують, використовуючи ту саму процедуру, що її описано для сполуки 107, замінюючи сполуку 96 сполукою 105 і замінюючи сполуку 70 сполукою 68.

Приклад 122  
Сполука 122



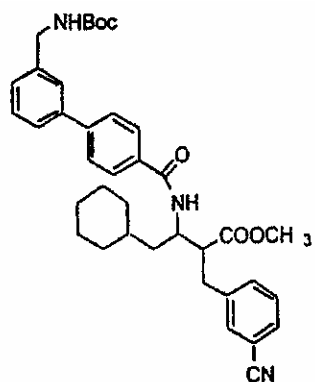
Сполуку 122 одержують, використовуючи ту саму процедуру, що її описано для сполуки 107, замінюючи сполуку 96 сполукою 106 і замінюючи сполуку 70 сполукою 68.

Приклад 123  
Сполука 123



Сполуку 123 одержують, використовуючи ту саму процедуру, що її описано для сполуки 107, замінюючи сполуку 96 сполукою 99 і замінюючи сполуку 70 сполукою 69.

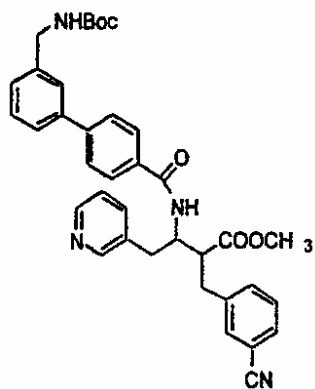
Приклад 124  
Сполука 124



Сполуку 124 одержують, використовуючи ту саму процедуру, що її описано для сполуки 107, замінюючи сполуку 96 сполукою 99 і замінюючи сполуку 70 сполукою 73.

Приклад 125

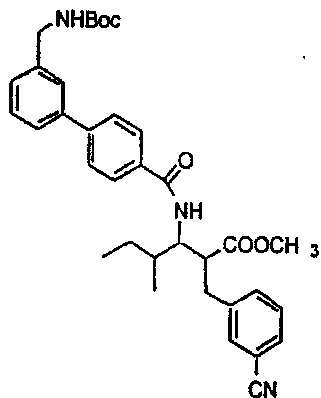
Сполука 125



Сполуку 125 одержують, використовуючи ту саму процедуру, що її описано для сполуки 107, замінюючи сполуку 96 сполукою 99 і замінюючи сполуку 70 сполукою 71.

Приклад 126

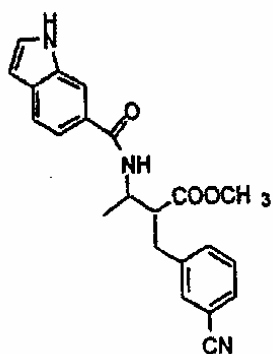
Сполука 126



Сполуку 126 одержують, використовуючи ту саму процедуру, що її описано для сполуки 107, замінюючи сполуку 96 сполукою 99 і замінюючи сполуку 70 сполукою 72.

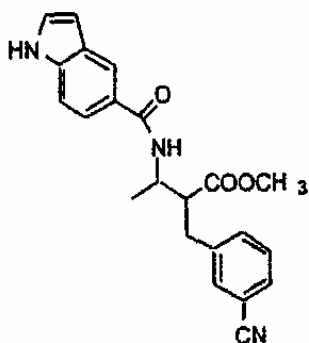
Приклад 127

Сполука 127



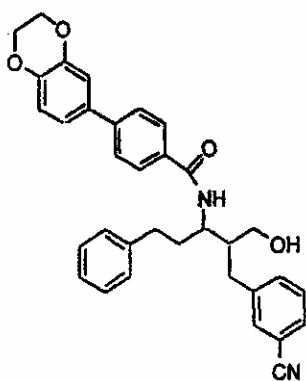
Сполуку 127 одержують, використовуючи ту саму процедуру, що її описано для сполуки 107, замінюючи сполуку 96 індол-6-карбоною кислотою і замінюючи сполуку 70 сполукою 69.

Приклад 128  
Сполука 128



Сполуку 128 одержують, використовуючи ту саму процедуру, що її описано для сполуки 107, замінюючи сполуку 96 індол-5-карбоною кислотою і замінюючи сполуку 70 сполукою 69.

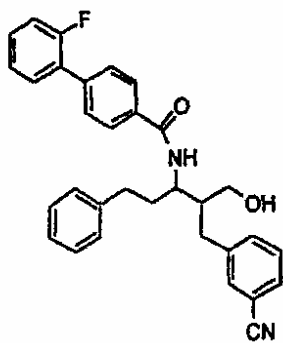
Приклад 129  
Сполука 129



До розчину сполуки 107 (1,2ммоль) в 10мл метанолу і 10мл тетрагідрофурану краплями додають 10мл 2 N розчину гідроксиду натрію при 0°C. Розчину дають досягнути кімнатної температури і перемішують при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Розчин охолоджують до 0°C і додають 1 N розчин соляної кислоти, аж доки рН не дорівнюватиме 7. Органічні розчинники вилучають у вакуумі і залишок розбавляють 25мл води. Додають 1 N соляну кислоту, щоб довести рН до 2, та суміш екстрагують етилацетатом (3x75мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над сульфатом магнію, фільтрують, концентрують і сушать під вакуумом.

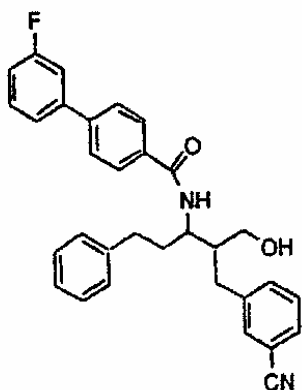
Кислоту (1,1ммоль) розчиняють в 15мл тетрагідрофурану і охолоджують до -20°C. Додають N-метилморфолін (1,45ммоль) однією порцією з подальшим доданням краплями за допомогою шприцу ізобутилхлорформіату (1,45ммоль). Реакційну суміш залишають перемішуватись при -20°C протягом 20 хвилин. Реакційну суміш фільтрують у розчин боргідриду натрію (11ммоль) в 20мл води при 0°C. Перемішування продовжують 1,5 години при 0°C. Реакційну суміш розбавляють 300мл етилацетату і промивають водою (3x100мл) та насиченим розчином солі. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують. Отриманий спирт очищують флеш-хроматографією (етилацетат:гексани 2:3).

Приклад 130  
Сполука 130

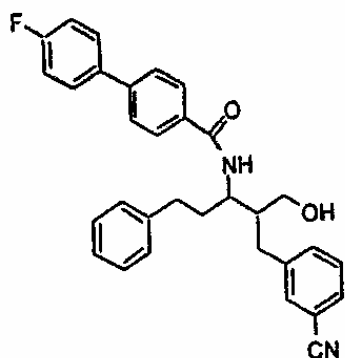


Сполуку 130 одержують за процедурою, описаною для сполуки 129, замінюючи сполуку 107 сполукою 108.

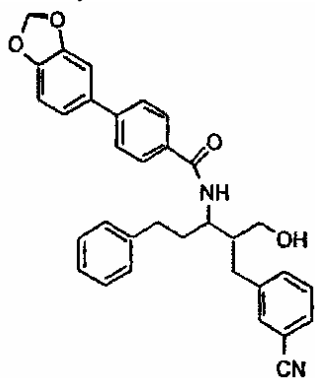
Приклад 131  
Сполука 131



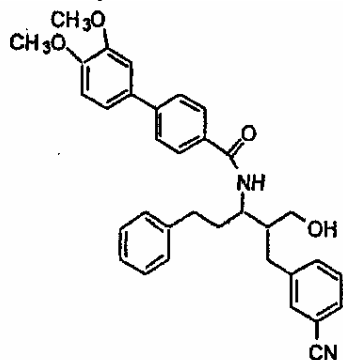
Сполуку 131 одержують за процедурою, описаною для сполуки 129, замінюючи сполуку 107 сполукою 109.  
 Приклад 132  
 Сполука 132



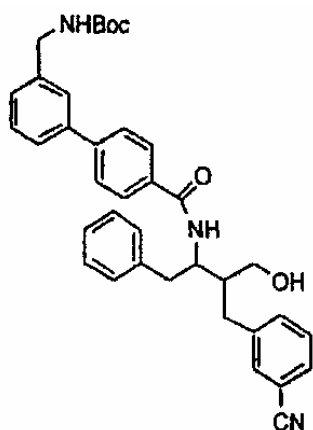
Сполуку 132 одержують за процедурою, описаною для сполуки 129, замінюючи сполуку 107 сполукою 110.  
 Приклад 133  
 Сполука 133



Сполуку 133 одержують за процедурою, описаною для сполуки 129, замінюючи сполуку 107 сполукою 112.  
 Приклад 134  
 Сполука 134



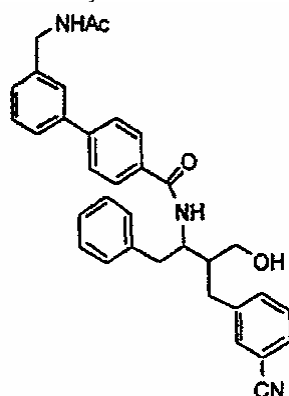
Сполуку 134 одержують за процедурою, описаною для сполуки 129, замінюючи сполуку 107 сполукою 113.  
 Приклад 135  
 Сполука 135



Сполуку 135 одержують за процедурою, описаною для сполуки 129, замінюючи сполуку 107 сполукою 114.

Приклад 136

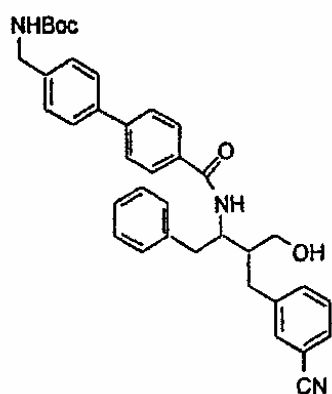
Сполука 136



Сполуку 136 одержують за процедурою, описаною для сполуки 129, замінюючи сполуку 107 сполукою 115.

Приклад 137

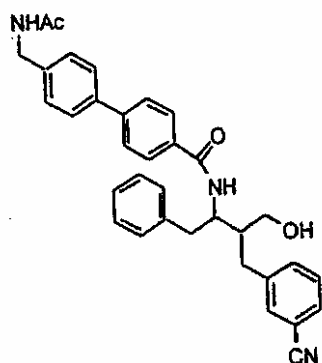
Сполука 137



Сполуку 137 одержують за процедурою, описаною для сполуки 129, замінюючи сполуку 107 сполукою 116.

Приклад 138

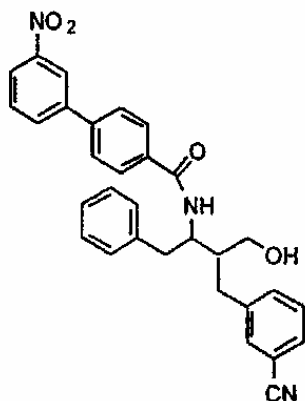
Сполука 138



Сполуку 138 одержують за процедурою, описаною для сполуки 129, замінюючи сполуку 107 сполукою 117.

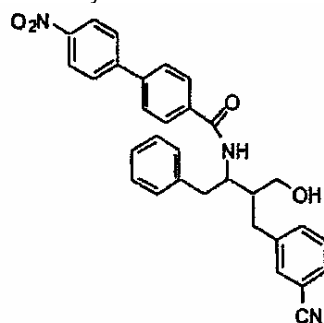


Приклад 139  
Сполука 139



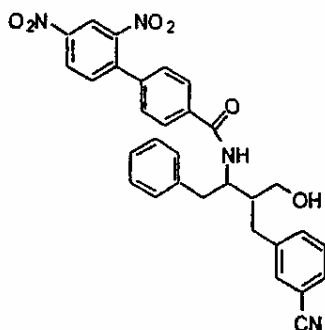
Сполуку 139 одержують за процедурою, описаною для сполуки 129, замінюючи сполуку 107 сполукою 118.

Приклад 140  
Сполука 140



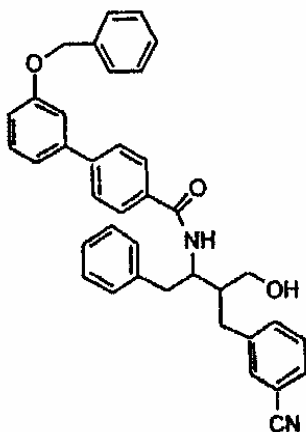
Сполуку 140 одержують за процедурою, описаною для сполуки 129, замінюючи сполуку 107 сполукою 119.

Приклад 141  
Сполука 141



Сполуку 141 одержують за процедурою, описаною для сполуки 129, замінюючи сполуку 107 сполукою 120.

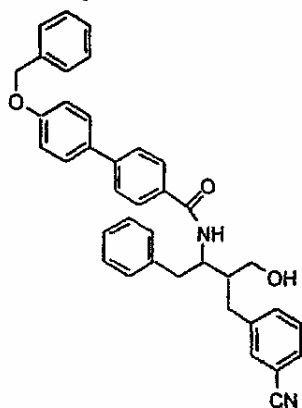
Приклад 142  
Сполука 142



Сполуку 142 одержують за процедурою, описаною для сполуки 129, замінюючи сполуку 107 сполукою 121.

Приклад 143

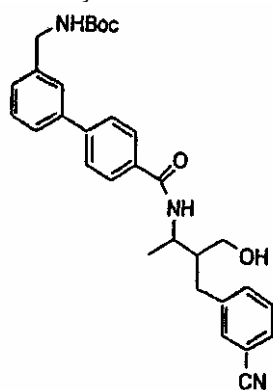
Сполука 143



Сполуку 143 одержують за процедурою, описаною для сполуки 129, замінюючи сполуку 107 сполукою 122.

Приклад 144

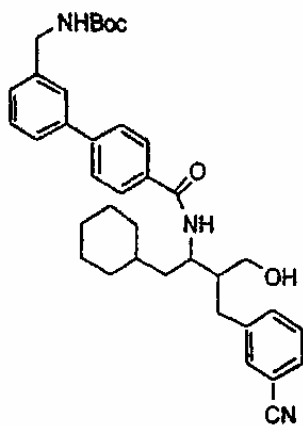
Сполука 144



Сполуку 144 одержують за процедурою, описаною для сполуки 129, замінюючи сполуку 107 сполукою 123.

Приклад 145

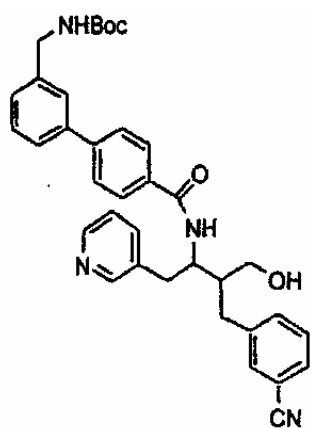
Сполука 145



Сполуку 145 одержують за процедурою, описаною для сполуки 129, замінюючи сполуку 107 сполукою 124.

Приклад 146

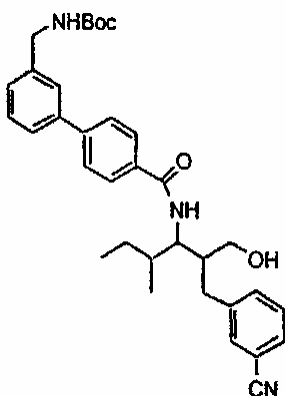
Сполука 146



Сполуку 146 одержують за процедурою, описаною для сполуки 129, замінюючи сполуку 107 сполукою 125.

Приклад 147

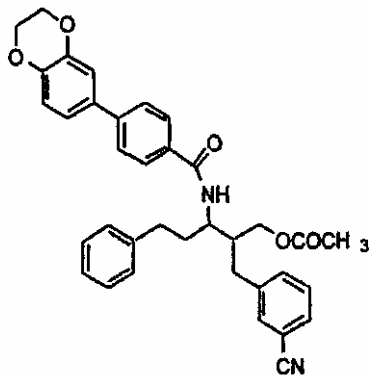
Сполука 147



Сполуку 147 одержують за процедурою, описаною для сполуки 129, замінюючи сполуку 107 сполукою 126.

Приклад 148

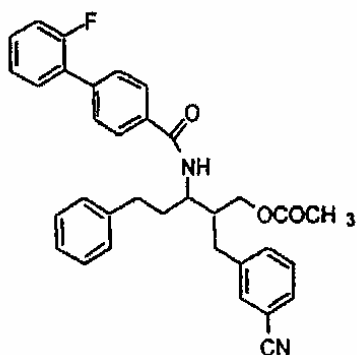
Сполука 148



До розчину сполуки 129 (0,5мл) в 8мл метиленхлориду додають піридин (0,6ммоль) однією порцією при 0°C. Оцтовий ангідрид (0,6мл) додають однією порцією з подальшим доданням диметиламінопіридину так само. Реакційній суміші дають досягнути кімнатної температури і перемішування продовжують протягом ночі. Реакційну суміш поділяють між 10мл 0,1 N соляної кислоти і 30мл метиленхлориду. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують у вакуумі.

Приклад 149

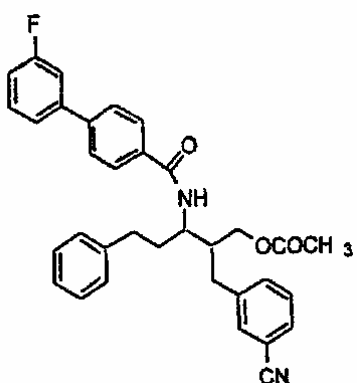
Сполука 149



Сполуку 149 одержують у спосіб, описаний, для сполуки 148, замінюючи сполуку 129 сполукою 130.

Приклад 150

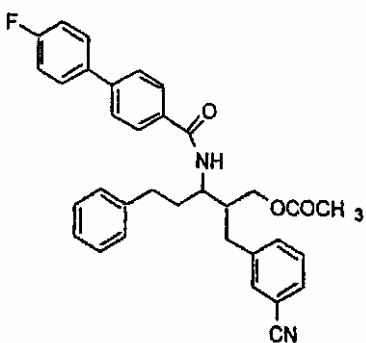
Сполука 150



Сполуку 150 одержують у спосіб, описаний для сполуки 148, замінюючи сполуку 129 сполукою 131.

Приклад 151

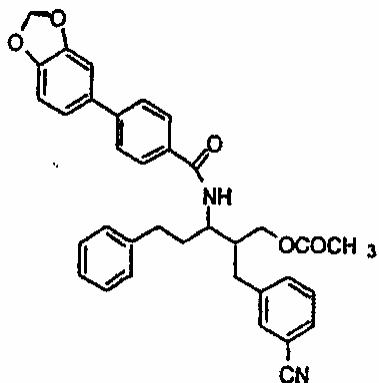
Сполука 151



Сполуку 151 одержують у спосіб, описаний для сполуки 148, замінюючи сполуку 129 сполукою 132.

Приклад 152

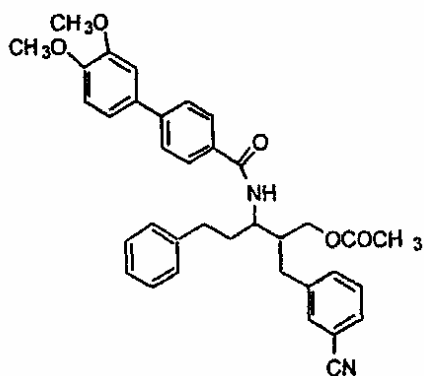
Сполука 152



Сполуку 152 одержують у спосіб, описаний для сполуки 148, замінюючи сполуку 129 сполукою 133.

Приклад 153

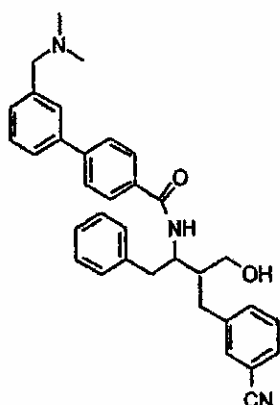
Сполука 153



Сполуку 153 одержують у спосіб, описаний для сполуки 148, замінюючи сполуку 129 сполукою 134.

Приклад 154

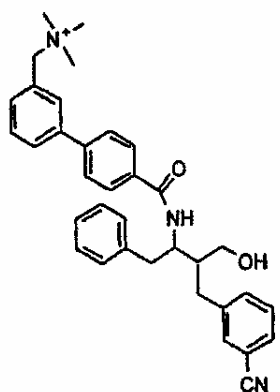
Сполука 154



До розчину сполуки 135 (1,1ммоль) в 30мл метиленхлориду додають 10мл трифтороцтової кислоти однією порцією при 0°C. Отриманий розчин перемішують протягом 3 годин при 0°C. Розчинники вилучають у вакуумі і залишок розподіляють між 10% водним розчином бікарбонату натрію і етилацетатом. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Вільний амін (1,1ммоль) розчиняють в 10мл крижаної оцтової кислоти і додають параформальдегід (11ммоль) однією порцією при кімнатній температурі. Перемішування продовжують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливають у 50мл 2 N розчину гідроксиду натрію при температурі льоду та екстрагують етилацетатом (3x100мл). Об'єднані органічні екстракти промивають зворотним струменем води, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Бажаний продукт очищають ВЕРХ з оберненою фазою, використовуючи градієнт розчину ацетонітрилу у воді від 20% до 100%, забуференого 0,1% трифтороцтовою кислотою.

Приклад 155

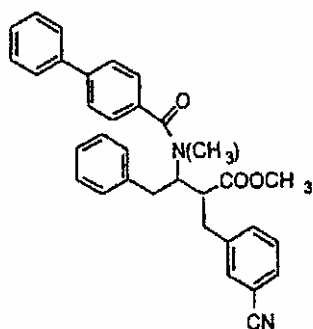
Сполука 155



До розчину сполуки 154 (0,5ммоль) в 10мл безводного ацетону додають метилйодид (великий надлишок, 2мл) однією порцією при кімнатній температурі. Отриманий розчин залишають перемішуватись при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинники вилучають у вакуумі з одержанням бажаної тетраметиламонієвої солі.

Приклад 156

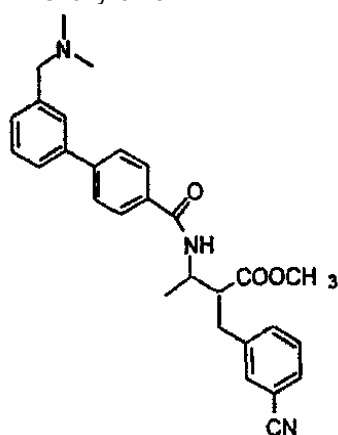
Сполука 156



До розчину сполуки 111 (0,8ммоль) в 2мл диметилформаміду і 8мл тетрагідрофурану додають гідрид натрію (1ммоль) однією порцією при 0°C. Розчин перемішують протягом 1 години при 0°C і додають метилйодид (великий надлишок) однією порцією. Розчину дають досягнути кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Реакційну суміш виливають в 100мл крижаної води і екстрагують етилацетатом (3x75мл). Об'єднані органічні екстракти промивають зворотним струменем води, сушать над сульфатом магнію, фільтрують, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією (етилацетат:гексани 1:2).

Приклад 157

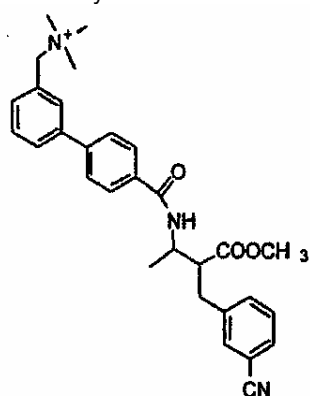
Сполука 157



Сполуку 157 одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 154, замінюючи сполуку 135 сполукою 123.

Приклад 158

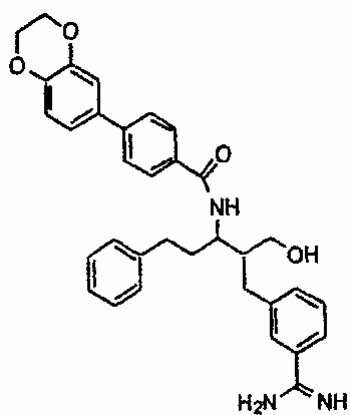
Сполука 158



Сполуку 158 одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 155, виходячи з сполуки 157.

Приклад 159а

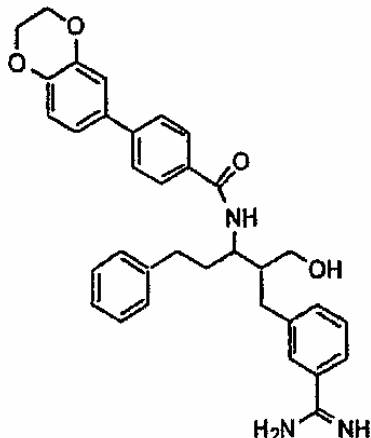
Сполука 159



До розчину сполуки 129 (1ммоль) в 50мл безводного метанолу додають здрібнене  $3\text{\AA}$  молекулярне сито (приблизно 1г). Суміш перемішують протягом 10 хвилин при  $0^{\circ}\text{C}$  і через реакційну суміш при  $0^{\circ}\text{C}$  протягом 10 хвилин пропускають газоподібний хлористий водень. Реакційній суміші дають досягнути кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Через реакційну суміш протягом 5 хвилин пропускають газоподібний азот і метанол вилучають у вакуумі. Залишок сушать під вакуумом для вилучення всіх слідів хлористого водню, потім знову змішують з 75мл безводного метанолу. Суміш потім охолоджують до  $0^{\circ}\text{C}$  і через реакційну суміш протягом 10 хвилин пропускають газоподібний аміак. Реакційній суміші дають досягнути кімнатної температури, потім нагрівають протягом 3 годин при  $60^{\circ}\text{C}$ . Після охолодження до кімнатної температури через реакційну суміш протягом 5 хвилин пропускають газоподібний азот і суміш фільтрують крізь целіт, концентрують у вакуумі і очищають ВЕРХ з оберненою фазою, використовуючи градієнт від 20% до 80% розчину ацетонітрилу у воді, забуференого 0,1% трифтороцтовою кислотою. Ацетонітрил вилучають у вакуумі і водну фазу ліофілізують з одержанням бажаного продукту у вигляді трифторацетатної солі.

Приклад 159b

Сполука 159



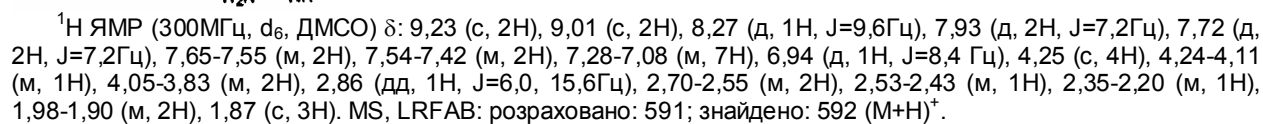
$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $d_6$ , ДМСО)  $\delta$ : 9,21 (с, 2H), 9,01 (с, 2H), 8,22 (д,  $J=9,6\text{Гц}$ ), 7,85 (д, 2H,  $J=7,2\text{Гц}$ ), 7,70 (д, 2H,  $J=7,2\text{Гц}$ ), 7,62-7,38 (м, 4H), 7,25-7,05 (м, 7H), 6,93 (д, 1H,  $J=8,4\text{Гц}$ ), 4,90-4,65 (м, 1H), 4,24 (с, 4H), 4,18-4,05 (м, 2H), 2,78-2,63 (м, 2H), 2,65-2,45 (м, 2H), 2,08-1,75 (м, 3H), MS, LRFAB, розраховано: 591; знайдено: 592 ( $M+H$ ) $^{+}$ .

Крізь розчин сполуки 129 (1ммоль) в 20мл піридину і 4мл триетиламіну пропускають сірководень протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Розчин залишають перемішуватись при кімнатній температурі протягом ночі. Через реакційну суміш протягом 5 хвилин пропускають газоподібний азот і розчинники вилучають у вакуумі. Залишок сушать у вакуумі, потім розчиняють в 15мл безводного ацетону. До цього розчину додають 5мл метилйодиду і розчин нагрівають при  $50^{\circ}\text{C}$  протягом 1 години, потім концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в 20мл метанолу та додають ацетат амонію (2ммоль) однією порцією при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівають при  $65^{\circ}\text{C}$  протягом 2 годин. Після охолодження метанол вилучають у вакуумі і залишок очищають ВЕРХ з оберненою фазою, використовуючи градієнт від 20% до 80% розчину ацетонітрилу у воді, забуференого 0,1% трифтороцтовою кислотою. Ацетонітрил вилучають у вакуумі і водну фазу ліофілізують з одержанням бажаного продукту у вигляді трифторацетатної солі.

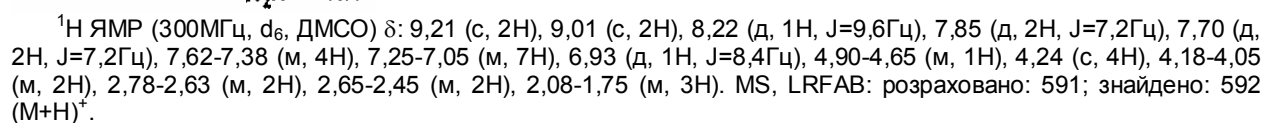
Наведені далі сполуки одержують з відповідних вихідних матеріалів за допомогою процедур, по суті подібних до процедур, описаних вище.

Приклад 161

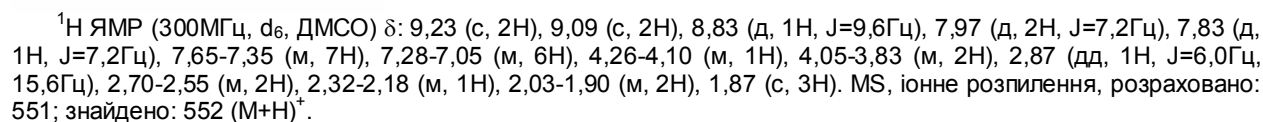
Сполука 161



Сполука 162

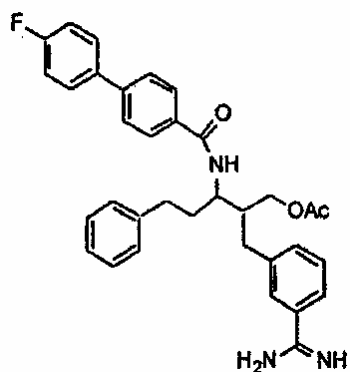


Сполука 163



Сполука 164

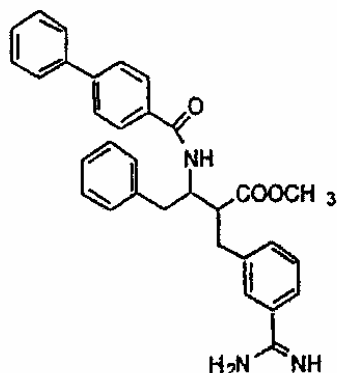




$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $d_6$ , ДМСО)  $\delta$ : 9,22 (с, 2H), 9,02 (с, 2H), 8,32 (д, 1H,  $J=9,6\text{Гц}$ ), 7,96 (д, 2H,  $J=7,2\text{Гц}$ ), 7,81-7,65 (м, 4H), 7,65-7,40 (м, 4H), 7,38-7,05 (м, 7H), 4,25-4,10 (м, 1H), 4,05-3,85 (м, 2H), 2,87 (дд, 1H,  $J=6,0, 15,6\text{Гц}$ ), 2,70-2,55 (м, 2H), 2,54-2,43 (м, 1H), 2,35-2,20 (м, 1H), 1,98-1,90 (м, 2H), 1,89 (с, 3H). MS, іонне розпилення, розраховано: 551, знайдено: 552 ( $M+H$ ) $^+$ .

Приклад 165

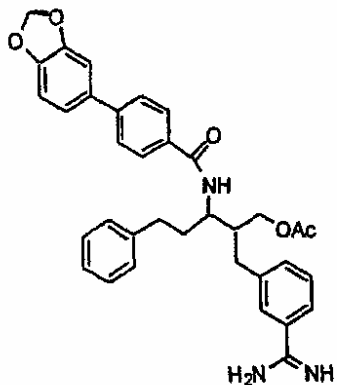
Сполука 165



$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $d_6$ , ДМСО)  $\delta$ : 9,25 (с, 2H), 9,18 (с, 2H), 8,35 (д, 1H,  $J=9,6\text{Гц}$ ), 7,80 (д, 2H,  $J=7,2\text{Гц}$ ), 7,73 (д, 2H,  $J=7,2\text{Гц}$ ), 7,68 (д, 2H,  $J=6,0\text{Гц}$ ), 7,62 (ш.с, 2H), 7,55-7,31 (м, 5H), 7,25-7,03 (м, 5H), 4,65-4,45 (м, 1H), 3,53 (с, 3H), 3,20-2,82 (м, 5H). MS, LRFAB: розраховано: 505; знайдено: 506 ( $M+H$ ) $^+$ .

Приклад 166

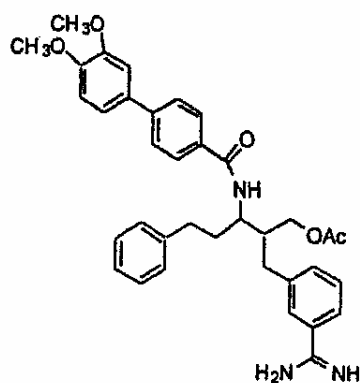
Сполука 166



$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $d_6$ , ДМСО)  $\delta$ : 9,23 (с, 2H), 8,99 (с, 2H), 8,26 (д, 1H,  $J=9,6\text{Гц}$ ), 7,93 (д, 2H,  $J=7,2\text{Гц}$ ), 7,72 (д, 2H,  $J=7,2\text{Гц}$ ), 7,65-7,56 (м, 2H), 7,54-7,42 (м, 2H), 7,32 (д, 1H,  $J=2,4\text{Гц}$ ), 7,28-7,08 (м, 6H), 7,02 (д, 1H,  $J=8,4\text{Гц}$ ), 6,07 (с, 2H), 4,25-4,12 (м, 1H), 4,06-3,85 (м, 2H), 2,85 (дд, 1H,  $J=6,0, 15,6\text{Гц}$ ), 2,68-2,55 (м, 2H), 2,53-2,43 (м, 1H), 2,32-2,20 (м, 1H), 2,01-1,90 (м, 2H), 1,87 (с, 3H). MS, LRFAB: розраховано: 557; знайдено: 558 ( $M+H$ ) $^+$ .

Приклад 167

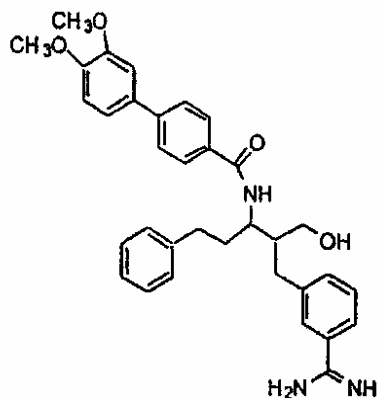
Сполука 167



$^1\text{H}$  ЯМР: 9,5 (с, 1H), 9,4 (с, 1H), 8,4 (д, 1H,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 8,1 (д, 2H,  $J=8,0\text{Гц}$ ), 7,9 (д, 2H,  $J=8,0\text{Гц}$ ), 7,5-7,8 (м, 5H), 7,1-7,4 (м, 7H), 5,0 (м, 1H), 4,0-4,1 (м, 1H), 4,0 (с, 3H), 3,9 (с, 3H), 3,6 (м, 1H), 2,9-3,1 (м, 4H), 2,1-2,3 (м, 2H), 2,0 (с, 3H). MS розраховано: 594,3; знайдено: 594.

Приклад 168

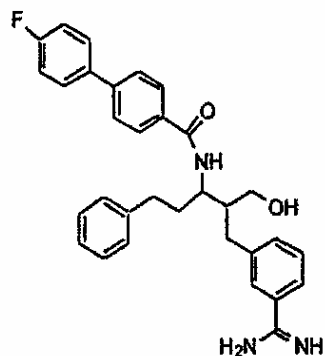
Сполука 168



$^1\text{H}$  ЯМР: 9,4 (с, 1H), 9,0 (с, 1H), 8,4 (д, 1H,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 8,1 (д, 2H,  $J=7,0\text{Гц}$ ), 7,9 (д, 2H,  $J=7,0\text{Гц}$ ), 7,5-7,8 (м, 5H), 7,1-7,4 (м, 7H), 5,0 (м, 1H), 4,0-4,1 (м, 1H), 4,0 (с, 3H), 3,9 (с, 3H), 3,6 (м, 1H), 2,9-3,1 (м, 4H), 2,1-2,3 (м, 2H). MS, розраховано: 552,1; знайдено: 552.

Приклад 169

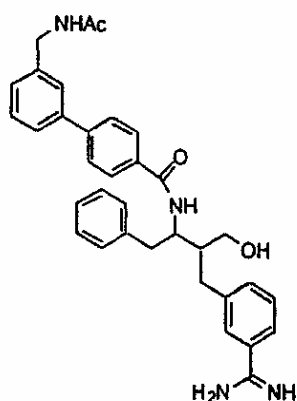
Сполука 169



$^1\text{H}$  ЯМР, 300МГц,  $d_6$ , ДМСО,  $\delta$ : 9,22 (с, 2H), 9,11 (с, 2H), 7,92 (д, 2H,  $J=7,2\text{Гц}$ ), 7,80-7,65 (м, 4H), 7,62-7,40 (м, 4H), 7,37-7,01 (м, 7H), 4,85-4,65 (м, 1H), 4,22-4,02 (м, 1H), 3,55-3,36 (м, 2H), 2,82-2,62 (м, 2H), 2,60-2,45 (м, 1H), 2,05-1,73 (м, 3H). MS, LRFAB: розраховано: 509; знайдено: 510 ( $M+H$ ) $^+$ .

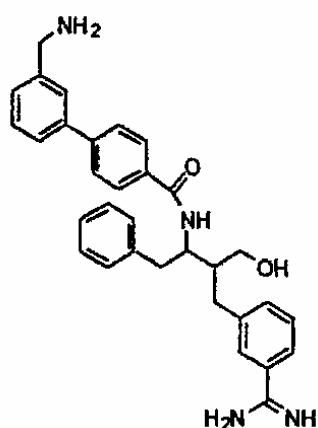
Приклад 170

Сполука 170



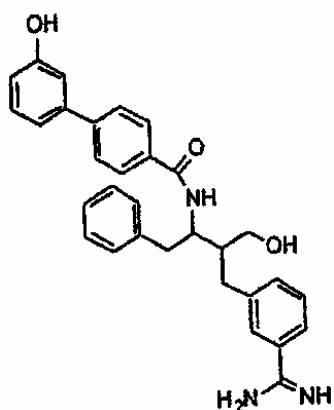
$^1\text{H}$  ЯМР: 8,5 (д, 1H,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 7,8 (д, 2H,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 7,7 (д, 2H,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 7,1-7,6 (м, 11H), 4,5 (м, 1H), 4,4 (с, 2H), 4,0 (дд, 1H,  $J=6,0\text{Гц}$ ,  $10,0\text{Гц}$ ), 3,7 (дд, 1H,  $J=6,0\text{Гц}$ ,  $10,0\text{Гц}$ ), 3,0 (д, 2H,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 2,9 (д, 2H,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 2,0 (д, 1H,  $J=7,0\text{Гц}$ ). Мас-спектр  $\text{M}+\text{H}$ , розраховано: 549,2; знайдено: 549.

Приклад 171  
Сполука 171



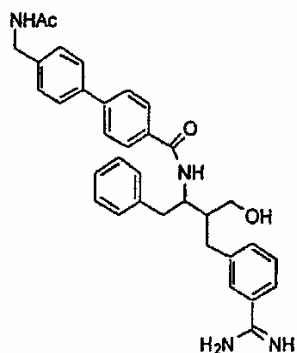
$^1\text{H}$  ЯМР: 8,5 (д, 1H,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 1,15-1,9 (м, 6H), 7,4-7,7 (м, 6H), 7,0-7,2 (м, 5H), 4,4 (м, 1H), 4,2 (с, 2H), 4,0 (дд, 1H,  $J=6,0\text{Гц}$ ,  $10,0\text{Гц}$ ), 3,7 (дд, 1H,  $J=6,0\text{Гц}$ ,  $10,0\text{Гц}$ ), 3,0 (д, 2H,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 2,9 (д, 1H,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 2,0 (м, 1H). Мас-спектр  $\text{M}+\text{H}$ , розраховано: 507,3; знайдено: 507.

Приклад 172  
Сполука 172



$^1\text{H}$  ЯМР: 8,5 (д, 1H,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 7,8 (д, 2H,  $J=10,0\text{Гц}$ ), 7,7 (д, 2H,  $J=10,0\text{Гц}$ ), 7,6 (д, 1H,  $J=10,0\text{Гц}$ ), 7,5 (м, 3H), 7,0-7,3 (м, 8H), 6,8 (д, 1H,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 4,5 (м, 3H), 4,1 (дд, 1H,  $J=6,0\text{Гц}$ ,  $10,0\text{Гц}$ ), 3,9 (дд, 1H,  $J=6,0\text{Гц}$ ,  $10,0\text{Гц}$ ), 3,1 (д, 2H,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 2,9 (д, 2H,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 2,0 (м, 1H). Мас-спектр  $\text{M}+\text{H}$ , розраховано: 494,2; знайдено: 494.

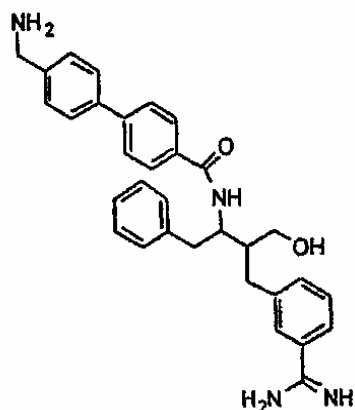
Приклад 173  
Сполука 173



$^1\text{H}$  ЯМР: 8,5 (д, 1H,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 7,9 (д, 2H,  $J=10,0\text{Гц}$ ), 7,8 (д, 2H,  $J=10,0\text{Гц}$ ), 7,7 (д, 2H,  $J=10,0\text{Гц}$ ), 7,6 (д, 2H,  $J=10,0\text{Гц}$ ), 7,4 (с, 1H), 7,0-7,2 (м, 3H), 4,5 (м, 3H), 4,1 (дд, 1H,  $J=6,0\text{Гц}$ ,  $10,0\text{Гц}$ ), 3,9 (дд, 1H,  $J=6,0\text{Гц}$ ,  $10,0\text{Гц}$ ), 3,1 (д, 2H,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 2,9 (д, 2H,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 2,1 (д, 3H,  $J=10,0\text{Гц}$ ). Мас-спектр  $M+H$ , розраховано: 549,3; знайдено: 549.

Приклад 174

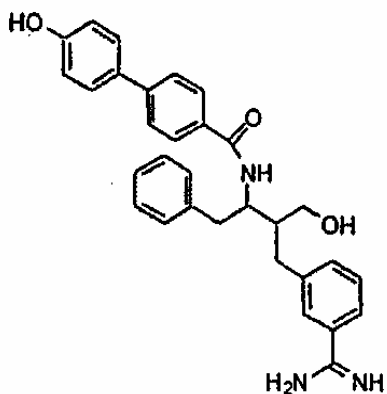
Сполука 174



$^1\text{H}$  ЯМР: 8,5 (д, 1H,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 7,8 (д, 2H,  $J=8,0\text{Гц}$ ), 7,6-7,8 (м, 4H), 7,4-7,6 (м, 4H), 7,1-7,3 (м, 4H), 6,8 (д, 2H,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 4,3 (м, 1H), 4,0 (дд, 1H,  $J=6,0\text{Гц}$ ,  $10,0\text{Гц}$ ), 3,7 (дд, 1H,  $J=6,0\text{Гц}$ ,  $10,0\text{Гц}$ ), 3,0 (д, 2H,  $J=4,0\text{Гц}$ ), 2,9 (д, 1H,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 2,0 (м, 1H). Мас-спектр  $M+H$ , розраховано: 507,3; знайдено: 507.

Приклад 175

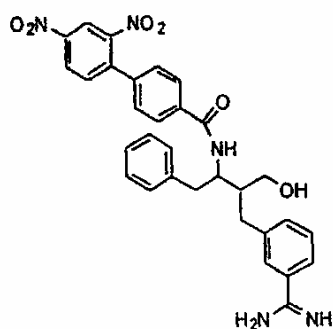
Сполука 175



MS: розраховано: 494,2; знайдено: 494.

Приклад 176

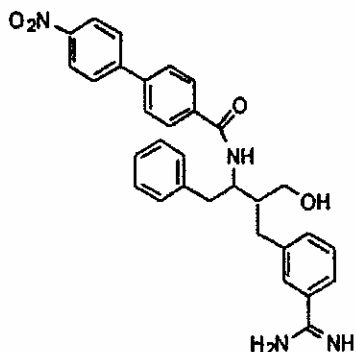
Сполука 176



$^1\text{H}$  ЯМР, 300МГц,  $d_6$ , ДМСО,  $\delta$ : 9,23 (с, 2H), 9,04 (с, 2H), 8,57 (д, 1H,  $J=9,6\text{Гц}$ ), 8,42 (с, 1H), 8,32 (д, 2H,  $J=7,2\text{Гц}$ ), 8,13 (дд, 1H,  $J=1,2, 7,2\text{Гц}$ ), 7,75-7,40 (м, 7H), 7,25-7,13 (м, 4H), 7,12-7,05 (м, 2H), 4,48-4,35 (м, 1H), 3,58-3,42 (м, 2H), 3,10-2,62 (м, 4H), 2,15-1,95 (м, 1H). MS (LRFAB): розраховано: 567; знайдено: 568 ( $M+H$ ) $^+$ .

Приклад 177

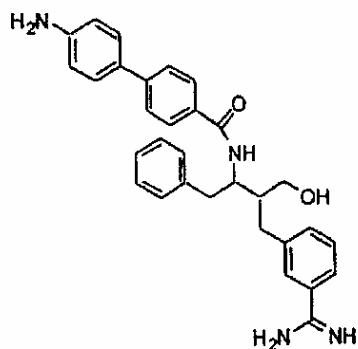
Сполука 177



$^1\text{H}$  ЯМР, 300МГц,  $d_6$ , ДМСО,  $\delta$ : 9,23 (с, 2H), 8,98 (с, 2H), 8,37-8,22 (м, 3H), 7,97 (д, 2H,  $J=7,2\text{Гц}$ ), 7,86 (с, 4H), 7,65-7,40 (м, 4H), 7,25-7,15 (м, 3H), 7,13-7,05 (м, 2H), 4,45-4,25 (м, 1H), 3,62-3,48 (м, 2H), 3,00-2,86 (м, 2H), 2,85-2,65 (м, 2H), 2,06-1,92 (м, 1H). MS (LRFAB): розраховано: 522; знайдено: 523 ( $M+H$ ) $^+$ .

Приклад 178

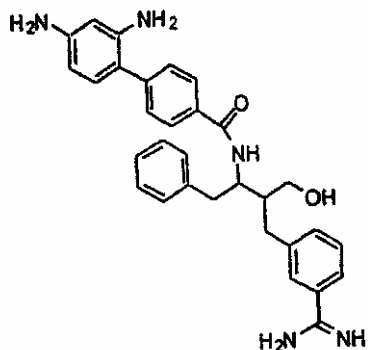
Сполука 178



$^1\text{H}$  ЯМР, 300МГц,  $d_6$ , ДМСО,  $\delta$ : 9,23 (д, 4H,  $J=6\text{Гц}$ ), 8,28 (д, 1H,  $J=10\text{Гц}$ ), 7,77 (д, 2H,  $J=10\text{Гц}$ ), 7,71-7,42 (м, 8H), 7,22-7,12 (м, 4H), 7,10-7,01 (м, 3H), 4,45-4,25 (м, 1H), 3,65-3,45 (м, 2H), 3,05-2,87 (м, 2H), 2,85-2,65 (м, 2H), 2,05-1,95 (м, 1H). MS (LRFAB): розраховано: 492; знайдено: 493 ( $M+H$ ) $^+$ .

Приклад 179

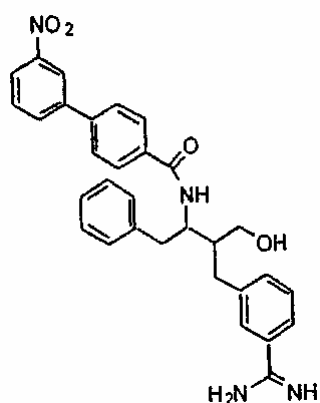
Сполука 179



$^1\text{H}$  ЯМР, 300МГц,  $d_6$ , ДМСО,  $\delta$ : 9,38-9,21 (м, 4H), 8,28 (д, 1H,  $J=10\text{Гц}$ ), 8,16 (д, 1H,  $J=10\text{Гц}$ ), 7,70-7,45 (м, 5H), 7,42 (д, 2H,  $J=7\text{Гц}$ ), 7,23 (с, 1H), 7,21-7,03 (м, 8H), 4,48-4,23 (м, 1H), 3,64-3,40 (м, 2H), 3,10-2,85 (м, 2H), 2,84-2,62 (м, 2H), 2,03-1,87 (м, 1H). MS (LRFAB): розраховано: 507; знайдено: 508 ( $M+H$ ) $^+$ .

Приклад 180

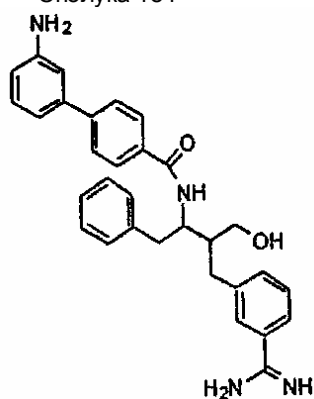
Сполука 180



$^1\text{H}$  ЯМР, 300МГц,  $\text{d}_6$ , ДМСО,  $\delta$ : 9,23 (с, 2H), 8,95 (с, 2H), 8,45 (с, 1H), 8,32 (д, 1H,  $J=8,4\text{Гц}$ ), 8,24 (д, 1H,  $J=8,4\text{Гц}$ ), 8,18 (д, 1H,  $J=7,2\text{Гц}$ ), 7,86 (ш.с, 4H), 7,83-7,73 (м, 1H), 7,63-7,43 (м, 4H), 7,25-7,16 (м, 4H), 7,14-7,05 (м, 1H), 4,45-4,30 (м, 1H), 3,63-3,48 (м, 2H), 3,02-2,88 (м, 2H), 2,87-2,65 (м, 2H), 2,08-1,93 (м, 1H). MS (LRFAB): розраховано: 522; знайдено: 523 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Приклад 181

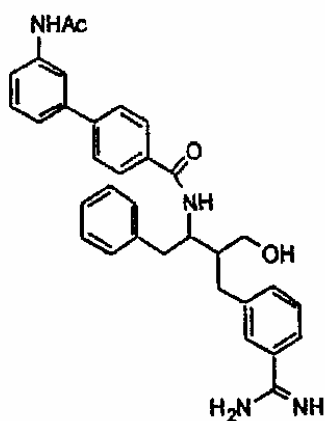
Сполука 181



$^1\text{H}$  ЯМР, 300МГц,  $\text{d}_6$ , ДМСО,  $\delta$ : 9,25 (с, 2H), 9,19 (с, 2H), 8,30 (д, 1H,  $J=9,6\text{Гц}$ ), 7,82 (с, 1H), 7,82 (д, 2H,  $J=7,2\text{Гц}$ ), 7,66 (д, 2H,  $J=7,2\text{Гц}$ ), 7,63-7,45 (м, 4H), 7,38-7,27 (м, 1H), 7,25-7,13 (м, 6H), 7,13-7,05 (м, 1H), 6,93 (д, 1H,  $J=8,4\text{Гц}$ ), 4,43-4,28 (м, 1H), 3,65-3,45 (м, 2H), 3,05-2,86 (м, 2H), 2,83-2,68 (м, 2H), 2,08-1,92 (м, 1H). MS (LRFAB): розраховано: 492; знайдено: 493 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Приклад 182

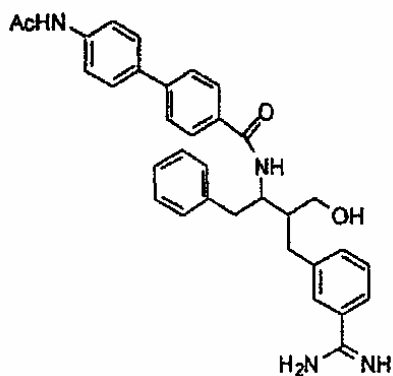
Сполука 182



$^1\text{H}$  ЯМР, 300МГц,  $\text{d}_6$ , ДМСО,  $\delta$ : 9,22 (с, 2H), 9,07 (с, 2H), 8,38 (д, 1H,  $J=10,0\text{Гц}$ ), 7,93 (с, 1H), 7,83 (д, 2H,  $J=7\text{Гц}$ ), 7,65 (д, 2H,  $J=7\text{Гц}$ ), 7,62-7,45 (м, 5H), 7,42-7,28 (м, 2H), 7,25-7,16 (м, 4H), 7,13-7,07 (м, 1H), 4,45-4,28 (м, 1H), 3,63-3,53 (м, 2H), 3,05-2,87 (м, 2H), 2,85-2,68 (м, 2H), 2,03 (с, 3H), 2,02-1,93 (м, 1H). MS (LRFAB): розраховано: 534; знайдено: 535 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

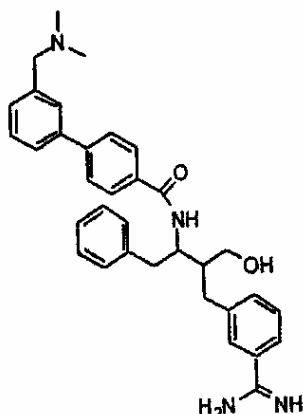
Приклад 183

Сполука 183



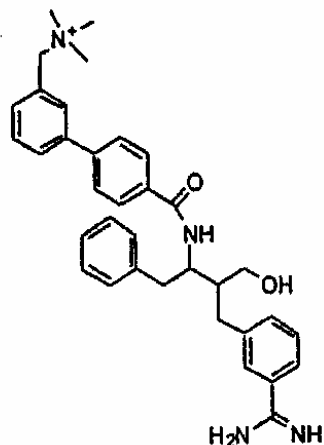
$^1\text{H}$  ЯМР, 300МГц,  $d_6$ , ДМСО,  $\delta$ : 10,05 (с, 1H), 9,23 (с, 2H), 9,10 (с, 2H), 8,25 (д, 1H,  $J=10\text{Гц}$ ), 7,78 (д, 2H,  $J=7\text{Гц}$ ), 7,73-7,40 (м, 10H), 7,21-7,13 (м, 4H), 7,13-7,05 (м, 1H), 4,43-4,25 (м, 1H), 3,63-3,45 (м, 2H), 3,03-2,85 (м, 2H), 2,83-2,68 (м, 2H), 2,04 (с, 3H), 2,01-1,93 (м, 1H). MS (LRFAB): розраховано: 534; знайдено: 535 ( $M+H$ ) $^+$ .

Приклад 184  
Сполука 184



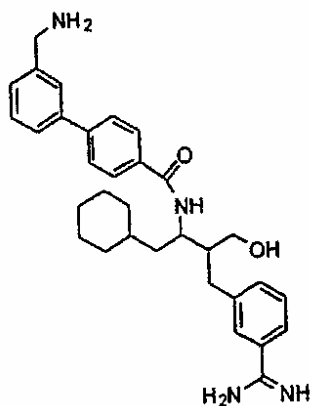
$^1\text{H}$  ЯМР: 8,5 (д, 1H,  $J=7,0\text{Гц}$ ), 7,8-8,0 (м, 6H), 7,4-7,7 (м, 6H), 7,1-7,3 (м, 5H), 4,6 (м, 3H), 4,1 (дд, 1H,  $J=6,0\text{Гц}$ ,  $10,0\text{Гц}$ ), 3,7 (дд, 1H,  $J=6,0\text{Гц}$ ,  $10,0\text{Гц}$ ), 3,0 (д, 2H,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 2,9 (д, 2H,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 2,9 (с, 6H), 2,0 (м, 1H). Мас-спектр  $M+H$ : розраховано: 535,3; знайдено: 535.

Приклад 185  
Сполука 185



$^1\text{H}$  ЯМР: 8,5 (д, 1H,  $J=7,0\text{Гц}$ ), 7,8-8,0 (м, 6H), 7,4-7,7 (м, 6H), 7,1-7,3 (м, 5H), 4,6 (м, 3H), 4,0 (дд, 1H,  $J=6,0\text{Гц}$ ,  $10,0\text{Гц}$ ), 3,6 (дд, 1H,  $J=6,0\text{Гц}$ ,  $10,0\text{Гц}$ ), 3,2 (с, 9H), 3,0 (д, 2H,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 2,9 (д, 2H,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 2,0 (м, 1H). Мас-спектр  $M+H$ : розраховано: 549,3; знайдено: 549.

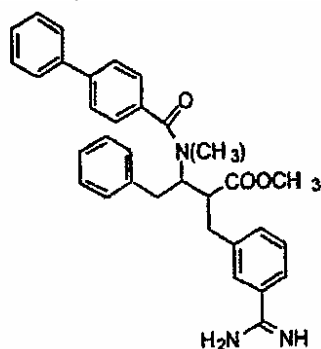
Приклад 186  
Сполука 186



$^1\text{H}$  ЯМР, 300МГц,  $\text{d}_6$ , ДМСО,  $\delta$ : 9,30-9,11 (м, 3H), 8,31 (ш.с, 2H), 8,15 (д, 1H,  $J=8,4\text{Гц}$ ), 7,93 (д, 2H,  $J=7,2\text{Гц}$ ), 7,86-7,68 (м, 2H), 7,64-7,48 (м, 6H), 4,30-4,15 (м, 1H), 4,14-4,04 (м, 2H), 2,75 (д, 2H,  $J=6,0\text{Гц}$ ), 1,95-1,82 (м, 1H), 1,80-1,68 (м, 2H), 1,65-1,46 (м, 5H), 1,42-1,32 (м, 1H), 1,31-1,15 (м, 1H), 1,13-0,93 (м, 2H), 0,92-0,65 (м, 4H). MS, LRFAB, розраховано: 512; знайдено: 513 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Приклад 187

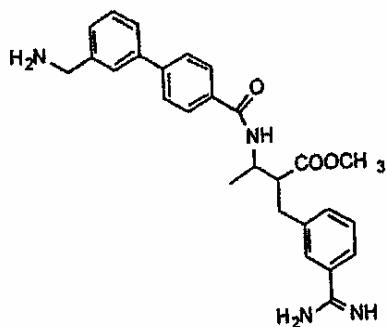
Сполука 187



$^1\text{H}$  ЯМР: 9,0 (с, 1H), 8,5 (д, 1H,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 7,9 (д, 2H,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 7,6-7,8 (м, 4H), 7,3-7,5 (м, 6H), 7,2-7,1 (м, 6H), 3,5 (с, 3H), 3,1 (с, 3H), 3,0 (д, 2H,  $J=8,0\text{Гц}$ ), 2,9 (д, 2H,  $J=8,0\text{Гц}$ ). MS, розраховано: 520,1; знайдено: 520.

Приклад 188

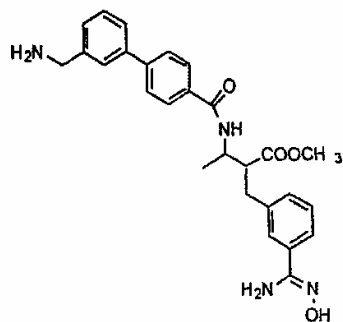
Сполука 188



$^1\text{H}$  ЯМР: 9,4 (д, 1H,  $J=12,0\text{Гц}$ ), 8,6 (д, 1H,  $J=10,0\text{Гц}$ ), 8,1 (д, 2H,  $J=10,0\text{Гц}$ ), 7,9-8,1 (м, 4H), 7,6-7,8 (м, 6H), 4,7 (м, 1H), 4,4 (д, 2H,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 3,7 (с, 3H), 3,1-3,4 (м, 4H), 1,6 (д, 3H,  $J=9,0\text{Гц}$ ). Мас-спектр  $\text{M}+\text{H}$ : розраховано: 459,2; знайдено: 459.

Приклад 189

Сполука 189



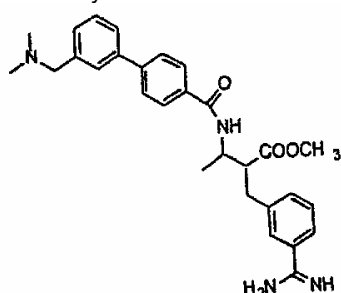
$^1\text{H}$  ЯМР: 9,4 (д, 1H,  $J=12,0\text{Гц}$ ), 8,0 (д, 1H,  $J=10,0\text{Гц}$ ), 8,1 (д, 2H,  $J=10,0\text{Гц}$ ), 7,7-7,9 (м, 4H), 7,4-7,6 (м, 6H), 4,5 (м, 1H), 4,2 (д, 2H,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 3,6 (с, 3H), 3,0-3,2 (м, 3H), 1,6 (д, 3H,  $J=9,0\text{Гц}$ ). Мас-спектр  $\text{M}+\text{H}$ : розраховано:



475,1; знайдено: 475.

Приклад 190

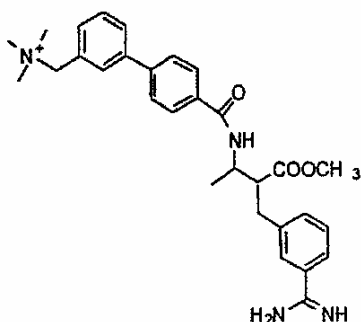
Сполука 190



$^1\text{H}$  ЯМР: 8,4 (д, 1H,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 7,9 (д, 2H,  $J=10,0\text{Гц}$ ), 7,7-7,9 (м, 4H), 7,4-7,6 (м, 6H), 4,6 (м, 1H), 4,5 (с, 2H), 3,6 (с, 3H), 3,1-3,2 (м, 3H), 2,9 (с, 6H), 1,3 (д, 3H,  $J=9,0\text{Гц}$ ). Мас-спектр  $M+H$ : розраховано: 459,2; знайдено: 459.

Приклад 191

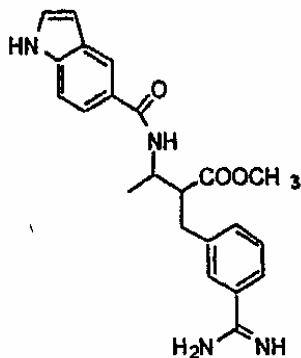
Сполука 191



$^1\text{H}$  ЯМР: 9,3 (д, 1H,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 9,1 (д, 1H,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 8,4 (д, 1H,  $J=10,0\text{Гц}$ ), 7,7-8,0 (м, 4H), 7,3-7,6 (м, 5H), 4,6 (с, 2H), 4,4 (м, 1H), 3,5 (с, 3H), 3,1 (с, 9H), 2,9-3,1 (м, 3H), 1,6 (д, 3H,  $J=9,0\text{Гц}$ ). Мас-спектр  $M+H$ : розраховано: 501,1; знайдено: 501.

Приклад 192

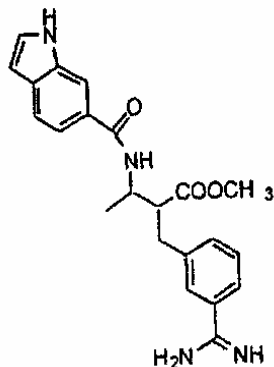
Сполука 192



M.S., APCI: розраховано: 392; знайдено: 393 ( $M+H$ ) $^+$ .

Приклад 193

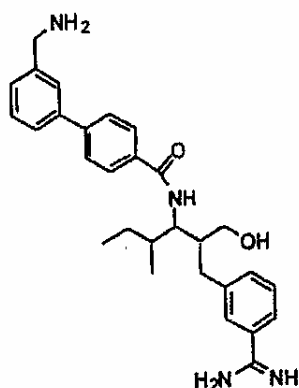
Сполука 193



M.S., APCI: розраховано: 392; Знайдено: 393 ( $M+H$ ) $^+$ .

Приклад 194

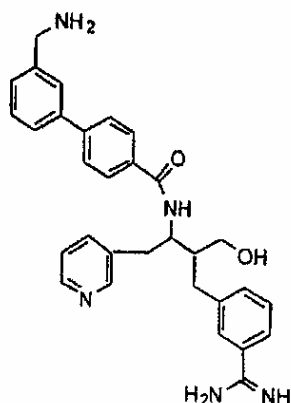
Сполука 194



$^1\text{H}$  ЯМР: 9,4 (д, 1H,  $J=12,0\text{Гц}$ ), 8,6 (д, 1H,  $J=10,0\text{Гц}$ ), 8,0 (д, 2H,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 7,7 (д, 2H,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 7,3-7,6 (м, 6H), 7,0-7,2 (м, 2H), 4,2 (м, 3H), 4,0 (дд, 1H,  $J=6,0\text{Гц}$ ,  $10,0\text{Гц}$ ), 3,6 (дд, 1H,  $J=6,0\text{Гц}$ ,  $10,0\text{Гц}$ ), 3,0 (д, 2H,  $J=8,0\text{Гц}$ ), 2,0 (м, 1H), 1,6 (м, 1H), 1,1-1,3 (м, 8H). Мас-спектр  $M^+$ : розраховано: 473,1; знайдено: 473.

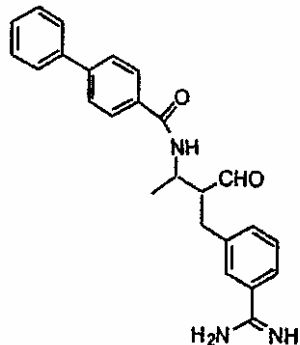
Приклад 195

Сполука 195



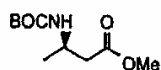
Приклад 196

Сполука 196



Приклад 197

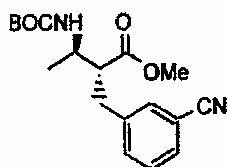
Сполука 197



До перемішаного розчину солі оцтової кислоти метилового ефіру (R) -3 -аміномасляної кислоти (8,9г; 50ммоль) і триетиламіну ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) (21мл; 150ммоль) у безводному метиленхлориді ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) в атмосфері  $\text{N}_2$  при кімнатній температурі краплями додають ди-трет-бутилдикарбонат ( $\text{BOC}_2\text{O}$ ) (21,8г; 100ммоль). Потім додають 4-диметиламінопіридин (DMAP) (приблизно 50мг) і суміш залишають перемішуватись при кімнатній температурі протягом ночі. В цей момент суміш промивають насиченим розчином бікарбонату натрію ( $\text{NaHCO}_3$ ). Органічний шар сушать над сульфатом натрію ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрують і концентрують. Неочищений продукт хроматографують (елюент  $\approx 20\%-40\%$  етилацетат ( $\text{EtOAc}$  або  $\text{EtOAc}$ ) у гексанах) з одержанням сполуки 197.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 4,92 (ш.с, 1H), 3,96 (ш.м, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,45-2,37 (м, 2H), 1,39 (с, 9H), 1,16 (д,  $J=7,9\text{Гц}$ , 3H).

Приклад 198

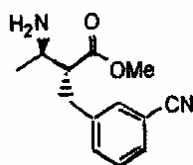
Сполука 198



До перемішаного розчину сполуки 197 (2,00г; 9,21ммоль) в 50мл безводного тетрагідрофурану (ТГФ) в атмосфері азоту при  $-78^{\circ}\text{C}$  краплями додають розчин літйгексаметилдисилазану (LHMDS) (25,8мл, 1,0М розчину в ТГФ). Суміш потім підігрівають до  $-20$ - $25^{\circ}\text{C}$  протягом 30 хвилин та після цього знову охолоджують до  $-78^{\circ}\text{C}$ . Потім краплями додають розчин 3-ціанобензилброміду (4,51г; 23,0ммоль) у безводному ТГФ і отриманому розчину дають підігрітись до кімнатної температури. Через годину витримування при кімнатній температурі суміш гасять насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  і більшу частину ТГФ вилучають у вакуумі. Залишок збирають в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і промивають водою. Органічний шар сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрують і концентрують. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією (елюент =25% етилацетат/гексани). Напівтвердий осад потім розтирають з 20% EtOAc/гексани і білу тверду речовину відфільтровують. Фільтрат потім концентрують у вакуумі з одержанням сполуки 198.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,25-7,50 (м, 4H), 5,21 (ш.д, 1H), 3,88 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,07-2,73 (м, 3H), 1,48 (с, 9H), 1,14 (д,  $J=7,9\text{Гц}$ , 3H).

Приклад 199

Сполука 199



До перемішаного розчину сполуки 198 (4,20г; 12,7ммоль) в 10мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в атмосфері  $\text{N}_2$  при кімнатній температурі додають 20мл трифтороцтової кислоти. Суміш залишають перемішуватись протягом ночі при кімнатній температурі і потім концентрують у вакуумі з одержанням 4,20г сполуки 199 у вигляді солі трифтороцтової кислоти (TFA).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 8,07 (ш.с, 1H), 7,73-7,43 (м, 4H), 3,50 (с, 3H), 3,51 (м, 1H), 3,05-2,82 (м, 3H), 1,23 (д,  $J=7,9\text{Гц}$ , 3H).

Альтернативно сполуку 4 можна одержати, як описано нижче:

Приклад 200

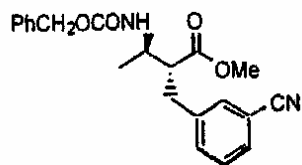
Сполука 200



До перемішаного розчину оцтовокислої солі метилового ефіру D-3-аміноасляної кислоти (6,98г; 39,4ммоль) в 40мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  додають насичений розчин  $\text{NaHCO}_3$  (40мл). Потім краплями додають бензилхлорформіат (9,0мл; 63ммоль) і суміш залишають енергійно перемішуватись при кімнатній температурі. Через 3 години органічний шар відділяють і промивають водою. Органічний шар сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрують і концентрують. Неочищений продукт хроматографують (елюент =10% EtOAc/ $\text{CHCl}_3$ ) з одержанням сполуки 200.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,40-7,22 (м, 5H), 5,25 (м, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,11 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,53 (д,  $J=7,0\text{Гц}$ , 2H), 1,23 (д,  $J=7,9\text{Гц}$ , 3H).

Приклад 201

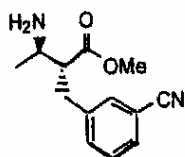
Сполука 201



До перемішаного розчину сполуки 200 (3,45г; 13,71ммоль) в 20мл безводного ТГФ в атмосфері  $\text{N}_2$  при  $-78^{\circ}\text{C}$  краплями додають розчин LHMDS (41,2мл 1,0М розчину). Суміш потім підігрівають до  $-20^{\circ}\text{C}$  протягом 30 хвилин і потім знову охолоджують до  $-78^{\circ}\text{C}$ . Потім краплями додають розчин 3-ціанобензилброміду (4,51г; 23,0ммоль) у безводному ТГФ та отриманому розчину дають підігрітись до кімнатної температури. Через 1 годину при кімнатній температурі суміш гасять насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , і більшу частину ТГФ вилучають у вакуумі. Залишок збирають в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і промивають водою. Органічний шар сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрують і концентрують. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією (елюент =30% EtOAc/гексани). Напівтвердий залишок потім розтирають з 20% EtOAc/гексани, і білу тверду речовину відфільтровують. Потім фільтрат концентрують у вакуумі з одержанням сполуки 201.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,20-7,65 (м, 9H), 5,57 (ш.д, 1H), 5,12 (с, 2H), 3,97 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,07-2,75 (м, 3H), 1,16 (д,  $J=7,9\text{Гц}$ , 3H).

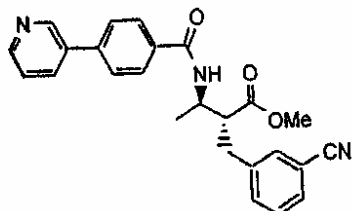
Приклад 202

Сполука 199



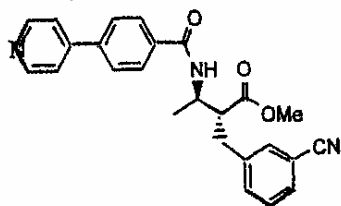
До перемішаного розчину 201 (2,6г; 7,1ммоль) в 25мл етанолу (EtOH) додають 520мг 10% Pd/C Суміш перемішують при тиску 1атм. водню протягом 3 годин при кімнатній температурі. Потім суміш фільтрують крізь шар целіту для вилучення каталізатора. Потім фільтрат концентрують у вакуумі з одержанням 1,45г сполуки 199.

Приклад 203  
Сполука 203



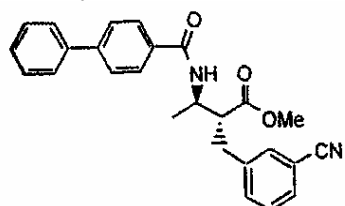
3'-Піридил-4-фенілкарбонілхлорид (сполука 224, отримана у прикладі 224) (384мг; 1,8ммоль) додають однією порцією до розчину TFA солі сполуки 199 (373мг; 1,6ммоль) і Et<sub>3</sub>N (0,67мл; 4,8ммоль) в 5,0мл абсолютного EtOH в атмосфері N<sub>2</sub> при кімнатній температурі. Суміш залишають перемішуватись при кімнатній температурі протягом ночі. Потім розчинник вилучають у вакуумі і сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі (елюент = 70% EtOAc/гексани) з одержанням сполуки 203. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,88 (м, 1H), 8,63 (м, 1H), 7,85-8,00 (м, 7,70 (м, 2H), 7,57-7,33 (м, 6H), 4,51 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,10-2,82 (м, 3H), 1,28 (д, J=7,9Гц, 3H).

Приклад 204  
Сполука 204



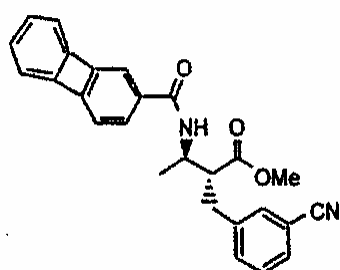
Ацилювання сполуки 199 у спосіб з прикладу 203 із заміною сполуки 224 4'-піридил-4-фенілкарбонілхлоридом (сполука 227, отримана як у прикладі 227) дає після обробки і хроматографії сполуку 204. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ-): 8,70 (м, 2H), 8,02-7,65 (м, 4H), 7,57-7,32 (м, 7H), 4,50 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,10-2,83 (м, 3H), 1,30 (д, J=7,9Гц, 3H).

Приклад 205  
Сполука 205



Ацилювання сполуки 199 згідно з прикладом 203 у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, а не в абсолютному EtOH та з заміною 3'-піридил-4-фенілкарбонілхлориду на 4-біфенілкарбонілхлорид дає після обробки і хроматографії сполуку 205. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,93 (м, 2H), 7,73-7,30 (м, 12H), 4,50 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,10-2,83 (м, 3H), 1,26 (д, J=7,9Гц, 3H).

Приклад 206  
Сполука 206

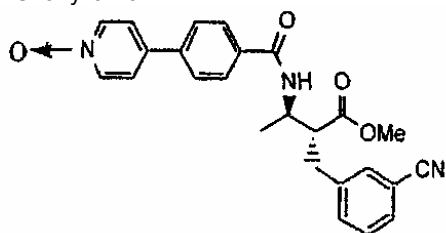


Ацилювання сполуки 199 згідно з прикладом 203 з заміною 3'-піридил-4-фенілкарбонілхлориду 2-біфеніленкарбонілхлоридом дає після обробки і хроматографії сполуку 206. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,55-7,27 (м,

5H), 7,07 (м, 2H), 6,85-6,66 (м, 5H), 4,44 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,05-2,80 (м, 3H), 1,23 (д, J=7,9Гц, 3H).

Приклад 207

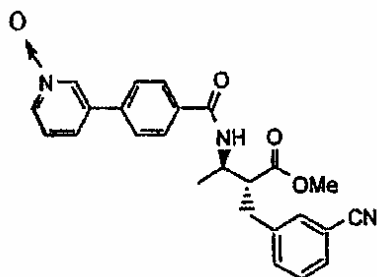
Сполука 207



м-Хлорпербензойну кислоту (mCPBA) (381мг; 2,21ммоль) додають до розчину сполуки 204 (608мг; 1,47ммоль) в 10мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Отриману суміш залишають перемішуватись при кімнатній температурі протягом ночі. На цій стадії суміш розбавляють CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і промивають 5% розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органічний шар сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрують і концентрують з одержанням сполуки 207. MS: M<sup>+</sup>+H<sup>+</sup>. Розраховано =430; знайдено (FAB) =430.

Приклад 208

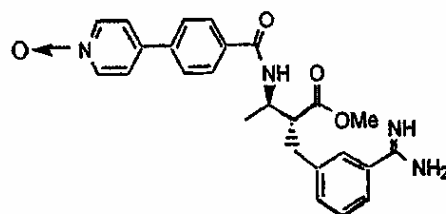
Сполука 208



м-Хлорпербензойну кислоту (124мг; 0,72ммоль) додають до розчину сполуки 203 (150мг; 0,36ммоль) в 10мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в атмосфері N<sub>2</sub> при кімнатній температурі. Отриману суміш залишають перемішуватись при кімнатній температурі протягом ночі. На цій стадії суміш розбавляють CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і промивають 5% розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органічний шар сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрують і концентрують з одержанням сполуки 208. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,57 (м, 1H), 8,30 (м, 1H), 7,95 (м, 2H), 7,73-7,35 (м, 9H), 4,50 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,07-2,85 (м, 3H), 1,20 (д, J=7,9Гц, 3H).

Приклад 209

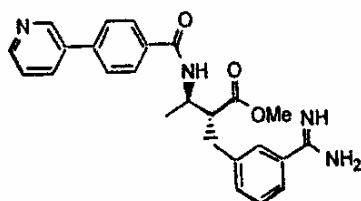
Сполука 209



Газоподібний хлористий водень (HCl (г)) барботують крізь розчин сполуки 207 (480мг) в 5,0мл безводного метанолу (MeOH), що містить 3Å молекулярне сито (гранули, приблизно 50мг) протягом 2 хвилин при кімнатній температурі. Суміш залишають перемішуватись протягом ночі при кімнатній температурі і потім концентрують у вакуумі. Додають розчин аміаку (NH<sub>3</sub>) в MeOH (5,0мл 7 N розчину) та суміш нагрівають до кипіння із зворотним холодильником протягом 1 години. Потім розчинник вилучають у вакуумі і сирий продукт очищають ВЕРХОФ (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, 0,1% TFA, градієнт: 10%-100% CH<sub>3</sub>CN) і фракції, що містять продукт, ліофілізують з одержанням сполуки 209. <sup>1</sup>H ЯМР (MeOH-d<sub>4</sub>, δ): 8,42 (м, 2H), 8,00-7,85(м, 6H), 7,68-7,47 (м, 4H), 4,47 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,18-3,00 (м, 3H), 1,33 (д, J=7,9Гц, 3H). MS: M<sup>+</sup>+H<sup>+</sup>, розраховано =447; знайдено (FAB) = 447.

Приклад 210

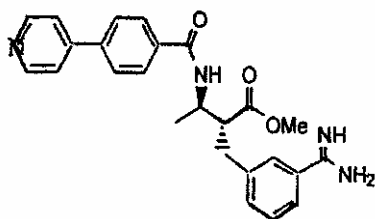
Сполука 210



Обробка сполуки 203 так само, як і у прикладі 209, дає після очищення ВЕРХОФ сполуку 210. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 9,36 (м, 3H), 8,50-8,27 (м, 2H), 8,00-7,80 (м, 3H), 7,80-7,40 (м, 4H), 4,40 (м, 1H), 3,49 (с, 3H), 3,13-2,81 (м, 3H), 1,25 (д, J=7,9Гц, 3H). MS: M<sup>+</sup>+H<sup>+</sup>, розраховано =431; знайдено (FAB) =431.

Приклад 211

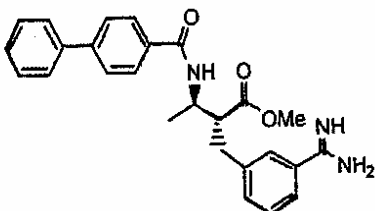
Сполука 211



Обробка сполуки 204 у такий самий спосіб, як і в прикладі 209, дає після очищення ВЕРХОФ сполуку 211.

Приклад 212

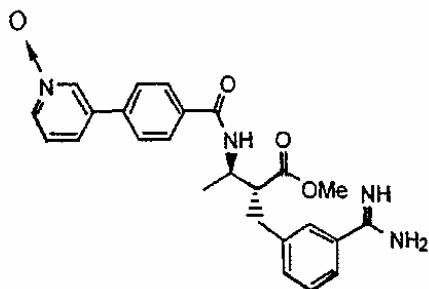
Сполука 212



Обробка сполуки 205 у такий самий спосіб, як і в прикладі 209, вище, дає, після очищення ВЕРХОФ сполуку 212.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ ): 9,30 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,40 (м, 1H), 8,05-7,40 (м, 12H), 4,46 (м, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,20-2,97 (м, 3H), 1,28 (д,  $J=7,9\text{Гц}$ , 3H). MS:  $M^+ + H^+$ , розраховано =430; знайдено (FAB) =430.

Приклад 213

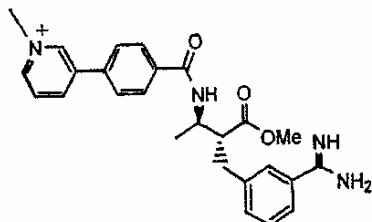
Сполука 213



Обробка сполуки 208 так само, як і у прикладі 209, вище, дає після очищення ВЕРХОФ сполуку 213.  $^1\text{H}$  ЯМР (MeOH- $d_4$ ,  $\delta$ ): 8,67 (м, 1H), 8,50-8,35 (м, 2H), 8,00-7,78 (м, 5H), 7,72-7,48 (м, 5H), 4,47 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,16-3,05 (м, 3H), 1,32 (д,  $J=7,9\text{Гц}$ , 3H). MS:  $M^+ + H^+$ , розраховано =447; знайдено (FAB) =447.

Приклад 214

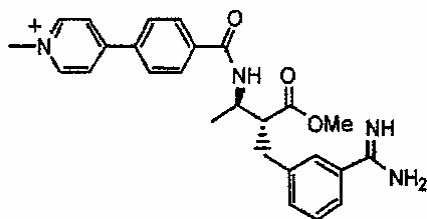
Сполука 214



Газоподібний сірководень ( $\text{H}_2\text{S}$ ) барботують крізь розчин сполуки 203 (498мг; 1,21ммоль) в 5,0мл піридину і 1мл  $\text{Et}_3\text{N}$  протягом приблизно 2 хвилин. Отриману суміш залишають перемішуватись протягом ночі при кімнатній температурі і потім концентрують досуха в потоці  $\text{N}_2$ . Залишок збирають в 5мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і додають 5мл метилйодиду. Суміш нагрівають до кипіння із зворотним холодильником протягом 3 годин, дають охолонути до кімнатної температури і концентрують у вакуумі. Залишок збирають в 5мл безводного MeOH і додають  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (300мг). Отриману суміш нагрівають до кипіння протягом 3 годин і потім концентрують у вакуумі. Сирий продукт очищають ВЕРХОФ ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ , 0,1% TFA, градієнт: 10%-100%  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) і фракції, що містять продукт, ліофілізують з одержанням сполуки 214.  $^1\text{H}$  ЯМР (MeOH- $d_4$ ,  $\delta$ ): 9,35 (с, 1H), 8,92 (м, 2H), 8,50(д, 1H), 8,17 (м, 1H), 8,08-7,92 (м, 4H), 7,66-7,50 (м, 4H), 4,50 (с, 3H), 4,50 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,15-3,02 (м, 3H), 1,34 (д,  $J=7,9\text{Гц}$ , 3H). MS:  $M^+$ , розраховано =445; знайдено (FAB) =445.

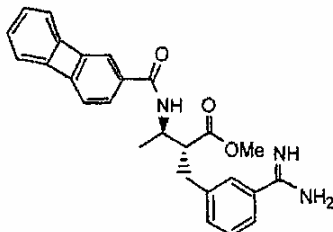
Приклад 215

Сполука 215



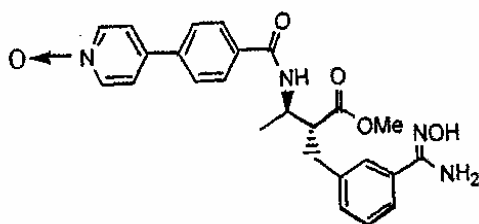
Обробка сполуки 204 так само, як і сполуки 203 у прикладі 214, вище, дає після очищення ВЕРХОФ сполуку 215.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 9,05 (м, 1H), 8,55 (м, 3H), 8,20-7,97 (м, 5H), 7,65-7,47 (м, 4H), 4,33 (с, 3H), 4,10 (м, 1H), 3,13 (с, 3H), 3,13-2,90 (м, 3H), 1,27 (д,  $J=7,9\text{Гц}$ , 3H). MS:  $\text{M}^+$ , розраховано =445; знайдено (FAB) =445.

Приклад 216  
Сполука 216



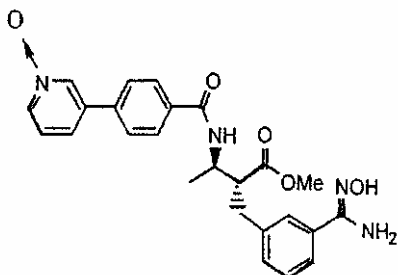
Обробка сполуки 206 так само, як і сполуки 203 у прикладі 214, вище, дає після очищення ВЕРХОФ сполуку 216.

Приклад 217  
Сполука 217



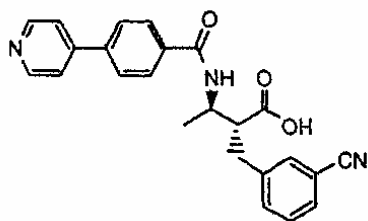
До перемішаного розчину метоксиду натрію в MeOH (12,4мл 0,5 М розчину) додають гідрохлорид гідроксиламіну. Коли всі тверді речовини розчиняться, цей розчин додають до розчину сполуки 207 (530мг, 1,24ммоль) в 5мл MeOH при кімнатній температурі. Отриману суміш залишають перемішуватись при кімнатній температурі в атмосфері  $\text{N}_2$  протягом ночі. На цій стадії розчинник вилучають у вакуумі і продукт очищають флеш-хроматографією (елюент =10% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Фракції, що містять продукт, концентрують у вакуумі і залишок потім ліофілізують з води з одержанням сполуки 217.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 9,60 (с, 1H), 8,60-7,10 (м, 12H), 5,80 (ш.с, 1H), 4,40 (м, 1H), 4,45 (с, 3H), 3,15-2,80 (м, 3H), 1,15 (д,  $J=7,9\text{Гц}$ , 3H). MS:  $\text{M}^+ + \text{H}^+$ , розраховано =463; знайдено (FAB) =463.

Приклад 218  
Сполука 218



Обробка сполуки 208 так само, як і сполуки 207 у прикладі 217, вище, дає після очищення за допомогою флеш-хроматографії сполуку 218.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{MeOH-d}_4$ ,  $\delta$ ): 8,69 (м, 1H), 8,35 (м, 1H), 8,00-7,75 (м, 5H), 7,72-7,25 (м, 5H), 4,47 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,15-2,95 (м, 3H), 1,33 (д,  $J=7,9\text{Гц}$ , 3H). MS:  $\text{M}^+ + \text{H}^+$ , розраховано =463; знайдено (іонне розпилення) =463.

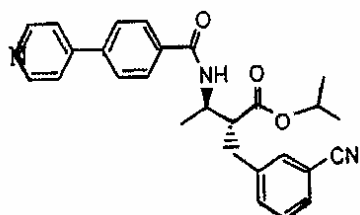
Приклад 219  
Сполука 219



До перемішаного розчину сполуки 204 (319мг; 0,77ммоль) в 4мл MeOH/ТГФ (1/1) додають 1 N розчин NaOH (10мл). Отриману суміш залишають перемішуватись протягом 2 годин при кімнатній температурі і потім підкислюють 12мл 1 N розчину HCl. Твердий продукт сполуки 219 відфільтровують і сушать у вакуумі.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 9,30 (ш, 3,1H), 8,50 (ш.с, 1H), 8,30-7,80 (м, 6H), 7,65-7,28 (м, 5H), 4,40 (м, 1H), 3,20-2,85 (м, 3H), 1,33 (д,  $J=7,9\text{Гц}$ , 3H).

Приклад 220

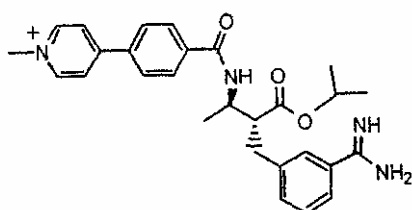
Сполука 220



Триетиламін (0,11мл; 0,77ммоль) краплями додають до суспензії сполуки 219 в безводному  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) в атмосфері  $\text{N}_2$  при кімнатній температурі. Через 10 хвилин краплями додають ізопропілхлорформіат (0,77мл; 0,77ммоль). Через 30 хвилин додають DMAP (31мг) і суміш залишають перемішуватись протягом ночі при кімнатній температурі. На цій стадії суміш розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і промивають 1 N HCl. Органічний шар сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрують і концентрують. Неочищений продукт хроматографують з 40% EtOAc/гексани з подальшим 70% EtOAc/гексани з одержанням сполуки 220. MS:  $\text{M}^+ + \text{H}^+$ , розраховано =442; знайдено (іонне розпилення) =442.

Приклад 221

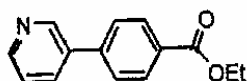
Сполука 221



Обробка сполуки 220 так само, як і сполуки 203 у прикладі 214, вище, дає після очищення ВЕРХОФ сполуку 221.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 9,28 (м, 1H), 9,00 (м, 3H), 8,53 (м, 1H), 8,23-7,92 (м, 4H), 7,32 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 4,38 (м, 1H), 4,32 (с, 3H), 3,14-2,93 (м, 3H), 1,25 (м, 3H), 0,99 (м, 3H), 0,87 (м, 3H). MS:  $\text{M}^+$ , розраховано =473; знайдено (FAB) =473.

Приклад 222

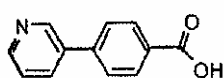
Сполука 222



Етил 4-бромбензоат (7,0г; 31ммоль) розчиняють в 100мл ТГФ. До цього розчину додають  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (1/0г; 1,0ммоль), бромід тетрабутил амонію (592мг; 1,8ммоль), порошкоподібний гідроксид калію (KOH) (3,4г; 61ммоль) і діетил-(3-піридил)боран (3,0г). Отриману суміш нагрівають до кипіння із зворотним холодильником протягом 2,5 годин, дають охолонути до кімнатної температури і концентрують у вакуумі. Неочищений продукт збирають в MeOH і хроматографують (елюент = градієнт 50% EtOAc/гексани -70% EtOAc/гексани) з одержанням після випарювання розчинника сполуки 222.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8,83 (с, 1H), 8,60 (м, 1H), 8,10 (м, 2H), 7,90-7,30 (м, 3H), 4,34 (м, 2H), 1,37 (м, 3H).

Приклад 223

Сполука 223

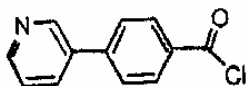


Розчин гідроксиду натрію (25,5мл 1,0 N розчину) краплями додають до перемішаного розчину сполуки 222 (2,7г, 12ммоль) в 21мл 1/1 ТГФ/MeOH при кімнатній температурі. Через 3 години додають 25мл 1 N HCl і білий осад відфільтровують. Тверду речовину сушать у вакуумі з одержанням сполуки 223.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 8,90 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,13 (м, 1H), 8,05-7,80 (м, 4H), 7,50 (м, 1H).

Приклад 224

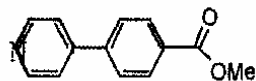
Сполука 224





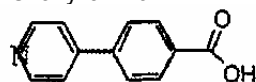
Тіонілхлорид (5мл) додають до 1,3г сполуки 223. Отриману суміш нагрівають до кипіння протягом 2 годин і потім концентрують у вакуумі з одержанням сполуки 224. MS:  $M^+$ , розраховано =217; знайдено (EI) =217.

Приклад 225  
Сполука 225



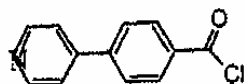
Суміш метилкумалату (10г; 65ммоль), 4-вінілпіридину (35мл; 325ммоль) і 10% Pd/C (25г) в мезитилени (300мл) нагрівають при 200°C протягом 30 годин. На цій стадії суміші дають охолонути і фільтрують крізь целіт, промиваючи  $CHCl_3$ . Більшу частину розчинника потім вилучають у вакуумі і решту рідини хроматографують (елюент: градієнт 50% EtOAc/гексани - 70% EtOAc/гексани) з одержанням сполуки 225. MS:  $M^+$ , розраховано =213; знайдено (EI) =213.

Приклад 226  
Сполука 226



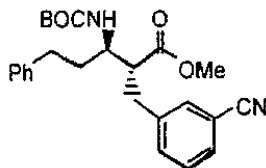
Обробка сполуки 225 розчином гідроксиду натрію у ТГФ/MeOH, як у прикладі 223, дає сполуку 226. MS:  $M^+$ , розраховано =199; знайдено (EI) =199.

Приклад 227  
Сполука 227



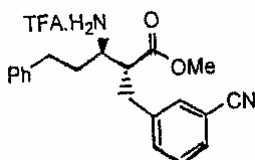
Обробка сполуки 226 тіонілхлоридом при кип'ятінні із зворотним холодильником, як у прикладі 224, дає сполуку 227. MS:  $M^+$ , розраховано =217; знайдено (EI) =217.

Приклад 228  
Сполука 228



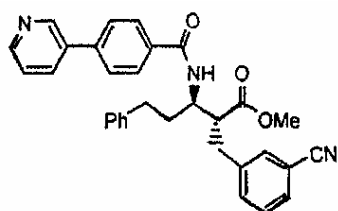
До метилового ефіру N-Вос-гомофенілаланіну (5,57г; 18,1ммоль) в 30мл ТГФ в атмосфері  $N_2$  при -78°C краплями додають розчин LHMDs (54,3мл 1 N розчину в ТГФ). Суміші потім дають підігрітись до 0°C протягом 30 хвилин і після цього знову охолоджують до -78°C. Потім краплями додають розчин 3-ціанобензилброміду (7,46г; 38,0ммоль) у безводному ТГФ і отриманому розчину дають підігрітись до кімнатної температури. Через 1 годину витримування при кімнатній температурі суміш гасять насиченим розчином  $NaHCO_3$  і більшу частину ТГФ вилучають у вакуумі. Залишок збирають в  $CH_2Cl_2$  і промивають водою. Органічний шар сушать ( $Na_2SO_4$ ), фільтрують і концентрують. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією (елюент =25% EtOAc/гексани). Напівтвердий залишок потім розтирають з 20% EtOAc/гексани і білу тверду речовину відфільтровують. Фільтрат потім концентрують у вакуумі з одержанням сполуки 228.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 7,82-7,08 (м, 9H), 5,32 (ш.д, 1H), 3,84 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,06-2,57 (м, 5H), 1,70 (м, 2H), 1,47 (с, 9H).

Приклад 229  
Сполука 229



До перемішаного розчину сполуки 228 (1,42г; 3,35ммоль) в 5,0мл  $CH_2Cl_2$  в атмосфері  $N_2$  при 0°C додають 3,5мл трифтороцтової кислоти. Суміш залишають перемішуватись протягом 2 годин при кімнатній температурі і потім концентрують у вакуумі з одержанням сполуки 229 у вигляді TFA солі. MS:  $M^+$ , розраховано =322; знайдено (EI) =322.

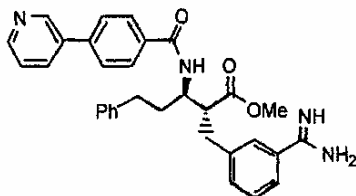
Приклад 230  
Сполука 230



Ацилювання сполуки 229 згідно з прикладом 203 за допомогою сполуки 224 дає після обробки і хроматографії сполуку 230. MS:  $M^+$ , розраховано =503; знайдено (EI) =503.

Приклад 231

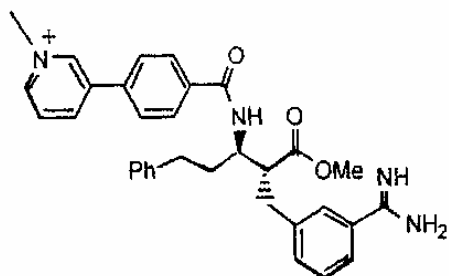
Сполука 231



Обробка сполуки 230 HCl/MeOH, потім  $NH_4OAc$ , так само, як і сполуки 207 у прикладі 209, вище, дає після очищення ВЕРХОФ сполуку 231. MS:  $M^+ + H^+$ , розраховано =521; знайдено (FAB) =521.

Приклад 232

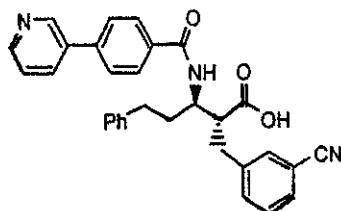
Сполука 232



Обробка сполуки 230 так само, як і сполуки 203 у прикладі 214, вище, дає після очищення ВЕРХОФ сполуку 232.  $^1H$  ЯМР (MeOH- $d_4$ ): 9,35 (с, 1H), 8,90 (м, 2H), 8,45 (м, 1H), 8,17 (м, 1H), 6,11-7,92 (м, 4H), 7,68-7,46 (м, 5H), 7,27-7,10 (м, 6H), 4,50 (с, 3H), 4,40 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,05 (м, 3H), 2,67 (м, 2H), 2,00 (м, 2H).

Приклад 233

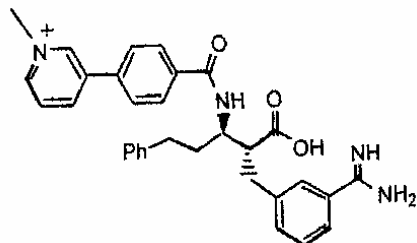
Сполука 233



Гідроліз сполуки 230 гідроксидом натрію в ТГФ/MeOH з використанням процедури з прикладу 223 дає після обробки сполуку 233. MS:  $M^+ + H^+$ , розраховано =490; знайдено (FAB) =490.

Приклад 234

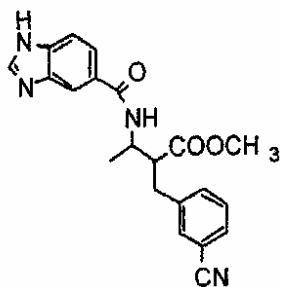
Сполука 234



Обробка сполуки 233 так само, як і сполуки 203 у прикладі 214, вище, дає після очищення ВЕРХОФ сполуку 234.  $^1H$  ЯМР (MeOH- $d_4$ ,  $\delta$ ): 9,38 (с, 1H), 8,90 (м, 2H), 8,47 (м, 1H), 8,17 (м, 1H), 8,11-7,92 (м, 4H), 7,68-7,46 (м, 5H), 7,26-7,10 (м, 6H), 4,50 (с, 3H), 4,38 (м, 1H), 3,12-2,97 (м, 3H), 2,68 (м, 2H), 2,03 (м, 2H).

Приклад 235

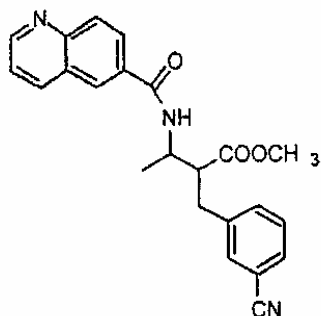
Сполука 235



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 123 і замінюючи сполуку 99 бензimidазол-5-карбоною кислотою.

Приклад 236

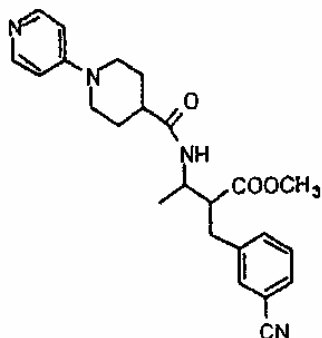
Сполука 236



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 123 і замінюючи сполуку 99 хінолін-7-карбоною кислотою.

Приклад 237

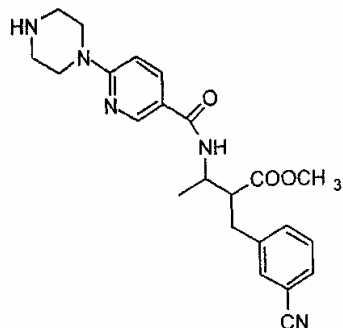
Сполука 237



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 123 та замінюючи сполуку 99 N-(4-піридил)піперидин-4-карбоною кислотою.

Приклад 238

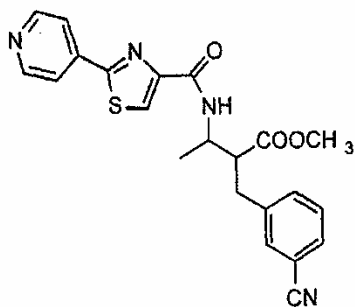
Сполука 238



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 123 і замінюючи сполуку 99 2-(1-піперазиніл)піридин-5-карбоною кислотою.

Приклад 239

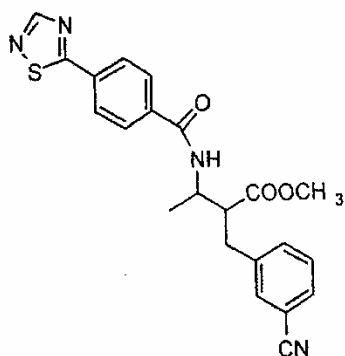
Сполука 239



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 123 і замінюючи сполуку 99 2-(4-піридиніл)-1,3-тіазол-4-карбоною кислотою.

Приклад 240

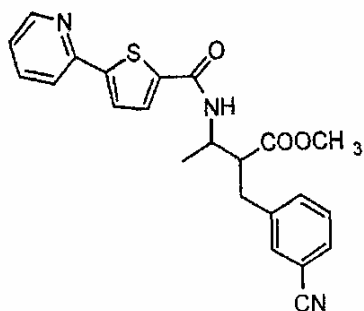
Сполука 240



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 123 і замінюючи сполуку 99 4-(5-(1,2,4-тіадіазоліл)бензойною кислотою.

Приклад 241

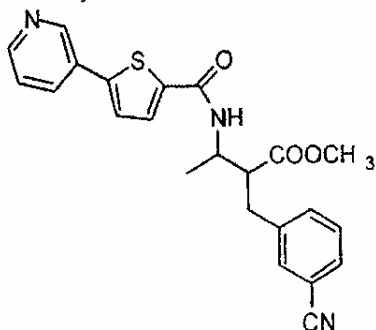
Сполука 241



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 123 і замінюючи сполуку 99 2-(2-піридил)тіофен-5-карбоною кислотою.

Приклад 242

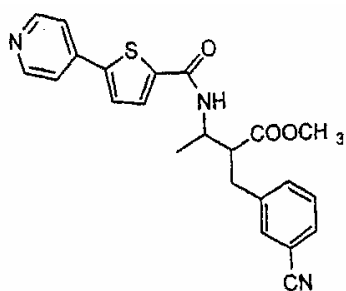
Сполука 242



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 123 і замінюючи сполуку 99 2-(3-піридил)тіофен-5-карбоною кислотою.

Приклад 243

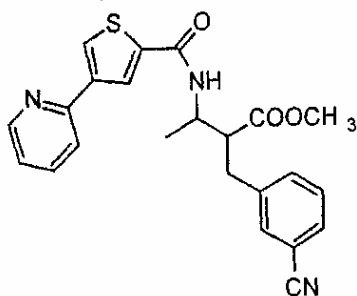
Сполука 243



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 123 і замінюючи сполуку 99 2-(4-піридил)тіофен-5-карбоною кислотою.

Приклад 244

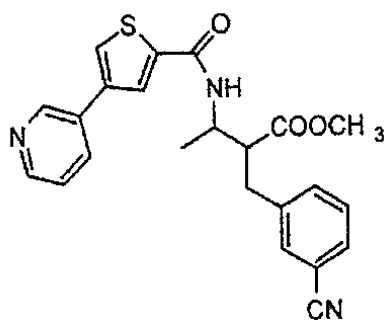
Сполука 244



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 123 і замінюючи сполуку 99 3-(2-піридил)тіофен-5-карбоною кислотою.

Приклад 245

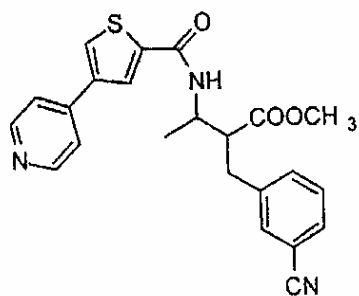
Сполука 245



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 123 та замінюючи сполуку 99 3-(3-піридил)тіофен-5-карбоною кислотою.

Приклад 246

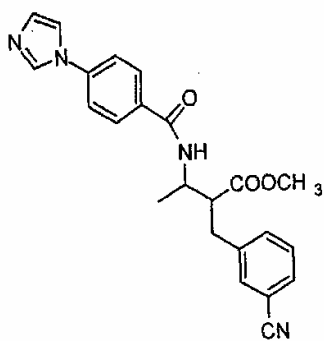
Сполука 246



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 123 і замінюючи сполуку 99 3-(4-піридил)тіофен-5-карбоною кислотою.

Приклад 247

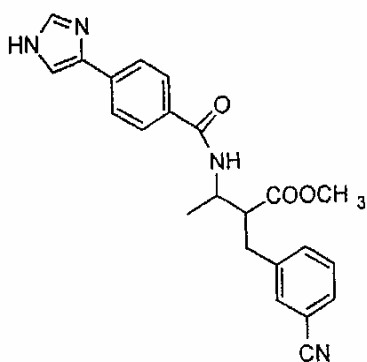
Сполука 247



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 123 і замінюючи сполуку 99 4-(1-імідазоліл)бензойною кислотою.

Приклад 248

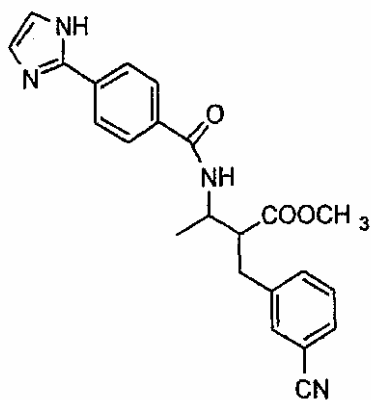
Сполука 248



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 123 і замінюючи сполуку 99 4-(4-імідазоліл)бензойною кислотою.

Приклад 249

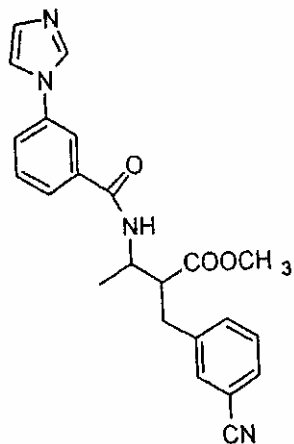
Сполука 249



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 123 і замінюючи сполуку 99 4-(2-імідазоліл)бензойною кислотою.

Приклад 250

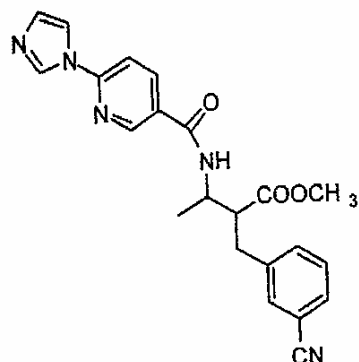
Сполука 250



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 123 і замінюючи сполуку 99 3 - (1-імідазоліл)бензойною кислотою.

Приклад 251

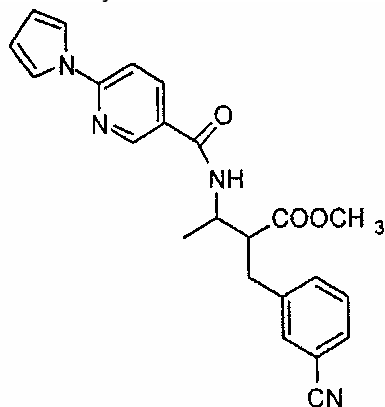
Сполука 251



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 123 і замінюючи сполуку 99 2-(1-імідазоліл)піридин-5-карбоною кислотою.

Приклад 252

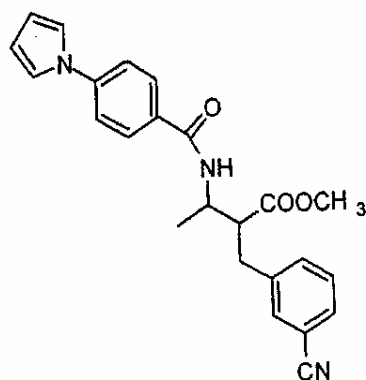
Сполука 252



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 123 і замінюючи сполуку 99 2-(1-піроліл)піридин-5-карбоною кислотою.

Приклад 253

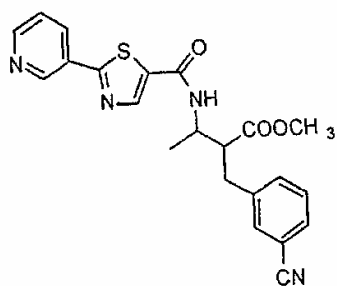
Сполука 253



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 123 і замінюючи сполуку 99 4-(1-піроліл)бензойною кислотою.

Приклад 254

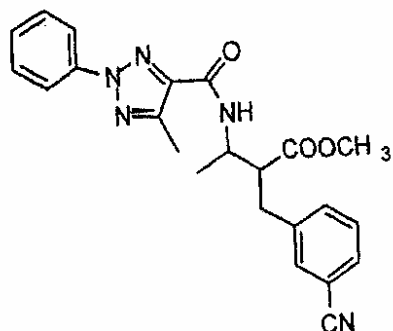
Сполука 254



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 123 і замінюючи сполуку 99 5-(3-піридил)-1,3-тіазол-2-карбоною кислотою.

Приклад 255

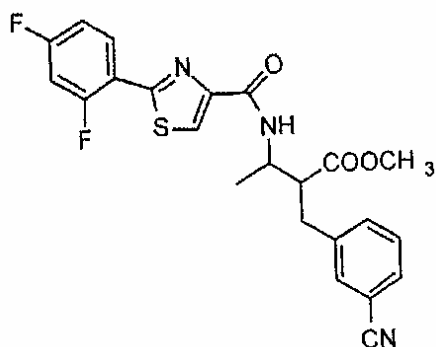
Сполука 255



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 123 і замінюючи сполуку 99 2-феніл-5-метил-1,2,3-триазол-4-карбоною кислотою.

Приклад 256

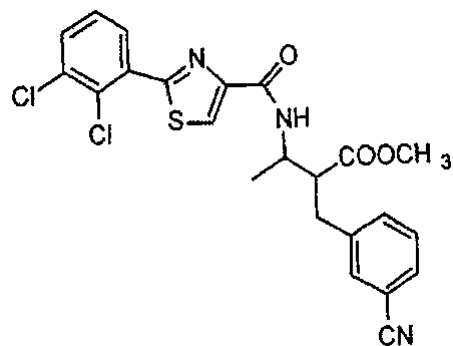
Сполука 256



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 123 і замінюючи сполуку 99 2-(2,4-дифторфеніл)-1,3-тіазол-4-карбоною кислотою.

Приклад 257

Сполука 257

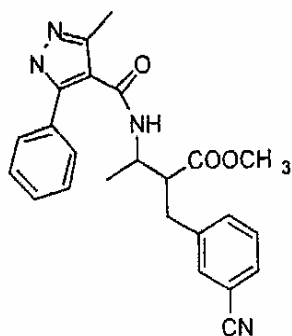


Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 123 і замінюючи сполуку 99 2-(2,3-дихлорфеніл)-1,3-тіазол-4-карбоною кислотою.

Приклад 258

Сполука 258

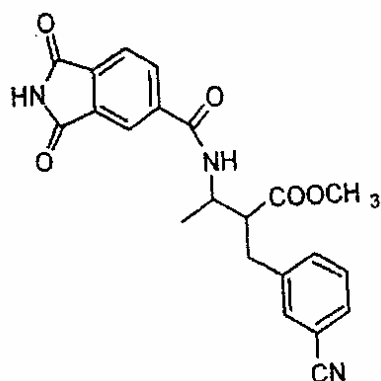




Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 123 і замінюючи сполуку 99 3-феніл-5-метил-1,2-діазол-4-карбоною кислотою.

Приклад 259

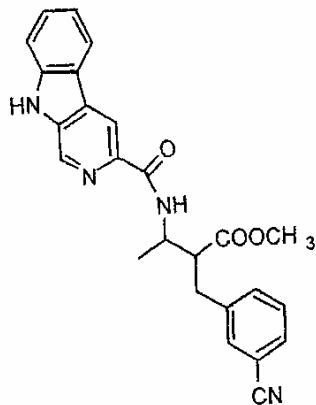
Сполука 259



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 123 та замінюючи сполуку 99 1,2-фталімід-4-карбоною кислотою.

Приклад 260

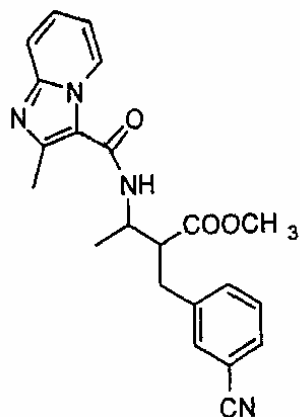
Сполука 260



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 123 і замінюючи сполуку 99 3-аза-β-карболін-4-карбоною кислотою.

Приклад 261

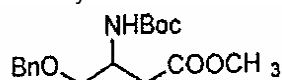
Сполука 261



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 123 і замінюючи сполуку 99 2-метил-1-азаіндолізин-3-карбоною кислотою.

Приклад 262

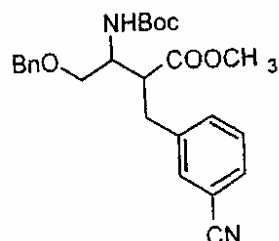
Сполука 262



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 56, і роблячи заміну на N- $\alpha$ -Boc-O-бензил-D-серин.

Приклад 263

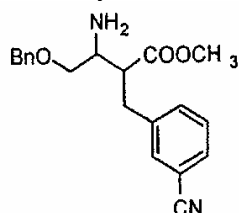
Сполука 263



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 62, і роблячи заміну на сполуку 262.

Приклад 264

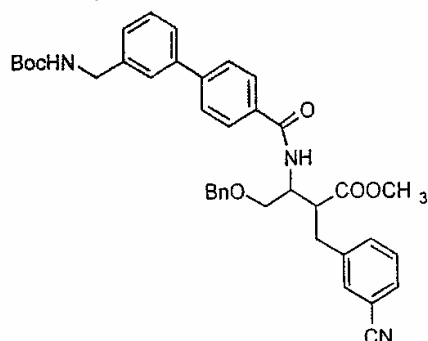
Сполука 264



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 68, і роблячи заміну на сполуку 263.

Приклад 265

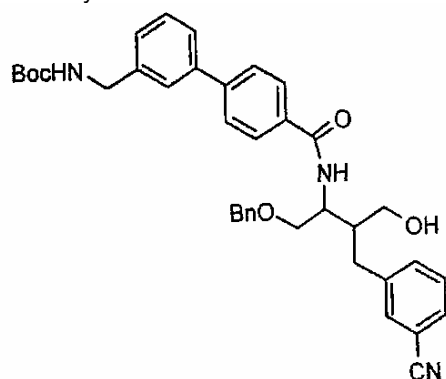
Сполука 265



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 114, і роблячи заміну на сполуку 264.

Приклад 266

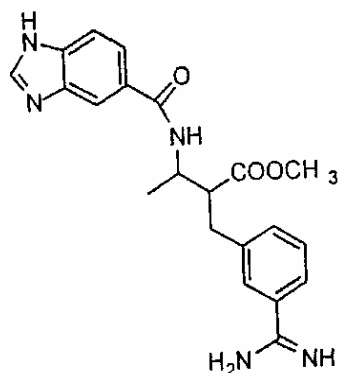
Сполука 266



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 129, і роблячи заміну на сполуку 265.

Приклад 267

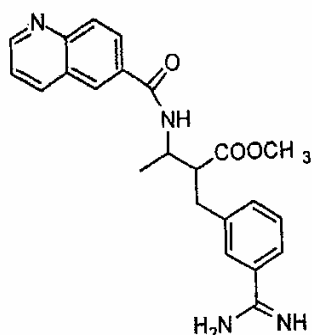
Сполука 267



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 159а, і роблячи заміну на сполуку 235. MS: (M+H)<sup>+</sup> 395.

Приклад 268

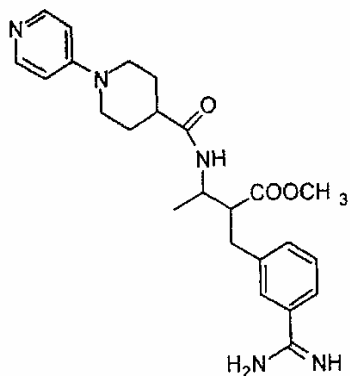
Сполука 268



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 159а, і роблячи заміну на сполуку 236. MS: (M+H)<sup>+</sup> 406.

Приклад 269

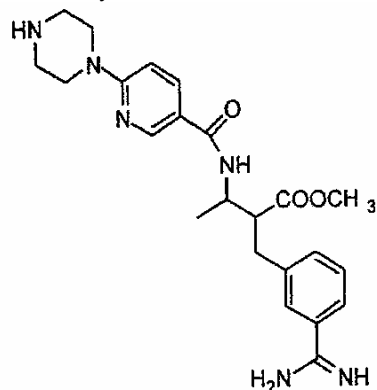
Сполука 269



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 159а, і роблячи заміну на сполуку 237. MS: (M+H)<sup>+</sup> 439.

Приклад 270

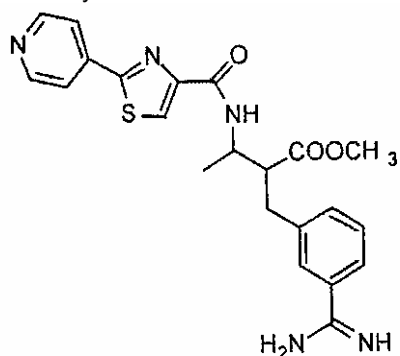
Сполука 270



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 159а, і роблячи заміну на сполуку 238. MS: (M+H)<sup>+</sup> 440.

Приклад 271

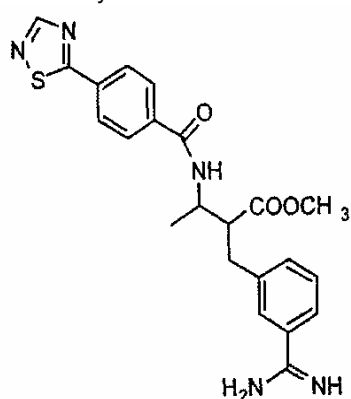
Сполука 271



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 159а, і роблячи заміну на сполуку 239. MS: (M+H)<sup>+</sup> 439.

Приклад 272

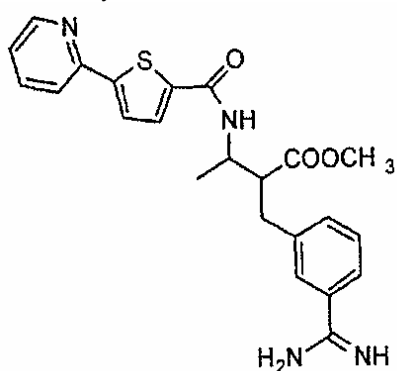
Сполука 272



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 159а, і роблячи заміну на сполуку 240. MS: (M+H)<sup>+</sup> 439.

Приклад 273

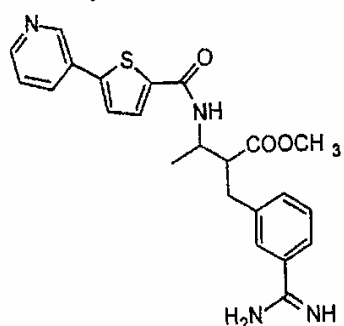
Сполука 273



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 159а, і роблячи заміну на сполуку 241. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ): 8,56-8,50 (м, 1H), 7,94-7,82 (м, 2H), 7,70 (с, 2H), 7,66-7,46(м, 4H), 7,38-7,30 (м, 1H), 4,46-4,32 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,13-2,95 (м, 3H), 1,32 (д, J=7, 2Гц, 3H). MS: (M+H)<sup>+</sup> 438.

Приклад 274

Сполука 274

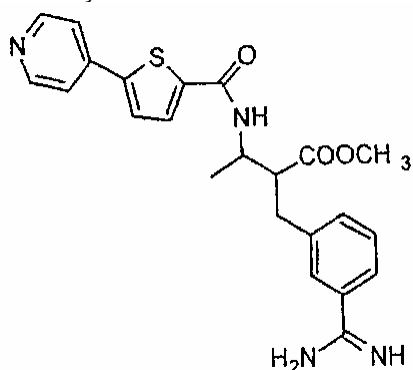


Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 159а, та роблячи заміну на сполуку

242.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ ): 9,06 (с, 1H), 8,68-8,62 (м, 1H), 8,53 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 1H), 7,85-7,78 (м, 1H), 7,75 (д,  $J=3,6\text{Гц}$ , 1H), 7,68 (д,  $J=3,6\text{Гц}$ , 1H), 7,65-7,45 (м, 4H), 4,48-4,33 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,13-3,00 (м, 3H), 1,32 (д,  $J=7,2\text{Гц}$ , 3H). MS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  438.

Приклад 275

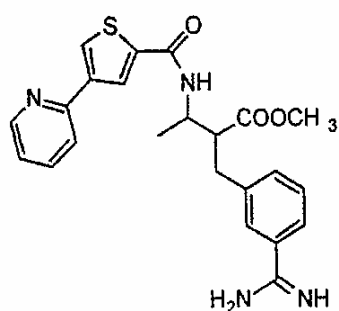
Сполука 275



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 159а, і роблячи заміну на сполуку 243.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ ): 8,70 (с, 1H), 8,52 (д,  $J=9,6\text{Гц}$ , 1H), 8,18-8,08 (м, 1H), 7,96 (д,  $J=3,6\text{Гц}$ , 1H), 7,82 (д,  $J=3,6\text{Гц}$ , 1H), 7,65-7,45 (м, 4H), 4,50-4,35 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,13-3,02 (м, 3H), 1,34 (д,  $J=7,2\text{Гц}$ , 3H). MS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  438.

Приклад 276

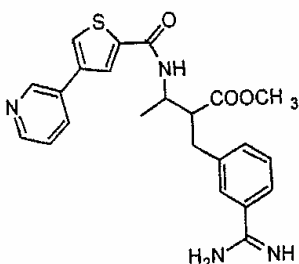
Сполука 276



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 159а, і роблячи заміну на сполуку 244.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ ): 8,66 (д,  $J=6,0\text{Гц}$ , 1H), 8,37 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,20-8,11 (м, 1H), 8,04 (д,  $J=7,2\text{Гц}$ , 1H), 7,65-7,44 (м, 5H), 4,50-4,35 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,17-3,02 (м, 3H), 1,33 (д,  $J=7,2\text{Гц}$ , 3H). MS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  438.

Приклад 277

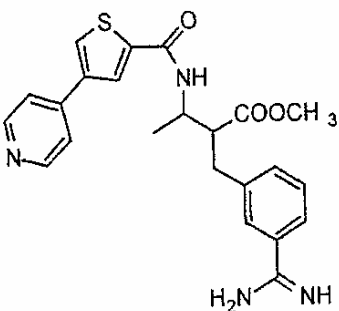
Сполука 277



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 159а, і роблячи заміну на сполуку 245.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ ): 9,15-9,02 (м, 1H), 8,75-8,61 (м, 1H), 8,54 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 1H), 8,22 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 1H), 7,88-7,78 (м, 1H), 7,65-7,45 (м, 4H), 4,50-4,35 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,17-3,02 (м, 3H), 1,35 (д,  $J=7,2\text{Гц}$ , 3H). MS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  438.

Приклад 278

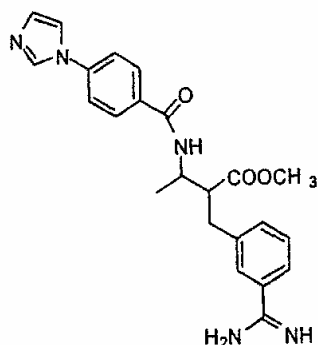
Сполука 278



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 159а, і роблячи заміну на сполуку 246.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ ): 8,78 (с, 2H), 8,67 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,25 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 2H), 7,65-7,45 (м, 4H), 4,50-4,38 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,17-3,02 (м, 3H), 1,35 (д,  $J=7,2\text{Гц}$ , 3H). MS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  438.

Приклад 279

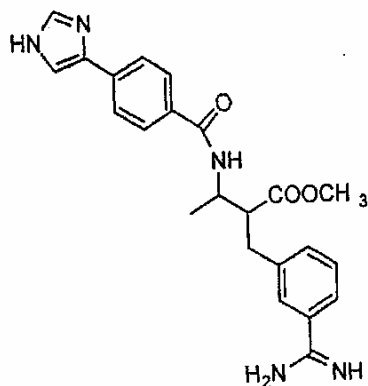
Сполука 279



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 159а, і роблячи заміну на сполуку 247.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ ): 9,5 (с, 1H), 8,2 (с, 1H), 8,1 (д,  $J=5,0\text{Гц}$ , 2H), 7,9 (д,  $J=5,0\text{Гц}$ , 2H), 7,8 (с, 1H), 7,5-7,7 (м, 4H), 4,4-4,6 (м, 1H), 3,6 (с, 3H), 3,0-3,2 (м, 3H), 1,4 (д,  $J=5,0\text{Гц}$ , 3H). MS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  421.

Приклад 280

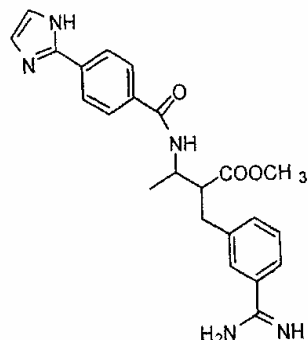
Сполука 280



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 159а, і роблячи заміну на сполуку 248.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ ): 9,0 (с, 1H), 8,5 (д,  $J=5,0\text{Гц}$ , 1H), 8,1 (с, 1H), 8,0 (д,  $J=5,0\text{Гц}$ , 2H), 7,9 (д,  $J=5,0\text{Гц}$ , 2H), 7,5-7,7 (м, 4H), 4,4-4,6 (м, 1H), 3,6 (с, 3H), 3,0-3,2 (м, 3H), 1,4 (д,  $J=5,0\text{Гц}$ , 3H). MS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  421.

Приклад 281

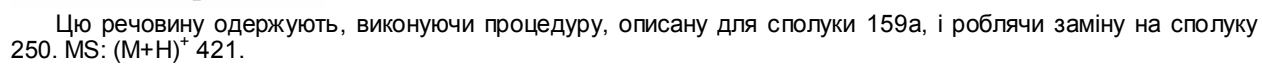
Сполука 281



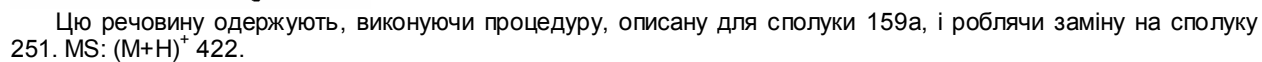
Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 159а, і роблячи заміну на сполуку 249.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ ): 8,5 (д,  $J=5,0\text{Гц}$ , 1H), 7,80-8,10 (м, 4H), 7,8 (д,  $J=5,0\text{Гц}$ , 2H), 7,5-7,7 (м, 4H), 4,4-4,6 (м, 1H), 3,6 (с, 3H), 3,0-3,1 (м, 3H), 1,4 (д,  $J=5,0\text{Гц}$ , 3H). MS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  421.

Приклад 282

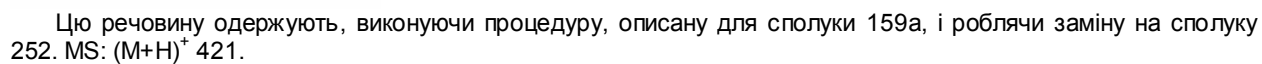
Сполука 282



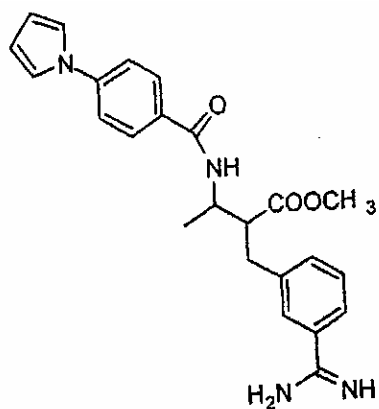
Сполука 283



Сполука 284



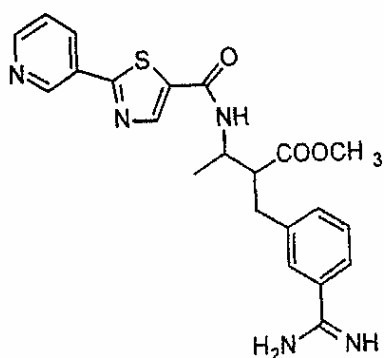
Сполука 285



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 159а, і роблячи заміну на сполуку 253. MS: (M+H)<sup>+</sup> 420.

Приклад 286

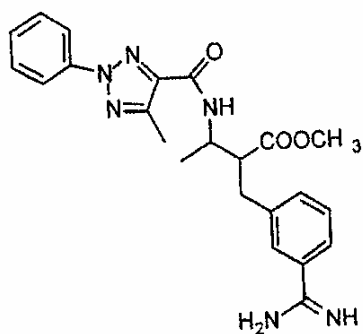
Сполука 286



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 159а, і роблячи заміну на сполуку 254. MS: (M+H)<sup>+</sup> 439.

Приклад 287

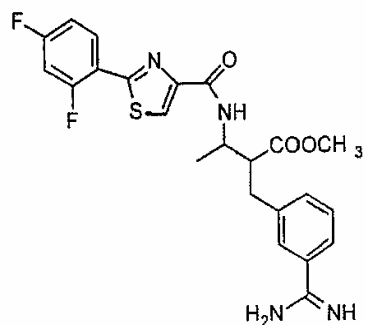
Сполука 287



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 159а, і роблячи заміну на сполуку 255. MS: (M+H)<sup>+</sup> 436.

Приклад 288

Сполука 288

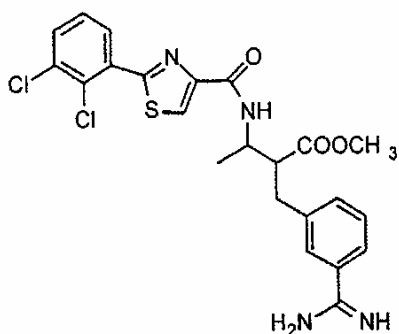


Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 159а, і роблячи заміну на сполуку 256. MS: (M+H)<sup>+</sup> 473.

Приклад 289

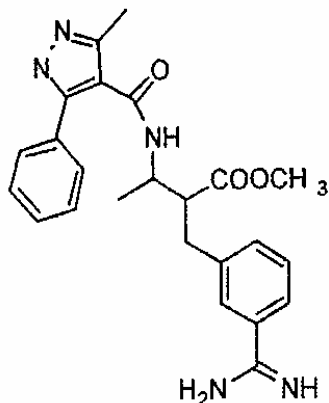
Сполука 289





Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 159а, і роблячи заміну на сполуку 257. MS: (M+H)<sup>+</sup> 507.

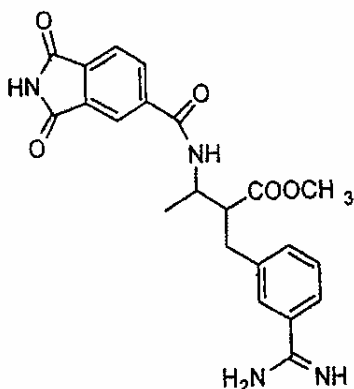
ПРИКЛАД 290 Сполука 290



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 159а, та роблячи заміну на сполуку 258. MS: (M+H)<sup>+</sup> 434.

Приклад 291

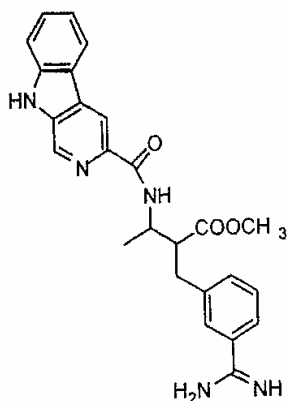
Сполука 291



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 159а, і роблячи заміну на сполуку 259. MS: (M+H)<sup>+</sup> 421.

Приклад 292

Сполука 292

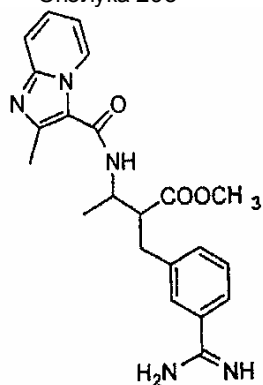


Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 159а, і роблячи заміну на сполуку

260. MS: (M+H)<sup>+</sup> 444.

Приклад 293

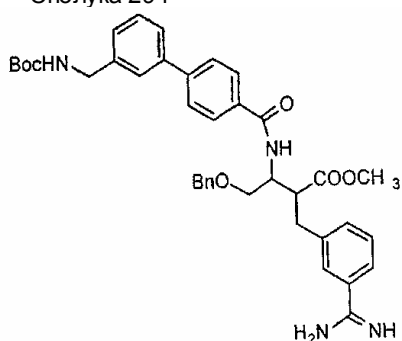
Сполука 293



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 159a, і роблячи заміну на сполуку 261. MS: (M+H)<sup>+</sup> 408.

Приклад 294

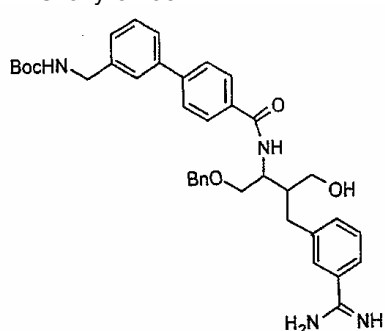
Сполука 294



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 159b, і роблячи заміну на сполуку 265.

Приклад 295

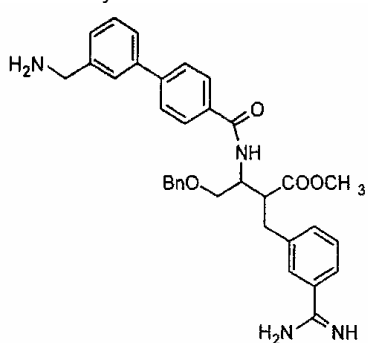
Сполука 295



Цю речовину одержують, виконуючи процедуру, описану для сполуки 159b, і роблячи заміну на сполуку 266.

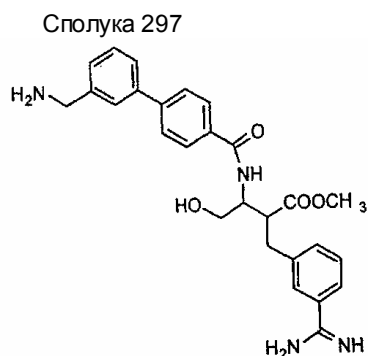
Приклад 296

Сполука 296



До розчину сполуки 294 (1ммоль) в 20мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> додають 5мл TFA при 0°C при перемішуванні. Перемішування продовжують протягом 1 години при 0°C і розчинники вилучають у вакуумі.

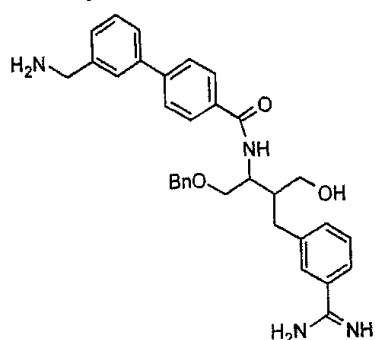
Приклад 297



До розчину сполуки 296 (1ммоль) в 25мл метанолу додають приблизно 50мг 10% паладію на вугіллі. Суміш струшують за позитивного тиску водню (55 фунтів/дюйм<sup>2</sup>, 3,867кг/см<sup>2</sup>) протягом 24 годин і фільтрують. Фільтрат концентрують у вакуумі і очищають ВЕРХ. <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ): 8,3 (д, J=6,0Гц, 1Н) , 8,0 (д, J=5,0Гц, 2Н), 7,8 (д, J=5,0Гц, 2Н), 7,7 (д, J=6,0Гц, 2Н), 7,4-7,7 (м, 6Н), 4,3-4,5 (м, 1Н), 4,2 (с, 2Н), 3,8 (д, J=4,0Гц, 2Н) , 3,7 (с, 3Н), 3,2-3,4 (м, 3Н), 3,1-3,2 (м, 2Н). MS: (M+H)<sup>+</sup> 475.

Приклад 298

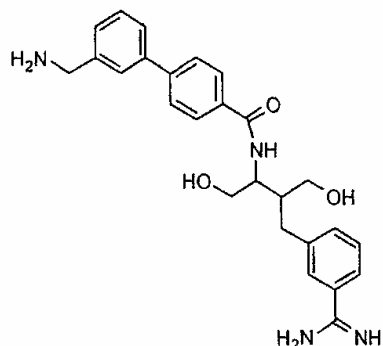
Сполука 298



Сполуку 298 одержують у спосіб, ідентичний одержанню сполуки 296, виходячи з сполуки 295.

Приклад 299

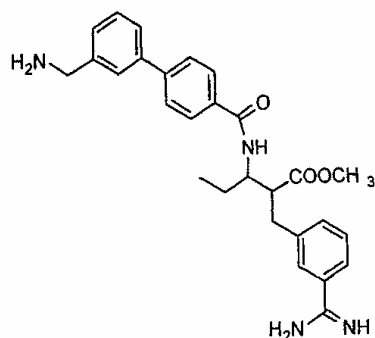
Сполука 299



Сполуку 299 одержують у спосіб, ідентичний одержанню сполуки 297, виходячи з сполуки 298. <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ): 8,4 (д, J=5,0Гц, 1Н), 8,0 (д, J=5,0Гц, 2Н), 7,8 (д, J=5,0Гц, 2Н), 7,7 (д, J=4,0Гц, 2Н), 7,5-7,7 (м, 6Н), 4,2 (с, 2Н), 4,1-4,2 (м, 1Н), 4,0 (дд, J=8,0, 2,0Гц, 1Н), 3,8 (с, 2Н), 3,7 (дд, J=8,0, 2,0Гц, 1Н), 3,0 (д, J=5,0Гц, 2Н), 2,2-2,4 (м, Н). MS: (M+H)<sup>+</sup> 448.

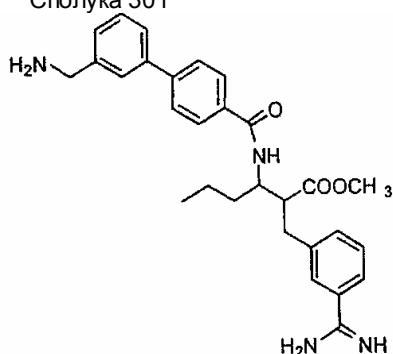
Приклад 300

Сполука 300

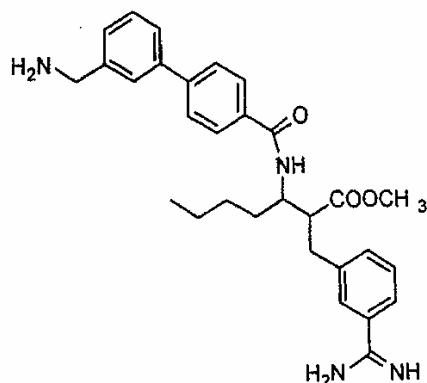


Сполуку 300 одержують за допомогою процедур, по суті подібних до методів, що використовувались для одержання сполуки 297, виходячи з відповідних речовин. <sup>1</sup>Н ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,94 (д, J=10,8Гц, 2Н), 7,85-7,72

Приклад 301  
Сполука 301



Приклад 302  
Сполука 302



Приклад 303  
Сполука 303

(Z,E)-3-[3-(1,3-Діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)пропеніл]-4-(2-метоксіетоксиметокси) бензонітрил (0,2г;

0,51ммоль) і гідрат  $\text{NH}_2\text{NH}_2$  (0,15мл; 3ммоль) в 1-бутанолі (10мл) нагрівають до 90°C протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджують і отриману суспензію фільтрують. Фільтрат концентрують до залишку, який очищають хроматографією (15%-20%  $\text{EtOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Речовину з високим  $R_f$  ідентифікували як Z-ізомер (30мг; 0,11ммоль).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300МГц)  $\delta$ : 7,55 (дд, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,20 (д, 1H), 6,50 (д, 1H), 5,9 (м, 1H), 5,37 (с, 2H), 3,80 (т, 2H), 3,50 (м, 4H), 3,30 (с, 3H). EI MS:  $[\text{M}]^+$  262.

D. (Z)-N-[3-(5-карбамімідоіл-2-гідроксифеніл)аліл]-4-піридин-3-ілбензамід

(Z)-3-(3-Амінопропіл)-4-(2-метоксіетоксиметокси)бензонітрил (30мг; 0,11ммоль) в ДМФ (2мл) додають до суміші 4-піридин-3-ілбензойної кислоти (24мг; 0,12ммоль), TBUTU (39мг; 0,12ммоль) і  $\text{Et}_3\text{N}$  (12мг; 0,12ммоль) у ДМФ (0,5мл) та перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин розбавляють водою і екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3X). Об'єднані  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  шари промивають водою, сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують та концентрують. Сирий продукт очищають хроматографією у градієнті 2%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  з одержанням білої твердої речовини (35мг; 0,079ммоль). Названий вище продукт обробляють газоподібним  $\text{HCl}$  в  $\text{EtOH}$  (9мл) протягом 20 хвилин, потім герметизують і перемішують протягом ночі. Після концентрування досуха продукт обробляють насиченим розчином газоподібного  $\text{NH}_3$  в  $\text{MeOH}$  (10мл) при 50°C протягом 2 годин. Реакційну посудину герметизують і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Білу тверду речовину збирають і промивають  $\text{MeOH}$ . Додаткову кількість продукту одержують з фільтрату після концентрування до невеликого об'єму (разом 26мг; 0,07ммоль).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}$ , 300МГц)  $\delta$ : 9,05 (ш.с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,15 (д, 1H), 7,97 (д, 2H), 7,84 (д, 2H), 7,50 (м, 2H), 7,40 (д, 1H), 6,57 (д, 1H), 6,20 (д, 1H), 5,50 (м, 1H), 4,17 (ш.с, 2H). Іонне розпилення, MS:  $[\text{M}+1]^+$  = 373,  $[\text{M}+2]^+$  = 187.

Приклад 304

Сполука 304

Дитрифторацетат N-[3-(5-карбамімідоіл-2-гідроксифеніл)пропіл]-4-піридин-3-ілбензаміду

(Z)-N-[3-(5-карбамімідоіл-2-гідроксифеніл)аліл]-4-піридин-3-ілбензамід (22мг; 0,059ммоль) розчиняють в  $\text{MeOH}$  (10мл) та гідрують при 30фунт/дюйм<sup>2</sup> (2,109кг/см<sup>2</sup>)  $\text{H}_2$  протягом 2 годин в присутності 5% Pd/C. Суміш фільтрують, промивають  $\text{MeOH}$  і концентрують. Продукт очищають за допомогою ВЕРХ, елюючи градієнтом 10%  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  (0,1% TFA) - 100%  $\text{MeCN}$ . Ліофілізація фракції дає названу в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (35мг, 0,056ммоль).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300МГц)  $\delta$ : 10,6 (ш.с, 1H), 8,97 (ш.с, 2H), 8,70 (м, 3H), 8,20 (д, 1H), 7,90 (д, 2H), 7,80 (д, 2H), 7,55 (м, 3H), 6,90 (д, 1H), 3,25 (т, 2H), 2,60 (т, 2H), 1,78 (м, 2H) - Іонне розпилення, MS:  $[\text{M}+1]^+$  = 375,  $[\text{M}+2]^+$  = 188.

Приклад 305

Сполука 305

Дитрифторацетат N-[3-(5-карбамімідоіл-2-гідроксифеніл)пропіл]-4-(1-оксипіридин-4-іл)бензаміду

A. 3-(3-Амінопропіл)-4-(2-метоксіетоксиметокси)бензонітрил

(Z,E)-3-[3-(1,3-Діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)пропіл]-4-(2-метоксіетоксиметокси)бензонітрил (0,38г; 0,97ммоль) в 50%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) гідрують (посудина, заповнена  $\text{H}_2$ ) протягом ночі в присутності 5% Pd/C. Суміш фільтрують, промивають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і концентрують. Зазначений вище осад і гідрат  $\text{NH}_2\text{NH}_2$  (0,23мл; 4,6ммоль) у бутанолі (15мл) нагрівають до 90°C протягом 1 години. Після охолодження тверду речовину вилучають фільтруванням, промивають 1-бутанолом. Фільтрат концентрують з одержанням названої в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини (0,23г; 0,87ммоль).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300МГц)  $\delta$ : 7,45 (м, 2H), 7,17 (д, 1H), 5,34 (с, 2H), 3,82 (т, 2H), 3,82 (т, 2H), 3,55 (т, 2H), 3,38 (с, 3H), 2,70 (м, 4H), 1,70 (м, 2H).

B. Дитрифторацетат N-[3-(5-карбамімідоіл-2-гідроксифеніл)пропіл]-4-(1-оксипіридин-4-іл)бензаміду

3-(3-Амінопропіл)-4-(2-метоксіетоксиметокси)бензонітрил (88мг; 0,33ммоль) у ДМФ (0,5мл) додають до суміші 4-піридин-4-ілбензойної кислоти (60мг; 0,3ммоль), TBUTU (106мг; 0,33ммоль) і  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,043мл; 0,033ммоль) у ДМФ (1мл). Суміш перемішують при 35°C протягом 4 годин. Розчин розбавляють  $\text{EtOAc}$  (20мл), промивають насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  (3x17мл) і насиченим розчином солі (3x17мл), сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують і концентрують. Залишок хроматографують (4%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) з одержанням 3-[4-(піридин-4-іл)бензамідо]пропіл-4-(2-метоксіетоксиметокси)бензонітрилу (0,09г; 0,20ммоль), забрудненого невідомим побічним продуктом. Сирий продукт (0,08г; 0,18ммоль) розчиняють в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5мл), обробляють MCPBA (57-86%, 92мг) при 0°C і перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Залишок після водної обробки та концентрування обробляють безводним  $\text{HCl}/\text{EtOH}$  з подальшим амонілізом, як описано у прикладі 303, частина D. Очищення ВЕРХ (10%  $\text{MeCN}/0,1\%$  TFA в  $\text{H}_2\text{O}$  - 100%  $\text{MeCN}$ ) дає названу в заголовку сполуку (0,007г; 0,01ммоль).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300МГц)  $\delta$ : 8,94 (ш.с, 1H), 8,65 (ш.с, 1H), 8,40 (м, 3H), 7,90 (м, 6H), 7,64 (д, 1H), 7,57 (дд, 1H), 6,93 (д, 1H), 3,43 (т, 2H), 2,77 (т, 2H), 1,97 (м, 2H). Іонне розпилення MS  $[\text{M}+1]^+$  = 391,  $[\text{M}+2]^+$  = 196.

Приклад 306

Сполука 306

Трифторацетат N-[3-(5-карбамімідоіл-2-гідроксифеніл)пропіл]-4-(6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл) бензаміду

A. 3-[4-(6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)бензамідо]пропіл-4-гідроксибензонітрил

3-(3-Амінопропіл)-4-(2-метоксіетоксиметил)бензонітрил (0,048г; 0,18ммоль) обробляють 4-(6-метоксипіридин-3-іл)бензойною кислотою (0,042г; 0,18ммоль), TBUTU (0,058г; 0,18ммоль) та триетиламіном (0,025мл), як описано у прикладі 305, частина B, з одержанням після хроматографії ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -5%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 3-[4-(6-метоксипіридин-3-іл)бензамідо]пропіл-4-(2-метоксіетоксиметокси)бензонітрилу. Цю речовину нагрівають з піридинійгідрохлоридом для розплавлення протягом 15 хвилин. Реакційну суміш охолоджують і розбавляють водою (20мл); осаджений продукт, 3-[3-[4-(6-метоксипіридин-3-іл)бензамідо]пропіл]-4-гідроксибензонітрил, збирають фільтруванням (0,031г; 0,083ммоль).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300МГц)  $\delta$ : 8,1 (м, 1H), 7,97 (м, 1H), 7,90 (АБ, 2H), 7,76 (ш.с, 1H), 7,60 (АБ, 2H), 7,95 (с, 1H), 7,40 (д, 1H), 6,93 (д, 1H), 6,87 (д, 1H), 6,67 (д, 1H), 3,45 (т, 2H), 2,73 (т, 2H), 1,93 (м, 2H). Іонне розпилення MS  $[\text{M}+1]^+$  = 374.

B. Трифторацетат N-[3-(5-карбамімідоіл-2-гідроксифеніл)пропіл]-4-(6-оксо-1,6-дигідропіридин-

### 3іл)бензаміду

3-{3-[4-(6-метоксипіридин-3-іл)бензамідо]пропіл}-4-гідроксибензонітрил перетворюють на зазначену в заголовку сполуку за допомогою HCl/EtOH з подальшим амонілізом, як описано у прикладі 303, частина D. Очищення ВЕРХ (10% MeCN/0,1% TFA в H<sub>2</sub>O-100% MeCN) дає названу в заголовку сполуку (0,018г, 0,046ммоль). <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300МГц) δ: 8,94 (ш.с, 1H), 8,53 (ш.с, 1H), 8,0 (дд, 1H), 7,92 (АБ, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,65 (м, 3H), 7,56 (дд, 1H), 6,95 (д, 1H), 6,67 (д, 1H), 3,42 (т, 2H), 2,77 (т, 2H), 1,98 (м, 2H). Іонне розпилення MS [M+1]<sup>+</sup>=391.

#### Приклад 307

##### Сполука 307

Дитрифторацетат N-[3- (5-карбамімідоіл-2-гідроксифеніл)пропіл] -4-(піридазин- 4- іл) бензаміду

А. 3-{3-[4-(Піридазин-4-іл)бензамідо]пропіл}-4-(2-метоксіетоксиметокси)бензонітрил.

3-(3-Амінопропіл)-4-(2-метоксіетоксиметил)бензонітрил (0,05г; 0,19ммоль) обробляють 4-(піридазин-4-іл)бензойною кислотою (0,038г; 0,18ммоль), TBUTU (0,058г; 0,18ммоль) і триетиламіном (0,035мл), як описано у прикладі 305, частина В, з одержанням після хроматографії (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) названої у заголовку сполуки (0,045г, 0,10ммоль). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300МГц) δ: 9,47 (д, 1H), 9,27 (д, 1H), 7,97 (АБ, 2H), 7,63 (АБ, 2H), 7,69(дд, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,18 (д, 1H), 6,69 (д, 1H), 5,37 (с, 2H), 3,82 (м, 2H), 3,50 (м, 4H), 3,35 (с, 3H), 2,73 (т, 2H), 1,97 (м, 2H). Іонне розпилення MS, [M+H]<sup>+</sup>=447.

В. Дитрифторацетат N-[3- (5-карбамімідоіл-2-гідроксифеніл) -пропіл]-4 -(піридазин-4 -іл)бензаміду

3-{3-[4-(Піридазин-4-іл)бензамідо]пропіл}-4-(2-метоксіетоксиметокси)бензонітрил (0,045г; 0,10ммоль) перетворюють на зазначену в заголовку сполуку за допомогою обробки безводним HCl/EtOH з подальшим амонілізом, як описано у прикладі 303, частина D. Очищення ВЕРХ дає зазначену в заголовку сполуку (0,025г; 0,066ммоль). <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO, 300МГц) δ: 10,65 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 9,30 (д, 1H), 9,0 (ш.с, 2H), 8,71 (м, 3H), 8,05 (м, 5H), 7,63 (с, 1H), 7,55 (дд, 1H), 6,95 (д, 1H), 3,3 (м, 2H), 2,64 (т, 2H), 1,85 (м, 2H). Іонне розпилення, MS [M+]<sup>+</sup>=376.

#### Приклад 308

##### Сполука 308

Трифторацетат N-[3- (5-карбамімідоіл-2-гідроксифеніл)пропіл] -7-хлорбензотіофен-2- карбоксаміду

3-(3-Амінопропіл)-4-(2-метоксіетоксиметил)бензонітрил (0,05г; 0,19ммоль) обробляють 7-хлорбензотіофен-2-карбоною кислотою (0,044г; 0,020ммоль), TBUTU (0,058г; 0,18ммоль) і триетиламіном (0,025 мл), як описано у прикладі 305, частина В, з одержанням після хроматографії (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 3-{3-[7-хлорбензотіофен-2-карбоксамідо]пропіл}-4-(2-метоксіетоксиметокси)бензонітрилу (0,020г; 0,048ммоль). Іонне розпилення MS [M+H]<sup>+</sup>=447. Цю речовину обробляють безводним HCl/EtOH з подальшим амонілізом, як описано у прикладі 303, частина D. Очищення ВЕРХ (10% MeCN/0,1% TFA в H<sub>2</sub>O - 100% MeCN) дає зазначену у заголовку сполуку (0,005г; 0,012ммоль). <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO, 300МГц) δ: 10,66 (с, 1H), 9,01 (с, 2H), 8,78 (м, 1H), 8,64 (ш.с, 2H), 8,22 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,56 (дд, 1H), 7,47 (дд, 2H), 6,95 (д, 1H), 3,32 (м, 2H), 2,65 (т, 2H), 1,86 (м, 2H). Іонне розпилення, MS [M+1]<sup>+</sup>=388, 390.

#### Приклад 309

##### Сполука 309

Трифторацетат (Е)-N- [3- (5 -карбамімідоіл-2-гідроксифеніл) аліл] -4-(6 -метоксипіридин -3 -іл) бензаміду

А. (Е)-3-[3-(1,3-Діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)пропеніл]-4-(2-метоксіетоксиметокси)бензонітрил

Розчин 2-бром-4-ціанофенолу (5г, 25ммоль) і MEM хлорид (3мл; 26ммоль) у ТГФ (25мл) додають до суспензії NaN (60%, 1,1г, 28ммоль) в ТГФ (25мл) при 0°C. Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин, концентрують, розбавляють EtOAc, промивають 1 N NaOH і водою. Органічний шар сушать над MgSO<sub>4</sub> і концентрують з одержанням прозорої рідини (6,6г; 23ммоль). Продукт (5,6г; 20ммоль) обробляють N-алілфталімідом (4г; 21ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,13г; 0,58ммоль), P(o-tol)<sub>3</sub> (0,37г; 1,2ммоль) і Et<sub>3</sub>N (5,6мл, 40ммоль). Реакційну суміш нагрівають при 100°C у запаєній пробірці протягом ночі, охолоджують, розбавляють EtOAc та промивають водою (3x100мл). Органічний шар сушать (MgSO<sub>4</sub>) і концентрують. Залишок хроматографують (20%-50% EtOAc/гексани) з одержанням названої в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (3,5г, 8,9ммоль). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300МГц) δ: 7,86 (м, 2H), 7,72 (м, 2H), 7,65 (д, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,18 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 6,30 (м, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,46 (д, 2H), 3,80 (д, 2H), 3,52 (д, 2H), 3,40 (с, 3H).

В. (Е)-3 -(3 -Амінопропеніл)-4 -(2-метоксіетоксиметокси)бензонітрил

(Е)-3-[3-(1,3-Діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)пропеніл]-4-(2-метоксіетоксиметокси) бензонітрил (3,1г, 8,0ммоль) і NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>-гідрат (0,96мл; 20ммоль) в етанолі (100мл) нагрівають до кипіння із зворотним холодильником протягом 1,5 годин. Суміш концентрують, обробляють водним розчином NaOH та екстрагують CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3X). CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> шар сушать та концентрують з одержанням продукту у вигляді прозорого масла (1,9г; 7,2ммоль). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300МГц) δ: 7,70 (д, 1H), 7,47 (дд, 1H), 7,22 (д, 1H), 6,75 (д, 1H), 6,34 (м, 1H), 5,35 (с, 2H), 3,80 (т, 2H), 3,50 (м, 4H), 3,27 (с, 3H).

С. Трифторацетат (Е)-N-[3-(5-карбамімідоіл- 2 -гідроксифеніл)аліл]- 4 -(6-метоксипіридин-3 -іл)бензаміду

Розчин (Е)-3-(3-амінопропеніл)-4-(2-метоксіетоксиметокси)бензонітрилу (0,12г; 0,46ммоль) у ДМФ обробляють (6-метоксипіридин-3 -іл) бензойною кислотою, TBUTU та Et<sub>3</sub>N, як описано в прикладі 305, частина В. Стандартна обробка і хроматографія дають бажаний 3-{3-[4-(6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)бензамідо]пропіл}-4-(2-метоксіетоксиметокси)бензонітрил (0,22г; 0,46ммоль). Частину бензонітрилу (0,09г; 0,19ммоль) перетворюють на бензамідін за допомогою обробки безводним HCl/EtOH з подальшим амонілізом, як описано у прикладі 303, частина D. Продукт очищають за допомогою ВЕРХ, елюючи за допомогою градієнта 10% MeCN/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) -100% MeCN з одержанням названої у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,05г; 0,12ммоль). <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300МГц) δ: 8,43 (д, 1H), 7,95 (м, 4H), 7,70 (д, 2H), 7,55 (дд, 1H), 6,90 (м, 3H), 6,53 (м, 1H), 4,18 (д, 2H), 3,95 (с, 3H). Іонне розпилення MS [M+1]<sup>+</sup>=403.

#### Приклад 310

##### Сполука 310

Трифторацетат (Е)-N-[3- (5-карбамімідоіл-2-гідроксифеніл)аліл]-4-(6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл) бензаміду

(Е)-3-[3-[4-(6-метоксипіридин-3-іл)бензамідо]пропеніл]-4-(2-метоксіетоксиметокси)бензонітрил (0,12г, 0,25ммоль), отриманий як описано у прикладі 309, частина С, обробляють піридиній хлоридом, як описано у прикладі 306, частина А, з одержанням білої твердої речовини (0,087г, 0,24ммоль). Матеріал обробляють безводним HCl/EtOH з подальшим амонілізом, як описано у прикладі 303, частина D. Сирий продукт очищають за допомогою ВЕРХ, елюючи за допомогою градієнта 10% MeCN/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA)-100% MeCN з подальшою перекристалізацією (CH<sub>3</sub>CN/MeOH) і одержанням названої у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,03г, 0,077ммоль). <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO, 300МГц) δ: 11,92 (ш.с, 1H), 10,85 (с, 1H), 9,03 (с, 2H), 8,82 (т, 1H), 8,65 (с, 2H), 7,85 (м, 5H), 7,65 (д, 2H), 7,55 (д, 1H), 6,94 (д, 1H), 6,72 (д, 1H), 6,42 (м, 2H), 4,08 (т, 2H). Іонне розпилення, MS [M+1]<sup>+</sup>=389.

Приклад 311

Сполука 311

Трифторацетат [3-(5- карбамімідоіл-2 - гідроксифеніл)аліл] амід (Е) -біфеніл-4-карбонової кислоти

Розчин (Е)-3-(3-амінопропекіл)-4-(2-мехоксіетоксиметокси)бензонітрилу (0,04г, 0,2ммоль) у ДМФ (0,5мл) обробляють біфеніл-4-карбоною кислотою (0,042г, 0,21ммоль), TBUT (0,07г, 0,22ммоль) і Et<sub>3</sub>N (60мл, 0,44ммоль) впродовж 4 годин при 35°C, потім протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом (8мл), промивають водою (3x2мл) і концентрують до осаду в потоці азоту. Осад обробляють абсолютним етанолом (5мл), охолоджують і насичують газоподібним HCl; контейнер з реакційною сумішшю запечатують і розчин перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник і надлишок HCl вилучають в потоці азоту; залишок розчиняють у MeOH (5мл), охолоджують і насичують газоподібним NH<sub>3</sub>. Контейнер з реакційною сумішшю запечатують і розчин перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник і надлишок NH<sub>3</sub> вилучають у потоці азоту. Залишок очищають ВЕРХ, елюючи за допомогою градієнта 10% MeCN/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) - 100% MeCN. Ліофілізація відповідної фракції дає названу в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,012г, 0,032ммоль). <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300МГц) δ: 8,84 (т, 1H), 7,92 (м, 3H), 7,70 (д, 2H), 7,65 (д, 2H), 7,54 (дд, 1H), 7,42 (м, 3H), 6,92 (м, 2H), 6,50 (м, 1H), 4,20 (т, 2H). Іонне розпилення MS [M+1]<sup>+</sup>=372.

Так само у спосіб, описаний у прикладі 311, одержують сполуки прикладів 312-320:

Приклад 312

Сполука 312

Дитрифторацетат (Е)-N- [3- (5 -карбамімідоіл-2-гідроксифеніл) аліл]-4 - піридин -3 - ілбензаміду

Названу в заголовку сполуку одержують з (Е)-3-(3 -амінопропеніл)-4-(2-метоксіетоксиметокси)бензонітрилу і 4-піридин-3-ілбензойної кислоти. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO, 300МГц) δ: 10,87 (с, 1H), 9,05 (с, 2H), 9,00 (с, 1H), 8,90 (т, 1H), 8,73 (с, 2H), 8,61 (д, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,00 (д, 2H), 7,85 (м, 3H), 7,57 (м, 2H), 6,95 (д, 1H), 6,70 (д, 1H), 6,45 (м, 1H), 4,08 (т, 2H). Іонне розпилення, MS [M+1]<sup>+</sup>=373, [M+2]<sup>2+</sup>=187.

Приклад 313

Сполука 313

Дитрифторацетат (Е) -N- [3 - (5-карбамімідоіл-2-гідроксифеніл) аліл]-4 - піридин- 4 - ілбензаміду

Названу в заголовку сполуку одержують з (Е)-3 -(3-амінопропеніл)-4-(2-метоксіетоксиметокси) бензонітрилу і 4-піридин-4-ілбензойної кислоти. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300МГц) δ: 8,97 (т, 1H), 8,80 (д, 2H), 8,22 (д, 2H), 8,00 (м, 5H), 7,55 (дд, 1H), 6,90 (м, 2H), 6,55 (м, 1H), 4,22 (т, 2H). Іонне розпилення, MS [M+1]<sup>+</sup>=373, [M+2]<sup>2+</sup>=187.

Приклад 314

Сполука 314

Трифторацетат 4'-[[3- (5-карбамімідоіл-2-гідроксифеніл) аліл] амід]3-аміду (Е) - біфеніл -3,4' -дикарбонової кислоти

Названу в заголовку сполуку одержують з (Е)-3-(3-амінопропеніл)-4-(2-метоксіетоксиметокси) бензонітрилу і 3-аміду біфеніл-3,4'-дикарбонової кислоти. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300МГц) δ: 8,87 (т, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,96 (д, 2H), 7,85 (м, 5H), 7,55 (м, 2H), 6,95 (м, 2H), 6,53 (м, 1H), 4,21 (т, 2H). Іонне розпилення, MS [M+1]<sup>+</sup>=415.

Приклад 315

Сполука 315

Трифторацетат (Е)-4- трет-бутил -N- [3- (5- карбамімідоіл-2 -гідроксифеніл)аліл] бензаміду

Названу в заголовку сполуку одержують з (Е)-3-(3-амінопропе-ніл)-4- (2-метоксіетоксиметокси) бензонітрилу і 4 -трет -бутилбензойної кислоти.<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300МГц) δ: 8,72 (т, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,78 (д, 2H), 7,50 (м, 3H), 6,90 (м, 2H), 6,50 (м, 1H), 4,17 (т, 2H), 1,34 (с, 8H). Іонне розпилення MS [M+1]<sup>+</sup>=352.

Приклад 316

Сполука 316

Дитрифторацетат (Е)-N- [3-(5- карбамімідоіл-2-гідроксифеніл) аліл]-4- (3H-імідазол-4- іл) бензаміду

Названу в заголовку сполуку одержують з (Е)-3-(3-амінопропеніл)-4- (2-метоксіетоксиметокси)бензонітрилу та 4 - (3H-імідазол-4-іл)бензойної кислоти. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300МГц) δ: 8,90 (м, 2H), 8,00 (м, 3H), 7,90 (д, 1H), 7,85 (д, 2H), 7,57 (дд, 1H), 6,93 (м, 2H), 6,53 (м, 1H), 4,20 (т, 2H). Іонне розпилення, MS [M+1]<sup>+</sup>=362, [M+2]<sup>2+</sup>=181,4.

Приклад 317

Сполука 317

Трифторацетат 4- [[3- (5-карбамімідоіл-2-гідроксифеніл)аліл]амід]4'- амід (Е)- біфеніл-4,4' -дикарбонової кислоти

Названу в заголовку сполуку одержують з (Е)-3-(3-амінопропеніл)-4-(2-метоксіетоксиметокси)бензонітрилу і 4'-аміду біфеніл-4,4'-дикарбонової кислоти. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300МГц) δ: 8,87 (т, 1H), 7,96 (м, 5H), 7,79 (м, 4H), 7,55 (д, 1H), 6,90 (м, 2H), 6,50 (м, 1H), 4,22 (т, 2H). Іонне розпилення, MS [M+1]<sup>+</sup>=415.

#### Приклад 318

##### Сполука 318

Дитрифторацетат (E)-N- [3- (5-карбамімідоіл-2-гідроксифеніл)аліл]-4- (1H-імідазол- 2- іл) бензаміду  
Названу в заголовку сполуку одержують з (E)-3-(3-амінопропеніл)-4-(2-метоксіетоксиметокси)бензонітрилу і 4-(1H-імідазол-2-іл)бензойної кислоти. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300МГц) δ: 9,02 (т, 1H), 8,08 (д, 2H), 8,00 (д, 2H), 7,90 (д, 1H), 7,67 (с, 2H), 7,53 (дд, 1H), 6,90 (м, 2H), 6,53 (м, 1H), 4,19 (т, 2H). Іонне розпилення, MS [M+1]<sup>+</sup>=362, [M+2]<sup>2+</sup>=181,6.

#### Приклад 319

##### Сполука 319

Трифторацетат [3-(5-карбамімідоіл-2-гідроксифеніл)аліл]аміду (E)-3-оксо-2,3-дигідротієно [3,2-с] піридазин-6- карбонової кислоти

Названу в заголовку сполуку одержують з (E)-3-(3-амінопропеніл)-4-(2-метоксіетоксиметокси)бензонітрилу і 3-оксо-2,3-дигідротієно[3,2-с]піридазин-6-карбонової кислоти. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300МГц) δ: 7,90 (д, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,55 (дд, 1H), 7,40 (с, 1H), 6,90 (м, 2H), 6,49 (м, 1H), 4,13 (д, 2H). Іонне розпилення, MS [M+1]<sup>+</sup>=370.

#### Приклад 320

##### Сполука 320

Дитрифторацетат [3-(5-карбамімідоіл-2-гідроксифеніл)аліл] аміду (E)-5-піридин-2-ілтіофен-2-карбонової кислоти

Названу в заголовку сполуку одержують з (E)-3-(3-амінопропеніл)-4-(2-метоксіетоксиметокси)бензонітрилу і 5-піридин-2-ілтіофен-2-карбонової кислоти. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300МГц) δ: 8,97 (ш.с, 1H), 8,50 (м, 2H), 7,87 (м, 3H), 7,70 (м, 2H), 7,55 (дд, 1H), 7,30 (м, 1H), 6,89 (м, 2H), 6,47 (м, 1H), 4,15 (д, 2H). Іонне розпилення. MS [M+1]<sup>+</sup>=379, [M+2]<sup>2+</sup>=190.

#### Приклад 321

##### Сполука 321

Дитрифторацетат (E)-N- [3-(5-карбамімідоіл-2-гідроксифеніл) аліл]-4- (1- оксипіридин-4- іл) бензаміду

A. 4-(1-Оксипіридин-4-іл)бензойна кислота.

Метильовий ефір 4-піридин-4-ілбензойної кислоти (0,32г; 1,6ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30мл) обробляють МСРВА (50-60%, 0,88г) при 0°С і перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш гасять 1 N NaOH; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> шар промивають H<sub>2</sub>O, сушать та концентрують з одержанням твердого метилового ефіру 4- (1-оксипіридин-4-іл)бензойної кислоти (0,23г, 1,0ммоль). Цю речовину обробляють 1 N NaOH (1мл) в MeOH/ТГФ/H<sub>2</sub>O (1мл/ 1мл/ 3мл) при кімнатній температурі протягом 3 годин, потім нейтралізують 1 N HCl до рН ~6. Не зовсім білу тверду речовину збирають і промивають ацетоном з одержанням 4-(1-оксипіридин- 4-іл)бензойної кислоти (0,12г; 0,56ммоль). <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300МГц) δ: 8,27 (д, 2H), 8,0 (д, 2H), 7,88 (д, 2H), 7,83 (д, 2H).

В. Дитрифторацетат (E)-N-[3-(5-карбамімідоіл-2-гідроксифеніл)аліл]- 4-{1-оксипіридин-4- іл)бензаміду

Цю сполуку одержують з (E)-3-(3-амінопропеніл)-4-(2-метоксіетоксиметокси) бензонітрилу і 4-(1-оксипіридин-4-іл)бензойної кислоти, по суті як описано у прикладі 303, частина D. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300МГц) δ: 8,98 (ш.с, 1H), 8,50 (ш.с, H), 8,42 (д, 2H), 8,02 (д, 2H), 7,95-7,88 (м, 5H), 7,56 (дд, 1H), 6,94 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 6,50 (м, 1H), 4,18 (д, 2H). APCI MS, [M+H]<sup>+</sup>=389.

#### Приклад 322

##### Сполука 322

Трифторацетат [3-(5- карбамімідоіл-2- гідроксифеніл)пропіл] аміду біфеніл -4 - карбонової кислоти

Трифторацетат [3-(5-карбамімідоіл-2-гідроксифеніл)аліл] аміду (E)-біфеніл-4-карбонової кислоти (0,006г; 0,0012ммоль), отриманий, як описано у прикладі 311, розчиняють у метанолі (5мл), обробляють каталітичною кількістю, що дорівнює 10%, паладію на вугіллі і перемішують в атмосфері газоподібного водню протягом ночі. Тверду речовину вилучають фільтруванням; фільтрат концентрують за допомогою потоку азоту. Залишок очищають ВЕРХ, елюючи градієнтом 10% MeCN/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) -100% MeCN. Ліофілізація відповідної фракції дає названу в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,006г; 0,012ммоль). <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300МГц) δ: 7,90 (д, 2H), 7,70-7,60 (м, 5H), 7,54-7,35 (м, 4H), 6,90 (д, 1H), 3,43 (т, 2H), 2,75 (т, 2H), 1,97 (м, 2H). APCI MS [M+1]<sup>+</sup>=374.

Так само, за допомогою методу, описаного у прикладі 322, одержують сполуки прикладів 323-328:

#### Приклад 323

##### Сполука 323

Трифторацетат N-[3- (5-карбамімідоіл-2-гідроксифеніл)пропіл]-4- (6-метоксипіридин- 3- іл) бензаміду

Названу в заголовку сполуку одержують при відновленні трифторацетату (E)-N-[3-(5-карбамімідоіл-2-гідроксифеніл)аліл]-4-(6-метоксипіридин-3-іл) бензаміду. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300МГц) δ: 8,93 (ш.с, 1H), 8,50 (м, 2H), 8,00 (д, 1H), 7,90 (д, 2H), 7,68 (д, 2H), 7,64 (д, 1H), 7,55 (дд, 1H), 6,92 (д, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,44 (т, 2H), 2,76 (т, 2H), 1,97 (м, 2H) - APCI MS [M+1]<sup>+</sup>=405.

#### Приклад 324

##### Сполука 324

Трифторацетат 4'-[[3-(5-карбамімідоіл-2-гідроксифеніл)пропіл] амід] 3- аміду біфеніл -3,4'-дикарбонової кислоти

Названу в заголовку сполуку одержують при відновленні трифторацетату 4'-[[3-(5-карбамімідоіл-2-гідроксифеніл)аліл]амід]3-аміду (E)-біфеніл-3,4'-дикарбонової кислоти. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300МГц) δ: 8,17 (с, 1H), 7,94-7,76 (м, 6H), 7,65-7,52 (м, 3H), 6,92 (д, 1H), 3,44 (т, 2H), 2,75 (т, 2H), 1,97 (м, H). APCI MS [M+1]<sup>+</sup>=417.

#### Приклад 325

##### Сполука 325

Трифторацетат 4- трет- бутил-N- [3- (5- карбамімідоіл -2-гідроксифеніл) пропіл] бензаміду

Названу в заголовку сполуку одержують при відновленні трифторацетату (E)-4-трет-бутил-N-[3-(5-



карбамімідоіл-2-гідроксифеніл) аліл] бензаміду.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300МГц)  $\delta$ : 7,74 (д, 2H), 7,60 (д, 1H), 7,50 (м, 3H), 6,89 (д, 1H), 3,39 (т, 2H), 2,74 (т, 2H), 1,94 (м, 2H), 1,33 (с, 9H). APCI MS  $[\text{M}+1]^+=354$ .

Приклад 326

Сполука 326

Дитрифторацетат [3-(5- карбамімідоіл- 2 - гідроксифеніл) пропіл]-4-(3H-імідазол-4- іл) бензаміду

Названу в заголовку сполуку одержують при відновленні дитрифторацетату (E)-[3-(5-карбамімідоіл-2-гідроксифеніл)аліл]-4-(3H-імідазол-4-іл) бензаміду.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300МГц)  $\delta$ : 8,97 (с, 1H), 8,65 (т, 1H), 7,99 (м, 3H), 7,84 (д, 2H), 7,64 (д, 1H), 7,57 (дд, 1H), 6,93 (д, 1H), 3,44 (м, 2H), 2,76 (т, 2H), 1,98 (м, 2H). APCI MS  $[\text{M}+1]^+=364$ .

Приклад 327

Сполука 327

Дитрифторацетат N-[3- (5-карбамімідоіл-2-гідроксифеніл)пропіл]-4-(1H- імідазол -2-іл) бензаміду

Названу в заголовку сполуку одержують при відновленні дитрифторацетату (E)-N-[3-(5-карбамімідоіл-2-гідроксифеніл)аліл]-4-(1H-імідазол-2-іл) бензаміду.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300МГц)  $\delta$ : 8,77 (т, 1H), 8,06 (м, 4H), 7,69 (с, 2H), 7,65 (д, 1H), 7,57 (дд, 1H), 6,93 (д, 1H), 3,44 (м, 2H), 2,76 (т, 2H), 1,97 (м, 2H). APCI MS  $[\text{M}+1]^+=364$ .

Приклад 328

Сполука 328

Дитрифторацетат [3- (5- карбамімідоіл-2 - гідроксифеніл)аліл] амиду 5-піридин-2-ілтіофен-2-карбонової кислоти

Названу в заголовку сполуку одержують при відновленні дитрифторацетату [3-(5-карбамімідоіл-2-гідроксифеніл)аліл]амиду (E)-5-піридин-2-ілтіофен-2-карбонової кислоти.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300МГц)  $\delta$ : 8,92 (ш.с, 1H), 8,50 (м, 2H), 7,90 (м, 2H), 7,68 (м, 2H), 7,60 (д, 1H), 7,54 (дд, 1H), 7,34 (м, 1H), 6,89 (д, 1H), 3,38 (т, 2H), 2,76 (т, 2H), 1,97 (м, 2H). APCI MS  $[\text{M}+1]^+=381$ .

Приклад 329

Сполука 329

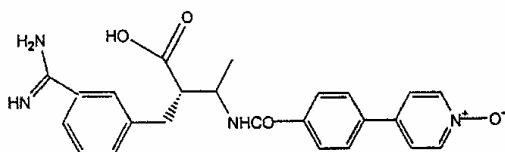
Дитрифторацетат N-[3- (5-карбамімідоіл-2-гідроксифеніл)пропіл]-4-піперидин-4- ілбензаміду

Дитрифторацетат (E)-N-[3-(5-карбамімідоіл-2-гідроксифеніл)-аліл]-4-піридин-4-ілбензаміду обробляють, як описано у прикладі 322, потім піддають впливу газоподібного водню при тиску 50фунт/дюйм<sup>2</sup> (3,515кг/см<sup>2</sup>), після фільтрування, сушки фільтрату концентруванням одержують (0,005г, 0,008ммоль) названої в заголовку сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300МГц)  $\delta$ : 8,50 (ш.с, 1H), 7,80 (д, 2H), 7,59 (д, 1H), 7,55 (дд, 1H), 7,37 (д, 2H), 6,93 (д, 1H), 3,5-2,9 (м, 7H), 2,75 (т, 2H), 2,1-1,9 (м, 6H). Іонне розпилення MS  $[\text{M}+1]^+=381$ ,  $[\text{M}+2]^+=191$ .

Приклад 330

Сполука 330

Трифторацетат 2- (3-карбамімідоілбензил)-3- [4- (1-оксипіридин-4-іл)бензоїламіно] масляної кислоти

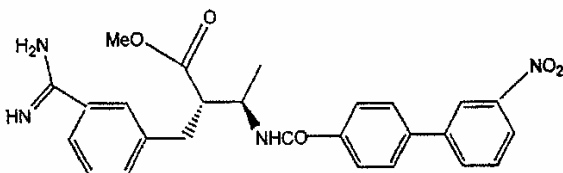


Гідрохлорид метилового ефіру 2-(3-карбамімідоілбензил)-3-[4-(1-оксипіридин- 4-іл)бензоїламіно]масляної кислоти (0,60г; 1,1ммоль) розчиняють в 15% MeCN/H<sub>2</sub>O і обробляють 1,0 N NaOH (6мл). Суміш перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі, потім підкислюють TFA. Сирий продукт очищають за допомогою ВЕРХ, елюючи градієнтом 10% MeCN/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) - 100% MeCN. Фракції продукту ліофілізують з одержанням названої в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,43г; 0,92ммоль).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300МГц)  $\delta$ : 9,25 (с, 2H), 9,0 (с, 2H), 8,38 (д, 1H), 8,28 (д, 2H), 7,92-7,80 (м, 5H), 7,60-7,46 (м, 4H), 4,40 (м, 1H), 2,94 (м, 3H), 1,23 (д, 3H). Fab MS  $[\text{M}+H]^+=433$ .

Приклад 331

Сполука 331

Трифторацетат метилового ефіру 2 (R)- (3-карбамімідоілбензил) -3 (R)-[(3'-нітробіфеніл-4-карбоніл) аміно]масляної кислоти

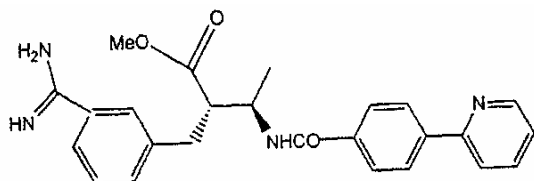


Трифторацетат метилового ефіру 2(R)-(3-карбамімідоілбензил)-3(R)-[(3'-нітробіфеніл-4-карбоніл)аміно]масляної кислоти одержують за допомогою процедур, по суті подібних до методів, описаних вище, виходячи з відповідних матеріалів.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300МГц)  $\delta$ : 8,40-8,52 (м, 2H), 8,15-8,30 (м, 2H), 7,85-8,0 (м, 4H), 7,75-7,82 (м, 1H), 7,52 (с, 1H), 4,35-4,51 (м, 1H), 3,47 (с, 3H), 3,04-3,15 (м, 1H), 2,90-3,03 (м, 2H), 1,23 (д, 3H). Іонне розпилення, MS  $[\text{M}+H]^+=490$ .

Приклад 332

Сполука 332

Дитрифторацетат метилового ефіру 2(R)- (3-карбамімідоілбензил)-3 (R)- (4-піридин-2-ілбензоїламіно) масляної кислоти

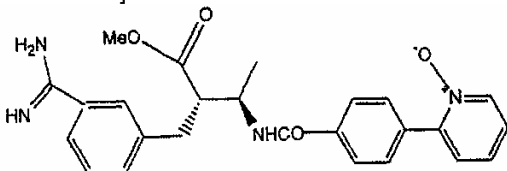


Дитрифторацетат метилового ефіру 2(R)-(3-карбамімідоїлбензил)-3(R)-(4-піридин-2-ілбензоїламіно)масляної кислоти одержують за допомогою процедур, по суті подібних до методів, описаних вище, виходячи з відповідних матеріалів.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300МГц)  $\delta$ : 8,68 (д, 2H), 7,92-8,11 (м, 6H), 7,47-7,68 (м, 5H), 4,40-4,55 (м, 1H), 3,62 (с, 3H), 3,02-3,18 (м, 3H), 1,32 (д, 3H). Іонне розпилення, MS  $[\text{M}+1]^+=431$ .

Приклад 333

Сполука 333

Трифторацетат метилового ефіру 2 (R)-(3-карбамімідоїлбензил) -3(R) -[4- (1- окипіридин-2-іл) бензоїламіно]масляної кислоти

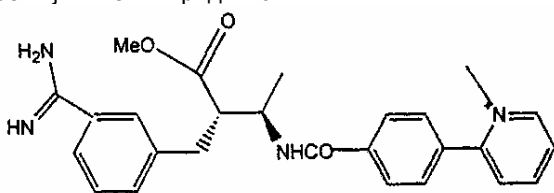


Трифторацетат метилового ефіру 2(R)-(3-карбамімідоїлбензил)-3(R)-[4 -(1-окипіридин-2-іл)бензоїламіно]масляної кислоти одержують за допомогою процедур, по суті подібних до методів, описаних вище, виходячи з відповідних матеріалів.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300МГц)  $\delta$ : 8,46 (д, 1H), 7,92 (м, 4H), 7,67-7,77 (м, 2H), 7,45-7,66 (м, 5H), 4,40-4,55 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,02-3,18 (м, 3H), 1,34 (д, 3H). Іонне розпилення, MS  $[\text{M}+1]^+=447$ .

Приклад 334

Сполука 334

Дитрифторацетат 2-{4- [3- (3-карбамімідоїлфеніл) -2(R) -метоксикарбоніл-1(R) -метилпропілкарбамоїл] феніл} -1-метилпіридинію

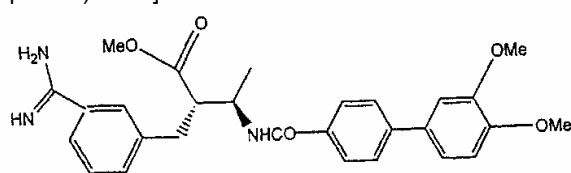


Дитрифторацетат 2-{4-[3-(3-карбамімідоїлфеніл)-2(R)-метоксикарбоніл-1 (R) -метилпропілкарбамоїл] феніл} -1 -метилпіридинію одержують за допомогою процедур, по суті подібних до методів, описаних вище, виходячи з відповідних матеріалів.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300МГц)  $\delta$ : 9,04 (д, 1H), 8,66 (м, 1H), 8,02-8,18 (м, 4H), 7,79 (д, 2H), 7,45-7,70 (м, 4H), 4,38-4,50 (м, 1H), 4,22 (с, 3H), 3,60 (с, 3H), 3,03-3,18 (м, 3H), 1,38 (с, 3H). Fab MS  $[\text{M}]^+=445$ .

Приклад 335

Сполука 335

Трифторацетат метилового ефіру 2 (R) - (3-карбамімідоїлбензил)-3(R) -1(3',4' -диметоксибіфеніл-4-карбоніл)аміно]масляної кислоти

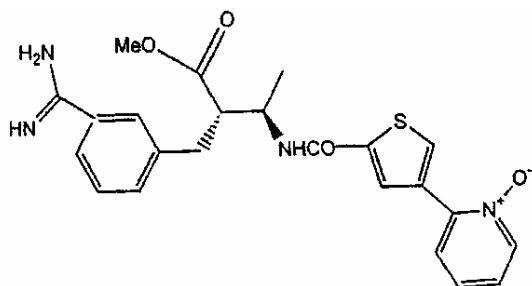


Трифторацетат метилового ефіру 2 (R)- (3-карбамімідоїлбензил) -3(R)-[(3',4'-диметоксибіфеніл-4-карбоніл)аміно]масляної кислоти одержують за допомогою процедур, по суті подібних до методів, що використовувались для одержання сполуки 212, виходячи з відповідних матеріалів.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300МГц)  $\delta$ : 8,32 (д, 1H), 7,82-7,9 (м, 2H), 7,71-7,78 (м, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,22-7,30 (м, 2H), 7,06 (д, 1H), 4,08-4,35 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,50 (с, 3H), 3,03-3,13 (м, 1H), 2,92-3,02 (м, 2H), 1,25 (д, 3H). Іонне розпилення, MS  $[\text{M}+H]^+=490$ .

Приклад 336

Сполука 336

Трифторацетат метилового ефіру 2(R)- (3 -карбамімідоїлбензил)-3(R) -[4- (і-окипіридин-2-іл)тіофен-2-карбоніл] аміно] масляної кислоти

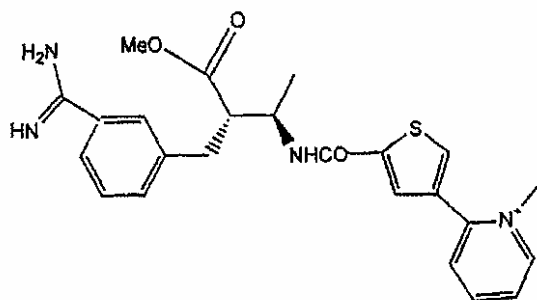


Трифторацетат метилового ефіру 2(R)-(3-карбамімідоїлбензил)-3(R)-[4-(1-оксипіридин-2-іл)тіофен-2-карбоніл]аміно}масляної кислоти одержують за допомогою процедур, по суті подібних до методів, описаних вище, виходячи з відповідних матеріалів.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300МГц)  $\delta$ : 8,73 (с, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,37 (м, 2H), 7,92-7,98 (м, 1H), 7,42-7,68 (м, 5H), 4,35-4,48 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,01-3,20 (м, 3H), 1,32 (д, 3H). Іонне розпилення, MS  $[\text{M}+1]^+ = 453$ .

Приклад 337

Сполука 337

Дитрифторацетат 2- (5-[3-(3-карбамімідоїлфеніл) -2(R) -метоксикарбоніл-1(R)-метилпропілкарбамоїл]тіофен-3-іл) -1-метил-піридинію

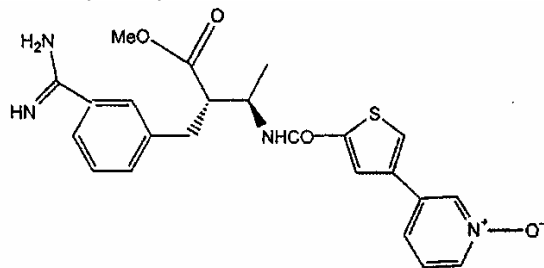


Дитрифторацетат 2-{5-[3-(3-карбамімідоїлфеніл)-2(R)-метокси-карбоніл-1(R)-метилпропілкарбамоїл]тіофен-3-іл}-1-метил-піридинію одержують за допомогою процедур, по суті подібних до методів, описаних вище, виходячи з відповідних матеріалів.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300МГц)  $\delta$ : 8,99 (д, 1H), 8,60 (м, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,02-8,17 (м, 3H), 7,45-7,68 (м, 4H), 4,38-4,50 (м, 1H), 4,32 (с, 3H), 3,55 (с, 3H), 3,02-3,15 (м, 3H), 1,34 (д, 3H). Fab MS  $[\text{M}+1]^+ = 451$ .

Приклад 338

Сполука 338

Трифторацетат метилового ефіру 2(R)-(3-карбамімідоїлбензил) -3(R)-{оксипіридин-3-іл}тіофен-2-карбоніл]аміно}масляної кислоти

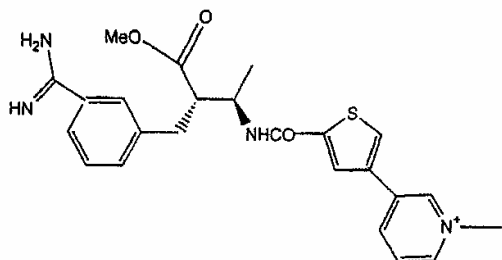


Трифторацетат метилового ефіру 2 (R)-(3-карбамімідоїлбензил)-3(R)-{оксипіридин-3-іл}тіофен-2-карбоніл]аміно}масляної кислоти одержують за допомогою процедур, по суті подібних до методів, описаних вище, виходячи з відповідних матеріалів.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300МГц)  $\delta$ : 8,67 (с, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,30 (дд, 1H), 8,21 (м, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,93 (дд, 1H), 7,45-7,68 (м, 4H), 4,37-4,51 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,02-3,18 (м, 3H), 1,32 (д, 3H). Іонне розпилення, MS  $[\text{M}+1]^+ = 453$ .

Приклад 339

Сполука 339

Дитрифторацетат 3- {5-[3-(3-карбамімідоїлфеніл) -2(R)-метоксикарбоніл-1(R)-метилпропілкарбамоїл]тіофен-3-іл} -1-метил-піридинію



Дитрифторацетат 3 - {5-[3-(3-карбамімідоїлфеніл)-2(R)-метоксикарбоніл-1 (R) -метилпропілкарбамоїл]тіофен-3-іл} -1 -метил-піридинію одержують за допомогою процедур, по суті подібних до методів, описаних вище, виходячи з відповідних матеріалів. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300МГц) δ: 9,34 (с, 1H), 8,80-8,88 (м, 2H), 8,36 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,09-8,17 (м, 1H), 7,48-7,68 (м, 4H), 4,46 (с, 3H), 4,37-4,45 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,02-3,18 (м, 3H), 1,33 (д, 3H). Іонне розпилення MS, M<sup>+</sup>=451.

Приклад 340

Сполука 340

Трифторацетат метилового ефіру 2 (R) - (3 - карбамімідоїлбензил) -3(R) -[4 - (6-оксо -1,6 -дигідропіридин-3 - іл) бензоїламіно] масляної кислоти

А. Етиловий ефір 4-(6-метоксипіридин-3-іл)бензойної кислоти.

1,6M Розчин nBuLi у гексані (9,53мл; 15,24ммоль) краплями додають до перемішаного розчину 5-бром-2-метоксипіридину (2,72г; 14,52ммоль) у ТГФ (50мл) при -78°C. Отриману суміш перемішують протягом 15 хвилин при -78°C. До суміші додають 0,5 М розчин ZnCl<sub>2</sub> у ТГФ (29,04мл; 14,52ммоль) і отриманій суміші дають підігрітись до кімнатної температури. У окремій колбі перемішують тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,58г; 0,50ммоль) у ТГФ (10мл). До суміші додають 4-етилйодбензоат (3,61г; 13,07ммоль). Вміст двох колб об'єднують і перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. При перемішуванні додають 5% розчин аміаку у воді (150мл). Суміш екстрагують EtOAc (3X). Органічні екстракти об'єднують і сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують та концентрують. Сирий продукт очищають за допомогою флеш-хроматографії (2,5% EtOAc/гексан-5% EtOAc/гексан) з одержанням продукту у вигляді білої твердої речовини (2,43г; 9,44ммоль). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300МГц) δ: 8,41 (д, 1H), 8,08 (д, 2H), 7,82 (дд, 1H), 7,60 (д, 2H), 6,82 (д, 1H), 4,38 (кв, 2H), 3,98 (с, 3H), 1,40 (т, 3H).

В. 4 -(6 -метоксипіридин-3 - іл)бензойна кислота.

1 N Розчин гідроксиду натрію (20мл) додають до суміші етилового ефіру 4-(6-метоксипіридин-3-іл)бензойної кислоти (2,43г; 9,44ммоль) у MeOH (20мл) і ТГФ (20мл) та перемішують протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджують і додають 1 N розчин HCl, аж доки pH не сягне ≈4. Осад відділяють фільтруванням і сушать у вакуумному ексикаторі з одержанням продукту у вигляді білої твердої речовини (2,03г; 8,86ммоль). <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300МГц) δ: 8,57 (д, 1H), 8,08 (дд, 1H), 7,99 (д, 2H), 7,82 (д, 2H) , 6,95 (д, 1H), 3,89 (с, 3H).

С. Метилловий ефір 2(R)-(3-ціанобензил)-3(R)-[4-(6-метокси-піридин-3 -іл)бензоїламіно]масляної кислоти

До перемішаного розчину 4-(6-метоксипіридин-3-іл)бензойної кислоти (0,67г; 2,54ммоль) у ДМФ (5мл) додають DIPEA (0,44мл; 2,54ммоль), TBUT (0,91г; 2,54ммоль) і метилловий ефір 2(R)-(3-ціанобензил)-3(R)-аміномасляної кислоти (0,59г; 2,54ммоль). Розчин перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляють EtOAc і промивають насиченим розчином бікарбонату натрію (3X), насиченим розчином солі, сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують. Сирий продукт очищають за допомогою флеш-хроматографії (50% EtOAc/гексан - 60% EtOAc/гексан) з одержанням продукту у вигляді білої твердої речовини (0,83г; 1,87ммоль). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300МГц) δ: 8,43 (д, 1H), 7,92 (д, 2H), 7,83 (дд, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,30-7,55 (м, 4H), 6,87 (д, 1H), 4,42-4,53 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 2,85-3,08 (м, 3H), 1,28 (д, 3H).

Д. Метилловий ефір 2(R)-(3-ціанобензил)-3(R)-[4-(6-оксо-1,6- дигідропіридин-3 - іл) бензоїламіно] масляної кислоти

Суміш метилового ефіру 2(R)-(3-ціанобензил)-3(R)-[4-(6-метоксипіридин-3-іл) бензоїламіно]масляної кислоти (0,80г; 1,805ммоль) і гідрохлориду піридину (3,37г; 21,6ммоль) нагрівають протягом 10 хвилин при 160°C. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають воду (40мл). Отриману суміш розподіляють між метиленхлоридом і насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар промивають насиченим розчином бікарбонату натрію (2X), насиченим розчином солі, сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують та концентрують з одержанням сирого продукту у вигляді жовтувато-коричневої піни (0,82г). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300МГц) δ: 7,78-7,95 (м, 3H), 7,65-7,73 (м, 1H), 7,28-7,57 (м, 6H), 6,45 (д, 1H), 4,41-4,54 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,82-3,07 (м, 3H), 1,28 (д, 3H).

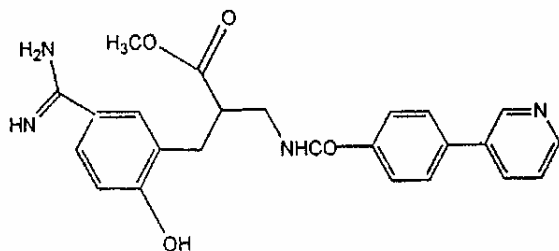
Е. Трифторацетат метилового ефіру 2(R)-(3-карбамімідоїлбензил)-3(R) - [4- (6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)бензоїламіно]масляної кислоти

Цю сполуку одержують за допомогою процедур, по суті подібних до тих, що описані вище, виходячи з метилового ефіру 2(R)-(3-ціанобензил)-3(R)-[4-(6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)бензоїламіно]масляної кислоти. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300МГц) δ: 8,32 (д, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,81-7,83 (м, 2H), 7,65-7,69 (м, 2H), 7,55-7,63 (м, 2H), 7,45-7,52 (м, 2H), 6,45 (д, 1H), 4,32-4,48 (м, 1H), 3,48 (с, 3H), 3,01-3,11 (м, 1H), 2,88-2,98 (м, 2H), 1,22 (д, 3H). Іонне розпилення, MS [M+1]<sup>+</sup>=447.

Приклад 341

Сполука 341

Метилловий ефір 2- (5-карбамімідоїл-2-гідроксибензил)-3- (4-(піридин-3-іл бензоїламіно)пропіонової кислоти



А. трет-Бутиловий ефір 3-(4-(піридин-3-іл)бензоїламіно)-пропіонової кислоти

До суспензії 4-(піридин-3-іл)бензойної кислоти (1,32г; 6,6ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (26мл) додають ДМФ (8мл);

0,5ммоль) з подальшим доданням оксалілхлориду (6,6мл; 2М в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Отриману суспензію перемішують протягом 3 годин, потім концентрують під вакуумом. До залишку додають трет-бутил-(3-аміно)пропіонатгідрохлорид (1,089г; 6ммоль). Суміш розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (26мл), охолоджують до  $0^\circ\text{C}$ , потім додають  $\text{Et}_3\text{N}$  (3,3мл; 24ммоль). Отриману суміш перемішують протягом 3 годин, потім розбавляють сумішшю етилаце-тат: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (приблизно 2:1), промивають водою (3Х), потім насиченим розчином солі, сушать над  $\text{MgSO}_4$  і концентрують. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (60% етилацетат в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) з одержанням 1,22г названої у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,49 (с, 9H), 2,59 (т, J=7Гц, 2H), 3,73 (кв, J=7Гц, 2H), 6,98 (шт. J=7 Гц, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,67 (д, J=8Гц, 2H), 7,89 (м, 3H), 8,63 (щ.д, 1H), 8,88 (ш.с, 1H). MS m/z 327 (M+H).

В. трет-Бутиловий ефір 2-(5-йод-2-(2-метоксіетоксиметокси)бензил)-3- (4- (піридин-3- л) бензоїламіно) пропіонової кислоти

До охолодженого ( $-15^\circ\text{C}$ ) розчину діізопропіламіну (1,6мл; 11,5ммоль) у ТГФ (20мл) додають краплями n-BuLi (4,6мл, 2,5М у гексані). Отриманий розчин перемішують протягом 10 хвилин, потім охолоджують до  $-78^\circ\text{C}$  протягом 10 хвилин. До розчину додають розчин трет-бутилового ефіру 3-(4-(піридин-3-іл)бензоїламіно)пропіонової кислоти (1,65г; 5ммоль) у ТГФ/DMPU (6мл, 1,1). По закінченні додання реакційну суміш нагрівають до  $-40^\circ\text{C}$  протягом 15 хвилин. До розчину додають розчин бромиду (2,13г; 5,3ммоль) у ТГФ (10мл). Реакційну суміш перемішують протягом 20 хвилин, потім додають HCl (5мл, 1М). Суміш розбавляють етилацетатом, промивають водою і насиченим розчином солі, сушать над  $\text{MgSO}_4$  і концентрують. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (елюючи 80% етилацетатом у гексанах) з одержанням 3,03г названої у заголовку сполуки у вигляді піни.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,40 (с, 9H), 2,81 (м, 1H), 2,95 (м, 1H), 3,06 (м, 1H), 3,47 (с, 3H), 3,54 (м, 2H), 3,68 (м, 2H), 3,80 (м, 2H), 5,29 (с, 2H), 6,91 (м, 2H), 7,40 (м, 1H), 7,47 (м, 2H), 7,66 (д, J=8Гц, 2H), 7,89 (м, 2H), 8,64 (щ.д, 1H), 8,88 (ш.с, 1H). MS t/g 647 (M+H).

С. Метилловий ефір 2-(5-йод-2-гідроксибензил)-3-(4-(піридин-3-іл)бензоїламіно)пропіонової кислоти  
До розчину трет-бутилового ефіру 2-(5-йод-2-(2-метоксіетоксиметокси)бензил)-3-(4-(піридин-3-іл)бензоїламіно)пропіонової кислоти (3,03г; 4,69ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25мл) додають TFA (5мл). Отриманий розчин перемішують протягом 19 годин, потім концентрують приблизно до половини первісного обсягу. До розчину додають толуол (20мл). Розчин концентрують під пониженим тиском. Залишок розчиняють у ТГФ (20мл) і охолоджують до  $-10^\circ\text{C}$ . До розчину додають NaOMe (2,3мл, 25% за вагою у MeOH). Після перемішування протягом 10 хвилин реакційну суміш доводять до рН 6 соляною кислотою (1М). Суміш розбавляють етилацетатом, промивають водою, насиченим розчином солі, сушать над  $\text{MgSO}_4$  та концентрують. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (елюючи 80% етилацетатом у гексанах) з одержанням 2,13г названої у заголовку сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,01 (м, 3H), 3,68 (м, 2H), 3,70 (с, 3H), 6,67 (д, J=8Гц, 1H), 7,39 (м, 3H), 7,48 (д, J=8Гц, 2H), 7,85 (м, 3H), 8,6 (дд, 1H), 8,70 (д, 1H), 9,40 (ш.с, 1H). MS m/z 517 (M+H).

Д. Метилловий ефір 2-(5-ціано-2-гідроксибензил)-3-(4-(піридин-3-іл)бензоїламіно)пропіонової кислоти  
До суміші метилового ефіру 2-(5-йод-2-гідроксибензил)-3-(4-(піридин-3-іл)бензоїламіно)пропіонової кислоти (2,1г; 4,07ммоль) ( $\text{Ph}_3\text{P}$ ) $_4$ Pd (460мг; 0,4ммоль) і  $\text{ZnCN}_2$  (1,42г; 12,2ммоль) додають ДМФ (20мл). Отриману суміш дегазують і насичують аргонном, потім примішують на масляну баню з температурою, що підтримується на рівні  $73^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують при цій температурі протягом 90 хвилин, потім охолоджують, розбавляють етилацетатом і промивають водою. Водну фракцію екстрагують сумішшю етилацетат: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4:1, 3х). Об'єднаний органічний екстракт сушать над  $\text{MgSO}_4$  і концентрують. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (елюючи 90% етилацетатом в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) з одержанням 1,53г названої в заголовку сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,03 (м, 1H), 3,16 (м, 1H), 3,68 (м, 3H), 3,70 (с, 3H), 6,93 (д, J=8Гц, 1H), 7,39 (м, 3H), 7,50 (д, J=8Гц, 2H), 7,95 (м, 3H), 8,6 (дд, 1H), 8,71 (д, 1H). MS m/z 416 (M+H).

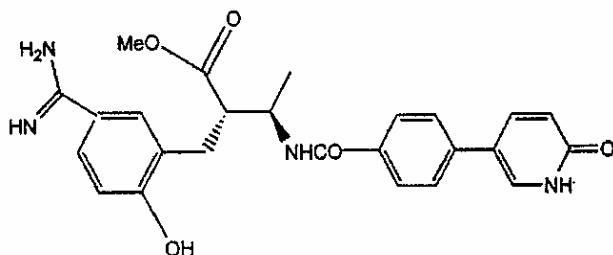
Е. Метилловий ефір 2-(5-карбамімідоїл-2-гідроксибензил)-3-(4-(піридин-3-іл)бензоїламіно)пропіонової кислоти

Метилловий ефір 2-(5-ціано-2-гідроксибензил)-3-(4-(піридин-3-іл)бензоїламіно)пропіонової кислоти (623мг; 1,5ммоль) розчиняють у насиченому розчині HCl в метанолі (15мл). Розчин перемішують протягом 5 годин, потім концентрують під пониженим тиском. Залишок збирають в насичений розчин  $\text{NH}_3$  в MeOH (10мл) і перемішують протягом 18 годин, потім концентрують під пониженим тиском. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (елюючи 1%  $\text{Et}_3\text{N}$ /10% EtOAc в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) з одержанням 343мг названої у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300МГц)  $\delta$ : 2,88 (м, 1H), 3,08 (м, 2H), 3,50 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,68 (м, 1H), 6,68 (д, J=8Гц, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,78 (д, J=8Гц, 2H), 8,0 (д, J=8Гц, 2H), 8,14 (м, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,86 (ш.с, 1H). MS m/z 433 (M+H).

Приклад 342

Сполука 342

Метилловий ефір 2 (R)- (3-карбамімідоїл-6-гідроксибензил) -3 (R)- [4-(6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)бензоїламіно]масляної кислоти



За допомогою методів, що їх описано вище, одержують метилловий ефір 2(R)-(3-карбамімідоїл-6-гідроксибензил)-3(R)-[4-(6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)бензоїламіно]масляної кислоти.

Сполуки, молекули яких описано тут, інгібують згортання крові завдяки їх здатності інгібувати

передостанній фермент у каскаді коагулювання, фактор Ха, а не тромбін. Інгібується як вільний фактор Ха, так і фактор Ха у складі протромбіназного комплексу (фактор Ха, фактор Va, кальцій і фосфоліпід). Інгібування фактора Ха відбувається за допомогою прямого утворення комплексу між інгібітором та ферментом і тому не залежить від кофактора антитромбіну III плазми. Ефективне пригнічення фактора Ха досягається шляхом введення сполук чи шляхом орального прийому, або шляхом безперервного внутрішньовенного вливання, внутрішньовенного введення болюса, або будь-яким іншим парентеральним шляхом введення, при якому досягається бажаний ефект запобігання утворенню тромбіну з протромбіну, що спричинюється фактором Ха.

Терапія антикоагулянтами показана для лікування і профілактики ряду патологічних станів, пов'язаних з тромботичними станами як венозних, так і артеріальних судин. В артеріальній системі аномальне тромбоутворення передусім асоціюється з артеріями коронарної, церебральної та периферійної судинної системи. Захворювання, пов'язані з тромботичною оклюзією цих судин, головним чином включають гострий інфаркт міокарда (ГІМ), нестабільну стенокардію, тромбоемболію, гостре закупорення судини, пов'язане з терапією тромболітиками і черезшкірною транскатетеральною коронарною ангіопластикою (PTCA), транзиторними ішемічними нападами, ударом (інсульт), переміжною кульгавістю та обхідним шунтуванням коронарних (CABG) чи периферійних артерій. Хронічна терапія антикоагулянтами може бути також сприятливою при профілактиці звуження просвіту судин (рестеноза), що часто має місце після PTCA і CABG, та при підтриманні відкритого доступу до судини у пацієнтів при довгостроковому гемодіалізі. Що стосується венозної системи, патологічне тромбоутворення часто відбувається у венах нижніх кінцівок після хірургічного втручання в черевній порожнині на колінному суглобі та стегні (тромбоз глибоких вен, DVT). DVT, крім того, робить хворого схильним до високого ступеню ризику легеневої тромбоемболії. Системна дисемінована внутрішньо-судинна коагулопатія (DIC) часто трапляється в обох судинних системах при септичному шоку, деяких вірусних інфекціях і раку. Даний стан характеризується швидкою витратою факторів коагулювання і їх інгібіторів у плазмі, що веде до утворення загрозливих для життя рівнів тромбіну в мережі мікросудин деяких систем органів. Показання, що обговорюються вище, включають деякі, але не всі, з можливих клінічних ситуацій, коли виправданою є антикоагулянтна терапія. Досвідчені фахівці у цій галузі добре поінформовані про обставини, що вимагають або термінової, або хронічної профілактичної антикоагулянтної терапії.

Дані сполуки можуть використовуватися окремо або в поєднанні з іншими діагностичними, антикоагулянтними, антитромбоцитарними і фібринолітичними агентами. Наприклад, додаткове введення інгібіторів фактора Ха з стандартним гепарином, гепарином з низькою молекулярною вагою, прямими інгібіторами тромбіну (тобто гірудин), аспірином, антагоністами фібриногенових рецепторів, стрептокіназою, урокіназою та/або активатором тканинного плазміногену може давати в результаті більш високу антитромботичну або тромболітичну активність чи ефективність. Описані тут сполуки можуть вводитися для лікування тромботичних ускладнень у ряду тварин, таких як примати, включаючи людей, вівці, коні, велика рогата худоба, свині, собаки, щури і миші. Інгібування фактора Ха є корисним не лише при антикоагулянтній терапії у індивідуумів з тромботичними станами, але корисним в усіх випадках, коли необхідно інгібування коагулювання крові для запобігання згортанню суцільної крові, що зберігається, і для запобігання згортанню в інших біологічних зразках, призначених для тестування чи зберігання. Таким чином, будь-який інгібітор фактора Ха може додаватися або приводитися у контакт з будь-яким середовищем, що містить фактор Ха, або в якому його наявність припускається, і в якому бажаним є пригнічення коагулювання крові.

На додаток до їх використання при антикоагулянтній терапії інгібітори фактора Ха можуть знайти застосування при лікуванні або профілактиці інших захворювань, при яких, як розуміється, утворення тромбіну відіграє патологічну роль. Наприклад, тромбін, як припускають, сприяє захворюваності і смертності при таких хронічних і дегенеративних захворюваннях, як артрит, рак, атеросклероз і хвороба Альцгеймера, через його здатність регулювати життєдіяльність багатьох різних типів клітин шляхом специфічного розщеплення і активації тромбінових рецепторів поверхні клітин. Інгібування фактора Ха, як видно, ефективно блокує утворення тромбіну і тому нейтралізує будь-які патологічні ефекти тромбіну на різні типи клітин.

Відповідно, винахід надає спосіб інгібування (пригнічення) фактора Ха, який включає контактування кількості сполуки формули I, що пригнічує фактор Ха, з композицією, яка містить фактор Ха. Згідно з додатковою ознакою, винахід надає спосіб пригнічення утворення тромбіну, який включає контактування кількості сполуки формули I, що пригнічує фактор Ха з композицією, що містить фактор Ха.

Згідно з наступною ознакою винаходу надається спосіб лікування пацієнта, людини або тварини, який страждає на патологічний стан, або є схильним до стану, що може бути полегшеним шляхом введення інгібітора фактора Ха, наприклад, стани, описані тут раніше, що включає введення пацієнту ефективної кількості сполуки формули I або композиції, яка містить сполуку формули I. Термін "ефективна кількість" означає кількість сполуки даного винаходу, що є ефективною для інгібування фактора Ха і, таким чином, яка дає бажаний терапевтичний ефект.

Цей винахід також включає до свого обсягу фармацевтичні лікарські форми, що містять, принаймні, одну з сполук формули I у поєднанні з фармацевтично прийнятним носієм або покриттям.

На практиці сполуки даного винаходу можна в основному вводити парентерально, внутрішньовенно, підшкірно, внутрішньом'язово, в ободову кишку, назально, внутрішньочеревно, ректально або перорально.

Продукти відповідно до цього винаходу можуть бути представлені в формах, які надають можливість введення найбільш підходящим шляхом, і даний винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять, принаймні, один продукт відповідно до винаходу, які придатні для застосування на людях чи у ветеринарії. Дані композиції можна одержати за звичайними методами з використанням одного чи більше фармацевтично прийнятних ад'ювантів чи ексципієнтів (наповнювачів або основ). Ад'юванти включають, серед інших, розріджувачі, стерильне водне середовище і різні нетоксичні органічні розчинники. Композиції можуть бути представлені у формі таблеток, пілюль, гранул, порошків, водних розчинів чи суспензій, ін'єкційних розчинів, еліксирів або сиропів і можуть містити один чи більше агентів, вибраних з групи, яка складається з підсолоджувачів, речовин, які корегують смак і запах, речовин, що забарвлюють, або стабілізаторів, для одержання фармацевтично прийнятних препаратів. Вибір носія і вмісту активної речовини

в носії як правило визначається згідно з розчинністю і хімічними властивостями продукту, конкретного способу введення і умов, що їх повинні дотримуватися у фармацевтичній практиці. Наприклад, для виготовлення таблеток можуть використовуватися наповнювачі, такі як лактоза, цитрат натрію, карбонат кальцію, дикальцій фосфат, і дезинтегрувальні речовини, такі як крохмаль, альгінові кислоти і деякі комплексні силікати у поєднанні з змащувальними речовинами, такими як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію та тальк. Для одержання капсул здебільшого використовують лактозу і поліетиленгліколи з високою молекулярною вагою. Коли використовуються водні суспензії, вони можуть містити емульгуювальні агенти, що полегшують суспендування. Також можуть використовуватись розріджувачі, такі як сахароза, етанол, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, гліцерин і хлороформ, або їх суміші.

Для парентерального введення використовуються емульсії, суспензії або розчини продуктів відповідно до винаходу в рослинному маслі, наприклад, кунжутному маслі, арахісовому маслі або оливковому маслі, або розчини у водно-органічних розчинниках, таких як вода і пропіленгліколь, органічні складні ефіри, що ін'єкуються, такі як етилолеат, а також стерильні водні розчини фармацевтично прийнятних солей. Розчини солей продуктів відповідно до винаходу особливо підходять для введення шляхом внутрішньом'язових або підшкірних ін'єкцій. Водні розчини, включаючи також розчини солей у чистій дистильованій воді, можуть використовуватися для внутрішньовенного введення за умови, що відповідно регулюється їх рН і що вони відповідно буферуються та робляться ізотонічними за допомогою достатньої кількості глюкози чи хлориду натрію, і вони стерилізуються шляхом нагрівання, опромінення або мікрофільтрування.

Підходжі композиції, що містять сполуки винаходу, можуть готуватись за допомогою звичайних засобів. Наприклад, сполуки винаходу можуть розчинятися або суспендуватись у відповідному носії для використання в розпилювачі чи суспензії, або розчині для аерозолі, або можуть абсорбуватися чи адсорбуватись на відповідному твердому носії для використання в інгаляторі з сухим порошком.

Тверді композиції для ректального введення включають супозиторії, що їх сформували за відомими методами, і які містять, принаймні, одну сполуку формули I.

Процентний вміст активного інгредієнта у композиціях винаходу може змінюватись, причому необхідно, щоб він становив таку частину, щоб одержувалося підхоже дозування. Очевидно, що приблизно одночасно може вводитися кілька дозованих лікарських форм. Доза, що застосовується, визначається лікарем і залежить від бажаного терапевтичного ефекту, шляху введення, тривалості лікування і стану пацієнта. Дози для дорослих як правило дорівнюють приблизно від 0,01 до 100, більш прийнятно приблизно від 0,01 до 10 мг/кг ваги тіла на добу для введення шляхом інгаляції, приблизно від 0,01 до 100, більш прийнятно 0,1-70, особливо 0,5-10 мг/кг ваги тіла на добу для перорального прийому, і приблизно від 0,01 до 50, більш прийнятно 0,01-10 мг/кг ваги тіла на добу для внутрішньовенного введення. У кожному конкретному випадку дози будуть визначатися згідно з факторами, характерними для суб'єкту, якому необхідне лікування, такими як вік, вага, загальний стан здоров'я та інші характеристики, що можуть впливати на ефективність медичного продукту.

Продукти відповідно до винаходу можуть вводитися так часто, як це необхідно для одержання бажаного терапевтичного ефекту. Деякі пацієнти можуть швидко реагувати на більш високі чи більш низькі дози, а можна виявити адекватним підтримання значно більш слабких доз. Для інших пацієнтів може бути необхідним більш тривале лікування з частотою введення 1-4 разів на добу згідно з фізіологічними потребами кожного конкретного пацієнта. Як правило, активний продукт можна приймати перорально 1-4 разів на добу. Саме собою зрозуміло, що для інших пацієнтів треба буде прописувати не більш одного чи двох введень на добу.

Сполуки даного винаходу можуть готуватись у вигляді лікарських форм для використання в поєднанні з іншими терапевтичними агентами, або в поєднанні із застосуванням терапевтичних методик для спрямування на фармакологічні умови, які можуть бути покращені шляхом застосування сполуки формули I, яку описано тут.

Сполуки даного винаходу можуть використовуватися в поєднанні з будь-яким антикоагулянтом, антитромбоцитним, антитромботичним або фібринолітичним агентом. Часто пацієнтам проводять супутню терапію перед різними процедурами із втручанням в організм, під час їх і після них за допомогою агентів даних класів, щоб безпечно виконати процедуру втручання, або щоб відвернути шкідливі ефекти тромбоутворення. Деякі приклади класів агентів, які відомі як антикоагулянти, антитромбоцитарні, антитромботичні чи фібринолітичні агенти, включають будь-які лікарські форми з гепарином, гепаринами з низькою молекулярною вагою, пентасахаридами, антагоністами фібриногенових рецепторів, інгібіторами тромбіну, інгібіторами фактора Ха або інгібіторами фактора VIIa.

Сполуки даного винаходу можуть використовуватися в поєднанні з будь-яким антигіпертензивним засобом або засобом, що регулює холестерин чи ліпідний обмін, або паралельно при лікуванні рестенозу, атеросклерозу чи високого тиску крові. Деякі приклади засобів, корисних у поєднанні з сполукою відповідно до винаходу при лікуванні високого кров'яного тиску, включають сполуки таких класів: бета-блокатори, інгібітори АСЕ, антагоністи кальцієвих каналів і антагоністи альфа-рецепторів. Деякі приклади засобів, корисних у поєднанні з сполукою відповідно до винаходу при лікуванні пацієнтів з підвищеним рівнем холестерину або порушенням регуляції рівня ліпідів, включають сполуки, що відомі як інгібітори HMGCoA редуктази, сполуки класу фібрів.

Зрозуміло, що даний винахід включає поєднання сполук даного винаходу з одним чи більше з терапевтичних агентів зазначених вище класів.

Сполуки, що входять до обсягу даного винаходу, виявляють помітну фармакологічну активність згідно з тестами, описаним в літературі і нижче, результати яких, як вважають, корелюють з фармакологічною активністю у людей та інших ссавців.

Ферментні аналізи:

Здатність сполук даного винаходу діяти як інгібітори фактора Ха, тромбіну, трипсину, активатору тканинного плазміногену (t-PA), активатору урокіназного плазміногену (u-PA), плазміну та активованого протеїну С оцінюється шляхом визначення концентрації інгібітора, що веде до 50% втрати активності ферменту (IC<sub>50</sub>) при використанні очищених ферментів.

Усі ферментні аналізи проводяться при кімнатній температурі в 96 - коміркових мікротитрувальних платах з використанням кінцевої концентрації ферменту, яка дорівнює 1нМ. Концентрації фактора Ха і тромбіну визначають шляхом титрування активного сайту, і концентрації всіх інших ферментів ґрунтуються на концентрації протеїну, що поставляється виробником. Сполуки відповідно до винаходу розчиняють у ДМСО, розбавляють відповідними буферами і аналізують при максимальній кінцевій концентрації ДМСО, що дорівнює 1,25%. В комірки, що містять буфер і фермент та які заздалегідь урівноважені протягом 5-30 хвилин, додають ряд розведень сполуки. Ферментативні реакції ініціюються додаванням субстрату, і колір, що розвинувся внаслідок гідролізу пептид-пара-нітроанілідних субстратів, безперервно контролюється протягом 5 хвилин при 405нм на зчитувальному пристрої для мікроплат Vmax (Molecular Devices). За цих умов при всіх аналізах утилізується менше 10% субстрату. Для розрахування кількості інгібітора, що веде до 50% зниження контрольної швидкості ( $IC_{50}$ ) використовуються зміряні початкові швидкості. Потім визначають уявні значення  $K_i$  за рівнянням Ченг-Прусоффа ( $IC_{50}=K_i[1+[S]/K_m]$ ), припускаючи кінетики конкурентного пригнічення.

Для оцінки активності сполук відповідно до винаходу можна застосувати додаткове дослідження *in vitro* у нормальній плазмі крові людини. Активованій частковий тромбопластиновий час є дослідженням утворення зсідка на основі плазми, що залежить від регенерації *in situ* фактора Ха, його включення до протромбіназного комплексу і подальшої генерації тромбіну та фібрину, що врешті-решт дає утворення зсідка як кінцеву точку аналізу. Цей аналіз зараз використовується в клініці для контролю дії *ex vivo* антикоагулянтних ліків, що звичайно використовуються, гепарину, а також антитромботичних препаратів прямої дії, які проходять клінічну оцінку. Тому активність у даному аналізі *in vitro* вважається сурогатним маркером антикоагулянтної активності *in vivo*.

Аналіз утворення зсідка в плазмі людини

Активованій частковий тромбопластиновий час утворення зсідка визначають дублікатно на приладі MLA Electra 800. Об'єднану нормальну плазму людини (George King Biomedical) об'ємом 100мкл додають у кювету, що містить 100мкл розчину сполуки відповідно до винаходу в Трис/NaCl буфері (рН 7,5), і приміщують в прилад. Після 3-хвилинного періоду підігрівання прилад автоматично додає 100мкл активованого цефалопластинного реагенту (Actin, Dade) з подальшим доданням 100мкл 0,035M  $CaCl_2$  для ініціювання реакції утворення зсідка. Утворення зсідка визначається спектрофотометрично і вимірюється в секундах. Активність сполуки визначається кількісно як концентрація, необхідна для подвоєння контрольного часу утворення зсідка, що його виміряно з плазмою людини за відсутності сполуки відповідно до винаходу.

Сполуки відповідно до винаходу можна також оцінити на їх антитромботичну ефективність *in vivo* на двох цілком встановлених експериментальних моделях гострого судинного тромбозу у тварин. Модель тромбозу яремної вени у кролика і тромбозу сонної артерії у щура використовують для демонстрації антитромботичної активності цих сполук на різних прикладах моделей на тваринах тромбозу вен і артерій людини, відповідно.

Експериментальна модель тромбозу вен *in vivo* на кроликах

Ця модель є добре охарактеризованою моделлю тромбозу вен при великій кількості фібрину, і показано, що вона чутлива до деяких антикоагулянтних лікарських препаратів, включаючи гепарин (Antithrombotic Effect of Recombinant Truncated Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI 1-161) in Experimental Venous Thrombosis - a Comparison with Low Molecular Weight Heparin, J. Hoist, B. Lindblad, D. Bergqvist, O. Nordfang, P.B. Ostergaard, J.G.L. Petersen, G. Nielsen and U. Hedner. Thrombosis and Haemostasis, 21/ 214-219 (1994)). Мета використання даної моделі полягає в оцінці здатності сполук запобігати утворенню тромбів (зсідків) *in vivo*, що генеруються *in vivo* в місцях пошкодження, і частковому стазу в яремній вені.

Самців і самок новозеландських білих кроликів вагою 1,5-2,0кг анестезують 35мг/кг кетаміну і 5мг/кг ксилазину в об'ємі 1мл/кг (в.м.). У праву яремну вену вставляють канюлю для вливання анестетика (кетамін/ксилазин 17/2,5мг/кг/год при швидкості приблизно 0,5мл/год) і введення випробуваних речовин. У праву сонну артерію вставляють канюлю для реєстрації артеріального тиску крові і відбору зразків крові. Температуру тіла підтримують на рівні 39°C за допомогою GAYMAR T-PUMP. Ліву зовнішню яремну вену ізолюють і все бокові гілочки вздовж відкритих (експонованих) 2-3 см судини перев'язують. У внутрішню яремну вену вставляють канюлю безпосередньо над біфуркацією загальної яремної вени, і кінчик канюли вводять проксимально у загальну яремну вену. Сегмент в 1см вени ізолюють за допомогою нетравматичних судинних зажимів, а відносний стеноз утворюється шляхом зав'язування лігатури навколо вени за допомогою голки 18G безпосередньо нижче найбільш дистального затискача. Це створює ділянку зниженого потоку і часткового стазу в місці пошкодження. Ізолюваний сегмент обережно прополаскують фізіологічним розчином 2-3 рази через канюлю у внутрішній яремній вені. Після цього ізолюваний сегмент заповнюють 0,5мл 0,5% ефіру поліоксіетилену (W-1) протягом 5 хвилин. W-1 є детергентом, який руйнує виступаючий шар ендотеліальних клітин сегменту, створюючи таким чином тромбогенну поверхню для ініціювання утворення тромбу. Через 5 хвилин W-1 вилучають з сегменту і сегмент знову обережно прополаскують фізіологічним розчином 2-3 рази. Судинні затискичі потім вилучають, відновлюючи кровотік через цю частину судини. Зсідку дають можливість утворитися і рости протягом 30 хвилин, після чого вену розрізають нижче стенозної лігатури і досліджують на кровотік (відсутність кровотоку реєструється як повна оклюзія). Потім на весь ізолюваний сегмент вени накладають лігатуру і утворений зсідок вилучають і зважують (волога вага). Вплив випробуваних речовин на кінцеву вагу зсідка використовується як первинний кінцевий результат. Тварин підтримують протягом ще тридцяти хвилин для одержання кінцевого фармакодинамічного вимірювання антикоагулянтної дії. Введення ліків починають за 15 хвилин до пошкодження судини W-1 і продовжують протягом періоду утворення і визрівання зсідка. Для оцінки гемостатичних параметрів одержують три зразки крові (по 3мл): один безпосередньо перед введенням W-1; другий через 30 хвилин після вилучення судинних затискичів і третій у кінці експерименту. Антитромботичну ефективність виражають у вигляді зниження кінцевої ваги зсідка в препаратах, оброблених сполукою відповідно до винаходу у порівнянні з контрольними тваринами, яким вводили носій.

Експериментальна модель тромбозу артерій *in vivo* на щурах

Антитромботичну активність інгібіторів фактора Ха щодо тромбозу артерій при великій кількості



тромбоцитів можна оцінити при використанні добре охарактеризованої моделі тромбозу сонної артерії, викликаного  $\text{FeCl}_2$ . У щурів (Superior Activity of a Thromboxane Receptor Antagonist as Compared with Aspirin in Rat Models of Arterial and Venous Thrombosis, W.A. Schumacher, C.L. Heran, T.E. Steinbacher, S. Youssef and M.L. Ogletree. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 22, 526-533 (1993); Rat Model of Arterial Thrombosis Induced by Ferric Chloride, K.D. Kurtz, B.W. Main, and G.E. Sandusky. Thrombosis Research, 60, 269-280 (1990); The Effect of Thrombin Inhibition in a Rat Arterial Thrombosis Model. R.J. Broersma, L.W. Kutcher and E.F. Heminger. Thrombosis Research 64, 405-412 (1991)). Ця модель широко використовується для оцінки антитромботичної дії різних речовин, включаючи гепарин і інгібітори тромбіну прямої дії.

Щурів Sprague Dawley вагою 375-450г анестезують пентобарбіталом натрію (50мг/кг, в.п.). По досягненні прийнятного рівня анестезії ventральну поверхню шиї виголяють і готують для асептичної хірургії. Під'єднують електроди для зняття електрокардіограми і lead II контролюють протягом всього експерименту. У праву стегенну вену і артерію вставляють канюлю з катетером PE-50 для введення сполуки відповідно до винаходу і для одержання зразків крові та контролю тиску крові, відповідно. Роблять розріз по серединній лінії на ventральній поверхні шиї. Відкривають трахею та інтубують за допомогою катетера PE-240 для забезпечення розкритого стану дихальних шляхів. Праву сонну артерію ізолюють і навколо судини приміщують дві шовкові нитки 4-0, щоб полегшити інструментальний доступ. Електромагнітний датчик потоку (з просвітом 0,95-1,0мм) приміщують навколо судини для вимірювання кровотоку. Дистально до датчику під судину приміщують смужку парafilму (parafilm) 4x4мм для ізоляції її від навколишнього м'язового ложа. Після того як зроблено вимірювання вихідного потоку, смужку фільтрувального паперу 2x5мм, заздалегідь просочену 35%  $\text{FeCl}_2$ , приміщують зверху судини нижче за потоком крові від датчика на десять хвилин і потім вилучають. Вважається, що  $\text{FeCl}_2$  дифундує у підлеглий сегмент артерії і спричинює дезендотелізацію, що веде до гострого тромбоутворення. Після накладення просоченого  $\text{FeCl}_2$  фільтрувального паперу контролюють тиск крові, кровотік в сонній артерії і серцебиття протягом періоду спостереження в 60 хвилин. Після оклюзії судини (що визначається як досягнення нульового кровотоку) або через 60 хвилин після накладення фільтрувального паперу, якщо прохідність зберігається, артерію перев'язують проксимально і дистально відносно до зони пошкодження, і судину вирізають. Тромб вилучають і одразу ж зважують та реєструють як первинний результат дослідження.

Після хірургічного інструментального втручання відбирають контрольний зразок крові (B1). Всі зразки крові відбирають через артеріальний катетер і змішують з цитратом натрію для запобігання згортання. Після відбору кожного зразка крові катетер промивають 0,5мл 0,9% фізіологічного розчину. Сполуку відповідно до винаходу вводять внутрішньовенно (в.в.), починаючи за п'ять хвилин до застосування  $\text{FeCl}_2$ . Час між застосуванням  $\text{FeCl}_2$  і моментом, коли кровотік сягає нульового значення, реєструється як час до оклюзії (time to occlusion - ТТО). Для судин, які не закупорюються через 60 хвилин, ТТО приписується значення 60 хвилин. Через п'ять хвилин після застосування  $\text{FeCl}_2$  відбирають другий зразок крові (B2). Через 10 хвилин експозиції з  $\text{FeCl}_2$  фільтрувальний папір вилучають з судини і стан тварини контролюють протягом решти експерименту. По досягненні нульового кровотоку відбирають третій зразок крові (B3) і зсідок вилучають та зважують. Вимірювання звичайного часу кровотечі здійснюють на подушечці пальця передньої кінцівки одночасно з одержанням зразків крові. Характеристики (профілі) коагулювання, які складаються з активованого часткового тромбопластинового часу (АРТТ) і протромбінового часу (РТ) визначають на всіх зразках крові. В деяких випадках сполуку відповідно до винаходу можна вводити перорально. Щурів утримують руками, застосовуючи стандартні способи, і сполуки вводять за допомогою шлунокового зонда, використовуючи вигнуту голку 18 розміру для введення дози (об'єму, що дорівнює 5мл/кг). Через 15, хвилин після введення дози у шлунок тварин анестезують і діють, як описано вище. Потім виконують експерименти за описаною вище методикою.

Як приклад, сполука 184 дає значення  $K_i$ , які дорівнюють 27,0нМ, 1,72мкМ і 2,71мкМ, в аналізах з фактором Ха, трипсином і тромбіном, відповідно. Сполука 45 дає значення  $K_i$ , які дорівнюють 94,0нМ, 129нМ і 477нМ, в аналізах з фактором Ха, трипсином і тромбіном, відповідно. Сполука 167 дає значення  $K_i$ , які дорівнюють 19,0нМ, 46нМ і 1,228мкМ в аналізах з фактором Ха, трипсином і тромбіном, відповідно.

Даний винахід можна втілити в інших конкретних формах, не виходячи за рамки його суті або його істотних ознак.