



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **76726** (13) **C2**

(51) МПК

**C07D 215/04** (2006.01)  
**C07D 215/12** (2006.01)  
**C07D 215/14** (2006.01)  
**C07D 215/18** (2006.01)  
**C07D 215/227** (2006.01)  
**C07D 215/36** (2006.01)  
**C07D 215/38** (2006.01)  
**C07D 215/48** (2006.01)  
**C07D 215/50** (2006.01)  
**C07D 215/54** (2006.01)  
**C07D 221/10** (2006.01)  
**C07D 221/12** (2006.01)  
**C07D 221/16** (2006.01)  
**C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 401/06** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 405/04** (2006.01)  
**C07D 405/06** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01)  
**C07D 409/04** (2006.01)  
**C07D 409/06** (2006.01)  
**C07D 409/12** (2006.01)  
**C07D 417/04** (2006.01)  
**C07D 453/06** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 491/04** (2006.01)  
**C07D 495/04** (2006.01)  
**C07F 7/08** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) МЕТАБОТРОПІЧНІ АНТАГОНІСТИ РЕЦЕПТОРА ГЛУТАМАТУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ), ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ

1

2

(21) 2003032796

(22) 25.09.2001

(24) 15.09.2006

(86) PCT/EP01/11135, 25.09.2001

(31) 00203419.7

(32) 02.10.2000

(33) EP

(46) 15.09.2006, Бюл. № 9, 2006 р.

(72) Мабіре Домінік Жан-П'єр, FR, Венет Марк Гас-тон, FR, Кула Софі, FR, Понцелет Алан Філіп, FR, Лезаж Анне Сімон, BE

(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., BE

(56) US 4476132 A, 09.10.1984

WO 97/44339 A, 27.11.1997

DE 19859750 A, 29.06.2000

WO 00/12498 A, 09.03.2000

WO 00/39082 A, 06.07.2000

WO 99/03822 A, 28.01.1999

WO 99/26927 A, 03.06.1999

WO 01/66143 A, 13.09.2001

JP 2000/169450 A, 20.06.2000

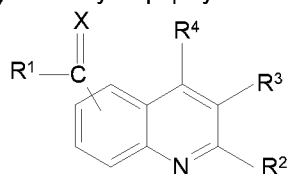
XP000943275, BHATT D.J.; KAMDAR G.C.; PARIKH A.R.; JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY, '09.1984, Vol: 61, Nr. 9, P.: 816-818

(13) **C2**

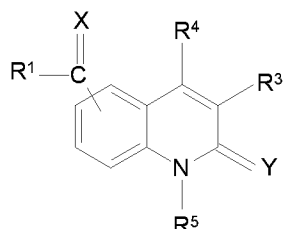
(11) **76726**

(19) **UA**

XP000943434, DABHI T.P.; SHAH V.H.; PARIKH A.R.; INDIAN JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, '10.1992, Vol: 2, Nr. 2, P.: 137-138  
(57) 1. Сполука формули



(I-A) або



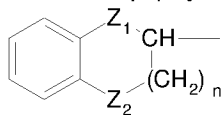
(I-B),

її N-оксидна форма, фармацевтично прийнятна адитивна сіль, четвертинний амін та стереохімічно ізомерна форма, де

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

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

або радикалом формули (a-1)



(a-1)

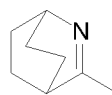
де Z<sub>1</sub> є єдиним ковалентним зв'язком, O, NH або CH<sub>2</sub>;

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

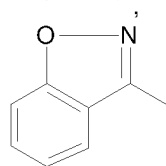
n є цілим числом 0, 1, 2 або 3;

та де кожний атом водню у фенільному кільці незалежно може необов'язково бути заміщений галогеном, гідроксигрупою, C<sub>1-6</sub>алкілом, C<sub>1-6</sub> алкілоксигрупою або гідроксіC<sub>1-6</sub>алкілом;

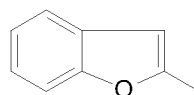
або X та R<sup>1</sup> можуть бути узяті разом з атомом вуглецю, до якого X та R<sup>1</sup> приєднані, для утворення радикала формули (b-1), (b-2) або (b-3);



(b-1)



(b-2)



(b-3)

R<sup>2</sup> є воднем; галогеном; ціаногрупою; C<sub>1-6</sub>алкілом; C<sub>1-6</sub>алкілоксигрупою; C<sub>1-6</sub>алкілтіогрупою; C<sub>1-6</sub>алкілкарбонілом; C<sub>1-6</sub>алкілоксикарбонілом; C<sub>1-6</sub>алкілкарбонілоксиC<sub>1-6</sub>алкілом; C<sub>2-6</sub>алкенілом; гідроксіC<sub>2-6</sub>алкенілом; C<sub>2-6</sub>алкінілом; гідроксіC<sub>2-6</sub>алкінілом; три(C<sub>1-6</sub>алкіл)силанC<sub>2-6</sub>алкінілом; аміногрупою; моно- або ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміногрупою; моно- або ді(C<sub>1-6</sub>алкілоксиC<sub>1-6</sub>алкіл)аміногрупою; моно- або ді(C<sub>1-6</sub>алкілтіоC<sub>1-6</sub>алкіл)аміногрупою; арилом; арилC<sub>1-6</sub>алкілом; арилC<sub>2-6</sub>алкінілом; C<sub>1-6</sub>алкілоксиC<sub>1-6</sub>алкіламіноC<sub>1-6</sub>алкілом; амінокарбонілом необов'язково заміщеним C<sub>1-6</sub>алкілом, C<sub>1-6</sub>алкілоксиC<sub>1-6</sub>алкілом, C<sub>1-6</sub>алкілоксикарбонілC<sub>1-6</sub>алкілом або піридинілC<sub>1-6</sub>алкілом;

гетероциклом, вибраним з тієнілу, фуранілу, піролілу, тіазолілу, оксазолілу, імідазолілу, ізотіазолілу, ізоксазолілу, піразолілу, піридилу, піразинілу, піридазинілу, піримідинілу, піперидинілу та піперазинілу, необов'язково N-заміщеного C<sub>1-6</sub> алкілоксиC<sub>1-6</sub>алкілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, діоксанілом або дитіанілом;

радикалом -NH-C(=O)R<sup>9</sup>, де R<sup>9</sup> є C<sub>1-6</sub>алкілом необов'язково заміщеним циклоC<sub>3-12</sub>алкілом, C<sub>1-6</sub>алкілокси групою, C<sub>1-6</sub> алкілоксикарбонілом, арилом, арилоксигрупою, тієнілом, піридинілом, моно- або ді(C<sub>1-6</sub> алкіл)аміногрупою, C<sub>1-6</sub> алкілтіогрупою, бензилтіогрупою, піридинілтіогрупою або піримідинілтіогрупою;

циклоC<sub>3-12</sub>алкілом; циклогексенілом; аміногрупою; арилциклоC<sub>3-12</sub>алкіламіногрупою; моно- або ді(C<sub>1-6</sub> алкіл)аміногрупою; моно- або ді(C<sub>1-6</sub> алкілоксикарбонілC<sub>1-6</sub>алкіл)аміногрупою; моно- або ді(C<sub>1-6</sub> алкілоксикарбоніл)аміногрупою; моно- або ді(C<sub>2-6</sub> алкеніл)аміногрупою; моно- або ді(арилC<sub>1-6</sub> алкіл)аміногрупою; моно- або діариламіногрупою;

арилC<sub>2-6</sub>алкенілом; фуранілC<sub>2-6</sub>алкенілом; піперидинілом; піперазинілом; індолілом; фурилом; бензофурилом; тетрагідрофурилом; інденілом; адамантілом; піридинілом; піразинілом; арилом; арилC<sub>1-6</sub>алкілтіогрупою або радикалом формули (a-1);

сульфонамідом -NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>10</sup>, де R<sup>10</sup> є C<sub>1-6</sub>алкілом, моно- або полігалогенC<sub>1-6</sub>алкілом, арилC<sub>1-6</sub>алкілом, арилC<sub>2-6</sub>алкенілом, арилом, хінолінілом, ізоксазолілом або ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміногрупою;

R<sup>3</sup> є воднем; галогеном; гідроксигрупою; ціаногрупою; C<sub>1-6</sub>алкілом; C<sub>1-6</sub>алкілоксигрупою; C<sub>1-6</sub> алкілоксиC<sub>1-6</sub>алкілом; C<sub>1-6</sub>алкілкарбонілом; C<sub>1-6</sub> алкілоксикарбонілом; C<sub>2-6</sub>алкенілом; гідроксіC<sub>2-6</sub> алкенілом; C<sub>2-6</sub>алкінілом; гідроксіC<sub>2-6</sub>алкінілом; три(C<sub>1-6</sub> алкіл)силанC<sub>2-6</sub>алкінілом; аміногрупою; моно- або ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміногрупою; моно- або ді(C<sub>1-6</sub> алкіло-

сі<sub>1-6</sub>алкіл)аміногрупою; моно- або ді(сі<sub>1-6</sub> алкілтіо-сі<sub>1-6</sub>алкіл)аміногрупою; арилом; морфолінілсі<sub>1-6</sub> алкілом або піперидинілсі<sub>1-6</sub>алкілом;

R<sup>4</sup> є воднем; галоген; ціаногрупою; С<sub>1-6</sub>алкілом; С<sub>1-6</sub>алкілоксисі<sub>1-6</sub>алкілом; С<sub>1-6</sub>алкілкарбонілом; С<sub>1-6</sub> алкілоксикарбонілом; С<sub>2-6</sub>алкенілом; гідроксіС<sub>2-6</sub> алкенілом; С<sub>2-6</sub>алкінілом; гідроксіС<sub>2-6</sub>алкінілом; три(сі<sub>1-6</sub>алкіл)силанС<sub>2-6</sub>алкінілом; моно- або ді(сі<sub>1-6</sub> алкіл)аміногрупою; моно- або ді(сі<sub>1-6</sub>алкілоксисі<sub>1-6</sub> алкіл)аміногрупою; моно- або ді(сі<sub>1-6</sub>алкілтіосі<sub>1-6</sub> алкіл)аміногрупою; морфолінілсі<sub>1-6</sub>алкілом або піперидинілсі<sub>1-6</sub>алкілом; або

R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> можуть бути узяті разом для утворення -R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup>-, який є бівалентним радикалом формули -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-, -CH=CH-CH=CH-, -Z<sub>4</sub>-CH=CH-, -CH=CH-Z<sub>4</sub>-, -Z<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-Z<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Z<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Z<sub>4</sub>-, -Z<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-Z<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>- або -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Z<sub>4</sub>-, де Z<sub>4</sub> є O, S, SO<sub>2</sub> або NR<sup>11</sup>, де R<sup>11</sup> є воднем, С<sub>1-6</sub>алкілом, бензиллом або

С<sub>1-6</sub>алкілоксикарбонілом; та де кожний бівалентний радикал є необов'язково заміщеним С<sub>1-6</sub> алкілом,

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

R<sup>5</sup> є воднем; циклоС<sub>3-12</sub>алкілом; піперидинілом; оксотієнілом; тетрагідротієнілом, арилС<sub>1-6</sub>алкілом; С<sub>1-6</sub>алкілоксисі<sub>1-6</sub>алкілом; С<sub>1-6</sub>алкілоксикарбонілсі<sub>1-6</sub> алкілом або С<sub>1-6</sub>алкілом, необов'язково заміщеним радикалом С(=O)NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>, де R<sub>x</sub> та R<sub>y</sub>, кожний незалежно є воднем, циклоС<sub>3-12</sub>алкілом, С<sub>2-6</sub> алкінілом або С<sub>1-6</sub>алкілом необов'язково заміщеним ціаногрупою, С<sub>1-6</sub>алкілоксигрупою, С<sub>1-6</sub> алкілоксикарбонілом, фуранілом, піролідинілом, бензилтіогрупою, піридинілом, піролілом або тієнілом;

Y є O або S;

або Y та R<sup>5</sup> можуть бути узяті разом для утворення =Y-R<sup>5</sup>-, який є радикалом формули

-CH=N-N= (с-1);

-N=N-N= (с-2) або

-N-CH=CH- (с-3);

арил є фенілом або нафтилом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з галогену, гідроксигрупи, С<sub>1-6</sub>алкілу, С<sub>1-6</sub> алкілоксигрупи, фенілоксигрупи, нітрогрупи, аміногрупи, тіогрупи, С<sub>1-6</sub>алкілтіогрупи, галоС<sub>1-6</sub> алкілу, полігалоС<sub>1-6</sub>алкілу, полігалоС<sub>1-6</sub> алкілоксигрупи, гідроксіС<sub>1-6</sub>алкілу, С<sub>1-6</sub>алкілоксисі<sub>1-6</sub>алкілу, аміноС<sub>1-6</sub> алкілу, моно- або ді(сі<sub>1-6</sub>алкіл)аміногрупи; моно- або ді(сі<sub>1-6</sub>алкіл)аміноС<sub>1-6</sub>алкілом, ціаногрупою, -CO-R<sup>12</sup>, -CO-OR<sup>13</sup>, -NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -SOR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>; де кожний R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> та R<sup>14</sup> незалежно є С<sub>1-6</sub> алкілом; циклоС<sub>3-6</sub>алкілом; фенілом; фенілом заміщеним галогеном, гідроксигрупою, С<sub>1-6</sub>алкілом, С<sub>1-6</sub>алкілоксигрупою, галоС<sub>1-6</sub>алкілом, полігалоС<sub>1-6</sub> алкілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, імідазолілом, тiazолілом або оксазолілом;

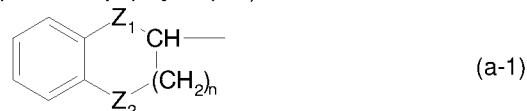
та коли R<sup>1</sup>-C(=X) складова зв'язана з іншим положенням ніж 7 або 8 положення, тоді згадані 7 та 8 положення можуть бути заміщені R<sup>15</sup> та R<sup>16</sup>, де один з них або обидва з R<sup>15</sup> та R<sup>16</sup> є С<sub>1-6</sub>алкілом, С<sub>1-6</sub>алкілоксигрупою, або R<sup>15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

2. Сполука за п.1, яка відрізняється тим, що X є O, C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, де R<sup>6</sup> є воднем або арилом, або N-R<sup>7</sup>, де R<sup>7</sup> є аміногрупою або гідроксигрупою, R<sup>1</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>алкіл; тієніл; хінолініл; цикло С<sub>3-12</sub>алкіл або

(циклоС<sub>3-12</sub>алкіл)С<sub>1-6</sub>алкіл, де циклоС<sub>3-12</sub>алкільна складова необов'язково може містити подвійний зв'язок, та де один атом вуглецю у циклоС<sub>3-12</sub> алкільній складовій може бути заміщений атомом кисню або NR<sup>8</sup>-складовою, де R<sup>8</sup> є бензиллом або С<sub>1-6</sub> алкілоксикарбонілом; де один або більше атомів водню у С<sub>1-6</sub>алкільній складовій або у циклоС<sub>3-12</sub> алкільній складовій необов'язково можуть бути заміщені С<sub>1-6</sub>алкілом, галоС<sub>1-6</sub>алкілом, гідроксигрупою, С<sub>1-6</sub>алкілоксигрупою, арилС<sub>1-6</sub> алкілоксигрупою, галогеном, арилом, моно- або ді(сі<sub>1-6</sub> алкілом)аміногрупою,

С<sub>1-6</sub> алкілоксикарбоніламіногрупою, галогеном, піперазинілом, піридинілом, морфолінілом, тієнілом або бівалентним радикалом формули -O- або -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-,

або радикал формули (а-1)



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

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

n є цілим числом 0, 1 або 2;

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

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



R<sup>2</sup> є воднем; галогеном; ціаногрупою; С<sub>1-6</sub>алкілом; С<sub>1-6</sub>алкілоксигрупою; С<sub>1-6</sub>алкілтіогрупою; С<sub>1-6</sub> алкілкарбонілом; С<sub>1-6</sub>алкілоксикарбонілом; С<sub>2-6</sub> алкенілом; гідроксіС<sub>2-6</sub>алкенілом; С<sub>2-6</sub>алкінілом; гідроксіС<sub>2-6</sub>алкінілом; три(сі<sub>1-6</sub>алкіл)силанС<sub>2-6</sub> алкінілом; аміногрупою; моно- або ді(сі<sub>1-6</sub>алкіл)аміногрупою, моно- або ді(сі<sub>1-6</sub>алкілоксисі<sub>1-6</sub>алкіл)аміногрупою, моно- або ді(сі<sub>1-6</sub>алкілтіосі<sub>1-6</sub>алкіл)аміногрупою; арилом; арилС<sub>1-6</sub>алкілом; арилС<sub>2-6</sub>алкінілом; С<sub>1-6</sub> алкілоксисі<sub>1-6</sub>алкіламіноС<sub>1-6</sub>алкілом; амінокарбонілсі<sub>1-6</sub>алкілом; гетероциклом, вибраним з тієнілу, фуранілу, тiazолілу та піперидинілу, необов'язково N-заміщеним морфолінілом або тіоморфолінілом;

радикалом  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$ , де  $\text{R}^9$  є  $\text{C}_{1-6}$ алкілом не-обов'язково заміщеним цикло $\text{C}_{3-12}$ алкілом,  $\text{C}_{1-6}$  алкілоксигрупою,  $\text{C}_{1-6}$ алкілоксикарбонілом, арилом, арилоксигрупою, тієнілом, піридинілом, моно- або ді( $\text{C}_{1-6}$ алкіл)аміногрупою,  $\text{C}_{1-6}$ алкілтіогрупою, бензилтіогрупою, піридинілтіогрупою або піримідинілтіогрупою; цикло $\text{C}_{3-12}$ алкілом; циклогексенілом; аміногрупою; арилцикло $\text{C}_{3-12}$ алкіламіногрупою; моно- або ді( $\text{C}_{1-6}$ алкіл)аміногрупою; моно- або ді( $\text{C}_{1-6}$ алкілоксикарбоніл $\text{C}_{1-6}$ алкіл)аміногрупою; моно- або ді( $\text{C}_{1-6}$ алкілоксикарбоніл)аміногрупою; моно- або ді( $\text{C}_{2-6}$ алкеніл)аміногрупою; моно- або ді(арил $\text{C}_{1-6}$ алкіл)аміногрупою; моно- або діариламіногрупою; арил $\text{C}_{2-6}$ алкенілом; фураніл $\text{C}_{2-6}$  алкенілом; піперидинілом; піперазинілом; індолілом; фурилом; бензофурилом; тетрагідрофурилом; інденілом; адамантілом; піридинілом; піразинілом; арилом або радикалом формули (а-1); сульфонамідом  $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^{10}$ , де  $\text{R}^{10}$  є  $\text{C}_{1-6}$ алкілом, моно- або полігало $\text{C}_{1-6}$ алкілом, арил $\text{C}_{1-6}$ алкілом або арилом;

$\text{R}^3$  та  $\text{R}^4$  кожний незалежно є воднем;  $\text{C}_{1-6}$ алкілом,  $\text{C}_{1-6}$ алкілоксі $\text{C}_{1-6}$ алкілом,  $\text{C}_{1-6}$ алкілоксикарбонілом; або

$\text{R}^2$  та  $\text{R}^3$  можуть бути узяті разом для утворення  $-\text{R}^2-\text{R}^3-$ , який є бівалентним радикалом формули  $-(\text{CH}_2)_4-$ ,  $-(\text{CH}_2)_5-$ ,  $-\text{Z}_4-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{Z}_4-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  або  $-\text{Z}_4-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , де  $\text{Z}_4$  є  $\text{O}$ ,  $\text{S}$ ,  $\text{SO}_2$  або  $\text{NR}^{11}$ , де  $\text{R}^{11}$  є воднем,  $\text{C}_{1-6}$ алкілом, бензилом або  $\text{C}_{1-6}$  алкілоксикарбонілом; та де кожний бівалентний радикал необов'язково заміщений  $\text{C}_{1-6}$ алкілом;

або  $\text{R}^3$  та  $\text{R}^4$  можуть бути узяті разом для утворення бівалентного радикала формули  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$  або  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ;

$\text{R}^5$  є воднем; піперидинілом; оксотієнілом; тетрагідротієнілом, арил $\text{C}_{1-6}$ алкілом;  $\text{C}_{1-6}$  алкілоксикарбоніл $\text{C}_{1-6}$ алкілом або  $\text{C}_{1-6}$ алкілом, необов'язково заміщеним радикалом  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_x\text{R}_y$ , де  $\text{R}_x$  та  $\text{R}_y$ , кожний незалежно є воднем, цикло $\text{C}_{3-12}$ алкілом,  $\text{C}_{2-6}$ алкінілом або  $\text{C}_{1-6}$ алкілом, необов'язково заміщеним ціаногрупою,  $\text{C}_{1-6}$ алкілоксигрупою або  $\text{C}_{1-6}$  алкілоксикарбонілом;

$\text{Y}$  є  $\text{O}$  або  $\text{S}$ ;

або  $\text{Y}$  та  $\text{R}^5$  можуть бути узяті разом для утворення  $=\text{Y}-\text{R}^5-$ , який є радикалом формули

$-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{c}(\text{c}-1)$  або

$-\text{N}=\text{N}-\text{N}=\text{c}(\text{c}-2)$ ;

арил є фенілом або нафтилом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з галогену,  $\text{C}_{1-6}$ алкілоксигрупи, фенілоксигрупи, моно- або ді( $\text{C}_{1-6}$ алкіл)аміногрупи та ціаногрупи,

та коли  $\text{R}^1-\text{C}(=\text{X})$  складова зв'язана з іншим положенням ніж 7 або 8 положення, тоді згадані 7 та 8 положення можуть бути заміщені  $\text{R}^{15}$  та  $\text{R}^{16}$ , де один з них або обидва з  $\text{R}^{15}$  та  $\text{R}^{16}$  є  $\text{C}_{1-6}$ алкілом, або  $\text{R}^{15}$  та  $\text{R}^{16}$  узяті разом можуть утворювати бівалентний радикал формули  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ .

3. Сполука за п.1, яка відрізняється тим, що  $\text{X}$  є  $\text{O}$ ,

$\text{R}^1$  є  $\text{C}_{1-6}$ алкілом, цикло $\text{C}_{3-12}$ алкілом або (цикло $\text{C}_{3-12}$  алкіл) $\text{C}_{1-6}$ алкілом, де один або більше атомів вуглецю у  $\text{C}_{1-6}$ алкільній складовій або у цикло $\text{C}_{3-12}$  алкільній складовій можуть бути заміщені  $\text{C}_{1-6}$  алкілоксигрупою, арилом, галогеном або тієнілом,

$\text{R}^2$  є воднем, галогеном,  $\text{C}_{1-6}$ алкілом або аміногрупою,

$\text{R}^3$  та  $\text{R}^4$  кожний незалежно є воднем або  $\text{C}_{1-6}$  алкілом, або

$\text{R}^2$  та  $\text{R}^3$  можуть бути узяті разом для утворення  $-\text{R}^2-\text{R}^3-$ , який є бівалентним радикалом формули  $-\text{Z}_4-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  або  $-\text{Z}_4-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , де  $\text{Z}_4$  є  $\text{O}$  або  $\text{NR}^{11}$ , де  $\text{R}^{11}$  є  $\text{C}_{1-6}$ алкілом, та де кожний бівалентний радикал є необов'язково заміщений  $\text{C}_{1-6}$  алкілом,

або  $\text{R}^3$  та  $\text{R}^4$  можуть бути узяті разом для утворення бівалентного радикала формули  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,

$\text{R}^5$  є воднем,

$\text{Y}$  є  $\text{O}$ , та

арил є фенілом, необов'язково заміщеним галогеном,

4. Сполука за п.1, яка відрізняється тим, що  $\text{R}^1-\text{C}(=\text{X})$  складова зв'язана з хіноліном або хіноліновою складовою у положенні 6.

5. Сполука за п.1 для застосування як лікарський засіб.

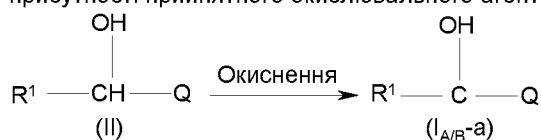
6. Застосування сполуки за будь-яким з пп.1–4 для виробництва лікарського засобу для лікування або запобігання викликаних глутаматом хвороб центральної нервової системи.

7. Застосування за п. 6, яке відрізняється тим, що викликаною глутаматом хворобою центральної нервової системи є морфінізм або абстиненція (залежність, опіоїдна толерантність, опіоїдна абстиненція), гіпоксичні, аноксичні та ішемічні ураження (ішемічний інсульт, зупинка серця), біль (невропатичний біль, біль викликаний запаленням, гіпералгезія), гіпоглікемія, хвороби пов'язані з нерональним пошкодженням, травмою головного мозку, травмою голови, пошкодженням спинного мозку, мієлопатія, деменція, занепокоєння, шизофренія, депресія, послаблена когнітивна здатність, амнезія, біполярні розлади, поведінкові розлади, хвороба Альцгеймера, мультиінфарктна деменція, змішані (Альцгеймера та мультиінфарктна) деменції, хвороба Леві, делірій або сплутаність, хвороба Паркінсона, хвороба Хантингтона, синдром Дауна, епілепсія, старіння, бічний аміотрофічний склероз, розсіяний склероз, СНІД (синдром набутого імунodefіциту) та СНІД-асоційований комплекс (СПК).

8. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний носій, та, як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп.1-4.

9. Спосіб отримання композиції за п. 8, який відрізняється тим, що фармацевтично прийнятний носій ретельно перемішують з терапевтично ефективною кількістю сполуки за будь-яким з пп.1-4.

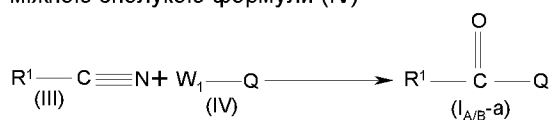
10. Спосіб отримання сполуки формули (I-A) або (I-B) за п.1, який відрізняється тим, що виконують а) окислення проміжної сполуки формули (II) у присутності прийнятного окислювального агента



де  $R^1$  визначено у п.1 та  $Q$  є хіноліном або хіноліновою складовою сполуки формули (I-A) або (I-B),

b) та, якщо бажано, сполуки формули (I-A) або (I-B) перетворюють одну на іншу за допомогою відомих з рівня техніки реакцій перетворення, або, якщо бажано, перетворюють сполуки формули (I-A) або (I-B) у терапевтично активну нетоксичну кислотну-адитивну сіль шляхом обробки кислотою, або навпаки, перетворюють кислотну-адитивну форму солі у вільну основу шляхом обробки лугом, та, якщо бажано, отримують стереохімічно ізомерні форми, четвертинні аміни або їх N-оксидні форми.

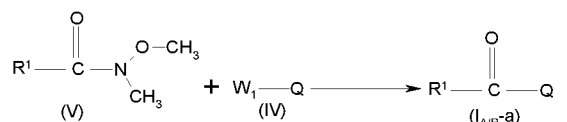
11. Спосіб отримання сполуки формули (I-A) або (I-B) за п.1, який відрізняється тим, що виконують а) реакцію проміжної сполуки формули (III) з проміжною сполукою формули (IV)



де  $R^1$  визначено у п.1,  $Q$  є хіноліном або хіноліновою складовою сполуки формули (I-A) або (I-B), та  $W_1$  є прийнятною кінцевою групою,

b) та, якщо бажано, сполуки формули (I-A) або (I-B) перетворюють одну на іншу за допомогою відомих з рівня техніки реакцій перетворення, або, якщо бажано, перетворюють сполуки формули (I-A) або (I-B) у терапевтично активну нетоксичну кислотну-адитивну сіль шляхом обробки кислотою, або навпаки, перетворюють кислотну-адитивну форму солі у вільну основу шляхом обробки лугом, та, якщо бажано, отримують стереохімічно ізомерні форми, четвертинні аміни або їх N-оксидні форми.

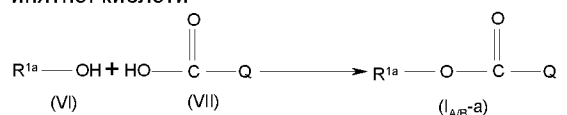
12. Спосіб отримання сполуки формули (I-A) або (I-B) за п.1, який відрізняється тим, що виконують а) реакцію проміжної сполуки формули (V) з проміжною сполукою формули (IV)



де  $R^1$  визначено у п.1,  $Q$  є хіноліном або хіноліновою складовою сполуки формули (I-A) або (I-B), та  $W_1$  є прийнятною кінцевою групою,

b) та, якщо бажано, сполуки формули (I-A) або (I-B) перетворюють одну на іншу за допомогою відомих з рівня техніки реакцій перетворення, або, якщо бажано, перетворюють сполуки формули (I-A) або (I-B) у терапевтично активну нетоксичну кислотну-адитивну сіль шляхом обробки кислотою, або навпаки, перетворюють кислотну-адитивну форму солі у вільну основу шляхом обробки лугом, та, якщо бажано, отримують стереохімічно ізомерні форми, четвертинні аміни або їх N-оксидні форми.

13. Спосіб отримання сполуки формули (I-A) або (I-B) за п.1, який відрізняється тим, що виконують а) реакцію проміжної сполуки формули (VI) з проміжною сполукою формули (VII) у присутності прийнятної кислоти



де  $R^{1a}$  визначено як  $R^1$  у п.1, за умови, що  $R^1$  є зв'язаним з карбонільною складовою через атом кисню та  $Q$  є хіноліном або хіноліновою складовою сполуки формули (I-A) або (I-B),

b) та, якщо бажано, сполуки формули (I-A) або (I-B) перетворюють одну на іншу за допомогою відомих з рівня техніки реакцій перетворення, або, якщо бажано, перетворюють сполуки формули (I-A) або (I-B), у терапевтично активну нетоксичну кислотну-адитивну сіль шляхом обробки кислотою, або навпаки, перетворюють кислотну-адитивну форму солі у вільну основу шляхом обробки лугом, та, якщо бажано, отримують стереохімічно ізомерні форми, четвертинні аміни або їх N-оксидні форми.

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

Нейромедіатор глутамат вважається найважливішим нервовим нейромедіатором центральної нервової системи ссавців. Зв'язування цього нейромедіатора з метаболічними глутаматними рецепторами (mGluRs), які є підродиною з'єднаних з G-білком рецепторів та які включають 8 відмінних підтипів mGluR, а саме mGluR1, що через mGluR8, активізує ряд систем внутрішньоклітинного вторинного месенджера. mGluR можуть бути розділені на 3 групи, виходячи з гомології послідовностей амінокислоти, системи внутрішньоклітинного вторинного месенджера, що використовується рецеп-

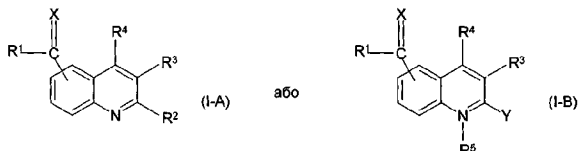
торами та фармакологічних характеристик. Група I mGluR, яка включає mGluR підтипу 1 та 5, зв'язується з фосфоліпазою C та їх активація призводить до внутрішньоклітинної кальцій-іонної активації. Група II mGluR (mGluR2 та 3) та група III mGluR (mGluR4, 6, 7 та 8) зв'язуються з аденилатциклазою та їх активація викликає зниження вторинному месенджері cAMP та, таким чином, скидання нейронної активності. Лікування антагоністами Групи I mGluR було показано для транслювання у пресинапсі до зменшеного виділення нейромедіатора глутамата та зменшення опосередкованого глутаматом нейронного збудження крізь постсинаптичний механізм. Зважаючи на те, що патофізіологічні процеси та стани хвороби, що уражають центральну нервову систему, вважаються, такими, що є наслідком надмірного збудження глутаматом нейронів центральної

нервової системи, антагоністи Групи I mGluR можуть бути терапевтично корисні при лікуванні хвороб центральної нервової системи.

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

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

Даний винахід стосується сполук формули

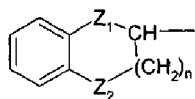


їх N-оксидних форм, фармацевтично прийнятних адитивних солей, четвертинних амінів та стереохімічно ізомерних форм, де

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

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

або радикал формули (a-1)



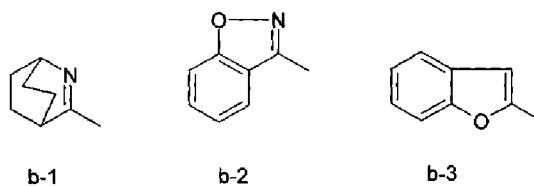
a-1

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

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

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

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



R<sup>2</sup> являє собою водень; галоген; ціаногрупу; C<sub>1-6</sub>алкіл; C<sub>1-6</sub>алкілоксигрупу; C<sub>1-6</sub>алкілтіогрупу; C<sub>1-6</sub>алкілкарбоніл; C<sub>1-6</sub>алкілоксикарбоніл; C<sub>1-6</sub>алкілкарбонілоксиC<sub>1-6</sub>алкіл; C<sub>2-6</sub>алкеніл; гідроксиC<sub>2-6</sub>алкеніл; C<sub>2-6</sub>алкініл; гідроксиC<sub>2-6</sub>алкініл; три(C<sub>1-6</sub>алкіл)силанC<sub>2-6</sub>алкініл; аміногрупу; моно- або ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміногрупу; моно- або ді(C<sub>1-6</sub>алкілоксиC<sub>1-6</sub>алкіл)аміногрупу; моно- або ді(C<sub>1-6</sub>алкілтіоC<sub>1-6</sub>алкіл)аміногрупу; арил; арилC<sub>1-6</sub>алкіл; арилC<sub>1-6</sub>алкініл; C<sub>1-6</sub>алкілоксиC<sub>1-6</sub>алкіламіноC<sub>1-6</sub>алкіл; амінокарбоніл необов'язково заміщений C<sub>1-6</sub>алкілом, C<sub>1-6</sub>алкілоксиC<sub>1-6</sub>алкілом, C<sub>1-6</sub>алкілоксикарбонілC<sub>1-6</sub>алкілом або піридинілC<sub>1-6</sub>алкілом; гетероцикл обраний з тієнілу, фуранілу, піролілу, тiazолілу, оксазолілу, імідазолілу, іzотіазолілу, ізоксазолілу, піразолілу, піридилу, піразинілу, піридазинілу, піримідинілу, піперидинілу та піперазинілу, необов'язково N-заміщений C<sub>1-6</sub>алкілоксиC<sub>1-6</sub>алкілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, діоксанілом або дитіанілом;

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

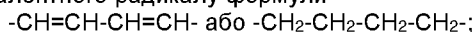
C<sub>1-6</sub>алкіл необов'язково заміщений циклоC<sub>3-12</sub>алкілом, C<sub>1-6</sub>алкілокси, C<sub>1-6</sub>алкілоксикарбонілом, арилом, арилоксигрупою, тієнілом, піридинілом, моно- або ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміногрупою, C<sub>1-6</sub>алкілтіогрупою, бензилтіогрупою, піридинілтіогрупою або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

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

R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> кожний незалежно являє собою водень; галоген; гідроксигрупу; ціаногрупу; C<sub>1-6</sub>алкіл; C<sub>1-6</sub>алкілоксигрупу; C<sub>1-6</sub>алкілоксиC<sub>1-6</sub>алкіл; C<sub>1-6</sub>алкілкарбоніл; C<sub>1-6</sub>алкілоксикарбоніл; C<sub>2-6</sub>алкеніл; гідроксиC<sub>2-6</sub>алкеніл; C<sub>2-6</sub>алкініл; гідроксиC<sub>2-6</sub>алкініл; три(C<sub>1-6</sub>алкіл)силанC<sub>2-6</sub>алкініл; аміногрупу; моно- або ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміногрупу; моно- або ді(C<sub>1-6</sub>алкілоксиC<sub>1-6</sub>алкіл)аміногрупу; моно- або ді(C<sub>1-6</sub>алкілтіоC<sub>1-6</sub>алкіл)аміногрупу; арил; морфолінілC<sub>1-6</sub>алкіл або піперидинілC<sub>1-6</sub>алкіл; або

R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> можуть бути взяті разом для утворення -R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup>-, який являє собою бівалентний радикал формули -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-, -CH=CH-CH=CH-, -Z<sub>4</sub>-CH=CH-, -CH=CH-Z<sub>4</sub>-, -Z<sub>4</sub>-

$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ,  $\text{-CH}_2\text{-Z}_4\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ,  $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Z}_4\text{-CH}_2\text{-}$ ,  $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{Z}_4\text{-}$ ,  $\text{-Z}_4\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ,  $\text{-CH}_2\text{-Z}_4\text{-CH}_2\text{-}$  або  $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Z}_4\text{-}$ , де  $\text{Z}_4$  являє собою O, S,  $\text{SO}_2$  або  $\text{NR}^{11}$  де  $\text{R}^{11}$  є воднем,  $\text{C}_{1\text{-}6}$ алкілом, бензилом або  $\text{C}_{1\text{-}6}$ алкілоксикарбонілом; та де кожний бівалентний радикал є необов'язково заміщений  $\text{C}_{1\text{-}6}$ алкілом. або  $\text{R}^3$  та  $\text{R}^4$  може бути взяті разом для утворення бівалентного радикалу формули



$\text{R}^5$  являє собою водень; цикло $\text{C}_{3\text{-}12}$ алкіл; піперидиніл; оксо-тієніл; тетрагідротієніл, арил $\text{C}_{1\text{-}6}$ алкіл;  $\text{C}_{1\text{-}6}$ алкілокси $\text{C}_{1\text{-}6}$ алкіл ;  $\text{C}_{1\text{-}6}$ алкілоксикарбоніл $\text{C}_{1\text{-}6}$ алкіл або  $\text{C}_{1\text{-}6}$ алкіл необов'язково заміщений радикалом  $\text{C(=O)NR}_x\text{R}_y$ , де  $\text{R}_x$  та  $\text{R}_y$ , кожний незалежно є воднем, цикло $\text{C}_{3\text{-}12}$ алкілом,  $\text{C}_{2\text{-}6}$ алкінілом або  $\text{C}_{1\text{-}6}$ алкілом необов'язково заміщеним ціаногрупою,  $\text{C}_{1\text{-}6}$ алкілоксигрупою,  $\text{C}_{1\text{-}6}$ алкілоксикарбонілом, фуранілом, пірролідінілом, бензилтіогрупою, піридинілом, пірролілом або тієнілом;

$\text{Y}$  являє собою O або S; або  $\text{Y}$  та  $\text{R}^5$  можуть бути взяті разом для утворення  $\text{=Y-R}^5$ -який являє собою радикал формули



або



арил являє собою феніл або нафтіл необов'язково заміщений одним або більше замісниками обраними з галогену, гідроксигрупи,  $\text{C}_{1\text{-}6}$ алкілу,  $\text{C}_{1\text{-}6}$ алкілоксигрупи, фенілоксигрупи, нітрогрупи, аміногрупи, тіогрупи,  $\text{C}_{1\text{-}6}$ алкілтіогрупи, гало $\text{C}_{1\text{-}6}$ алкілу, полігало $\text{C}_{1\text{-}6}$ алкілу, полігало $\text{C}_{1\text{-}6}$ алкілоксигрупи, гідрокси $\text{C}_{1\text{-}6}$ алкілу,  $\text{C}_{1\text{-}6}$ алкілокси $\text{C}_{1\text{-}6}$ алкілу, аміно $\text{C}_{1\text{-}6}$ алкілу, моно- або ді( $\text{C}_{1\text{-}6}$ алкілу)аміногрупи; моно- або ді( $\text{C}_{1\text{-}6}$ алкіл)аміно $\text{C}_{1\text{-}6}$ алкілу, ціаногрупи,  $\text{-CO-R}^{12}$ ,  $\text{-CO-OR}^{13}$ ,  $\text{-NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{12}$ ,  $\text{-SO}_2\text{-NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $\text{-NR}^{13}\text{C(O)R}^{12}$ ,  $\text{-C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $\text{-SOR}^{12}$ ,  $\text{-SO}_2\text{R}^{12}$ ; де кожний  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{13}$  та  $\text{R}^{14}$  незалежно являє собою  $\text{C}_{1\text{-}6}$ алкіл; цикло $\text{C}_{3\text{-}6}$ алкіл; феніл; феніл заміщений галогеном, гідроксигрупою,  $\text{C}_{1\text{-}6}$ алкілом,  $\text{C}_{1\text{-}6}$ алкілоксигрупою, гало $\text{C}_{1\text{-}6}$ алкілом, полігало $\text{C}_{1\text{-}6}$ алкілом, фуранілом, тієнілом, пірролілом, імідазолілом, тіазолілом або оксазолілом;

та коли  $\text{R}^1\text{-C(=X)}$  складова зв'язана з іншим положенням ніж 7 або 8 положення, тоді згадані 7 та 8 положення можуть бути заміщені  $\text{R}^{15}$  та  $\text{R}^{16}$  де один з них або обидва з  $\text{R}^{15}$  та  $\text{R}^{16}$  являють собою  $\text{C}_{1\text{-}6}$ алкіл,  $\text{C}_{1\text{-}6}$ алкілоксигрупу  $\text{R}^{15}$  та  $\text{R}^{16}$  взяті разом можуть утворювати бівалентний радикал формули  $\text{-CH=CH-CH=CH-}$ .

При використанні у вищенаведених визначеннях та далі по тексту  $\text{C}_{1\text{-}6}$ алкіл як група або частина групи охоплює насичені вуглеводневі радикали з лінійним та розгалуженим ланцюгом, які мають від 1 до 6 атомів вуглецю такі як, наприклад, метил, етил, пропіл, бутіл, пентил або гексил;  $\text{C}_{2\text{-}6}$ алкеніл як група або частина групи охоплює насичені вуглеводневі радикали з лінійним та розгалуженим ланцюгом, які мають від 2 до 6 атомів вуглецю та мають подвійний зв'язок, такі як етеніл, пропеніл, бутеніл, пентеніл, гексеніл, 3-метилбутеніл та т.п.;  $\text{C}_{2\text{-}6}$ алкініл як група або частина групи позначає вуглеводневі радикали з лінійним та розгалуженим ланцюгом, які мають від 2 до 6 атомів вуглецю та мають потрійний зв'язок,

такі як етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл, гексиніл, 3-метилбутиніл та т.п.; цикло $\text{C}_{3\text{-}6}$ алкіл охоплює моноциклічні алкільні кільцеві структури, такі як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, та циклогексил; цикло $\text{C}_{3\text{-}12}$ алкіл охоплює моно-, бі- або трициклічні алкільні кільцеві структури та є загальним для наприклад циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, циклогептилу, циклооктилу, норборнанілу, адамантілу.

Термін галоген є загальним для фтору, хлору, брому та йоду. Як використовується вище та далі по тексту, полігало $\text{C}_{1\text{-}6}$ алкіл як група або частина групи визначається як моно- або полігалозаміщений  $\text{C}_{1\text{-}6}$ алкіл, зокрема метил з одним або більше атомами фтору, наприклад, дифторметил або трифторметил. У випадку коли більш ніж один атом галогену приєднані до алкільної групи, в межах визначення полігало $\text{C}_{1\text{-}6}$ алкілу, вони можуть бути однаковими або різними.

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

Коли будь-який зв'язок проведено у кільцеву структуру, це означає, що відповідний замісник може бути приєднаний до будь-якого атому згаданої кільцевої структури. Це означає, наприклад, що  $\text{R}^1\text{-C(=X)}$  складова може приєднана до хінолінової або хінолінонової складової у положенні 5, 6, 7, 8 але також у положенні 3 або положенні 4.

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

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

Сполуки формули (I-A) та (I-B), що містять кислотні протони, можуть бути також перетворені в їх нетоксичні або адитивні форми солей металу або аміна шляхом обробки відповідними органічними або неорганічними основами. Відповідні основні сольові форми включають, наприклад, амонієві солі, солі лужних та лужноземельних металів,

наприклад, літію, натрію, калію, магнію, кальцію і подібні, солі з органічними основами, наприклад, бензатином, N-метил-D-глюкаміном, 2-аміно-2-(гідроксиметил)-1,3-пропандіолом, гідрабіамінові солі та солі з амінокислотами, такими, наприклад, як аргінін, лізин, холін і подібними. Навпаки форма солі може бути перетворена у форму вільної кислоти шляхом обробки кислотою.

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

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

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

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

Терміни цис та транс використовуються відповідно до номенклатури Chemical Abstracts.

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

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

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

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

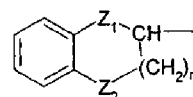
У будь-який раз при використанні далі, передбачається, що термін "сполуки формули (I-A) та (I-B)" також включає їх N-оксидні форми, їх солі, їх четвертинні аміни та їх стереохімічно ізомерні форми. Особливий інтерес викликають ті сполуки формули (I-A) та (I-B), які є стереохімічно чистими.

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

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

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

або радикал формули (a-1)



a-1

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

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

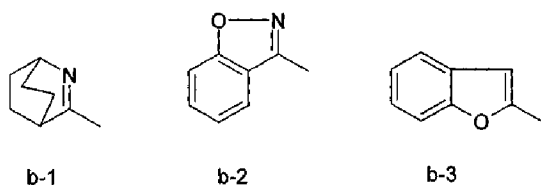
n є цілим числом 0,1 або 2;

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



галогеном або гідроксигрупою;

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



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

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

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

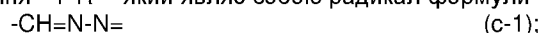
R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> можуть бути взяті разом для утворення -R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup>-, який являє собою бівалентний радикал формули -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -Z<sub>4</sub>-CH=CH-, -Z<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- або -Z<sub>4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

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

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

Y являє собою O або S;

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



або



арил являє собою феніл або нафтіл необов'язково заміщений одним або більше замісниками обраними з галогену, C<sub>1</sub>-алкілоксигрупи, фенілоксигрупи, моно- або

ді(C<sub>1</sub>-алкіл)аміногрупи та ціаногрупи;

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

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

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

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

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

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

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

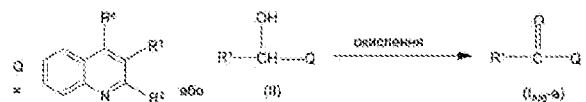
R<sup>5</sup> являє собою водень;

Y являє собою O; та

арил являє собою феніл необов'язково заміщений галогеном;

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

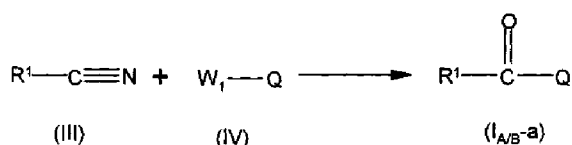
Для того, щоб спростити структурне представлення деяких зі сполук та проміжних сполук за даним винаходом, у наступних процедурах приготування, хінолінова або хіноліновою складова буде при цьому представлена символом Q.



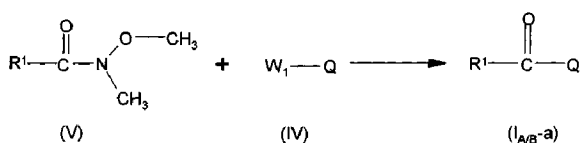
Сполуки формули (I-A) або (I-B), де X являє собою O, згадані сполуки представлені формулою (I-A/B-a), можуть бути отримані за допомогою окислення проміжної сполуки формули (II) у присутності прийнятного окислювального агента, такого як перманганат калію, та прийнятного каталізатору фазового переносу,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



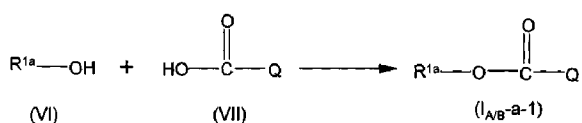
Сполуки формули (I, B-a) можуть також бути одержані за допомогою реакції проміжної сполуки формули (III) з проміжною сполукою формули (IV), де  $W_1$  являє собою атом галогену, наприклад бром, у присутності бутил літію та прийнятного реакційно-інертного розчиннику, такого як наприклад тетрагідрофуран.



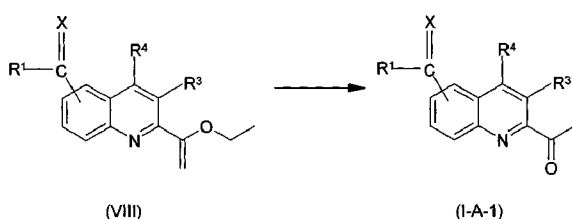
Альтернативно, сполуки формули (I<sub>A/B</sub>-a) можуть також бути одержані за допомогою реакції проміжної сполуки формули (V) з проміжною сполукою формули (IV) у присутності бутил літію та прийнятного реакційно-інертного розчиннику, такого як наприклад тетрагідрофуран.



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



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



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

галузі трансформацій.

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

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

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

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

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

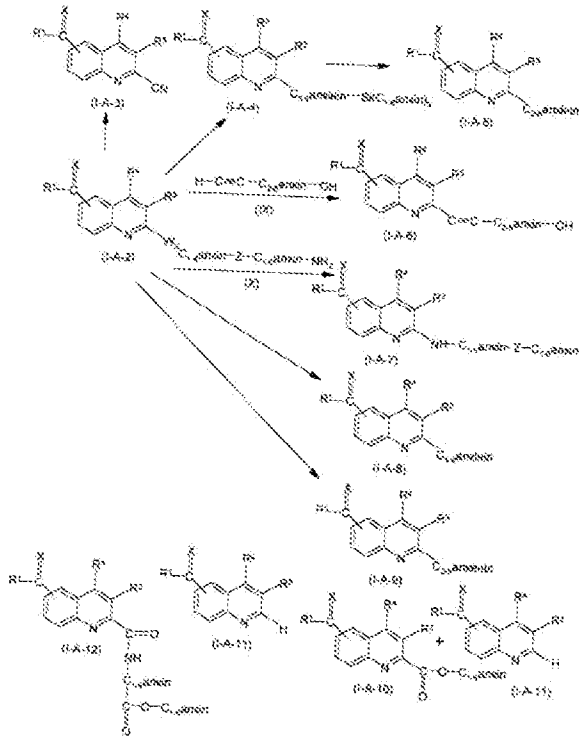
Сполуки формули (I-A-2) можуть також бути перетворені у сполуку формули (I-A-7) де Z являє собою O або S, за допомогою реакції з проміжною сполукою формули (X) необов'язково у присутності прийнятної основи такої як двокалієвий карбонат та реакційно-інертного розчиннику, такого як N,N-диметил формафід.

Сполуки формули (I-A-2) можуть також бути перетворені у сполуку формули (I-A), де  $R^2$  є  $C_{1-6}$

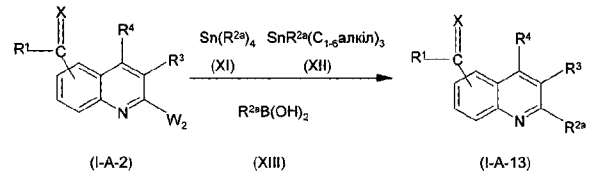
6алкілоксикарбонілом, згадана сполука представлена формулою (I-A-10) та сполука формули (I-A), де  $R^2$  є воднем, згадана сполука представлена формулою (I-A-11), за допомогою реакції з прийнятним спиртом формули  $C_{1-6}$ алкілОН та СО у присутності прийнятного каталізатору, такого як наприклад паладій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

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

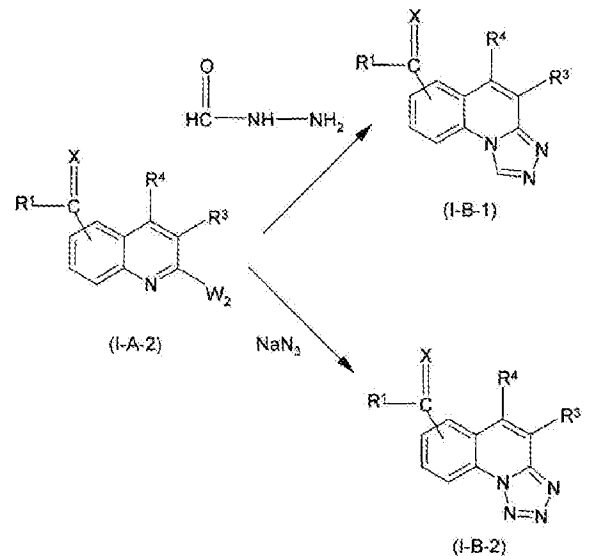
Сполуки формули (I-A-2) можуть також бути перетворені у сполуку формули (I-A), де  $R^2$  є амінокарбонілом заміщеним  $C_{1-6}$ алкілоксикарбонілом, згадана сполука представлена формулою (I-A-12), за допомогою реакції з проміжною сполукою формули  $H_2N-C_{1-6}алкіл-C(=O)-O-C_{1-6}алкіл$  у присутності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



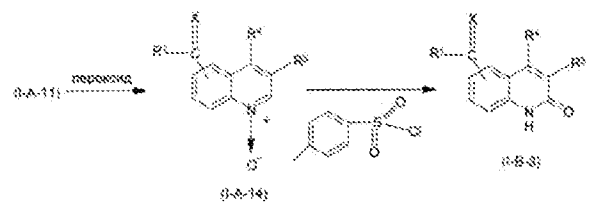
Сполуки формули (I-A-2) можуть також бути перетворені у сполуку формули (I-A) де  $R^2$  є арилом або гетероциклом, що обрано з групи, яка описана у визначенні  $R^2$  вище, згадана  $R^2$  представлена за допомогою  $R^{2a}$  та згадана сполука формулою (I-A-13), за допомогою реакції з проміжною сполукою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



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

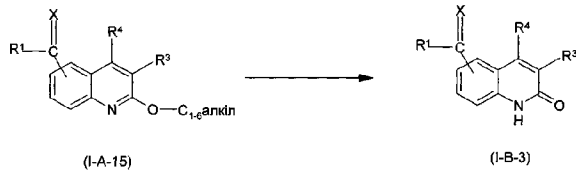


Сполуки формули (I-A-11) можуть бути перетворені у відповідний N-оксид, представлений формулою (I-A-14), за допомогою реакції з прийнятним пероксидом, таким як 3-хлорбензолкарбопероксоїна кислота, у прийнятному реакційно-інертному розчиннику, такому як наприклад метилен хлорид, згадана сполука формули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

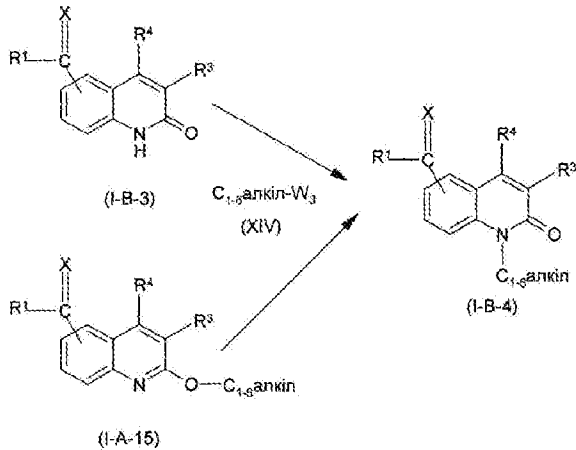


Сполуки формули (I-B-3) можуть також бути одержані з сполуки формули (I-A), де  $R^2$  є  $C_{1-6}$ алкілоксигрупою, згадана сполука представлена формулою (I-A-15), за допомогою реакції з прийня-

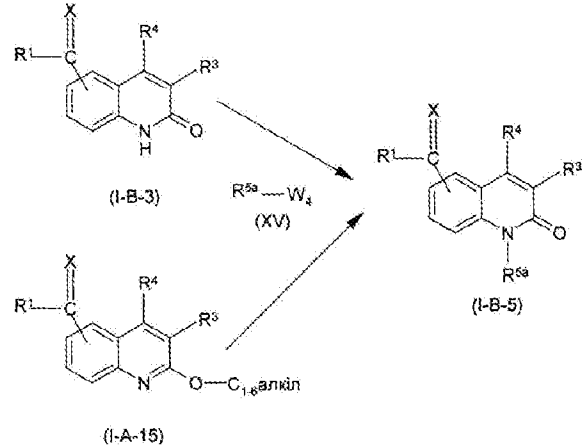
тною кислотою, такою як соляна кислота, у присутності прийнятного реакційно-інертного розчиннику, такого як наприклад тетрагідрофуран.



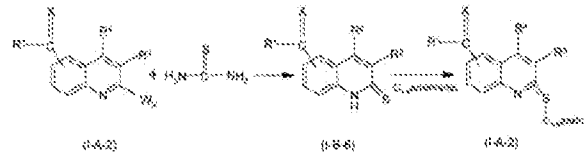
Сполуки формули (I-B-3) можуть бути перетворені у сполуку формули (I-B), де R<sup>5</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкілом, згадана сполука представлена формулою (I-B-4), за допомогою реакції з прийнятним алкілувальним агентом, таким як, наприклад, проміжна сполука формули (XIV), де W<sub>3</sub> являє собою прийнятну відхідну групу, таку як атом галогену, наприклад, йод, у присутності реакційно-інертного розчиннику, такого як наприклад тетрагідрофуран.



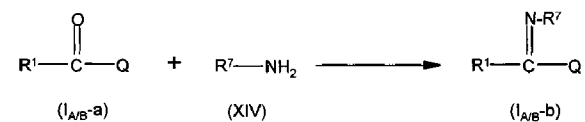
Сполуки формули (I-B-3) можуть також бути перетворені у сполука формули (I-B), де R<sup>5</sup> є C<sub>1-6</sub>алкілоксикарбонілC<sub>1-6</sub>алкіл або арилC<sub>1-6</sub>алкілом, згаданий R<sup>5</sup> представлений за допомогою R<sup>5a</sup> та згадана сполука представлена формулою (I-B-5), за допомогою реакції з проміжною сполукою формули (XV), де W<sup>4</sup> являє собою прийнятну відхідну групу, таку як атом галогену, наприклад бром, хлор і т.п., у присутності прийнятного реакційно-інертного розчиннику, такого як наприклад N,N-диметилформафід.



Сполуки формули (I-A-2) можуть також бути перетворені у сполуку формули (I-B), де R<sup>5</sup> є воднем та Y є S, згадана сполука представлена формулою (I-B-6), за допомогою реакції з H<sub>2</sub>N-C(=S)-NH<sub>2</sub> у присутності прийнятного основи, такої як гідроксид калію, та прийнятного реакційно-інертного розчиннику, такого як спирт, наприклад етанол, або води. Сполуки формули (I-B-6) можуть надалі бути перетворені у сполуку формули (I-A), де R<sup>2</sup> є C<sub>1-6</sub>алкілію, згадана сполука представлена формулою (I-A-16), за допомогою реакції з прийнятним C<sub>1-6</sub>алкілгалідом, таким як наприклад C<sub>1-6</sub>алкіліодид, у присутності прийнятного основи, такої як двокалієвий карбонат, та прийнятного розчиннику, такого як наприклад ацетон.



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

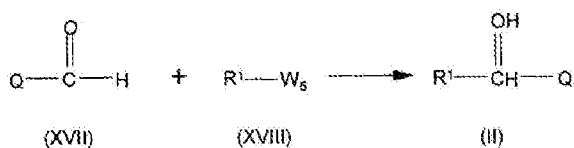


Як вже вказано у процедурах приготування сполук формули (I-A-13), описаних вище, сполуки формули (I) можуть також бути перетворені у відповідну N-оксидну форму у відповідності з відомими у даній галузі процедурами перетворення тривалентного азоту у його N-оксидну форму. Згадана реакція N-окислення може, загалом, здійснюватись шляхом реакції вихідного матеріалу формули (I) з відповідним органічним або неорганічним пероксидом. Відповідні неорганічні пероксиди включають, наприклад, пероксид водню, пероксиди

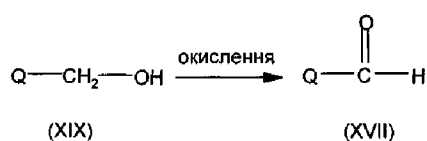
лужних або лужноземельних металів, наприклад, пероксид натрію, пероксид калію; відповідні органічні пероксиди можуть включати пероксикислоти, такі як, наприклад, бензолкарбопероксонова кислота або галозаміщена бензолкарбопероксонова кислота, наприклад, 3-хлорбензолкарбопероксонова кислота, пероксиалканові кислоти, наприклад, пероксиоцтова кислота, алкілгідропероксиди, наприклад, трет-бутилгідропероксид. Придатними розчинниками є, наприклад, вода, нижчі алканоли, наприклад, етанол та їм подібні, вуглеводні, наприклад, толуол, кетони, наприклад, 2-бутанон, галогеновані вуглеводні, наприклад, діхлорметан, та суміш таких розчинників.

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

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



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

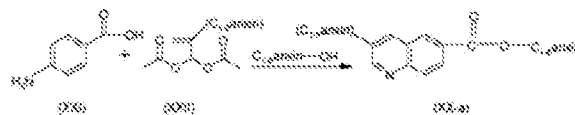


Проміжні сполуки формули (XIX) можуть бути отримані за допомогою відновлення проміжної сполуки формули (XX) у присутності прийнятного відновлювального агента такого як алюмогідрид літію, та прийнятного реакційно-інертного розчиннику, такого як тетрагідрофуран.

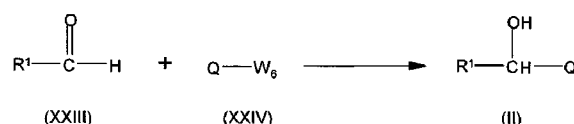


Проміжні сполуки формули (XX), де Q являє собою хінолінову складову необов'язково заміщену у 3 положенні  $\text{C}_{1-6}$ алкілом та де карбонільна складова розташована у 6 положенні, згадані проміжні сполуки представлені формулою (XX-a), можуть бути отримані реакцією проміжної сполуки

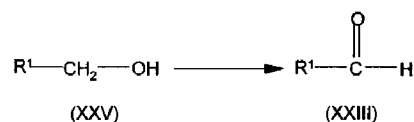
формули (XXI) з проміжною сполукою формули (XXII) у присутності 3-нітро-бензолсульфонату натрію, прийнятої кислоти, такої як сірчана кислота, та прийнятного спирту, наприклад метанолу, етанолу, пропанолу, бутанолу і т.п.



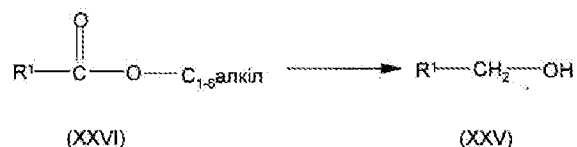
Альтернативно, проміжні сполуки формули (II) можуть також бути одержані за допомогою реакції проміжної сполуки формули (XXIII) з проміжною сполукою формули (XXIV), де  $W_6$  є прийнятною відхідною групою, такого як атом галогену, наприклад бром, хлор і т.п., у присутності прийнятного агента, такого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



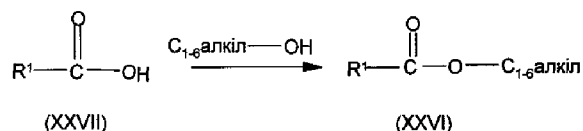
Проміжні сполуки формули (XXIII) можуть бути отримані за допомогою окислення проміжної сполуки формули (XXV) використовуючи окислення за Моффатом Фіцнером або Сверном (диметилсульфоксидні продукти приєднання з дегідратаційними агентами наприклад DCC,  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{SO}_3$ ,  $\text{P}_4\text{O}_{10}$ ,  $\text{COCl}_2$  або  $\text{Cl-CO-COCl}$ ) у інертному розчиннику такому як метилен хлорид.



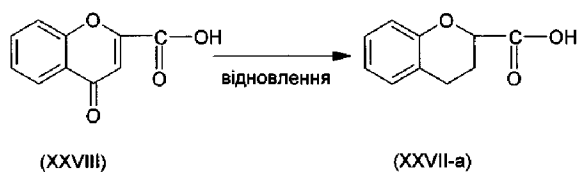
Проміжні сполуки формули (XXV) можуть бути отримані за допомогою відновлення проміжної сполуки формули (XXVI) у присутності прийнятного відновлювального агента, такого як наприклад алюмогідрид літію та прийнятного реакційно-інертного розчиннику, такого як бензол.



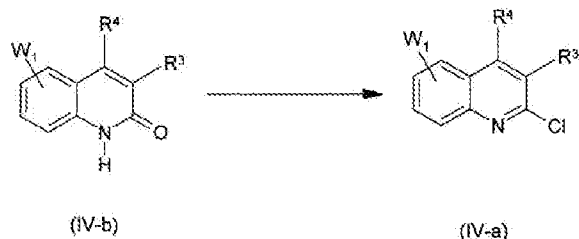
Проміжні сполуки формули (XXVI) можуть бути отримані з проміжної сполуки формули (XXVII) за допомогою етеріфікації у присутності прийнятного спирту, такого як метанол, етанол, пропанол, бутанол і т.п., та прийнятої кислоти, такої як сірчана кислота.



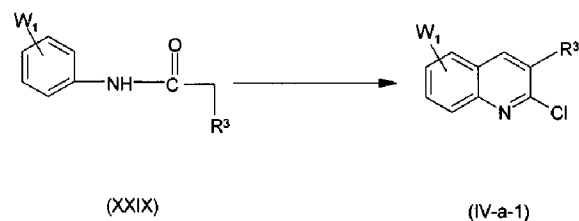
Проміжні сполуки формули (XXVII), де  $R^1$  являє собою радикал формули (a-1) з  $Z_1$  яке є O,  $Z_2$  яке є  $CH_2$  та  $n$  яке є 1, згадані проміжні сполуки представлені формулою (XXVII-a), можуть бути отримані за допомогою відновлення проміжної сполуки формули (XXVII) у присутності прийняттого відновлювального агенту такого як водень, та прийняттого каталізатору, такого як паладій вугілля, та прийняттого кислоти такої як оцтова кислота. Коли  $R^1$  проміжної сполуки (XXVII) являє собою необов'язково заміщену фенільну складову, вона може також бути перетворена у необов'язково заміщену циклогексильну складову за допомогою відновлення у присутності прийняттого відновлювального агенту такого як родій на  $Al_2O_3$ , та прийняттого реакційно-інертного розчиннику, такого як тетрагідрофуран.



Проміжні сполуки формули (IV), де Q являє собою хінолінову складову заміщену у 2 положенні галогеном, наприклад хлором, згадані проміжні сполуки представлені формулою (IV-a), можуть бути отримані реакцією проміжної сполуки формули (IV), де Q являє собою хінолінову складову з  $R^5$  яка є воднем, згадана проміжна сполука представлена формулою (IV-b), у присутності  $POCl_3$ .

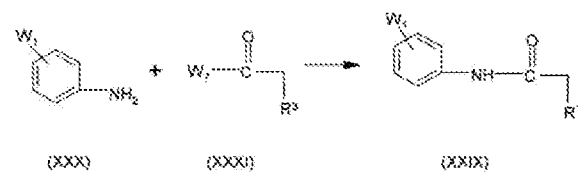


Проміжні сполуки формули (IV-a), де  $R^4$  є воднем, згадані проміжні сполуки представлені формулою (IV-a-1), можуть також бути одержані за допомогою реакції проміжної сполуки формули (XXIX) з  $POCl_3$  у присутності N,N-диметилформаїду (формілірування за Вілсмейєр-Хааком, що супроводжується циклізацією).

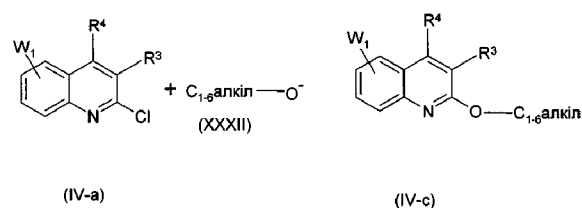


Проміжні сполуки формули (XXIX) можуть бути одержані за допомогою реакцією проміжної сполуки формули (XXX) з проміжною сполукою формули (XXXI), де  $W_7$  являє собою прийнятну відхідну групу, таку як атом галогену, наприклад хлор, у при-

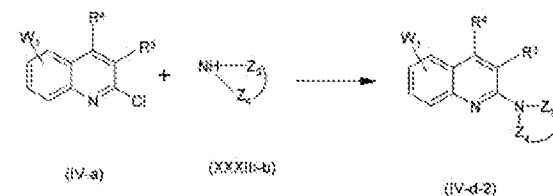
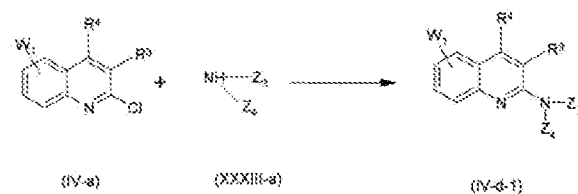
сутності прийнятної основи, такої як наприклад N,N-диетилетанамін, та прийняттого реакційно-інертного розчиннику, такого як метилен хлорид.



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

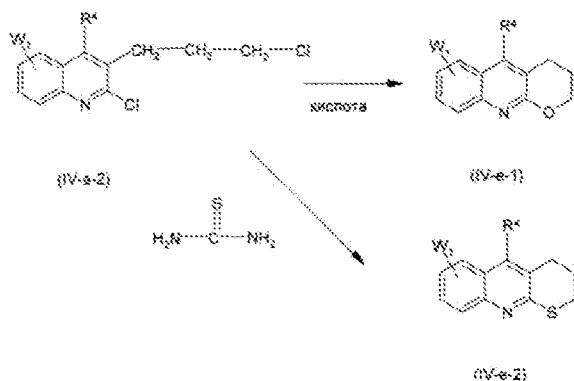


Проміжні сполуки формули (IV-a) можуть також бути перетворені у проміжну сполуку формули (IV-d-1) за допомогою реакції з прийнятним аміном формули (XXXIII-a), де  $Z_3$  та  $Z_4$  кожний незалежно являє собою водень,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкілокси- $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкілтіо- $C_{1-6}$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

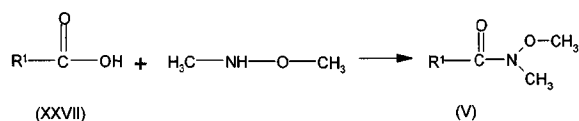


Проміжні сполуки формули (IV-a), де  $R^3$  являє собою  $CH_2-CH_2-CH_2-Cl$ , згадані проміжні сполуки представлені формулою (IV-a-2), можуть також бути перетворені у проміжну сполуку формули (IV), де  $R^2$  та  $R^3$  взяті разом для утворення бівалентного радикалу формули  $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$ , згадана проміжна сполука представлена формулою (IV-e-1), за допомогою реакції з прийнятною кислотою, такою як соляна кислота і т.п. Проміжні спо-

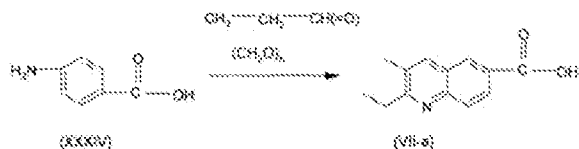
луки формули (IV-a-2) можуть також бути перетворені у проміжну сполуку формули (IV), де R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> взяті разом для утворення бівалентного радикалу формули -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, згадана проміжна сполука представлена формулою (IV-e-2), за допомогою реакції з H<sub>2</sub>N-C(=S)-NH<sub>2</sub> у присутності прийняттого реакційно-інертного розчиннику, такого як спирт, наприклад етанол.



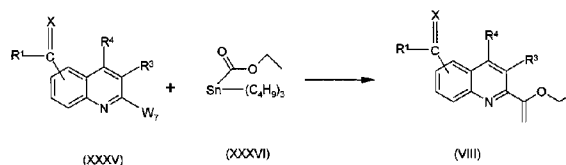
Проміжні сполуки формули (V) можуть бути одержані за допомогою реакції проміжної сполуки формули (XXVII) з проміжною сполукою формули CH<sub>3</sub>-NH-O-CH<sub>3</sub> у присутності 1,1'-карбонілдімідазолу та прийняттого реакційно-інертного розчиннику, такого як метиленхлорид.



Проміжні сполуки формули (VII), де Q являє собою хінолінову складову, зокрема хінолінова складова де R<sup>2</sup> є етилом, R<sup>3</sup> є метилом та R<sup>4</sup> є воднем, та карбоксильна складова є розташована у 6 положенні, згадані проміжні сполуки представлені формулою (VII-a), можуть бути отримані за допомогою реакції проміжної сполуки формули (XXXIV) у присутності прийняттого альдегіду, такого як CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(=O), (CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, FeCl<sub>3</sub> та прийняттого реакційно-інертного розчиннику, такого як спирт, наприклад етанол.



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



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

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

Сtereоізомер сполуки формули (I-A) або (I-B) такого, як цис-форма, може бути перетворений у інший стереоізомер такий як відповідна транс-форма реакцією сполуки з прийняттою кислотою, такою як соляна кислота, у присутності прийняттого реакційно-інертного розчиннику, такого як наприклад тетрагідрофуран.

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

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

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

Хвороби, у яких була показана роль глутамата, включають морфінізм або абстиненцію (залеж-

ність, опіюйду толерантність, опіюйду абстиненцію), гіпоксичні, аноксичні та ішемічні ураження (ішемічний інсульт, зупинку серця), біль (невропатичний біль, біль викликаний запаленням, гіпералгезія), гіпоглікемія, хвороби пов'язані з нейрональним пошкодженням, травмою головного мозку, травмою голови, пошкодженням спинного мозку, мієлопатію, деменцію, занепокоєння, шизофренію, депресію, послаблену когнітивну здатність, амнезію, біполярні розлади, поведінкові розлади, хворобу Альцгеймера, мультиінфарктну деменцію, змішану (Альцгеймера та мультиінфарктна) деменцію, хворобу Леві, делирії або сплутаність, хворобу Паркінсона, хворобу Хантингтона, синдром Дауна, епілепсію, старіння, боковий амиотрофічний склероз, розсіяний склероз, СНІД (синдром набутого імунodefіцита) та СНІД-асоційований комплекс (СПК).

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

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

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

Таким чином, сполуки за даним винаходом або будь-які підгрупи можуть бути використані у різноманітних фармацевтичних формах, залежно від цілей введення. Як композиції можуть бути вказані усі композиції, що звичайно застосовують для лікарських засобів, що вводяться систематично. Для приготування фармацевтичних композицій за даним винаходом, терапевтично ефективна кількість окремих сполук, у формі основи або солі, як активний інгредієнт поєднують у ретельно перемішаній суміші з фармацевтично прийнятним носієм, цей носій може мати велику різноманітність форм, залежно від форми препарату, бажаної для введення. Ці фармацевтичні композиції бажано виготовляють у вигляді одиничних дозованих форм прийнятних, бажано, для введення перорально, ректально, місцевого застосування, підшкірної або парентеральної ін'єкції. Наприклад,

при приготуванні композицій або дозованих форм, будь-які з звичайних фармацевтичних середовищ можуть бути застосовані, такі як, наприклад, вода, гліколи, олії, спирти і т.п. у випадку оральних рідких препаратів таких як суспензії, сиропи, емульсії, еліксири та розчини: або тверді носії такі як крохмалі, цукор, каолін, лубриканти, зв'язуючі речовини, дизінтегранти і т.п. у випадку порошків, пігулок, капсул та таблеток. Завдяки їх легкому введенню, таблетки та капсули є більш бажаними одиничними дозованими формами, у випадку яких тверді фармацевтичні носії зазвичай застосовуються. Для перентеральних композицій, носій буде звичайно включати стерильну воду, принаймні велику частину, відносно інших інгредієнтів, наприклад, для того, щоб забезпечити розчинність, може бути включено. Ін'єкційні розчини, наприклад, можуть бути отримані, у цьому випадку носій включає соляний розчин, розчин глюкози або суміш сольового та глюкозного розчинів. Ін'єкційні суспензії можуть також бути отримані, у цьому випадку можуть бути використані прийнятні рідкі носії, суспендувальні агенти і т.п. Також включаються тверді форми препаратів, які, як передбачається, перетворюють, за короткий проміжок часу до використання, на рідкі форми препаратів. Як прийнятні композиції для місцевого застосування можуть бути згадані усі композиції, що звичайно застосовують для місцевого введення лікарських засобів наприклад кремів, гелю, пов'язок, шампунів, настоек, мазей, притирань, бальзамів, порошків і т.п. У композиціях прийнятних для підшкірного введення, носій обов'язково включає речовину, що сприяє проникненню та/або прийнятний зволожуючий агент, обов'язково поєднаний з прийнятним добавками будь-якого походження у незначних пропорціях, ці добавки не спричиняють значну небезпечну дію на шкіру. Згадані добавки можуть сприяти введенню до шкіри та/або може допомагати приготуванню бажаних композицій. Ці композиції можуть бути введені різноманітними шляхами, наприклад, як трансдермальні пластири, як намазування, як притирання.

Особливо зручно виготовляти фармацевтичні композиції за винаходом у дозованих лікарських формах для простоти введення та постійності доз. "Дозована лікарська форма" у тому значенні, що використовується тут, стосується фізично дискретних одиниць, придатних для використання як разові дози, причому кожна одиниця містить поперечно визначену кількість активного інгредієнта, розраховану на те, щоб викликати бажаний терапевтичний ефект, у поєднанні з потрібним фармацевтичним носієм. Прикладами таких дозованих лікарських форм є таблетки (включаючи таблетки з надрізом чи таблетки з покриттям), капсули, пілюлі, порошки у пакетиках, облатки, розчини чи суспензії для ін'єкцій, доза у вигляді повної чайної ложки, доза у вигляді повної столової ложки і т.п., та упаковки з кратними дозами.

Терапевтично ефективна доза або частота введення залежить від окремої сполуки формули (I-A) або (I-B), що використовується, конкретного стану, що лікується, серйозності стану, що лікується, віку, ваги, статі, наповненості або сталості стану, та загального фізичного стану конкретного па-



цієнта так само, як може бути застосовано інше лікування особи, як добре відомо спеціалісту у даній галузі.

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

Наступні приклади показані для ілюстрації даного винаходу.

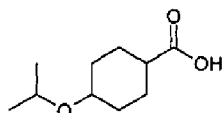
Експериментальна частина

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

Приготування проміжних сполук

Приклад А1

Приготування



(проміжна сполука 1)

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

Приклад А2

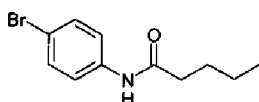
Приготування

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

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

Приклад А3

Приготування



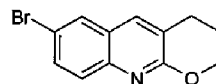
(проміжна сполука 3)

Пентаноіл хлорид (0,2784моль) додавали при температурі 5°C до суміші 4-бромбензенамін (0,232моль) та N,N-диетилетанамін (0,2784моль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, вилили у воду та

екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар виділили, промили концентрованим розчином NH<sub>4</sub>OH та вода, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (60г) кристалізували з диетилефіру. Осад відфільтрували та висушили. Залишок (35г, 63 %) помістили у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар виділили, промили а 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> розчином, промили водою, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та розчинник випаровували. Вихід: 30г проміжної сполуки (3) (54%).

Приклад А4

Приготування

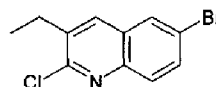


(проміжна сполука 4)

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

Приклад А5

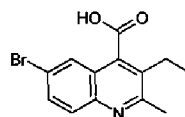
а) Приготування



(проміжна сполука 5)

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

б) Приготування

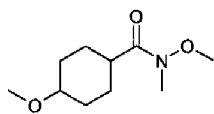


(проміжна сполука 6)

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

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

Приклад А6  
Приготування



(проміжна сполука 7)

1,1'-карбонілбіс-1Н-імідазол (0,074моль) додавали по порціях до суміші 4-метоксициклогексанкарбоксилової кислоти (0,063моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім додали N-метоксиметанаміну (0,074моль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, вилили у  $\text{H}_2\text{O}$  та екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар виділили, промили кілька разів  $\text{H}_2\text{O}$ , висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували. Вихід: 12,6г проміжної сполуки 7.

Приклад А7

а) Суміш 6-фтор-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбоксилової кислоти (0,30моль) у оцтовій кислоті (400мл) гідрогенізували за допомогою Pd/C (3г) як каталізатором. Після поглинення  $\text{H}_2$  (3 еквівалента), каталізатор відфільтрували. Фільтрат випаровували. Залишок перемішували у петролейному ефірі. Осад відфільтрували та висушили (вакуум;  $70^\circ\text{C}$ ). Після рекристалізації  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ , осад відфільтрували та висушили (вакуум;  $80^\circ\text{C}$  та глибокий вакуум;  $85^\circ\text{C}$ ). Вихід: 8,8г 6-фтор-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-2-карбоксилової кислоти (проміжна сполука 8) (15,0%).

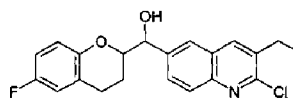
б) Суміш проміжної сполуки (8) (0,255моль) у етанолі (400мл) та  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (5мл) перемішували та нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 8 годин. Розчинник випаровували до сухості. Залишок розчинили у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар виділили, промили  $\text{K}_2\text{CO}_3$  10%, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували. Вихід: 45г етил 6-фтор-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-2-карбоксилату (проміжна сполука 9) (79%).

в) Реакція під  $\text{N}_2$ . Суміш біс(2-метоксиетокси)алюмінійгідрид натрію, 70ваг.% розчину у метилбензолі 3,4М (0,44моль) у бензолі (150мл) (нагрівання зі зворотнім холодильником) додавали по краплях протягом 1 години до нагрітої зі зворотнім холодильником суміші проміжної сполуки 9 (0,22моль) та бензолу (600мл). Після перемішування протягом 2,5 годин при температурі нагрівання зі зворотнім холодильником, суміш охолодили до  $15^\circ\text{C}$ . Суміш розклали за допомогою додавання по краплях етанолу (30мл) та вода (10мл). Цю суміш вилили на лід/воду та цю суміш підкислили концентрованою соляною кислотою. Цю суміш екстрагували діетилового ефіру ом (500мл). Виділений органічний шар промили водою, висушили, відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CHCl}_3$ ). Бажану фракцію зібрали та елюент випаровували. Вихід: 34г 6-фтор-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-2-метанолу (проміжна сполука 10) (85%).

д) Реакція під  $\text{N}_2$ . До перемішаного та охоло-

дженого ( $-60^\circ\text{C}$ ; 2-пропанон/ $\text{CO}_2$  ванна) суміші етандіол діхлориду (0,1моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (350мл) додавали сульфінілбіс[метан] (30мл) протягом 10 хвилин. Після перемішування протягом 10 хвилин, суміш проміжної сполуки 10 у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (90мл) додавали протягом 5 хвилин. Після перемішування протягом 15 хвилин, додали N,N-диетилетанаміну (125мл). Потім суміш нагріли до кімнатної температури, потім вилили у воду. Продукт екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар промили водою,  $\text{HCl}$  (1М), водою,  $\text{NaHCO}_3$  (10%) та знову водою, висушили та випаровували. Залишок розчинили у діетилового ефіру і, промили водою, висушили, відфільтрували та випаровували. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CHCl}_3$ ). Бажану фракцію зібрали та елюент випаровували. Вихід: 21,6г 6-фтор-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-2-карбоксальдегід (проміжна сполука 11).

е) Приготування

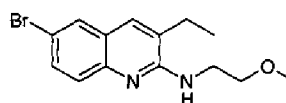


(проміжна сполука 12)

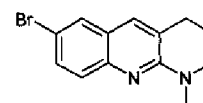
nБутиллітій 1,6М (0,056моль) додавали повільно при температурі  $-70^\circ\text{C}$  до розчину проміжної сполуки (5) (0,046моль) у ТГФ (100мл). Суміш перемішували при  $-70^\circ\text{C}$  протягом 30 хвилин. Повільно додавали суспензію проміжної сполуки 11 (0,056моль) у ТГФ (100мл). Суміш перемішували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

Приклад А8

а) Приготування



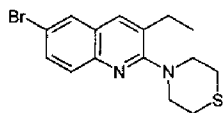
(проміжна сполука 13)



(проміжна сполука 14)

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

б) Приготування



(проміжна сполука 15)

Суміш проміжної сполуки (5) (0,0751моль), тіоморфолін (0,0891моль) та  $K_2CO_3$  (0,15моль) у ДМФ (200мл) перемішували при  $120^\circ C$  протягом 12 годин. Розчинник випаровували до сухості. Залишок помістили у  $CH_2Cl_2$  та  $H_2O$ . Органічний шар виділили, висушили ( $MgSO_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (26г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/ $EtOAc$  80/20; 20-45мкм). Дві фракції зібрали та їх розчинники випаровували. Дві фракції поєднали. Вихід: 9,4г проміжної сполуки 15 (37%); т.пл.  $82^\circ C$ .

## Приклад А9

а) 4-амінобензойної кислоти (0,219моль) додавали до розчину 3-нітробензолсульфонату натрію (0,118моль) у  $H_2SO_4$  70% (230мл) та суміш перемішували та нагрівали зі зворотнім холодильником. 2-пропен-1,1-діол, 2-метил-, діацетат (0,216моль) додавали по краплях та суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 4 годин. Етанол (200мл) додали та суміш перемішували при  $80^\circ C$  протягом 48 годин. Суміш випаровували, залишок вилили у льодяну воду/ $NH_4OH$  та екстрагували  $CH_2Cl_2$ . Органічний шар висушили ( $MgSO_4$ ) та випаровували. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $CH_2Cl_2$ /2-пропанол 99/1). Чисті фракції зібрали та випаровували. Вихід: 21г етил 3-метил-6-хінолінкарбоксилату (проміжна сполука 16) (45%).

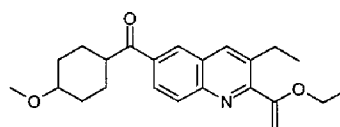
б) Проміжна сполука 16 (0,098моль) у ТГФ (270мл) додали при температурі  $0^\circ C$  до розчину  $LiAlH_4$  (0,098моль) у ТГФ під  $N_2$ . По закінченні додавання, вода (10мл) додали. Осад відфільтрували та промили  $CH_2Cl_2$ . Органічний шар висушили ( $MgSO_4$ ), відфільтрували та випаровували. Продукт використали без подальшого очищення. Вихід: 16,71г 3-метил-6-хінолінметанолу (проміжна сполука 17).

в)  $MnO_2$  (0,237моль) додали до розчину проміжної сполуки 17 (0,096моль) у  $CH_2Cl_2$  (200мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Суміш відфільтрували крізь целіт та фільтрат перемішували знову з  $MnO_2$  (20г) протягом 12 годин.  $MnO_2$  (10г) додали знову. Суміш перемішували протягом 12 годин. Суміш відфільтрували крізь целіт та випаровували. Продукт використали без подальшого очищення. Вихід: 11,71г 3-метил-6-хінолінкарбоксальдегіду (71%) (проміжна сполука 18).

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

## Приклад А10

## Приготування

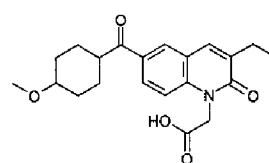


(проміжна сполука 20)

Суміш сполуки (5) (0,001507моль), трибутил (1-етоксиетеніл)станнату (0,00226моль) та  $Pd(PPh_3)_4$  (0,000151моль) у 1,4-діоксані (5мл) перемішували при  $80^\circ C$  протягом 3 годин. Додали воду. Суміш екстрагували  $EtOAc$ . Органічний шар виділили, висушили ( $MgSO_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували. Цей продукт використали без подальшого очищення. Вихід: 1,4г проміжної сполуки 20.

## Приклад А11

## Приготування



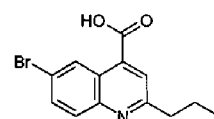
(проміжна сполука 21)

## Цис+транс

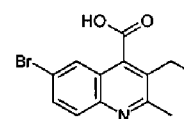
Суміш сполуки (45) (отриману відповідно до B6) (0,00125моль) у  $NaOH$  3N (5мл) та  $iPrOH$  (1,7мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім вилили у  $H_2O$ , підкислено  $HCl$  3N та екстрагували  $EtOAc$ . Органічний шар виділили, висушили ( $MgSO_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок помістили у диетиловому ефірі. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,26г проміжної сполуки 23 (56%). (т.пл.:  $232^\circ C$ )

## Приклад А12

## а) Приготування



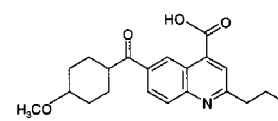
(проміжна сполука 22)



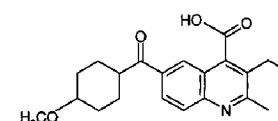
(проміжна сполука 23)

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

## б) Приготування



(проміжна сполука 24)



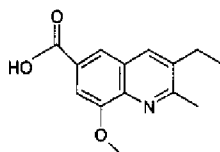
(проміжна сполука 25)

$nBuLi$  1,6M (0,0816моль) додали по краплях

при  $-78^{\circ}\text{C}$  до суспензії проміжної сполуки 25 (0,034моль) та проміжної сполуки 26 (0,034моль) у ТГФ (300мл) під потоком  $\text{N}_2$ . Суміш перемішували при  $-78^{\circ}\text{C}$  протягом 30 хвилин.  $n\text{BuLi}$  1,6M (0,0816моль) додавали по краплях. Суміш перемішували протягом 1 години. Суміш проміжної сполуки 9 (0,102моль) у ТГФ (250мл) додали повільно. Суміш перемішували при температурі від  $-78^{\circ}\text{C}$  до  $-20^{\circ}\text{C}$ , вилили у  $\text{H}_2\text{O}/\text{HCl}$  3N та екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували, та розчинник випаровували до сухості. Вихід: 20,89г проміжна сполуки 26 та проміжної сполуки 27 (86%).

Приклад А13

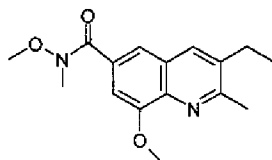
а) Приготування



(проміжна сполука 26)

4-аміно-3-метоксибензойну кислоту (0,054моль) додавали по порціях при кімнатній температурі до розчину 3-хлор-2-етил-2-бутенал (0,065моль) у  $\text{AcOH}$  (100мл). Суміш перемішували та нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 8 годин та випаровували до сухості. Залишок помістили у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , додали воду та розчин перетворили у основу за допомогою  $\text{Et}_3\text{N}$ . Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували, та розчинник випаровували. Залишок кристалізували з 2-пропанону. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 2,5г проміжної сполуки 26 (18%).

б) Приготування

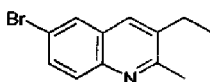


(проміжна сполука 27)

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

Приклад А14

Приготування



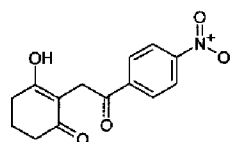
(проміжна сполука 28)

4-Бромбензенамін (0,034моль) додали при кімнатній температурі до розчину 3-хлорид-2-етил-2-бутанал (0,041моль) у  $\text{AcOH}$  (60мл). Суміш пе-

ремішували та нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 8 годин, довели до кімнатної температури та випаровували до сухості. Продукт кристалізували з  $\text{EtOAc}$ . Осад відфільтрували, промили  $\text{K}_2\text{CO}_3$  10% та помістили у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували, та розчинник випаровували. Вихід: 4,6г проміжної сполуки 28 (54%).

Приклад А 15

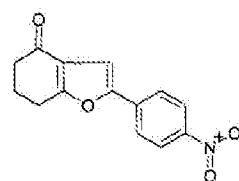
а) Приготування



(проміжна сполука 29)

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

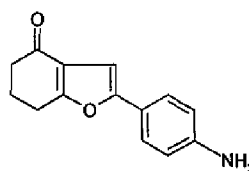
б) Приготування



(проміжна сполука 30)

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

с) Приготування

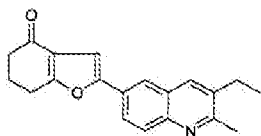


(проміжна сполука 31)

Суміш проміжної сполуки 30 (0,039моль), нікеля Ренея (10г) у  $\text{EtOH}$  (100мл) гідрогенізували при кімнатній температурі під тиском у 3бар протягом 1 години. Суміш відфільтрували на целіті та промили  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували, та розчинник випаровували. Залишок (9,5г) кристалізували з диетилового

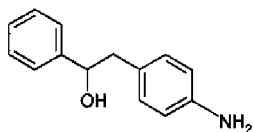
ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 4,6г (52%). Фільтрат випаровували. Залишок (2,7г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ ; 99/1; 15-40мкм). Дві фракції збрали та розчинник випаровували. Вихід: 1,6г F1 та 1,2г F2. F2 кристалізували з EtOH. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,24г проміжної сполуки 31 (2%) (т.пл.: 202°C).

## d) Приготування



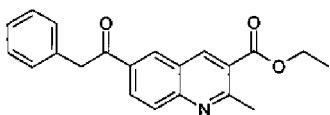
(проміжна сполука 32)

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

Приклад А16  
Приготування

(проміжна сполука 33)

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

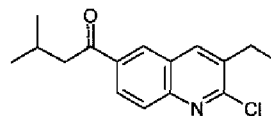
В. Приготування кінцевих сполук  
Приклад В1  
Приготування

(сполука 306)

$\text{POCl}_3$  (0,024моль) додавали повільно при температурі 5°C до ДМФ (0,024моль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім охолодили до 5°C. Етиловий ефір 3-оксо-бутанової кислоти (0,024моль) додавали повільно. Суміш перемішували при 5°C протягом 30 хвилин.

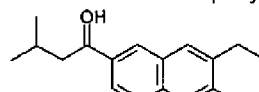
1-(4-амінофеніл)-2-фенілетанон (0,024моль) було додано по порціях. Суміш перемішували при 90°C протягом 3 годин та розчинили у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Льодяна додали воду. Суміш перетворили у основу за допомогою  $\text{NH}_4\text{OH}$  та екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували, та розчинник випарову-

вали. Залишок кристалізували з 2-пропанон/діетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,9г сполуки 306 (11%) (т.пл.: 136°C).

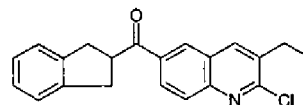
Приклад В2  
Приготування

(сполука 2)

$\text{KMbO}_4$  (10г) було додано по порціях при кімнатній температурі до розчину



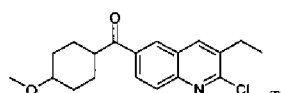
(отриманої відповідно до прикладу А7.е) (0,022моль) у тріс(діокса-3,6-гептил)амін (1мл) та  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 8 годин, відфільтрували на целіті, промили  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та висушили. Залишок (6г, 100%) кристалізували з діетилового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

Приклад В3  
а) Приготування

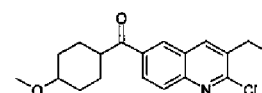
(сполука 3)

$n\text{BuLi}$  1,6М (0,07моль) додавали повільно при температурі -70°C до розчину проміжної сполуки (5) (0,058моль) у ТГФ (150мл). Суміш перемішували при -70°C протягом 30 хвилин. Розчин 2,3-дигідро-1Н-інден-2-карбонітрилі (0,07моль) у ТГФ (100мл) додали повільно. Суміш перемішували при -70°C протягом 1 години, довели повільно до кімнатної температури, гідролізували  $\text{H}_2\text{O}$  та екстрагували EtOAc. Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (22г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /циклогексан 80/20 до 100; 15-35мкм). Чисті фракції збрали та розчинник випаровували. Другу фракцію кристалізували з 2-пропанону/діетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,11г сполуки (3). Фільтрат концентрували. Вихід: 0,55г сполуки (3); т.пл. 145°C.

## b) Приготування



цис (сполука 4)

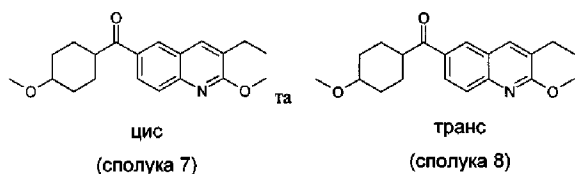


цис (сполука 5)

$n\text{BuLi}$  1,6М (0,022моль) додавали повільно при температурі -70°C до розчину проміжної сполуки (5) (0,018моль) у ТГФ (50мл). Суміш перемішували при -70°C протягом 1 години, довели до -40°C, потім охолодили до -70°C. Розчин проміжної спо-

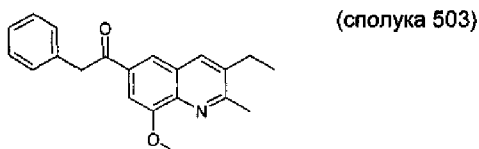
луки 7 (0,018моль) у ТГФ (40мл) додали повільно. Суміш перемішували при  $-70^{\circ}\text{C}$  протягом 1 години, потім довели до  $-20^{\circ}\text{C}$ , гідролізували  $\text{H}_2\text{O}$  та екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували та розчинник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

с) Приготування



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

d) Приготування

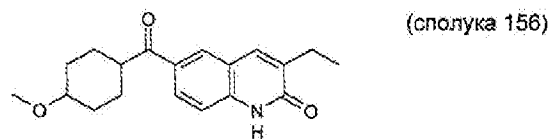


Розчин хлорметилбензен (0,0069моль) у діетиловому ефірі (8мл) додавали повільно до суспензії  $\text{Mg}$  (0,0069моль) у невеликій кількості діетилового ефіру. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин (нерівність  $\text{Mg}$ ), потім охолодили до  $5^{\circ}\text{C}$ . Розчин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

0,14г сполуки 503 (15%).

Приклад В4: приклади модифікацій кінцевої групи

а) Приготування



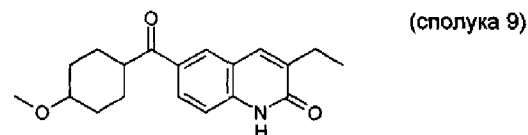
транс



транс

(отримана відповідно до прикладу В3.с) (0,018моль) у  $\text{HCl}$  3N (60мл) та ТГФ (60мл) перемішували при  $60^{\circ}\text{C}$  протягом ночі. Суміш перетворили у основу за допомогою 10% розчину  $\text{K}_2\text{CO}_3$  та екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували та розчинник випарувували. Вихід: 4,6г сполуки (156) (82%).

b) Приготування



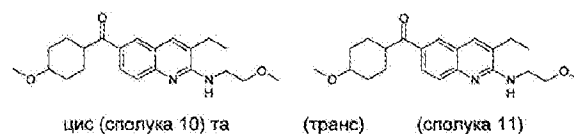
цис



цис

(отримана відповідно до прикладу В3.с) (0,0122моль) у  $\text{HCl}$  3N (40мл) та ТГФ (40мл) перемішували та нагрівали зі зворотнім холодильником протягом ночі, вилили у воду, перетворили у основу за допомогою  $\text{K}_2\text{CO}_3$  10% та екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували та розчинник випарувували. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/ $\text{EtOAc}$  40/60; 15-40мкм). Чисті фракції зібрали та розчинник випарувували. Вихід: 2г сполуки (9) (52%); т.пл.  $226^{\circ}\text{C}$ .

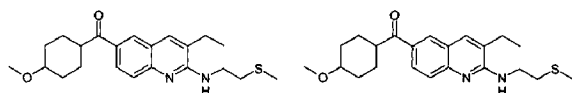
с) Приготування



Суміш сполуки (4) (0,0015моль), 2-метоксиетанамін (0,003моль) та  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,003моль) у ДМФ (5мл) перемішували при  $140^{\circ}\text{C}$  протягом 48 годин. Додали  $\text{H}_2\text{O}$ . Суміш екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), від-

фільтрували та розчинник випаровували. Залишок (1г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc 60/40; 15-40мкм). Дві фракції зібрали та розчинник випаровували. Обидві фракції були кристалізовані роздільно з пентану. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,05г сполуки (10) (9%; т.пл. 115°C) та 0,057г сполуки (11) (10%; т.пл. 107°C).

## d) Приготування

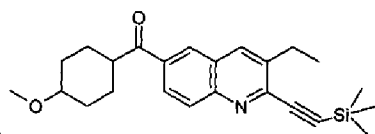


цис (сполука 12) та

(транс) (сполука 13)

Суміш сполуки (4) (0,0015моль) у 2-(метилтіо)етанамін (2мл) перемішували при 120°C протягом 8 годин.  $K_2CO_3$  10% додали. Суміш екстрагували  $CH_2Cl_2$ . Органічний шар виділили, висушили ( $MgSO_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (2,2г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc 70/30; 15-40, мкм). Дві фракції зібрали та розчинник випаровували. Першу фракцію кристалізували з діетилового ефіру /петролейного ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,08г сполуки (12) (14%); т.пл. 120°C. Другу фракцію кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,18г сполуки (13) (31%); т.пл. 125°C.

## e) Приготування

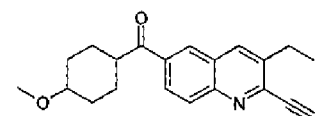


цис

(сполука 14)

Суміш сполуки (4) (0,001507моль), етинілтриметилсилан (0,003013моль),  $CuI$  (0,000151моль) та  $Pd(PPh_3)_4$  (0,000151моль) у N,N-диетилетанаміні (5мл) перемішували при 100°C протягом 24 годин. Додали воду. Суміш відфільтрували на целіті, промили EtOAc та фільтрат екстрагували EtOAc. Органічний шар виділили, висушили ( $MgSO_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (1,3г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc 85/15; 15-40, мк). Чисті фракції зібрали та розчинник випаровували. Залишок (0,3г) кристалізували з пентану. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,11г сполуки (14) (18%); т.пл. 114°C.

## f) Приготування



цис

(сполука 15)

Суміш сполуки (14) (0,013моль) та  $KF$  (0,038моль) у оцтовій Кислоті (50мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин.  $H_2O$  додали та суміш екстрагували діетиловим ефіром. Органічний шар виділили, висушили

( $MgSO_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (4,4г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc 70/30; 15-40, мкм). Одну фракцію зібрали та розчинник випаровували. Цю фракцію (3г, 73%) кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 2,45г сполуки (15) (60%); т.пл. 132°C.

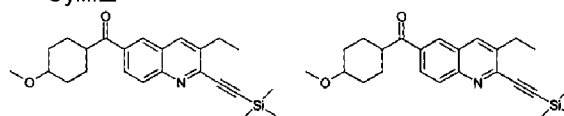
## g) Приготування



цис (сполука 15) та

транс (сполука 17)

## Суміш

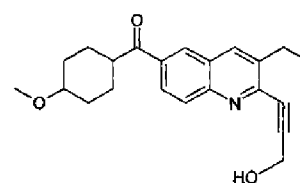


цис (сполука 14) та

транс (сполука 16)

отримана відповідно до прикладу В.7.а) (0,0056моль) у  $KOH$  [1M,  $H_2O$ ] (10мл) та метанол (30мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, вилили у воду та екстрагували EtOAc. Органічний шар виділили, висушили ( $MgSO_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (2,2 г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc 85/15 to 70/30 ; 15-40мкм). Дві фракції зібрали та розчинник випаровували. Першу фракцію кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,2г сполуки (15) (11%); т.пл. 133°C. Другу фракцію кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,3г сполуки (17) (16%); т.пл. 128°C.

## h) Приготування



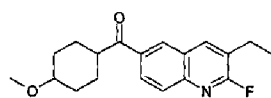
цис

(сполука 18)

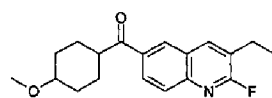
Суміш сполуки (4) (0,001205моль), 2-пропін-1-ол (0,002411моль),  $Pd(PPh_3)_4$  (0,000121моль) та  $CuI$  (0,000121моль) у N,N-диетилетанаміні (5мл) перемішували при 100°C протягом 2 годин. Додали воду. Суміш відфільтрували на целіті, промили EtOAc та екстрагували EtOAc. Органічний шар виділили, висушили ( $MgSO_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (0,7г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $CH_2Cl_2/CH_3OH$  98/2; 15-40, мкм). Чисті фракції зібрали та розчинник випаровували. Залишок кристалізували з петролейного ефіру та діетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,1г сполуки (18) (23%); т.пл. 113°C.

## i) Приготування

47



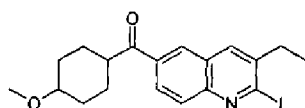
цис (сполука 19) та



(транс) (сполука 20)

Суміш сполуки (4) (0,006027моль) та KF (0,024108моль) у ДМСО (20мл) перемішували при 140°C. Розчинник випаровували до сухості. Залишок піддали застиганню у воді та діетиловому ефіру. Суміш екстрагували діетиловим ефіром. Органічний шар виділили, промили діетиловим ефіром, промили насиченим розчином NaCl, висушили (MgSO<sub>4</sub>) відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (1,7г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc 85/15; 15-40, мкм). Три фракції зібрали та їх розчинники випаровували. Першу фракцію кристалізували з петролейного ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,21г сполуки (19) (11%); т.пл. 92°C. Другу фракцію кристалізували з петролейного ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,33г сполуки (20) (17%); т.пл. 114°C.

j) Приготування

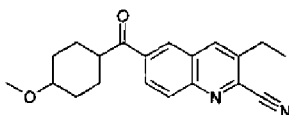


цис

(сполука 21)

Суміш сполуки (4) (0,003013моль), ацетил хлориду (0,003315моль) та йодиду натрію (0,006027моль) у CN<sub>3</sub>CN (10мл) перемішували та нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 1 години. Додали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10%. Суміш екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар виділили, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (1 г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc 80/20; 15-40, мкм). Дві фракції зібрали та їх розчинники випаровували. Першу фракцію кристалізували з петролейного ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,12г сполуки (21); т.пл. 110°C.

к) Приготування



цис

(сполука 22)

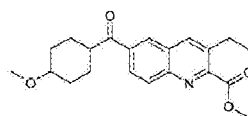
Суміш сполуки (21) (0,000898моль), триметилсиланкарбонітрил (0,001347моль) та Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,00009моль) у N,N-діетилетанаміні (5мл) перемішували при 100°C протягом 2 годин. Додали воду. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар виділили, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (0,4г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc 80/20; 15-40мкм). Чисті фракції зібрали та розчинник випаровували. Залишок (0,18г, 62%) кристалізували з петролей-

76726

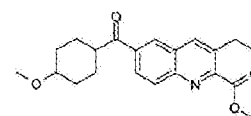
48

ного ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,13г сполуки (22) (45%); т.пл. 138°C.

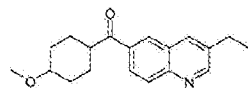
l) Приготування



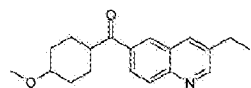
цис (сполука 23)



(транс) (сполука 24)



цис (сполука 25)

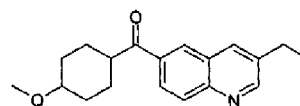


(транс) (сполука 26)

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

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

m) Приготування

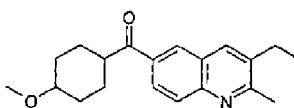


цис

(сполука 25)

Суміш сполуки (4) (0,009моль) та Zn (0,027моль) у оцтовій кислоті (30мл) перемішували при 60°C протягом 4 годин, відфільтрували на целіті, промили CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, випаровували до сухості, розчинили у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> та промили K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10%. Органічний шар виділили, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (4г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc 75/25; 15-40, мкм). Одну фракцію зібрали та розчинник випаровували. Цю фракцію (1г 37%) кристалізували з петролейного ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: сполука (25); т.пл. 88°C.

n) Приготування



цис

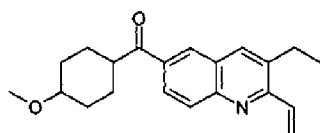
(сполука 27)

Суміш сполуки (4) (0,001502моль), Sn(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,003004моль) та Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,00015моль) у метилбензол (5мл) перемішували та нагрівали зі



зворотнім холодильником протягом 3 годин.  $K_2CO_3$  10% додали. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар виділили, висушили ( $MgSO_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (0,7г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc 85/15; 15-40мкм). Дві фракції (F1 та F2) збрали та їх розчинники випаровували. Вихід: 0,27г (F1, вихідний матеріал) та 0,14г (F2). F2 кристалізували з пентан та петролейний ефір. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,08г сполуки (27) (17%); т.пл. 110°C.

о) Приготування

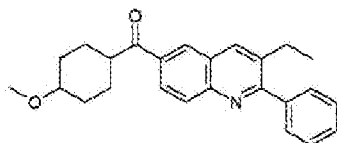


(сполука 28)

цис

Суміш сполуки (4) (0,001507моль), трибутиленілстанан (0,002260моль) та  $Pd(PPh_3)_4$  (0,000151моль) у діоксані (5мл) перемішували при 80°C протягом 8 годин. Додали воду. Суміш відфільтрували на целіті, промили EtOAc та екстрагували EtOAc. Органічний шар виділили, висушили ( $MgSO_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (0,65г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc 90/10; 15-40мкм). Чисті фракції збрали та розчинник випаровували. Залишок кристалізували з петролейного ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,07г сполуки (28) (14%); т.пл. 108°C.

р) Приготування

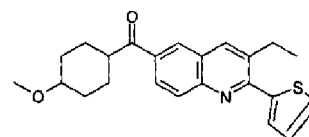


(сполука 29)

транс

Суміш сполуки (5) (0,001507моль), трифеніл(фенілметил)станан (0,002260моль) та  $Pd(PPh_3)_4$  (0,000151моль) у діоксані (5мл) перемішували при 80°C протягом 8 годин. Додали воду. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар виділили, висушили ( $MgSO_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (1,4г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $CH_2Cl_2$ /EtOAc 96/4; 15-40, мкм). Чисті фракції збрали та розчинник випаровували. Залишок (0,38г) кристалізували з петролейного ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,16г сполуки (29) (28%); т.пл. 112°C.

q) Приготування

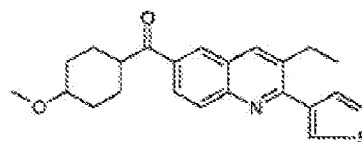


(сполука 30)

цис

Суміш сполуки (4) (0,001507моль), трибутил-2-тієнілстанан (0,00226моль) та  $Pd(PPh_3)_4$  (0,0001507моль) у діоксані (5мл) перемішували при 80°C протягом 8 годин. Додали  $K_2CO_3$  10%. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар виділили, висушили ( $MgSO_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (1,7г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc 85/15; 15-40, мкм). Чисті фракції збрали та розчинник випаровували. Залишок (0,65г) кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,35г сполуки (30) (61%); т.пл. 142°C.

г) Приготування

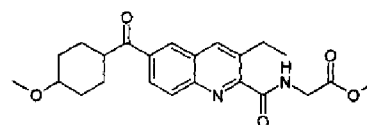


(сполука 31)

цис

Суміш сполуки (4) (0,0015моль), 3-тієнілборонової кислоти (0,00226моль),  $Pd(PPh_3)_4$  (0,00015моль) та діоксан перемішували та нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 24 годин. Додали  $K_2CO_3$  10%. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар виділили, висушили ( $MgSO_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (0,8г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc 80/20; 15-40мкм). Чисті фракції збрали та розчинник випаровували. Залишок (0,4г, 70%) кристалізували з петролейного ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,39г сполуки (31) (68%); т.пл. 113°C.

с) Приготування



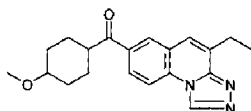
(сполука 32)

цис

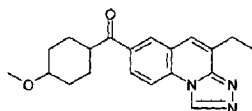
Суміш сполуки (4) (0,003моль), гліцин метиловий складний ефір моногідрохлориду (0,0066моль) та  $Pd(PPh_3)_4$  (0,0003моль) у  $Et_3N$  (2мл) та толуол (10мл) перемішували при 100°C під тиском CO у 5бар протягом 8 годин, відфільтрували на целіті, промили  $CH_2Cl_2$  та випаровували. Залишок (2г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc 80/20; 75-35, мкм). Одну фракцію збрали та розчинник випаровували. Цю фракцію (1г 80%) кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,46г сполуки (32) (37%).

t) Приготування

51



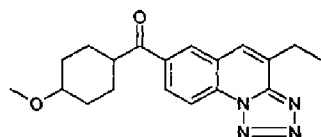
цис (сполука 33)



(транс) (сполука 34)

Суміш сполуки (4) (0,003моль) та гідразинкарбоксальдегід (0,0045моль) у 1-бутанолі (15мл) перемішували та нагрівали зі зворотнім холодильником протягом ночі, вилили у воду та екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  95/5/0,1; 15-40, мкм). Дві фракції (F1 та F2) збрали та їх розчинники випаровували. Вихід: 0,3г F1 та 0,3г F2. F1 кристалізували з  $\text{CH}_3\text{CN}$  та діетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,102г сполуки (33); т.пл. 224°C. F2 кристалізували з  $\text{CH}_3\text{CN}$  та діетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,2г сполуки (34); т.пл. 185°C.

ц) Приготування

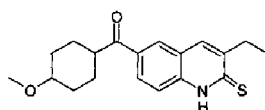


(сполука 35)

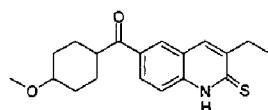
цис

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

в) Приготування



цис (сполука 36)



Транс (сполука 37)

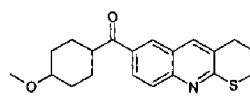
Суміш сполуки (4) (0,009моль) та тіосечовини (0,0099моль) у етиловому спирті (30мл) перемішували та нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 12 годин та розчин  $\text{KOH}$  (0,0149моль) у  $\text{H}_2\text{O}$  (5мл) додали повільно. Суміш перемішували та нагрівали зі зворотнім холодильником протягом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

76726

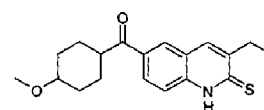
52

ли та висушили. Вихід: сполука (36). F2 кристалізували з 2-пропанону. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: сполука (37).

w) Приготування



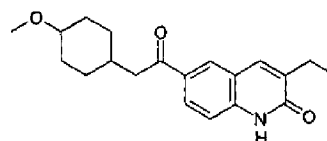
ЦИС (сполука 38)



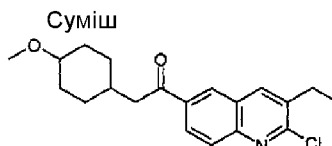
ТРАНС (сполука 39)

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

х) Приготування



(сполука 40)

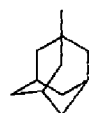


Суміш

сполуки (41)

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

у) Приготування

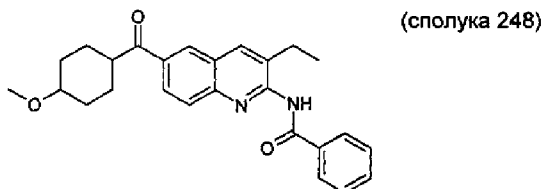


(сполука 188)

Суміш сполуки (5) (0,045моль), ацетамід (0,90013моль) та  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,225моль) перемішували та нагрівали зі зворотнім холодильником при 200°C протягом 2 годин, охолоджували при кімнатній температурі, вилили у  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; та екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували та розчинник

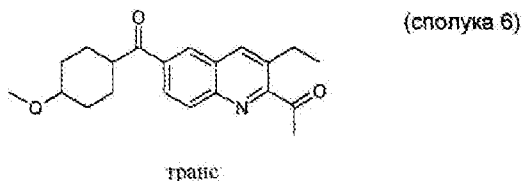
випаровували до сухості. Залишок (14,4г) кристалізували з  $\text{CH}_3\text{OH}$ . Осад відфільтрували та висушили. Фільтрат випаровували. Залишок (11,27г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  96/4/0,1; 15-35мкм). Чисті фракції зібрали та розчинник випаровували. Вихід: 4,2г сполуки (188) (65%).

z) Приготування



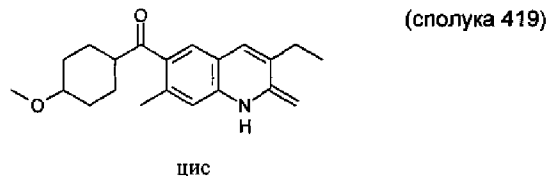
Суміш сполуки (188) (0,00032моль), бензойна кислота (1,5 еквівалента, 0,00048моль), 1-етил-3-(3'-диметиламінопропіл)карбодіімід. HCl (1:1) (1,5 еквівалента, 0,00048моль), N-гідроксибензотриазол (1,5 еквівалента, 0,00048моль) та  $\text{Et}_3\text{N}$  (1 еквівалента, 0,00032моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$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

aa) Приготування



Суміш проміжної сполуки 20 (0,001507моль) у HCl 3N (10мл) та ТГФ (10мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 8 годин, перетворили у основу за допомогою 10%  $\text{K}_2\text{CO}_3$  та екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок (1,2г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/ $\text{EtOAc}$  85/15; 15-40мкм). Чисті фракції зібрали та розчинник випаровували. Залишок (0,4г) кристалізували з петролейного ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,3г сполуки (6) (58%); т.пл. 108°C.

ab) Приготування

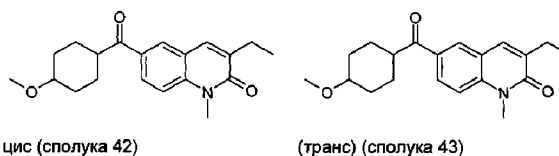


Суміш сполуки 213 (отриману відповідно до B4) (0,00305моль) та  $\text{CH}_3\text{ONa}$  (30% у  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) (0,00916моль) у  $\text{CH}_3\text{OH}$  (25мл) перемішували та нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 15

годин потім охолодили до кімнатної температури, вилили у  $\text{H}_2\text{O}$  та екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували, та розчинник випаровували до сухості. Залишок (1,1г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/ $\text{EtOAc}$ ; 40/60; 15-40мкм). Дві фракції зібрали та розчинник випаровували. Вихід: 0,3г F1 та 0,5г F2 (50%) F2 кристалізували з діетилового ефіру/петролейного ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,26г F1 кристалізували з пентану. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,19г. Цю фракцію очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ ; 98/2; 15-40мкм). Чисті фракції зібрали та розчинник випаровували. Вихід: 0,11г. Цю фракцію була очищена за допомогою колонкової хроматографії на кромазіл (елюент:  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ ; 70/30). Чисті фракції зібрали та розчинник випаровували. Вихід: 0,09г. (9%) Цю фракцію кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,08г сполуки 419 (8%).

Приклад B5

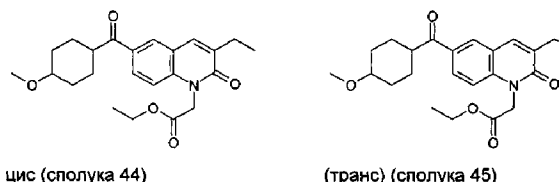
Приготування



Йодометан (0,00456моль) додали при температурі 5°C до суміші сполука (9) (0,0019моль), сполука (8) (0,0019моль) та  $\text{tBuOK}$  (0,00456моль) у ТГФ (30мл) під потоком  $\text{N}_2$ . Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, вилили у  $\text{H}_2\text{O}$  та екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/ $\text{EtOAc}$  65/35; 15-40мкм). Дві фракції зібрали та розчинник випаровували. Вихід: 0,35г сполуки (42) (30%; т.пл. 125°C) та 0,35г сполуки (43) (30%; т.пл. 116°C).

Приклад B6

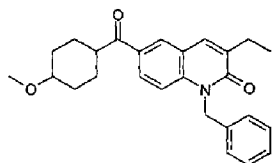
а) Приготування



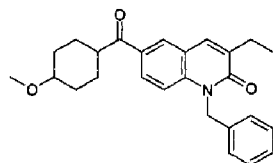
$\text{NaN}$  60% (0,01068моль) додали при температурі 0 °C під потоком  $\text{N}_2$  до суміші сполуки (8) та сполуки (9) (0,0089моль). Суміш перемішували протягом 30 хвилин. Етил бромацетат (0,01068моль) додали при температурі 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, гідролізували вода та екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар виділили, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували та розчинник випаровували. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогек-

сан/ЕtОAc 60/40; 15-40мкм). Бажану фракції (F1-F4) збрали та розчинник випаровували. Вихід: 0,11г F1; 0,13г F2; 0,75г F3 та 0,8г F4. F3 кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: сполука (44); т.пл. 152°C. F4 кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: сполука (45); т.пл. 147°C.

b) Приготування



цис (сполука 46)



(транс) (сполука 47)

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

Приклад В7

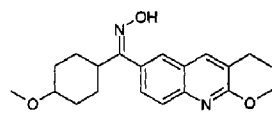
a) 3-Хлорбензолкарбонпероксидна кислота (0,088моль) додали при температурі 0°C до розчину сполуки (48) (отримана відповідно до прикладу В2) (0,044моль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Суміш промили K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10%.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

b) 4-Метилбензолсульфонілхлорид

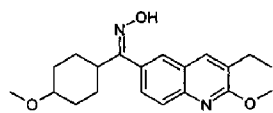
(0,043моль) додали до розчину сполуки (49) (0,028моль) у K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (400мл) та CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували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

Приклад В8

a) Приготування



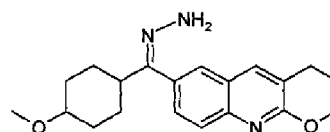
[1α (A), 4α] (сполука 51)



[1α (B), 4α] (сполука 52)

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

b) Приготування



[1α (Z), 4α]

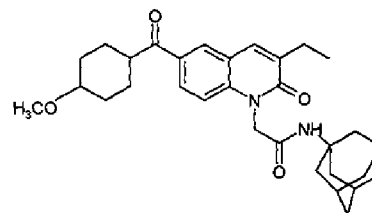
(сполука 53)

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

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

Приклад В9

Приготування

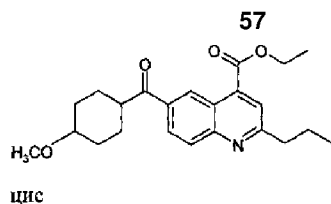


(сполука 520)

Процедура для сполук 400, 401, 402, 403, 404 та 405. Суміш проміжної сполуки 21 (отриману відповідно до А11) (0,000269моль), амантадин гідрохлорид (0,000404моль; 1,5 еквівалента), N'-(етилкарбонімідоіл)-N,N-диметил-1,3-пропандіамін гідрохлорид (0,000404моль; 1,5 еквівалента), 1-гідрокси-1H-бензотриазол (0,000404моль; 1,5 еквівалента) та Et<sub>3</sub>N (0,000269моль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Розчинник випаровували. Залишок очистили за допомогою рідинної хроматографії високого тиску. Отримані фракції збрали та розчинник випаровували. Вихід: 0,063г сполуки 520 (46,37%).

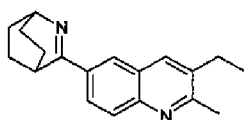
Приклад В10

Приготування



Суміш проміжної сполуки 27 (0,0026моль) та проміжної сполуки 26 (0,0026моль) у EtOH (380мл) та концентрованої  $H_2SO_4$  (19мл) перемішували та нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 15 годин, охолодили до кімнатної температури, вилили у льодяну воду, перетворили у основу за допомогою  $K_2CO_3$  та екстрагували EtOAc. Органічний шар виділили, висушили ( $MgSO_4$ ), відфільтрували, та розчинник випаровували. Залишок (17,9г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc; 80/20; 15-35мкм). Чисті фракції збрали та розчинник випаровували. Вихід: 0,85г F1, 1,1г F2 та 11,5г F3. F1 та F2 були кристалізовані окремо з петролейного ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,34г сполуки 233.

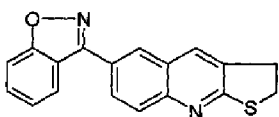
Приклад В11  
Приготування



(сполука 511)

Суміш сполуки 22 (отриману відповідно до В4) (0,004 моль) у HCl (3N) (20мл) та ТГФ (20мл) перемішували та нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 8 годин, вилили на лід, перетворили у основу за допомогою NaN та екстрагували  $CH_2Cl_2$ . Органічний шар виділили, висушили ( $MgSO_4$ ), відфільтрували, та розчинник випаровували. Залишок (1,2г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $CH_2Cl_2/CH_3OESNH_4OH$ ; 93/7/0,5; 15-40мкм). Дві фракції збрали та розчинник випаровували. Вихід: 0,5г F1 (41%) та 0,4г F2. F1 кристалізували з петролейного ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,17г сполуки 511 (14%).

Приклад В12  
Приготування



(сполука 514)

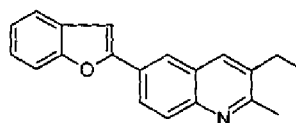
Суміш сполуки 524 (отриману відповідно до В9а) (0,0018моль) та KOH 85% (0,0094моль) у EtOH (15мл) перемішували та нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 24 годин, вилили у  $H_2O$  та екстрагували  $CH_2Cl_2$ . Органічний шар виділили, висушили ( $MgSO_4$ ), відфільтрували, та розчинник випаровували. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $CH_2Cl_2$ /циклогексан 80/20; 15-40мкм). Дві фракції збрали та розчинник випаровували. Вихід: 0,35г F1 (64%) та 0,17г (SM) F1 кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,33г сполуки 514 (60%) (т.пл.:

76726

(сполука 233)

185°C).

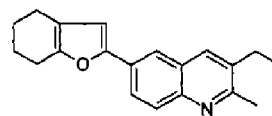
Приклад В 13  
Приготування



(сполука 515)

Суміш проміжної сполуки 28 (0,019моль), 2-бензофуранілборонозої кислота (0,028моль),  $Pd(PPh_3)_4$  (0,001моль) та BHT (невелика кількість) у діоксані (25мл) та  $Na_2CO_3$  [2] (25мл) перемішували та нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 8 годин та екстрагували EtOAc. Водяний шар перетворили у основу за допомогою  $NH_4OH$  та екстрагували  $CH_2Cl_2$ . Органічний шар виділили, висушили ( $MgSO_4$ ), відфільтрували, та розчинник випаровували. Залишок (3,6г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $CH_2Cl_2/CH_3OH$  99/1; 15-40мкм). Чисті фракції збрали та розчинник випаровували. Вихід: 1,8г (33%). Цю фракцію кристалізували з 2-пропанон/діетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,39г сполуки 515 (7%) (т.пл.: 134°C).

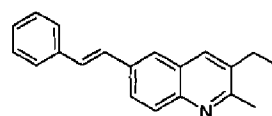
Приклад В14  
Приготування



(сполука 526)

Триетилсилан (0,0012моль) додали повільно при кімнатній температурі до розчину проміжної сполуки 32 (0,004моль) у  $CF_3COOH$  (5мл) та AcOH (10мл).  $NaBH_4$  (0,0012моль) було додано по порціях під потоком  $N_2$ . Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 8 годин, вилили на лід, перетворили у основу за допомогою  $K_2CO_3$  та екстрагували  $CH_2Cl_2$ . Органічний шар виділили, висушили ( $MgSO_4$ ), відфільтрували, та розчинник випаровували. Залишок (1,2г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $CH_2Cl_2/CH_3OH$  99/1; 15-40мкм). Дві фракції збрали та розчинник випаровували. Вихід: 0,5г F1 (43%) та 0,4г F2. F1 розчинили у iPrOH. Додали HCl/iPrOH (1 еквівалент). Осад відфільтрували та висушили; Вихід: 0,32г сполуки 526 (т.пл.: 248°C).

Приклад В15  
Приготування



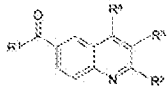
(сполука 471)

Суміш проміжної сполуки 33 (0,082моль) та 3-хлор-2-етил-2-бутенал (0,098моль) у AcOH (200мл) перемішували та нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 8 годин. Розчинник випаровували до сухості. Залишок розчинили у  $CH_2Cl_2$  та промили  $K_2CO_3$  10%. Органічний шар виділили, висушили ( $MgSO_4$ ), відфільтрували, та

розчинник випаровували. Залишок (27г) очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  95/5 до 92/8; 15-35мкм). Дві фракції зібрали та розчинник випаровували. Вихід: 0,7г F1 та 5,3г F2. F1 кристалізували з 2-пропанону/діетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушили. Вихід: 0,25г сполуки 471 (2%) (т.пл.: 140°C).

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

Таблиця 1














































Список №	Приклад №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Фізичні дані
54	B2	Cl	етил	H		
5	B3a	Cl	етил	H		т.пл. 145 °C
55	B3b	Cl	етил	H		т.пл. 131 °C
56	B3b	Cl	етил	H		т.пл. 104 °C
57	B3a	Cl	етил	H	Фенілети́л	т.пл. 100 °C
58	B3b	Cl	ети́л	H		т.пл. 150 °C
59	B3a	Cl	ети́л	H		т.пл. 150 °C
60	B3b	Cl	ети́л	H		т.пл. 135 °C
61	B3a	OCH <sub>3</sub>	ети́л	H		
62	B3b	OCH <sub>3</sub>	ети́л	H		т.пл. 130 °C
63	B3b	OCH <sub>3</sub>	ети́л	H		т.пл. 116 °C
64	B3b	Cl	ети́л	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub>	т.пл. 82 °C

Список №	Приклад №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Фізичні дані
65	B3b	OCH <sub>3</sub>	ети́л	H	1-метоксициклопентанол	т.пл. 92 °C
66	B3b	OCH <sub>3</sub>	ети́л	H	3-метоксициклопентанол	транс, т.пл. 84 °C
67	B3b	OCH <sub>3</sub>	ети́л	H	3-метоксициклопентанол	цис, т.пл. 136 °C
68	B3b	OCH <sub>3</sub>	ети́л	H	4-метоксициклопентанол	(Z), т.пл. 82 °C
69	B3a	OCH <sub>3</sub>	ети́л	H	4-(C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> циклопентанол	цис, т.пл. 82 °C
70	B3b	OCH <sub>3</sub>	ети́л	H	4-(C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> циклопентанол	транс, т.пл. 108 °C
71	B3b	OCH <sub>3</sub>	ети́л	H	4-метилциклопентанол	(E), т.пл. 92 °C
72	B3a	OCH <sub>3</sub>	ети́л	H	4-метилциклопентанол	(Z), т.пл. 80 °C
73	B2	Cl	ети́л	H	CH <sub>2</sub> -OH (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	т.пл. 82 °C
73	B3b	Cl	ети́л	H	-CH <sub>2</sub> -O-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	т.пл. 82 °C
74	B4		ети́л	H		
75	B4		ети́л	H		т.пл. 184 °C
76	B4		ети́л	H		т.пл. 138 °C
77	B4		ети́л	H		т.пл. 120 °C
78	B4	CN	ети́л	H		т.пл. 106 °C
79	B4	CN	ети́л	H		т.пл. 136 °C
80	B4	CN	ети́л	H		т.пл. 125 °C
81	B4	CN	ети́л	H		т.пл. 138 °C
82	B4	метил	ети́л	H		т.пл. 106 °C
83	B4	метил	ети́л	H		т.пл. 149 °C
84	B4	метил	ети́л	H		т.пл. 118 °C
85	B4	метил	ети́л	H		т.пл. 185 °C
86	B4	метил	ети́л	H	Фенілетил	т.пл. 51 °C
87	B4	метил	ети́л	H		т.пл. 87 °C
88	B4	метил	ети́л	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	т.пл. 68 °C
89	B4	метил	ети́л	H		т.пл. 120 °C
90	B3b	OCH <sub>3</sub>	H	H	4-метоксициклопентанол	цис, т.пл. 113 °C
90	B3b	OCH <sub>3</sub>	H	H	4-метоксициклопентанол	транс, т.пл. 126 °C
91	B3b	OCH <sub>3</sub>	H	H	4-метоксициклопентанол	цис, т.пл. 109 °C
92	B3b	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	4-метоксициклопентанол	цис, т.пл. 129 °C
93	B3b	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	4-метоксициклопентанол	транс, т.пл.
























Стол. №	Прим. №	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Физич. дан.
						111 °С
84	B3b	OCH <sub>3</sub>	метил	H	4-метоксициклопексан	лик. т.пл. 98 °С
85	B3b	OCH <sub>3</sub>	метил	H	4-метоксициклопексан	лик. т.пл. 138 °С
86	B3b	OCH <sub>3</sub>	метил	H	4-метоксициклопексан	транс: т.пл. 118 °С
87	B3b	OCH <sub>3</sub>	метил	H	4-метоксициклопексан	лик. т.пл. 108 °С
88	B3b	OCH <sub>3</sub>	метил	H	4-метоксициклопексан	лик. т.пл. 108 °С
89	B4	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	метил	H		лик. т.пл. 102 °С
100	B3b	Cl	метил	H		т.пл. 134 °С
101	B4	метил	метил	H	4-бутоксиналопексан	лик. т.пл. 86 °С
102	B3b	Cl	метил	H		т.пл. 78 °С
103	B3b	Cl	метил	H		т.пл. 94 °С
104	B4	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	метил	H		т.пл. 101 °С
105	B4	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	метил	H		т.пл. 170 °С
106	B3b	Cl	метил	H		т.пл. 137 °С
Стол. №	Прим. №	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Физич. дан.
107	B3b	Cl	метил	H		т.пл. 137 °С
108	B4	метил	метил	метил	4-метоксициклопексан	лик. т.пл. 94 °С
109	B4	метил	метил	H	4-метоксициклопексан	транс: т.пл. 150 °С
110	B4	метил	метил	H		т.пл. 80 °С
111	B4	метил	метил	H		т.пл. 64 °С
112	B4	метил	метил	H		т.пл. 128 °С
113	B4	метил	метил	H		т.пл. 108 °С
114	B4	метил	H	H	4-метоксициклопексан	лик. т.пл. 74 °С
115	B4	метил	метил	H	4-метоксициклопексан	лик. т.пл. 108 °С
116	B4	метил	метил	H		т.пл. 116 °С
117	B3b	Cl	метил	H		т.пл. 124 °С
118	B3b	Cl	метил	H		т.пл. 107 °С
119	B3b	Cl	метил	H		т.пл. 128 °С
120	B4	метил	метил	H		т.пл. 108 °С
























Стол. №	Прим. №	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Физич. дан.
41	B3b	Cl	метил	H		транс: т.пл. 137 °С
182	B3b	метил	метил	H		лик. т.пл. 170 °С
183	B3b	метил	метил	H		транс: т.пл. 144 °С
184	B3b	метил	метил	H		т.пл. 138 °С
185	B3b	Cl	метил	H		т.пл. 125 °С
186	B3b	Cl	метил	H		
187	B3b	метил	метил	H		т.пл. 162 °С
216	B4	Cl	метил	H		т.пл. 160 °С
217	B4	метил	метил	H		Этанол: (1:1) т.пл. 143 °С
218	B4	I	метил	H		т.пл. 162 °С
219	B4	Cl	метил	H		т.пл. 116 °С
220	B4	Cl	метил	H		т.пл. 107 °С
Стол. №	Прим. №	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Физич. дан.
224	B4	Cl	метил	H		(B) т.пл. 113 °С
225	B4	I	метил	H		т.пл. 208 °С
226	B4	Cl	метил	H		(транс): т.пл. 117 °С
228	B4	метил	метил	H		(A): т.пл. 103 °С
229	B2	Cl	метил	H		т.пл. 84 °С
229	B3b	Cl	метил	H		(транс): т.пл. 157 °С
227	B3b	метил	метил	H		т.пл. 204 °С
228	B4	Cl	метил	H		т.пл. 158 °С
228	B3b	Cl	метил	H		(транс): т.пл. 157 °С
230	B3b	Cl	метил	H		т.пл. 116 °С
231	B3b	Cl	метил	H		т.пл. 158 °С
231	B3b	Cl	метил	H		т.пл. 158 °С
231	B3b	Cl	метил	H		т.пл. 158 °С

Строч. №	Примеч. №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Физико-хим. данные
232	B3b	Cl	этил	H		т.пл.: 112 °C
233	B10	карбонил	H	C(=O) O C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		(жид.); т.пл.: 81 °C
234	B4	метил	этил	H		т.пл.: 132 °C
235	B4	метил	этил	H		т.пл.: 108 °C
236	B4	метил	этил	H		т.пл.: 104 °C
237	B4	метил	этил	H		т.пл.: 90 °C
238	B4	метил	H	H		(жид.); т.пл.: 80 °C
239	B3b	Cl	этил	H		(жид.); т.пл.: 128 °C
240	B3b	Cl	этил	H		(жид.); т.пл.: 128 °C
241	B4	метил	этил	H		т.пл.: 90 °C
242	B4	метил	этил	H		(жид.); т.пл.: 110 °C
243	B3b	Cl	этил	H		т.пл.: 134 °C
244	B3b	Cl	этил	H		т.пл.: 127 °C
245	B4	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	этил	H		(жид.); т.пл.: 178 °C
246	B4	метил	этил	H		(жид.)
247	B3b	Cl	этил	H		т.пл.: 92 °C
248	B4	метил	этил	H		(жид.); т.пл.: 80 °C
249	B3b	Cl	этил	H		(жид.); т.пл.: 138 °C
250	B4	метил	этил	H		(жид.); т.пл.: 138 °C
251	B4	метил	этил	H		(жид.); HCl (1:1); т.пл.: 117 °C
252	B4	Cl	этил	H		(жид.); HCl (1:1); т.пл.: 206 °C
253	B3b	Cl	этил	H		(жид.)

Строч. №	Примеч. №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Физико-хим. данные
254	B3b	метил	этил	H		т.пл.: 174 °C
255	B4	метил	этил	H		(жид.); т.пл.: 68 °C
256	B4	метил	этил	H		т.пл.: 236 °C
257	B4	метил	этил	H		т.пл.: 113 °C
258	B4	метил	этил	H		т.пл.: 92 °C
259	B3b	метил	этил	H		т.пл.: 118 °C
260	B3b	метил	этил	H		т.пл.: 86 °C
261	B3b	Cl	этил	H		(жид.); т.пл.: 88 °C
262	B3b	Cl	этил	H		(жид.); т.пл.: 101 °C
263	B3b	метил	этил	H		т.пл.: 130 °C
264	B3b	Cl	этил	H		т.пл.: 124 °C
265	B3b	Cl	этил	H		т.пл.: 136 °C
266	B4	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	этил	H		(жид.); т.пл.: 102 °C
267	B4	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	этил	H		(жид.); HCl (1:1); т.пл.: 170 °C
268	B4	метил	этил	H		(жид.); HCl (1:1); т.пл.: 206 °C
269	B4	метил	этил	H		т.пл.: 134 °C
270	B3b	метил	этил	H		т.пл.: 117 °C
271	B4	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) CH <sub>3</sub>	этил	H		(жид.); HCl (1:1); т.пл.: 117 °C
272	B4	метил	этил	H		(жид.); HCl (1:1); т.пл.: 117 °C
273	B4	NH <sub>2</sub>	этил	H		(жид.); HCl (1:1); т.пл.: 117 °C
274	B3b	Cl	этил	H		(жид.); HCl (1:1); т.пл.: 117 °C

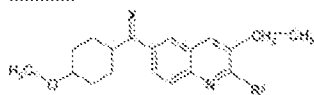


Стор. №	Проект №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Формат дан
275	83b	Cl	этил	H		Т.пл.: 88 °С
276	83b	Cl	этил	H		Т.пл.: 88 °С
277	84	метил	этил	H		Т.пл.: 106 °С
278	83a	Cl	этил	H		Т.пл.: 141 °С
279	83a	Cl	этил	H		Т.пл.: 108 °С
280	84	Cl	этил	H		
281	84	Cl	этил	H		Т.пл.: 140 °С
282	84	Cl	этил	H		Т.пл.: 104 °С
283	84	метил	этил	H		Т.пл.: 88 °С
284	83b	Cl	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H		Т.пл.: 115 °С
285	84	метил	этил	H		Т.пл.: 133 °С
286	84	метил	CH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	H		Т.пл.: 105 °С
287	84	метил	CH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	H		Т.пл.: 110 °С
288	83b	Cl	n-пропил	H		Т.пл.: 140 °С
289	84	NH <sub>2</sub>	этил	H		Т.пл.: 218 °С
290	84	метил	n-пропил	H		Т.пл.: 80 °С
291	83a	Cl	n-пропил	H		Т.пл.: 128 °С
292	83b	Cl	n-пропил	H		Т.пл.: 104 °С
293	83b	Cl	этил	H		Т.пл.: 160 °С
294	84	метил	n-пропил	H		Т.пл.: 84 °С
295	84	метил	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H		Т.пл.: 80 °С
296	83b	Cl	этил	H		Т.пл.: 68 °С
297	84	Cl	этил	H		Т.пл.: 1160 °С

Стор. №	Проект №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Формат дан
298	84	метил	этил	H		Т.пл.: 103 °С
299	84	метил	этил	H		Т.пл.: 108 °С
300	84	метил	этил	H		Т.пл.: 114 °С
301	83b	метил	этил	H		Т.пл.: 143 °С
302	84	метил	этил	H		Т.пл.: 93 °С
303	84	метил	этил	H		Т.пл.: 82 °С
304	84	n-бутил	этил	H		
305	83b	Cl	n-пропил	H		Т.пл.: 125 °С
306	81	метил	Cl-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H		Т.пл.: 136 °С
307	84	метил	n-пропил	H		Т.пл.: 81 °С
308	84	метил	n-пропил	H		Т.пл.: 80 °С
309	84	Cl	n-пропил	H		Т.пл.: 126 °С
310	83d	метил	этил	H		HCl (1:1) Т.пл.: 128 °С
311	83b	Cl	H	H		Т.пл.: 180 °С
312	83b	Cl	H	H		Т.пл.: 145 °С
313	83b	Cl	H	H		Т.пл.: 105 °С
314	84	n-пропил	n-пропил	H		HCl (1:1) Т.пл.: 150 °С
315	84	n-пропил	этил	H		Т.пл.: 149 °С
316	83b	Cl	H	H		HCl (1:1) Т.пл.: 166 °С
317	83b	Cl	H	H		Т.пл.: 168 °С
318	84	метил	n-пропил	H		HCl (1:1) Т.пл.: 200 °С
319	84	метил	этил	H		H <sub>2</sub> O (1:1)
320	84	метил	этил	H		
321	84	метил	этил	H		
322	84	Cl	этил	H		Т.пл.: 120 °С

Спол. №	Прим. №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Физич. дан.
517	B4	Cl	этил	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-
518	B4	Cl	этил	H		-
519	B4	Cl	этил	H		(A-B)
521	B4	I	этил	H		-
522	B4	метил	этил	H		(A)
1	B4	метил	метил	H		(A)
525	B4	Cl	этил	H		-
527	B4	F	этил	H		т.пл. 138 °C

Таблица 2



Спол. №	Прим. №	R <sup>1</sup>	X	Физич. дан.
5	B3b	Cl	O	транс; т.пл. 100 °C
121	B3b	1-нитроэтил	O	цис; HCl (1:1)
Спол. №	Прим. №	R <sup>1</sup>	X	Физич. дан.
122	B3b	1-нитроэтил	O	транс; HCl (1:1); т.пл. 128 °C
123	B3b	4-гидроксиэтил	O	цис; т.пл. 105 °C
124	B3b	4-гидроксиэтил	O	транс; т.пл. 115 °C
125	B3b	4-гидроксиэтил	O	транс; т.пл. 118 °C
126	B3b	4-гидроксиэтил	O	цис; т.пл. 145 °C
127	B3b	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	O	транс; т.пл. 88 °C
128	B3b	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	O	цис; т.пл. 134 °C
4	B3b	Cl	O	цис; т.пл. 123 °C
6	B3c	OCH <sub>3</sub>	O	транс; т.пл. 89 °C
7	B3c	OCH <sub>3</sub>	O	цис; т.пл. 146 °C
5	B4	Ацетил	O	транс; т.пл. 100 °C
129	B4	Ацетил	O	цис; т.пл. 106 °C
11	B4	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	O	транс; т.пл. 107 °C
10	B4	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	O	цис; т.пл. 115 °C
12	B4	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -SCH <sub>3</sub>	O	цис; т.пл. 120 °C
13	B4	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -SCH <sub>3</sub>	O	транс; т.пл. 125 °C
14	B4	-C(=O)-Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	O	цис; т.пл. 144 °C
16	B4	-C(=O)-Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	O	транс; т.пл. 108 °C
15	B4	-C(=O)N	O	цис; т.пл. 130-131 °C
17	B4	-C(=O)N	O	транс; т.пл. 109 °C
18	B4	-C(=O)-CH <sub>2</sub> OH	O	цис; т.пл. 143 °C
130	B4	-C(=O)-CH <sub>2</sub> OH	O	транс; т.пл. 108 °C
19	B4	F	O	цис; т.пл. 92-93 °C
20	B4	F	O	транс; т.пл. 134 °C
21	B4	I	O	цис; т.пл. 136 °C
22	B4	OH	O	цис; т.пл. 137-138 °C
26	B4	H	O	транс
23	B4	-C(=O)OCH <sub>3</sub>	O	цис; т.пл. 91 °C
24	B4	-C(=O)OCH <sub>3</sub>	O	транс; т.пл. 89 °C
25	B4	H	O	цис; т.пл. 89 °C

Спол. №	Прим. №	R <sup>1</sup>	X	Физич. дан.
27	B4	Метил	O	цис; т.пл. 119-112 °C
131	B4	Метил	O	транс; т.пл. 35 °C
28	B4	Этил	O	цис; т.пл. 109 °C
132	B4	Этил	O	транс; т.пл. 103 °C
29	B4	Фенил	O	транс; т.пл. 112 °C
30	B4	3-нитро	O	цис; 149 °C
133	B4	2-нитро	O	цис; 108 °C
134	B4	2-фтор	O	цис; т.пл. 105 °C
51	B6a	OCH <sub>3</sub>	N-OH	[M+H] <sup>+</sup> ; 402; т.пл. 103 °C
52	B6a	OCH <sub>3</sub>	N-OH	[M+H] <sup>+</sup> ; 402; т.пл. 142 °C
53	B6b	OCH <sub>3</sub>	NHFD	[M+H] <sup>+</sup> ; 402; т.пл. 110 °C
135	B4	NH <sub>2</sub>	O	цис; т.пл. 203 °C
136	B4	NH <sub>2</sub>	O	транс; т.пл. 303 °C
137	B4	-C(=O)-OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	O	цис; т.пл. 108 °C
138	B4	-C(=O)-OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	O	транс; т.пл. 88 °C
26	B4	SCN <sub>2</sub>	O	цис; т.пл. 124 °C
19	B4	SCN <sub>2</sub>	O	транс; т.пл. 118 °C
32	B4		O	цис; т.пл. 130 °C
139	B4	Этил	O	цис; т.пл. 180 °C
185	B4	NH <sub>2</sub>	O	цис + транс
192	B4		O	т.пл. 154 °C
180	B4		O	транс; т.пл. 156 °C
Спол. №	Прим. №	R <sup>1</sup>	X	Физич. дан.
191	B4		O	цис; т.пл. >260 °C
192	B4		O	H <sub>2</sub> O (1:1); транс; т.пл. 248 °C
193	B4		O	цис; т.пл. 224 °C
184	B4		O	транс; т.пл. 254 °C
186	B4		O	цис; т.пл. 108 °C
186	B4		O	транс; т.пл. 127 °C
197	B4		O	цис; т.пл. 166 °C
198	B4		O	транс; т.пл. 80 °C
199	B4		O	LC/MS [M+H] <sup>+</sup> ; 475.4
200	B4		O	LC/MS [M+H] <sup>+</sup> ; 464.3

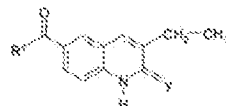
Стан. №	Преп. №	R <sup>2</sup>	X	Физич. дан.
201	B4		O	LC/MS [M+H] <sup>+</sup> , 523, 3
202	B4		O	LC/MS [M+H] <sup>+</sup> , 468, 3
205	B4		O	LC/MS [M+H] <sup>+</sup> , 478, 3
204	B4		O	LC/MS [M+H] <sup>+</sup> , 468, 3
205	B4		O	-
319	B4		O	(анал. элементный) (1:1)т.пл. 160 °C
320	B4		O	(анал.) т.пл. 150 °C
321	B4	метоксил	CH2	(анал.) HCl (1:1); т.пл.: 118 °C
322	B4	n-бутил	O	(анал.) HCl (1:1); т.пл.: 130 °C
323	B4		O	-
324	B4		O	-
Стан. №	Преп. №	R <sup>2</sup>	X	Физич. дан.
325	B4		O	-
326	B4		O	-
327	B4		O	-
328	B4		O	-
329	B4		O	-
330	B4		O	-
331	B4		O	-
332	B4		O	-
333	B4		O	-
334	B4		O	-

Стан. №	Преп. №	R <sup>2</sup>	X	Физич. дан.
335	B4		O	-
336	B4		O	-
337	B4		O	-
338	B4		O	-
339	B4		O	-
340	B4		O	-
341	B4		O	-
342	B4		O	-
343	B4		O	-
344	B4		O	-
345	B4		O	-
Стан. №	Преп. №	R <sup>2</sup>	X	Физич. дан.
346	B4		O	-
347	B4		O	-
348	B4		O	-
349	B4	CH <sub>2</sub> C(=O)CH <sub>3</sub>	O	(анал.) т.пл.: 74 °C
350	B4		O	-
351	B4		O	-
352	B4		O	-
353	B4		O	(анал. HCl) (1:2) H <sub>2</sub> O (1:1); т.пл.: 150 °C
354	B4		O	(анал.)
355	B4		O	-
356	B4		O	-

Стол. №	Прим. №	R <sup>1</sup>	X	Физич. дан.
367	B4		O	-
368	B4		O	-
369	B4		O	-
370	B4		O	-
371	B4		O	-
372	B4		O	-
373	B4		O	-
374	B4		O	-
375	B4		O	-
376	B4		O	-
377	B4		O	-
378	B4		O	-
379	B4		O	-
380	B4		O	-
381	B4		O	-
382	B4		O	-
383	B4		O	-
384	B4		O	-
385	B4		O	-
386	B4		O	-
387	B4		O	-
388	B4		O	-
389	B4		O	-
390	B4		O	-
391	B4		O	-
392	B4		O	-
393	B4		O	-
394	B4		O	-
395	B4		O	-
396	B4		O	-
397	B4		O	-

Стол. №	Прим. №	R <sup>1</sup>	X	Физич. дан.
377	B4		O	-
378	B4		O	-
379	B4		O	-
380	B4		O	-
381	B4		O	-
382	B4		O	-
383	B4		O	-
384	B4		O	лит. н. н. 148 °С
385	B4		O	франс. пат. 141 °С
386	B4		O	лит. 130 °С
387	B4		O	-
388	B4		O	-
389	B4		O	-
390	B4		O	лит. н. н. 140 °С
391	B4		O	франс. пат. 135 °С

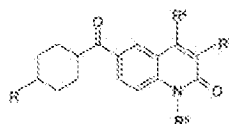
Таблица 3



Стол. №	Прим. №	Y	R <sup>1</sup>	Физич. дан.
140	B4	O		лит. 220 °С
141	B4	O		лит. 213 °С
142	B4	O		лит. 148 °С
143	B4	O	1-метилпиперидин	лит. 135-210 °С
144	B4	O	2-метилпиперидин	лит. лит. 185 °С
145	B4	O	3-метилпиперидин	франс. пат. 169-193 °С
146	B4	O	4-диметиламин пиперидин	лит. 230 °С
147	B4	O	4-(метилпиперидин) пиперидин	лит. 188 °С

Стол. №	Примет. №	Y	R <sup>1</sup>	Физич. дан.
146	84	C	4-метилциклопентанол	т.пл. 214 °C
36	84	S	4-метилциклопентанол	цкс. т.пл. 229 °C
37	84	S	4-метилциклопентанол	транс; т.пл. 229 °C
146	84	C		т.пл. 188 °C
46	84	O		т.пл. 192 °C
180	84	O		цкс. т.пл. 228 °C
151	84	O		транс; т.пл. 229 °C
152	84	O		т.пл. 213 °C
153	84	O		т.пл. 206 °C
184	84	C		т.пл. 219 °C
185	84	C	4,4-диметилциклопентанол	т.пл. 242 °C
368	84	O	CH <sub>2</sub> OH (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	т.пл. 189 °C
369	84	O		т.пл. 228 °C
390	84	O		т.пл. 187 °C
391	84	O		т.пл. 146 °C
Стол. №	Примет. №	Y	R <sup>1</sup>	Физич. дан.
392	84	C		т.пл. 192 °C
393	84	O		(B); т.пл. 224 °C
394	84	O		(A); т.пл. 201 °C
395	84	O		(A); т.пл. 207 °C
396	84	O		т.пл. 212 °C
397	84	O		(B); т.пл. 238 °C
398	84	O		т.пл. 234 °C
399	84	C		цкс. т.пл. 192 °C

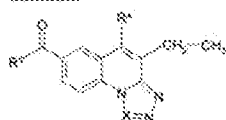
Таблица 4



Стол. №	Примет. №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R	Физич. дан.
156	84	этил	H	H	OCH <sub>3</sub>	транс; т.пл. 262 °C
157	84	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	цис + транс; т.пл. 244 °C
158	84	H	метил	H	OCH <sub>3</sub>	т.пл. > 280 °C
159	84	метил	H	H	OCH <sub>3</sub>	цкс. т.пл. 254 °C
160	84	метил	H	H	OCH <sub>3</sub>	транс; т.пл. > 280 °C
161	84	пропил	H	H	OCH <sub>3</sub>	т.пл. 208 °C
162	84	пропил	H	H	OCH <sub>3</sub>	транс; т.пл. 232 °C
9	84	этил	H	H	OCH <sub>3</sub>	цкс. т.пл. 234-238 °C
43	84	этил	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	транс; т.пл. 118 °C
42	84	этил	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	цкс. т.пл. 125 °C
44	84	этил	H	CH <sub>3</sub> -COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	цкс. т.пл. 152 °C
45	84	этил	H	CH <sub>3</sub> -COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	транс; т.пл. 147 °C
46	84	этил	H	бензил	OCH <sub>3</sub>	цкс. т.пл. 137 °C
47	84	этил	H	бензил	OCH <sub>3</sub>	транс; т.пл. 130 °C
50	84	метил	H	H	H	т.пл. 256-1 °C
163	84	этил	этил	H	OCH <sub>3</sub>	цкс. т.пл. 221 °C
164	84	этил	этил	H	OCH <sub>3</sub>	цкс. т.пл. 221 °C
165	84	этил	этил	H	OCH <sub>3</sub>	транс; т.пл. 215 °C
166	84	этил	H		OCH <sub>3</sub>	LC/MS [M+H] <sup>+</sup> ; 426.4
Стол. №	Примет. №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R	Физич. дан.
167	84	этил	H		OCH <sub>3</sub>	LC/MS [M+H] <sup>+</sup> ; 451.3
168	84	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	цкс. т.пл. 166 °C
169	84	этил	H		OCH <sub>3</sub>	LC/MS [M+H] <sup>+</sup> ; 402.3
400	88	этил	H		OCH <sub>3</sub>	
401	88	этил	H		OCH <sub>3</sub>	
402	88	этил	H		OCH <sub>3</sub>	
403	88	этил	H		OCH <sub>3</sub>	
404	88	этил	H		OCH <sub>3</sub>	
405	88	этил	H		OCH <sub>3</sub>	
406	88	этил	H		OCH <sub>3</sub>	
407	84	этил	H		OCH <sub>3</sub>	

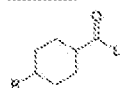
Синол. №	Примет. №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R	Физико-хим. данные
407	В4	этил	H		OCH <sub>3</sub>	-
408	В4	этил	H		OCH <sub>3</sub>	-
409	В4		H	H	OCH <sub>3</sub>	т.пл. 168 °С
410	В4	С <sub>2</sub> H <sub>5</sub> С <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	т.пл. 194 °С
508	В4	этил	H		OCH <sub>3</sub>	-
520	В4	этил	H		OCH <sub>3</sub>	-

Таблица 5



Синол. №	Примет. №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	Физико-хим. данные
33	В4	H	метоксиэтилэтоксипептид	ОН	цис; т.пл. 224 °С
34	В4	H	метоксиэтилэтоксипептид	ОН	транс; т.пл. 185 °С
35	В4	H	метоксиэтилэтоксипептид	N	цис; т.пл. 160-172 °С
Синол. №	Примет. №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	Физико-хим. данные
170	В4	H	метоксиэтилэтоксипептид	N	транс; т.пл. 148 °С
171	В4	H		N	(B), т.пл. 189 °С
172	В4	H	метоксиэтилэтоксипептид	N	диэнтранс; т.пл. 143 °С
173	В4	этил	метоксиэтилэтоксипептид	N	цис; т.пл. 126 °С
411	В4	H		N	т.пл. 106 °С
412	В4	H		N	т.пл. 180 °С
413	В4	H		N	(A)
414	В4	H		N	т.пл. 158 °С

Таблица 6



Синол. №	Примет. №	R	L	Физико-хим. данные

Синол. №	Примет. №	R	L	Физико-хим. данные
48	В7	H		-
174	В3б	OCH <sub>3</sub>		цис; т.пл. 115 °С
175	В3б	OCH <sub>3</sub>		транс; т.пл. 141 °С
176	В3б	OCH <sub>3</sub>		цис; т.пл. 148 °С
177	В3б	OCH <sub>3</sub>		т.пл. 128 °С
178	В3б	OCH <sub>3</sub>		транс; т.пл. 190 °С
179	В3б	OCH <sub>3</sub>		цис; т.пл. 119 °С
180	В3б	OCH <sub>3</sub>		транс; т.пл. 134 °С
181	В3б	OCH <sub>3</sub>		транс; т.пл. 92 °С
208	В3б	OCH <sub>3</sub>		цис; т.пл. 144 °С
Синол. №	Примет. №	R	L	Физико-хим. данные
207	В3б	OCH <sub>3</sub>		транс; т.пл. 125 °С
209	В3б	OCH <sub>3</sub>		цис; т.пл. 127 °С
208	В3б	OCH <sub>3</sub>		цис; т.пл. 101 °С
210	В3б	OCH <sub>3</sub>		цис; т.пл. 104 °С
211	В3б	OCH <sub>3</sub>		транс; т.пл. 134 °С
212	В4	OCH <sub>3</sub>		цис; т.пл. 141 °С
213	В4	OCH <sub>3</sub>		транс; т.пл. 215 °С
214	В4	OCH <sub>3</sub>		цис; т.пл. 139 °С
215	В3б	OCH <sub>3</sub>		транс

Спол. №	Прикл. №	R	L	Фізичні дані
415	B3b	OCH <sub>3</sub>		(цис); т.пл.: 136 °С
416	B3b	OCH <sub>3</sub>		(цис)
417	B4	OCH <sub>3</sub>		(цис); т.пл.: 149 °С
418	B3b	OCH <sub>3</sub>		(транс); т.пл.: 132 °С
419	B4	OCH <sub>3</sub>		(цис); т.пл.: 217 °С
420	B3b	OCH <sub>3</sub>		(цис); HCl (1:1); т.пл.: 200 °С
421	B4	OH		(цис); т.пл.: 215 °С
422	B4	OH		(транс); т.пл.: 178 °С
423	B3b	OCH <sub>3</sub>		т.пл.: 160 °С
424	B3b	OCH <sub>3</sub>		(цис); т.пл.: 308 °С
Спол. №	Прикл. №	R	L	Фізичні дані
425	B3b	OCH <sub>3</sub>		(транс); т.пл.: 120 °С
426	B3b	OCH <sub>3</sub>		(цис); т.пл.: 121 °С
427	B3b	H		т.пл.: 165 °С
428	B3b	OCH <sub>3</sub>		(цис); т.пл.: 168 °С
429	B3b	OCH <sub>3</sub>		(транс); т.пл.: 167 °С
430	B3b	CH <sub>3</sub>		(B)
431	B3b	CH <sub>3</sub>		(A)

Таблиця 7



Спол. №	Прикл. №	R	L	Фізичні дані
432	B4			т.пл.: 129 °С
433	B4			т.пл.: 175 °С

Спол. №	Прикл. №	R	L	Фізичні дані
434	B4			т.пл.: 175 °С
435	B4			т.пл.: 103 °С
436	B4			т.пл.: 151 °С
437	B4			(транс); т.пл.: 110 °С
438	B4			т.пл.: 150 °С
439	B4			т.пл.: 150 °С
440	B4			(цис)
441	B4			т.пл.: 168 °С
442	B4			т.пл.: 173 °С
443	B4			т.пл.: 208 °С
Спол. №	Прикл. №	R	L	Фізичні дані
444	B4			т.пл.: 169 °С
445	B4			т.пл.: 133 °С
446	B3b			т.пл.: 150 °С
447	B3b			т.пл.: 168 °С
448	B3b			т.пл.: 147 °С
449	B3b			т.пл.: 164 °С
450	B3b			т.пл.: 157 °С
451	B4			т.пл.: 189 °С
452	B4			т.пл.: 187 °С
453	B3b			т.пл.: 200 °С

Стр. №	Прим. №	R	L	Физич. дан.
454	B3b			t.пл.: 160 °C
455	B3b			t.пл.: 138 °C
456	B3b			(A) t.пл.: 174 °C
457	B3b			(B) t.пл.: 69 °C
458	B3b			t.пл.: 164 °C
459	B4			-
460	B4			t.пл.: 134 °C
461	B4			(B) t.пл.: 198 °C
462	B4			t.пл.: 153 °C
463	B3b			t.пл.: 161 °C
464	B4			t.пл.: 135 °C
Стр. №	Прим. №	R	L	Физич. дан.
465	B4			t.пл.: 131 °C
466	B3b			HCl (1:1) t.пл.: 206 °C
467	B3b			t.пл.: 142 °C
468	B4			уксус (1:1) t.пл.: 104 °C
469	B3b	диметиламин		t.пл.: 104 °C
470	B3b			t.пл.: 161 °C
471	B3b			t.пл.: 144 °C
472	B3b			t.пл.: 144 °C
473	B4			t.пл.: 143 °C
474	B4			t.пл.: 198 °C
475	B4			t.пл.: 152 °C
476	B4			t.пл.: 171 °C

Стр. №	Прим. №	R	L	Физич. дан.
477	B4			t.пл.: 198 °C
478	B2	триметиламин		t.пл.: 124 °C
479	B4			(A) t.пл.: 148 °C
480	B4			(B) t.пл.: 162 °C
481	B4			t.пл.: 129 °C
482	B4			t.пл.: 115 °C
483	B2			t.пл.: 157 °C
484	B2			t.пл.: 162 °C
485	B4			(A) t.пл.: 130 °C
486	B4			(A) t.пл.: 124 °C
Стр. №	Прим. №	R	L	Физич. дан.
487	B4			(B) t.пл.: 128 °C
488	B4			t.пл.: 66 °C
489	B2			t.пл.: 150 °C
490	B4			(A) t.пл.: 117 °C
491	B2			t.пл.: 220 °C
492	B4			t.пл.: 138 °C
493	B2			t.пл.: 121 °C
494	B4			(A) t.пл.: 125 °C
495	B4			t.пл.: 135 °C
496	B4			t.пл.: 139 °C



Спол. №	Прикл. №	R	L	Фізичні дані
487	B4			t.пл.: 127 °C
488	B4			t.пл.: 185 °C
489	B2			t.пл.: 291 °C
500	B3b			t.пл.: 143 °C
501	B3b			t.пл.: 137 °C
502	B2			t.пл.: 219 °C
503	B3d			t.пл.: 154 °C
504	B2			t.пл.: 183 °C
505	B4			t.пл.: 138 °C
506	B2			t.пл.: 138 °C
Спол. №	Прикл. №	R	L	Фізичні дані
507	B4			t.пл.: 171 °C
512	B3b			
523	B3b			

Таблиця 8.

Спол. №	Прикл. №	Структура	Фізичні дані
511	B11		
514	B12		
515	B13		
524	B8a		t.пл.: 185 °C
Спол. №	Прикл. №	Структура	Фізичні дані
471	B15		(E)
525	B14		RCX(1)

## С. Фармакологічні приклад

Сигнальна трансдукція у клонуваних mGluR1 рецепторів пацюків у СНО клітинах

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

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

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

Таблиця 9.

Спол. №	$pIC_{50}$	Спол. №	$pIC_{50}$	Спол. №	$pIC_{50}$
483	7.89	281	7.93	89	7.25
441	7.85	447	7.93	108	7.25
354	7.95	286	7.83	173	7.28
32	7.94	431	7.81	268	7.23
421	7.84	96	7.57	527	7.21
19	7.83	484	7.57	308	7.23
448	7.95	445	7.58	290	7.22
139	7.93	251	7.58	321	7.21
175	7.92	464	7.54	183	7.21
338	7.91	494	7.93	14	7.26
87	7.90	128	7.52	191	7.18
482	7.90	344	7.52	499	7.18
384	7.90	161	7.49	148	7.8
423	7.89	298	7.48	486	7.19
71	7.87	484	7.45	238	7.17
220	7.87	485	7.92	352	7.17
476	7.88	277	7.44	481	7.16
485	7.86	81	7.43	181	7.16
486	7.84	288	7.42	427	7.14
9	7.84	229	7.41	29	7.14
110	7.84	323	7.41	149	7.13
245	7.84	328	7.41	286	7.13
341	7.83	388	7.40	512	7.13
183	7.81	480	7.59	472	7.43
432	7.78	49K	7.39	10	7.11

83

Спол. №	pIC <sub>50</sub>	Спол. №	pIC <sub>50</sub>
239	7,78	36	7,36
224	7,78	228	7,36
437	7,78	428	7,36
458	7,78	177	7,36
488	7,77	291	7,35
242	7,76	313	7,35
346	7,74	285	7,34
182	7,73	430	7,34
485	7,73	382	7,34
447	7,72	343	7,33
7	7,72	425	7,33
175	7,71	473	7,32
475	7,71	297	7,31
480	7,71	448	7,31
213	7,70	243	7,29
238	7,70	323	7,28
241	7,67	158	7,28
461	7,66	289	7,27
115	7,64	184	7,26
445	7,65	438	7,26

76726

Спол. №	pIC <sub>50</sub>
507	7,11
426	7,11
468	7,10
87	7,08
53	7,08
434	7,08
300	7,08
199	7,07
280	7,08
112	7,05
348	7,05
388	7,03
442	7,03
432	7,02
283	7,02
318	7,02
38	7,00
396	7,00

84

Спол. №	Структура	pIC <sub>50</sub>
19		8,38
428		8,38
424		8,385
178		8,33
240		8,315
118		8,29
488		8,27

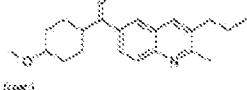
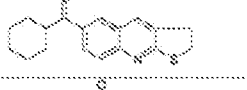

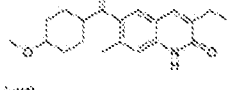
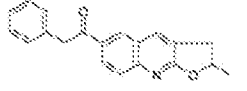
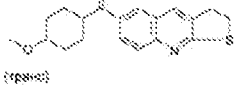
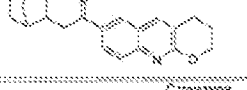
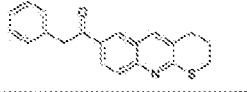
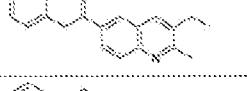
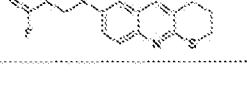
Окрема група сполук показали значення pIC<sub>50</sub> принаймні 8. Це стосується сполук наведених у Таблиці 10.

Таблиця 10:

Спол. №	Структура	pIC <sub>50</sub>
418		8,587
27		8,527
174		8,49
505		8,48
25		8,45
4		8,4

Спол. №	Структура	pIC <sub>50</sub>
394		8,37
477		8,35
492		8,297
214		8,233
465		8,145
155		8,14
420		8,135

(див.) Гідроксимид (1 : 1)

Сторінка №	Структура	РІС
282		8.113
427		8.115
258		8.268
418		8.268
485		8.268
418		8.248
427		8.225
Сторінка №	Структура	РІС
426		8.023
237		8.01
485		8

Cold allodynia тест з зшиванням Беннетта.

Хірургія:

Під час хірургії використовувалися SD пацюки

чоловічої статі, вагою 240-280г.

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

Тест на холодній тарілці:

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

Процедура тестування:

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

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

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

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

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