

R[C@H]1CCCC[C@@H]1NC(=O)C(R^2)(R^1)C(=O)R^1
$$\begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{R}^3\text{---N---Z---R}^4 \end{array}$$

при цьому вищевказані алкільні й алкенільні групи або алкільні групи, які містяться у вищевказаних залишках, містять, якщо не вказане інше, від 1 до 5 атомів вуглецю і можуть бути розгалуженими або

нерозгалуженими, а вищевказані ароматичні і гетероароматичні залишки додатково можуть бути моно-, ди- або тризаміщені атомами фтору, хлору або бром, ціано- або гідроксигрупами, причому замісники можуть бути ідентичними або різними.

Даний винахід стосується також відповідних рацематів, якщо сполуки загальної формули I мають тільки один хіральний центр. Однак в обсяг винаходу включені й окремі діастереомерні пари антиподів або суміші таких антиподів, у вигляді яких сполуки загальної формули (I) можуть існувати при наявності в них більше одного хіального центра, а також окремі оптично активні енантіомери, з яких складаються вищевказані рацемати.

Сполуки загальної формули (I) мають цінні фармакологічні властивості, які засновані на їх селективній активності як CGRP-антагоністів. Іншими об'єктами винаходу є лікувальні засоби, які містять ці сполуки, їх застосування і їх одержання.

До переважних сполук вищевказаної загальної формули I належать сполуки, у яких

R означає однократно або двократно ненасичений 5-7-членний аза-, діаза-, триаза- або тіазагетероцикл, при цьому вищевказані гетероцикли приєднані через атом вуглецю або азоту і

містять одну або дві карбонільні групи, суміжні з атомом азоту, можуть бути заміщені біля атома вуглецю фенілом, піридинілом, діазинілом, тієнілом, піроліном, 1,3-тіазолілом, ізоксазолілом, піразолілом або 1-метилпіразолілом і

олефіновий подвійний зв'язок одного з вищевказаних ненасичених гетероциклів може бути сконденсований з бензольним, піридиновим, діазиновим або хіноліновим кільцем або з необов'язково заміщеним біля атома азоту метилом 2(1H)-оксохіноліновим кільцем або ж два олефінові подвійні зв'язки одного з вищевказаних ненасичених гетероциклів у кожному випадку можуть бути сконденсовані з бензольним кільцем,

причому фенільні, піридинільні, діазинільні, тієнільні, піролільні, 1,3-тіазолільні, ізоксазолільні, піразолільні або 1-метилпіразолільні групи, які містяться в R, а також сконденсовані з бензольним, піридиновим і діазиновим кільцем гетероцикли додатково можуть бути моно-, ди- або тризаміщені у вуглецевому скелеті атомами фтору, хлору або бром, алкільними, алкокси-, нітро-, трифторметильними, гідрокси-, аміно-, ацетиламіно-, ацетильними, ціано- або трифторметоксигрупами, при цьому замісники можуть бути ідентичними або різними,

R¹ означає феніл, 1-нафтил або 2-нафтил,

причому вказані ароматичні залишки можуть бути моно-, ди- або тризаміщені атомами фтору, хлору або бром, розгалуженими або нерозгалуженими алкільними групами, алкокси-, трифторметильними, нітро-, гідрокси-, аміно- або ацетиламіногрупами, при цьому замісники можуть бути ідентичними або різними,

R² означає атом водню або метил,

один із залишків A¹ і A² означає атом водню, а інший означає аміно-, метиламіно- або етиламіногрупу, [1,4]біпіперидиніл-1'-ільну групу або групу формули



у якій

R³ представляє собою атом водню, метил- або етил,

Z представляє собою карбоніл або сульфоніл і

R⁴ представляє собою алкокси-, аміно-, алкіламіно- або діалкіламіногрупу, необов'язково заміщений 1-метил-4-піперидинілом, 4-метил-1-піперазинілом або 1-піперидинілом 1- або 4-піперидинільний залишок, 1-метил-4-піперидинілоксизалишок, піридиніламіно-, бензо[b]фуранільну, 1,2,4-триазол-1-ільну або 1H-індолільну групу, необов'язково заміщений 4-метил-1-піперазинілом або 4-фенілметил-1-піперазинілом феніл або ж розгалужений або нерозгалужений алкільний залишок, який має від 1 до 7 атомів вуглецю, що

у ω-положенні може бути заміщений аміно-, фенільною, піридинільною, фенокси-, феніламіно-, фенілметоксикарбоніламіно- або N-метилфеніламіногрупою, диметиламіногрупою, необов'язково заміщеним фенільною, піридинільною, диметиламіно-, 4-морфолінільною, 4-метилгексагідро-1H-1,4-діазепін-1-ільною, 4-метил-1-піперазинільною, 4-(метилсульфоніл)-1-піперазинільною, 4-(диметиламіноалкіл)-1-піперазинільною, 1-метил-4-піперидинільною або 1-піперидинільною групою 1-піперидинільним або 1-піперазинільним залишком, 4-метил-1-піперазинільним залишком, N-метил-N-(1'-метил-[1,4]біпіперидиніл-1-іл)аміно- або 4-(1-піперидинілметил)-1-піперидинільним залишком і

незалежно від цього може бути заміщений у α-положенні аміно-, трет-бутоксикарбоніламіно- або {{{[1,4]біпіперидиніл-1'-іл}ацетил}аміно}-групою,

при цьому вищевказані алкільні групи або алкільні групи, які містяться у вищевказаних залишках, містять, якщо не вказане інше, від 1 до 4 атомів вуглецю і можуть бути розгалуженими або нерозгалуженими, а вищевказані ароматичні і гетероароматичні залишки додатково можуть бути моно-, ди- або тризаміщені атомами фтору, хлору або бром, ціано- або гідроксигрупами, причому замісники можуть бути ідентичними або різними, їх таутомери, їх діастереомери, їх енантіомери та їх солі.

Більш переважними сполуками вищевказаної загальної формули I є сполуки, у яких

R означає однократно ненасичений 5-7-членний діаза- або триазагетероцикл,

при цьому вищевказані гетероцикли приєднані через атом азоту, містять карбонільну групу, суміжну з атомом азоту, і додатково можуть бути заміщені біля атома вуглецю фенілом і олефіновий подвійний зв'язок одного з вищевказаних ненасичених гетероциклів може бути сконденсований з бензольним або хіноліновим кільцем або з необов'язково заміщеним біля атома азоту метилом 2(1H)-оксохіноліновим кільцем або ж два олефінові подвійні зв'язки одного з вищевказаних ненасичених гетероциклів у кожному випадку можуть бути сконденсовані з бензольним кільцем,

причому фенільні групи, які містяться в R, а також сконденсовані з бензольним кільцем гетероцикли додатково можуть бути моно-, ди- або тризаміщені у вуглецевому скелеті атомами фтору, хлору або бром,

метильними, метокси-, нітро-, трифторметильними, гідрокси-, аміно-, ацетиламіно-, ацетильними, ціано- або трифторметоксигрупами, при цьому замісники можуть бути ідентичними або різними, переважно, однак, є незаміщеними або монозаміщеними атомом фтору, хлору або бромом, метилом або метоксигрупою,

R¹ означає необов'язково моно-, ди- або тризаміщений атомами фтору, хлору або бромом, метильними, метокси-, трифторметильними-, нітро-, гідрокси- або аміногрупами феніл, при цьому замісники можуть бути ідентичними або різними,

R² означає атом водню або метил і

один із залишків A¹ і A² означає атом водню, а інший означає аміно- або метиламіногрупу, [1,4']біпіперидиніл-1'-ільну групу або групу формули



у якій

R³ представляє собою атом водню або метил,

Z представляє собою карбоніл або сульфоніл і

R⁴ представляє собою розгалужену або нерозгалужену C₁₋₅алкоксигрупу, необов'язково заміщений 1-метил-4-піперидинільною, 4-метил-1-піперазинільною або 1-піперидинільною групою 1- або 4-піперидинільний залишок, 1-метил-4-піперидинілоксизалишок, 2-піридиніламіно-, бензо[b]фуран-2-ільну, 1,2,4-триазол-1-ільну або 1Н-індол-2-ільну групу, необов'язково заміщений 4-метил-1-піперазинільним або 4-фенілметил-1-піперазинільним залишком феніл або ж розгалужений або нерозгалужений алкільний залишок, який має від 1 до 7 атомів вуглецю, що

у ω-положенні заміщений аміно-, фенільною, 2-піридинільною, фенокси-, феніламіно-, фенілметоксикарбоніламіно- або N-метилфеніламіногрупою, диметиламіногрупою, необов'язково заміщеним фенільною, піридинільною, диметиламіно-, 4-морфолінільною, 4-метилгексагідро-1Н-1,4-діазепін-1-ільною, 4-метил-1-піперазинільною, 4-(метилсульфоніл)-1-піперазинільною, 4-(3-диметиламінопропіл)-1-піперазинільною, (2-диметиламіноетил)-1-піперазинільною, 1-метил-4-піперидинільною або 1-піперидинільною групою 1-піперидинільним або 1-піперазинільним залишком, 4-метил-1-піперазинільним залишком, N-метил-N-(1'-метил-[1,4']біпіперидиніл-1-іл)аміно- або 4-(1-піперидинілметил)-1-піперидинільним залишком або

у α-положенні заміщений аміно-, трет-бутоксикарбоніламіно- або {{{[1,4']біпіперидиніл-1'-іл}ацетил}аміно}-групою або у ω-положенні заміщений аміно-, фенільною або фенілметоксикарбоніламіногрупою, а в α-положенні заміщений аміно-, трет-бутоксикарбоніламіно- або {{{[1,4']біпіперидиніл-1'-іл}ацетил}аміно}-групою,

при цьому вищевказані алкільні групи або алкільні групи, які містяться у вищевказаних залишках, містять, якщо не вказане інше, від 1 до 4 атомів вуглецю і можуть бути розгалуженими або нерозгалуженими, а вищевказані ароматичні і гетероароматичні залишки додатково можуть бути моно-, ди- або тризаміщені атомами фтору, хлору або бромом, ціано- або гідроксигрупами, їх таутомери, їх діастереомери, їх енантіомери та їх солі.

Найбільш переважними сполуками вищевказаної загальної формули (I) є сполуки, у яких

R означає 3,4-дигідро-2(1Н)-оксохіназолін-3-іл, 1,3-дигідро-4-феніл-2Н-2-оксоімідазол-1-іл, 2,4-дигідро-5-феніл-3(3Н)-оксо-1,2,4-триазол-2-іл, 1,3-дигідро-2(2Н)-оксоімідазо[4,5-с]хінолін-3-іл, 1,3,4,5-тетрагідро-2-оксо-1,3-бензодіазепін-3-іл, 1,3-дигідро-5-метил-2,4(2Н,5Н)-діоксоімідазо[4,5-с]хінолін-3-іл, 5,7-дигідро-6-оксо-1,3-дибензодіазепін-5-іл або 1,3-дигідро-2-оксобензімідазол-1-іл,

при цьому вищевказані біциклічні гетероцикли додатково можуть бути монозаміщені у вуглецевому скелеті метоксигрупою,

R¹ означає необов'язково моно-, ди- або тризаміщений атомами фтору, хлору або бромом, гідрокси- або аміногрупами феніл, при цьому замісники можуть бути ідентичними або різними, R² означає атом водню або метил і

один із залишків A¹ і A² означає атом водню, а інший означає аміно- або метиламіногрупу, [1,4']біпіперидиніл-1'-ільну групу або групу формули



у якій

R³ представляє собою атом водню або метил,

Z представляє собою карбоніл або сульфоніл і

R⁴ представляє собою розгалужену або нерозгалужену C₁₋₄алкоксигрупу, необов'язково заміщений 1-метил-4-піперидинілом, 4-метил-1-піперазинілом або 1-піперидинілом 1- або 4-піперидинільний залишок, 1-метил-4-піперидинілоксизалишок, 2-піридиніламіно-, бензо[b]фуран-2-ільну, 1,2,4-триазол-1-ільну або 1Н-індол-2-ільну групу, необов'язково заміщений 4-метил-1-піперазинілом або 4-фенілметил-1-піперазинілом феніл або ж розгалужений або нерозгалужений алкільний залишок, який має від 1 до 7, переважно від 1 до 5 атомів вуглецю, що

у ω-положенні заміщений аміно-, 2-піридинільною, фенокси-, феніламіно-, фенілметоксикарбоніламіно- або N-метилфеніламіногрупою, диметиламіногрупою, необов'язково заміщеним фенільною, 4-піридинільною, диметиламіно-, 4-морфолінільною, 4-метилгексагідро-1Н-1,4-діазепін-1-ільною, 4-метил-1-піперазинільною, 4-(метилсульфоніл)-1-піперазинільною, 4-(3-диметиламінопропіл)-1-піперазинільною, 1-метил-4-піперидинільною або 1-піперидинільною групою 1-піперидинільним або 1-піперазинільним залишком, 4-метил-1-піперазинільним залишком, N-метил-N-(1'-метил-[1,4']біпіперидиніл-1-іл)аміно- або 4-(1-піперидинілметил)-1-піперидинільним залишком або

у ω-положенні заміщений аміно-, фенільною або фенілметоксикарбоніламіногрупою, а в α-положенні заміщений аміно-, трет-бутоксикарбоніламіно- або {{{[1,4']біпіперидиніл-1'-іл}ацетил}аміно}-групою,

при цьому вищевказані алкільні групи або алкільні групи, які містяться у вищевказаних залишках, містять,

якщо не вказане інше, від 1 до 4 атомів вуглецю і можуть бути розгалуженими або нерозгалуженими, а вищевказані ароматичні і гетероароматичні залишки додатково можуть бути моно-, ди- або тризаміщені атомами фтору, хлору або бром, ціано- або гідроксигрупами, їх таутомери, їх діастереомери, їх енантіомери та їх солі.

Як приклад особливо переважних сполук можна назвати такі:

- (1) (R,S)-4-(4-аміно-3,5-дибромфеніл)-2-[[1,1-диметилетоксикарбоніл]метиламіно]-1-{4-[2(2H)-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл]-1-піперидиніл}-1,4-бутандіон,
- (2) (R,S)-4-(4-аміно-3,5-дибромфеніл)-2-[[[1,4]біпіперидиніл-1'-іл]ацетил]метиламіно]-1-{4-[2(2H)-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл]-1-піперидиніл}-1,4-бутандіон,
- (3) (R,S)-2-[(ацетил)метиламіно]-4-(4-аміно-3,5-дибромфеніл)-1-{4-[2(2H)-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл]-1-піперидиніл}-1,4-бутандіон,
- (4) (R,S)-4-(4-аміно-3,5-дибромфеніл)-1-{4-[1,4-дигідро-2(2H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл}-2-[[1,1-диметилетоксикарбоніл]аміно]-1,4-бутандіон,
- (5) (R,S)-4-(4-аміно-3,5-дибромфеніл)-1-{4-[1,4-дигідро-2(2H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл}-2-[[4-(диметиламіно)-1-оксобутил]аміно]-1,4-бутандіон,
- (6) (R,S)-2-аміно-4-(4-аміно-3,5-дибромфеніл)-1-{4-[1,4-дигідро-2(2H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл}-1,4-бутандіон,
- (7) (R,S)-4-(4-аміно-3,5-дибромфеніл)-1-{4-[1,4-дигідро-2(2H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл}-2-[[[1'-метил-[1,4]біпіперидиніл-4-іл] карбоніл]аміно]-1,4-бутандіон,
- (8) (R,S)-4-(4-аміно-3,5-дибромфеніл)-1-{4-[1,4-дигідро-2(2H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл}-2-[[4-(метил-1-піперазиніл)ацетил]аміно]-1,4-бутандіон,
- (9) (R,S)-4-(4-аміно-3,5-дибромфеніл)-1-{4-[5-метил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-3-іл]-1-піперидиніл}-2-[[4-(метил-1-піперазиніл)ацетил]аміно]-1,4-бутандіон,
- (10) (R,S)-4-(4-аміно-3,5-дибромфеніл)-1-{4-[5,7-дигідро-6(6H)-оксодибензо[d,f][1,3]діазепін-5-іл]-1-піперидиніл}-2-[[4-(метил-1-піперазиніл)ацетил]аміно]-1,4-бутандіон,
- (11) (R,S)-4-(4-аміно-3,5-дибромфеніл)-1-{4-[1,3-дигідро-2(2H)-оксо-4-феніл-1-імідазоліл]-1-піперидиніл}-2-[[4-(метил-1-піперазиніл)ацетил]аміно]-1,4-бутандіон,
- (12) (R,S)-4-(4-аміно-3,5-дибромфеніл)-1-{4-[1,3-дигідро-2(2H)-оксоімідазо[4,5-с]хінолін-3-іл]-1-піперидиніл}-2-[[4-(метил-1-піперазиніл)ацетил]аміно]-1,4-бутандіон,
- (13) (R,S)-4-(4-аміно-3,5-дибромфеніл)-1-{4-[1,4-дигідро-5(5H)-оксо-3-феніл-[1,2,4]триазол-1-іл]-1-піперидиніл}-2-[[4-(метил-1-піперазиніл)ацетил]аміно]-1,4-бутандіон,
- (14) (R,S)-4-(4-аміно-3,5-дибромфеніл)-1-{4-[7-метокси-2(2H)-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл]-1-піперидиніл}-2-[[4-(метил-1-піперазиніл)ацетил]аміно]-1,4-бутандіон,
- (15) (R,S)-4-(4-аміно-3,5-дибромфеніл)-2-[[4-(метил-1-піперазиніл)ацетил]аміно]-1-{4-[2(2H)-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл]-1-піперидиніл}-1,4-бутандіон,
- (16) (R,S)-4-(4-аміно-3,5-дибромфеніл)-1-{4-[2(2H)-оксо-1,3-дигідробензімідазол-1-іл]-1-піперидиніл}-2-[[4-(метил-1-піперазиніл)ацетил]аміно]-1,4-бутандіон,
- (17) (R,S)-4-(4-аміно-3,5-дибромфеніл)-2-[[1,1-диметилетоксикарбоніл]аміно]-1-{4-[2(2H)-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл]-1-піперидиніл}-1,4-бутандіон,
- (18) (R,S)-2-аміно-4-(4-аміно-3,5-дибромфеніл)-1-{4-[2(2H)-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл]-1-піперидиніл}-1,4-бутандіон,
- (19) (R,S)-4-(4-аміно-3,5-дибромфеніл)-2-[[[1,4]біпіперидиніл-1'-іл]ацетил]аміно]-1-{4-[2(2H)-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл]-1-піперидиніл}-1,4-бутандіон,
- (20) (R,S)-4-(4-аміно-3,5-дибромфеніл)-2-[[4-(4-метил-1-піперазиніл)-1-піперидиніл]карбоніл]аміно]-1-{4-[2(2H)-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл]-1-піперидиніл}-1,4-бутандіон,
- (21) (R,S)-4-(4-аміно-3,5-дибромфеніл)-2-[[[1,4]біпіперидиніл-1'-іл]карбоніл]аміно]-1-{4-[2(2H)-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл]-1-піперидиніл}-1,4-бутандіон,
- (22) (R,S)-4-(4-аміно-3,5-дибромфеніл)-2-[[4-(диметиламіно)-1-піперидиніл]ацетил]аміно]-1-{4-[2(2H)-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл]-1-піперидиніл}-1,4-бутандіон,
- (23) (R,S)-4-(4-аміно-3,5-дибромфеніл)-2-[[[4-(4-метил-1-піперазиніл)-1-піперидиніл]ацетил]аміно]-1-{4-[2(2H)-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл]-1-піперидиніл}-1,4-бутандіон,
- (24) (R,S)-4-(4-аміно-3,5-дибромфеніл)-2-[[[1'-метил-4-піперидиніл]окси]карбоніл]аміно]-1-{4-[2(2H)-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл]-1-піперидиніл}-1,4-бутандіон,
- (25) (R,S)-2-(ацетиламіно)-4-(4-аміно-3,5-дибромфеніл)-1-{4-[2(2H)-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл]-1-піперидиніл}-1,4-бутандіон,
- (26) (R,S)-4-(4-аміно-3,5-дихлорфеніл)-2-[[[1,4]біпіперидиніл-1'-іл]ацетил]аміно]-1-{4-[2(2H)-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл]-1-піперидиніл}-1,4-бутандіон,
- (27) (R,S)-4-(4-аміно-3,5-дихлорфеніл)-2-[[4-(4-метил-1-піперазиніл)-1-піперидиніл]ацетил]аміно]-1-{4-[2(2H)-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл]-1-піперидиніл}-1,4-бутандіон,
- (28) (R,S)-4-(4-аміно-3,5-дибромфеніл)-2-[[[1,4]біпіперидиніл-1'-іл]-1-{4-[2(2H)-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл]-1-піперидиніл}-1,4-бутандіон,
- (29) (R,S)-4-(4-аміно-3,5-дибромфеніл)-2-[[2-[[1,4]біпіперидиніл-1'-іл]етил]сульфоніл]аміно]-1-{4-[2(2H)-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл]-1-піперидиніл}-1,4-бутандіон,
- (30) (R,S)-4-(4-аміно-3,5-дибромфеніл)-2-[[[1,4]біпіперидиніл-1'-іл]-ацетил]аміно]-2-метил-1-{4-[2(2H)-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл]-1-піперидиніл}-1,4-бутандіон,
- (31) (R,S)-4-(4-аміно-3,5-дибромфеніл)-1-{4-[2(2H)-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл]-1-піперидиніл}-2-(феноксіацетиламіно)-1,4-бутандіон,
- (32) (R,S)-4-(4-аміно-3,5-дибромфеніл)-2-(4-хлорфеноксіацетиламіно)-1-{4-[2(2H)-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл]-1-піперидиніл}-1,4-бутандіон,
- (33) (R,S)-4-(4-аміно-3,5-дибромфеніл)-2-(4-гідроксифеноксіацетиламіно)-1-{4-[2(2H)-оксо-1,3,4,5-

[illegible]

1-оксопропіл]аміно}-1-{4-[2(2H)-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл]-1-піперидиніл}-1,4-бутандіон,
 (66) 2-{[2-аміно-3-(3,5-дибром-4-гідроксифеніл)-1-оксопропіл]аміно}-4-(4-аміно-3,5-дибромфеніл)-1-{4-[2(2H)-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл]-1-піперидиніл}-1,4-бутандіон,
 (67) (R,S)-3-{{{[1,4']біпіперидиніл-1'-іл}ацетил]аміно}-)-4-(3,5-дибром-4-гідроксифеніл)-1-{4-[2(2H)-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл]-1-піперидиніл}-1,4-бутандіон,
 (68) (R,S)-4-(3,5-дибром-4-гідроксифеніл)-1-{4-[2(2H)-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл]-1-піперидиніл}-3-{{{[4-(4-піридиніл)-1-піперазиніл]ацетил]аміно}-1,4-бутандіон,
 (69) (R,S)-4-(3,5-дибром-4-гідроксифеніл)-3-{{{[4-метил-1-піперазиніл]ацетил]аміно}-1-{4-[2(2H)-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл]-1-піперидиніл}-1,4-бутандіон та їх солі.

Особливо слід відмітити підгрупу сполук загальної формули (I), у яких R означає насичений, однократно або двократно ненасичений 5-7-членний аза-, діаза-, триаза-, оксаза-, тіаза-, тіадіаза- або S,S-діоксидотіадіазагетероцикл,

причому вищевказані гетероцикли приєднані через атом вуглецю або азоту і

можуть містити одну або дві карбонільні групи, суміжні з атомом азоту,

біля одного з атомів азоту можуть бути заміщені алкілом, біля одного або двох атомів вуглецю можуть бути заміщені алкілом, фенілом, фенілметилом, нафтилом, дифенілолом, піридинілом, діазинілом, фурилом, тієнілом, піролілолом, 1,3-оксазолілолом, 1,3-тіазолілолом, ізоксазолілолом, піразолілолом, 1-метилпіразолілолом, імідазолілолом або 1-метилімідазолілолом, при цьому замісники можуть бути ідентичними або різними і подвійний зв'язок одного з вищевказаних ненасичених гетероциклів може бути сконденсований з бензольним, піридиновим, діазиновим, 1,3-оксазольним, тіофеновим, фурановим, тіазольним, пірольним, N-метилпірольним або хіноліновим кільцем, з необов'язково заміщеним біля атома азоту алкілом 2(1H)-оксохіноліновим кільцем або з імідазольним або N-метилімідазольним кільцем або ж два олефінові подвійні зв'язки одного з вищевказаних ненасичених гетероциклів у кожному випадку можуть бути сконденсовані з бензольним кільцем,

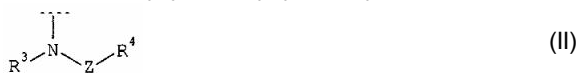
причому фенільні, піридинільні, діазинільні, фурильні, тієнільні, піролільні, 1,3-оксазолільні, 1,3-тіазолільні, ізоксазолільні, піразолільні, 1-метилпіразолільні, імідазолільні або 1-метилімідазолільні групи, які містяться в R, а також сконденсовані з бензольним, тієновим, піридиновим і діазиновим кільцем гетероцикли додатково можуть бути моно-, ди- або тризаміщені у вуглецевому скелеті атомами фтору, хлору або бром, алкільними, алкокси-, нітро-, алкілтіо-, алкілсульфінільними, алкілсульфонільними, алкілсульфоніламіно-, фенільними, трифторметильними, алкоксикарбонільними, карбокси-, діалкіламіно-, гідрокси-, аміно-, ацетиламіно-, пропіонаміно-, амінокарбонільними, алкіламінокарбонільними, діалкіламінокарбонільними, (4-морфолініл)карбонільними, (1-піролідиніл)карбонільними, (1-піперидиніл)карбонільними, (гексагідро-1-азепініл)карбонільними, (4-метил-1-піперазиніл)карбонільними, метилендіокси-, амінокарбоніламіно-, алканоїл-, ціано-, трифторметокси-, трифторметилтіо-, трифторметилсульфінільними або трифторметилсульфонільними групами, при цьому замісники можуть бути ідентичними або різними,

R¹ означає феніл, 1-нафтил, 2-нафтил, 1H-індол-3-іл, 1-метил-1H-індол-3-іл, 1-форміл-1H-індол-3-іл, 4-імідазоліл, 1-метил-4-імідазоліл, 2-тієніл, 3-тієніл, тіазоліл, 1H-індазол-3-іл, 1-метил-1H-індазол-3-іл, бензо[b]фур-3-іл, бензо[b]тієн-3-іл, піридиніл, хінолініл або ізохінолініл,

при цьому вищевказані ароматичні і гетероароматичні залишки додатково можуть бути моно-, ди- або тризаміщені у вуглецевому скелеті атомами фтору, хлору або бром, алкільними групами, циклоалкільними групами з 3-8 атомами вуглецю, фенілалкільними, алкенільними, алкокси-, фенільними, фенілалкокси-, трифторметильними, алкоксикарбонільними, карбокси-, діалкіламіно-, нітро-, гідрокси-, аміно-, алкіламіно-, ацетиламіно-, пропіонаміно-, метилсульфонілокси-, амінокарбонільними, алкіламінокарбонільними, діалкіламінокарбонільними, алканоїльними, ціано-, тетразолільними, фенільними, піридинільними, тіазолільними, фурильними, трифторметокси-, трифторметилтіо-, трифторметилсульфінільними або трифторметилсульфонільними групами, причому замісники можуть бути ідентичними або різними,

R² означає атом водню,

один із залишків A¹ і A² означає атом водню, а інший означає аміногрупу, [1,4']біпіперидиніл-1'-іл або алкіламіногрупу або групу у формули



у якій

R³ представляє собою атом водню або алкільний залишок,

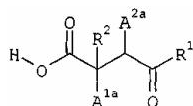
Z представляє собою карбоніл або сульфоніл і

R⁴ представляє собою алкокси-, аміно-, алкіламіно- або діалкіламіногрупу, необов'язково заміщений 1-метил-4-піперидинілолом, 4-метил-1-піперазинілолом або піперидинілолом піперидинільний залишок, 1-метил-4-піперидинілоксидзалишок або ж розгалужений або нерозгалужений алкільний залишок, який має від 1 до 4 атомів вуглецю, що у ω-положенні може бути заміщений діалкіламіногрупою, необов'язково заміщеним диметиламіногрупою, 4-метил-1-піперазинілолом або піперидинілолом піперидинільним залишком або 4-метил-1-піперазинільним залишком,

при цьому вищевказані алкільні й алкенільні групи або алкільні групи, які містяться у вищевказаних залишках, містять, якщо не вказане інше, від 1 до 5 атомів вуглецю і можуть бути розгалуженими або нерозгалуженими.

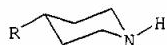
Сполуки загальної формули I одержують за методами, які у принципі відомі. Розглянуті нижче методи зарекомендували себе як найбільш прийнятні для одержання запропонованих у винаході сполук загальної формули I.

а) У цьому варіанті для одержання сполук загальної формули (I), у яких A¹ і A² мають вищевказані значення, за винятком необов'язково заміщеної алкілом аміногрупи, карбонову кислоту загальної формули



(III)

у якій A^{1a} і A^{2a} мають вказані вище для A^1 і A^2 значення, за винятком необов'язково заміщеної алкілом аміногрупи, а R^1 і R^2 мають вищевказані значення, піддають реакції сполучення зі сполукою загальної формули



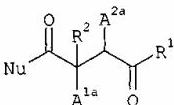
(IV)

у якій R має вищевказані значення.

Вказану реакцію сполучення переважно проводити з використанням відомих з хімії пептидів методів [див., наприклад, Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, т.15/2], при цьому використовують, наприклад, карбодііміди, такі як дициклогексилкарбодіімід (ДЦК), діізопропілкарбодіімід (ДІК) або етил(3-диметиламінопропіл)карбодіімід, гексафторофосфат або тетрафтороборат O-(1H-бензотриазол-1-іл)-N,N'-N',N'-тетраметилурошу (ГБТУ, відповідно ТБТУ) або гексафторофосфат 1H-бензотриазол-1-ілокси-трис-(диметиламіно)фосфонію (БОФ). Додавання 1-гідроксибензотриазолу (ГООБТ) або 3-гідрокси-4-оксо-3,4-дигідро-1,2,3-бензотриазину (ГООБТ) дозволяє додатково при необхідності пригнітити можливу рацемізацію, відповідно підвищити швидкість реакції. Реакції сполучення звичайно проводять з використанням еквімолярних кількостей компонентів, що піддаються сполученню, а також агента сполучення в розчинниках, таких як дихлорметан, тетрагідрофуран, ацетонітрил, диметилформамід (ДМФ), диметилацетамід (ДМА), N-метилпіролідон (N-МП) або їх суміші, при температурі від -30 до +30°C, переважно від -20 до +25°C. При необхідності як додаткову допоміжну основу переважно використовують N-етилдіізопропіламін (ДІЕА) (основа Хюніга).

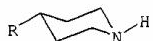
Іншим придатним для синтезу сполук загальної формули I методом сполучення є так званий "ангідридний метод" [див. також M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", вид-во Springer-Verlag 1988, с.58-59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", вид-во Springer-Verlag 1984, с.21-27]. Переважним при цьому є "метод змішаних ангідридів", проведений за методикою Vaughan [J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem. Soc. 73; 3547 (1951)], відповідно до якої при використанні ізобутилового ефіру хлорвугільної кислоти в присутності основ, таких як 4-метилморфолін або 4-етилморфолін, з карбонової кислоти загальної формули (III) і моноізобутилового ефіру вугільної кислоти, які піддаються сполученню, одержують змішаний ангідрид. Процес одержання такого змішаного ангідриду і реакцію сполучення з амінами проводять так званим методом здійснення реакції в одному реакційному апараті з застосуванням вищевказаних розчинників при температурі від -20 до +25°C, переважно від 0 до +25°C.

б) У цьому варіанті для одержання сполук загальної формули (I), у яких A^1 і A^2 мають вищевказані значення, за винятком необов'язково заміщеної алкілом аміногрупи, сполуку загальної формули



(V)

у якій A^{1a} і A^{2a} мають вищевказані для A^1 і A^2 значення, за винятком необов'язково заміщеної алкілом аміногрупи, R^1 і R^2 мають вищевказані значення, а Nu означає групу, що вилучається, наприклад атом галогену, такий як атом хлору, броду або йоду, алкілсульфонілоксигрупу з 1-10 атомами вуглецю в алкільному фрагменті, необов'язково моно-, ди- або тризаміщену атомами хлору або броду, метильними або нітрогрупами фенілсульфонілокси-або нафтилсульфонілоксигрупу, при цьому замісники можуть бути ідентичними або різними, 1H-імідазол-1-іл, необов'язково заміщений у вуглецевому скелеті 1 або 2 метильними групами 1H-піразол-1-іл, 1H-1,2,4-триазол-1-іл, 1H-1,2,3-триазол-1-іл, 1H-1,2,3,4-тетразол-1-іл, вініл, пропаргіл, n-нітрофеніл, 2,4-динітрофеніл, трихлорфеніл, пентахлорфеніл, пентафторфеніл, піраніл або піридиніл, диметиламінілокси-, 2(1H)-оксопіридин-1-ілокси-, 2,5-діоксопіролідин-1-ілокси-, фталіміділокси-, 1H-бензотриазол-1-ілокси- або азидогрупу, піддають реакції сполучення зі сполукою загальної формули

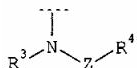


(IV)

у якій R має вищевказані значення.

Вищеописану взаємодію проводять в умовах реакції Шоттена-Баумана або реакції Айнхорна, тобто компоненти вводять у реакцію в присутності принаймні одного еквівалента допоміжної основи при температурі від -50 до +120°C, переважно від -10 до +30°C, і необов'язково в присутності розчинників. Як допоміжні основи переважні гідроксиди лужних і лужноземельних металів, наприклад гідроксид натрію, гідроксид калію або гідроксид барію, карбонати лужних металів, наприклад карбонат натрію, карбонат калію або карбонат цезію, ацетати лужних металів, наприклад ацетат натрію або калію, а також третинні аміни, наприклад піридин, 2,4,6-триметилпіридин, жінолін, триетиламін, N-етилдіізопропіламін, N-етилдициклогексиламін, 1,4-діазабіцикло[2,2,2]октан або 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен, а як розчинник переважні, наприклад, дихлорметан, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, ацетонітрил, диметилформамід, диметилацетамід, N-метилпіролідон або їх суміші, при цьому при застосуванні як допоміжних основ гідроксидів лужних або лужноземельних металів, карбонатів або ацетатів лужних металів у реакційну суміш можна також додавати воду як співрозчинник.

в) У цьому варіанті для одержання сполук загальної формули (I), у якій один із двох залишків A^1 і A^2 означає атом водню, а інший означає групу формули



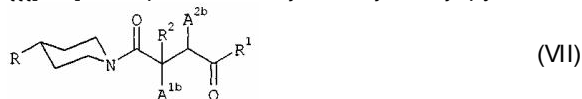
(II)

у якій R^3 має вищевказані значення, R^4 означає бензо[b]фураніл або 1H-індоліл, необов'язково заміщений

4-алкіл-1-піперазинілом або 4-арилалкіл-1-піперазинілом феніл або ж розгалужений або нерозгалужений алкільний залишок, який має від 1 до 7 атомів вуглецю, що у ω-положенні може бути заміщений піридинільною, фенільною, фенокси- або фенілметоксикарбоніламіногрупою, діалкіламіногрупою, діалкіламіногрупою, не обов'язково заміщеним фенільною, піридинільною, диметиламіно-, 4-морфолінільною, 4-алкілгексагідро-1Н-1,4-діазепін-1-ільною, 4-алкіл-1-піперазинільною, 4-(алкілсульфоніл)-1-піперазинільною, 4-(діалкіламіноалкіл)-1-піперазинільною, 1-алкіл-4-піперидинільною або піперидинільною групою піперидинільним або піперазинільним залишком, 4-метил-1-піперазинільним залишком, N-метил-N-(1'-метил-[1,4']біпіперидиніл-1-іл)аміно- або 4-(1-піперидинілметил)-1-піперидинільним залишком і незалежно від цього може бути заміщений у α-положенні трет-алкоксикарбоніламіно- або {{{[1,4']біпіперидиніл-1-іл}ацетил}аміно}-групою, і Z означає карбоніл, карбонову кислоту загальної формули



у якій R^4 означає бензо[b]фураніл або 1Н-індоліл, не обов'язково заміщений 4-алкіл-1-піперазинілом або 4-арилалкіл-1-піперазинілом феніл або ж розгалужений або нерозгалужений алкільний залишок, який має від 1 до 7 атомів вуглецю, що у ω-положенні може бути заміщений піридинільною, фенільною, фенокси- або фенілметоксикарбоніламіногрупою, діалкіламіногрупою, не обов'язково заміщеним фенільною, піридинільною, диметиламіно-, 4-морфолінільною, 4-алкілгексагідро-1Н-1,4-діазепін-1-ільною, 4-алкіл-1-піперазинільною, 4-(алкілсульфоніл)-1-піперазинільною, 4-(діалкіламіноалкіл)-1-піперазинільною, 1-алкіл-4-піперидинільною або піперидинільною групою піперидинільним або піперазинільним залишком, 4-метил-1-піперазинільним залишком, N-метил-N-(1'-метил-[1,4']біпіперидиніл-1-іл)аміно- або 4-(1-піперидинілметил)-1-піперидинільним залишком і незалежно від цього може бути заміщений у α-положенні трет-алкоксикарбоніламіно- або {{{[1,4']біпіперидиніл-1-іл}ацетил}аміно}-групою, піддають реакції сполучення з аміном загальної формули



у якій один із залишків A^{1b} і A^{2b} означає атом водню, а інший означає залишок формули



у якій R , R^1 , R^2 і R^3 мають вищевказані значення.

Цю реакцію сполучення переважно проводять з застосуванням відомих з хімії пептидів методів [див., наприклад, Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, т.15/2], при цьому використовують, наприклад, карбодііміди, такі як дициклогексилкарбодіімід (ДЦК), діізопропілкарбодіімід (ДІК) або етил(3-диметиламінопропіл)карбодіімід, гексафторофосфат або тетрафтороборат О-(1Н-бензотриазол-1-іл)-N,N'-N'-тетраметилуронію (ГБТУ, відповідно ТБТУ) або гексафторофосфат 1Н-бензотриазол-1-ілокси-трис-диметиламіно)фосфонію (БОФ). Додавання 1-гідроксибензотриазолу (ГОбТ) або 3-гідрокси-4-оксо-3,4-дигідро-1,2,3-бензотриазину (ГООБТ) дозволяє додатково при необхідності пригнітити можливу рацемізацію, відповідно підвищити швидкість реакції. Реакції сполучення звичайно проводять з використанням еквімолярних кількостей компонентів, що піддаються сполученню, а також агента сполучення в розчинниках, таких як дихлорметан, тетрагідрофуран, ацетонітрил, диметилформамід (ДМФ), диметилацетамід (ДМА), N-метилпіролідон (N-МП) або їх суміші, при температурі від -30 до +30°C, переважно від -20 до +25°C. При необхідності як додаткову допоміжну основу переважно використовують N-етилдіізопропіламін (ДІЕА) (основа Хюніга).

Іншим придатним для синтезу сполук загальної формули I методом сполучення є так званий "ангідридний метод" [див. також M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", вид-во Springer-Verlag 1988, с.58-59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", вид-во Springer-Verlag 1984, с.21-27]. Переважним при цьому є "метод змішаних ангідридів", проведений за методикою Vaughan [J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem. Soc. 73: 3547 (1951)], відповідно до якої при використанні ізобутилового ефіру хлорвугільної кислоти в присутності основ, таких як 4-метилморфолін або 4-етилморфолін, з карбонової кислоти загальної формули VI і моноізобутилового ефіру вугільної кислоти, які піддаються сполученню, одержують змішаний ангідрид. Процес одержання такого змішаного ангідриду і реакції сполучення з амінами проводять так званим методом здійснення реакції в одному реакційному апараті з застосуванням вищевказаних розчинників при температурі від -20 до +25°C, переважно від 0 до +25°C.

г) У цьому варіанті для одержання сполук загальної формули (I), у якій один із двох залишків A^1 і A^2 означає атом водню, а інший означає групу формули

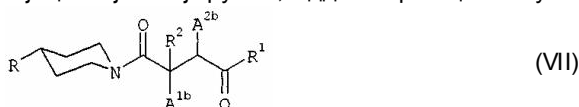


у якій R^3 має вищевказані значення, R^4 означає бензо[b]фураніл або 1Н-індоліл, не обов'язково заміщений 4-алкіл-1-піперазинілом або 4-арилалкіл-1-піперазинілом феніл або ж розгалужений або нерозгалужений алкільний залишок, який має від 1 до 7 атомів вуглецю, що у ω-положенні може бути заміщений піридинільною, фенільною, фенокси- або фенілметоксикарбоніламіногрупою, діалкіламіногрупою, діалкіламіногрупою, не обов'язково заміщеним фенільною, піридинільною, диметиламіно-, 4-морфолінільною, 4-алкілгексагідро-1Н-1,4-діазепін-1-ільною, 4-алкіл-1-піперазинільною, 4-(алкілсульфоніл)-1-піперазинільною, 4-(діалкіламіноалкіл)-1-піперазинільною, 1-алкіл-4-піперидинільною або піперидинільною групою піперидинільним або піперазинільним залишком, 4-метил-1-піперазинільним залишком, N-метил-N-(1'-метил-[1,4']біпіперидиніл-1-іл)аміно- або 4-(1-піперидинілметил)-1-піперидинільним залишком і в α-положенні може бути заміщений трет-алкоксикарбоніламіно- або {{{[1,4']біпіперидиніл-1-іл}ацетил}аміно}-групою, і Z означає

карбоніл, сполуку загальної формули



у якій Nu означає групу, що вилучається, наприклад атом галогену, такий як атом хлору, бромово або йоду, алкілсульфонілоксигрупу з 1-10 атомами вуглецю в алкільному фрагменті, необов'язково моно-, ди- або тризаміщену атомами хлору або бромово, метильними або нітрогрупами фенілсульфонілокси- або нафтилсульфонілоксигрупу, при цьому замісники можуть бути ідентичними або різними, 1H-імідазол-1-іл, необов'язково заміщений у вуглецевому скелеті 1 або 2 метильними групами 1H-піразол-1-іл, 1H-1,2,4-триазол-1-іл, 1H-1,2,3-триазол-1-іл, 1H-1,2,3,4-тетразол-1-іл, вініл, пропаргіл, п-нітрофеніл, 2,4-динітрофеніл, трихлорфеніл, пентахлорфеніл, пентафторфеніл, піраніл або піридиніл, диметиламінілокси-, 2(1H)-оксопіридин-1-ілокси-, 2,5-діоксопіролідін-1-ілокси-, фталімідилокси-, 1H-бензотриазол-1-ілокси- або азидогрупу, а $\text{R}^{4'}$ означає бензо[b]фураніл або 1H-індоліл, необов'язково заміщений 4-алкіл-1-піперазинілом або 4-арилалкіл-1-піперазинілом феніл або ж розгалужений або нерозгалужений алкільний залишок, який має від 1 до 7 атомів вуглецю, що у ω -положенні може бути заміщений піридинільною, фенільною, фенокси- або фенілметоксикарбоніламіногрупою, діалкіламіногрупою, необов'язково заміщеним фенільною, піридинільною, диметиламіно-, 4-морфолінільною, 4-алкілгексагідро-1H-1,4-діазепін-1-ільною, 4-алкіл-1-піперазинільною, 4-(алкілсульфоніл)-1-піперазинільною, 4-(діалкіламіноалкіл)-1-піперазинільною, 1-алкіл-4-піперидинільною або піперидинільною групою піперидинільним або піперазинільним залишком, 4-метил-1-піперазинільним залишком, N-метил-N-(1'-метил-[1,4']біпіперидиніл-1-іл)аміно- або 4-(1-піперидинілметил)-1-піперидинільним залишком і в α -положенні може бути заміщений трет-алкоксикарбоніламіно- або {{{[1,4']біпіперидиніл-1'-іл}ацетил]аміно}-групою, піддають реакції сполучення з аміном загальної формули



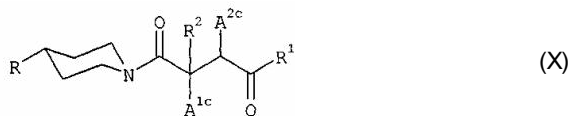
у якій R, R^1 і R^2 мають вищевказані значення й один із залишків A^{1b} і A^{2b} означає атом водню, а інший означає залишок формули



у якій R^3 означає атом водню або алкіл.

Вищеписану взаємодію проводять в умовах реакції Шоттена-Баумана або реакції Айнхорна, тобто компоненти вводять у реакцію в присутності принаймні одного еквівалента допоміжної основи при температурі від -50 до +120°C, переважно від -10 до +30°C, і необов'язково в присутності розчинників. Як допоміжні основи переважні гідроксиди лужних і лужноземельних металів, наприклад гідроксид натрію, гідроксид калію або гідроксид барію, карбонати лужних металів, наприклад карбонат натрію, карбонат калію або карбонат цезію, ацетати лужних металів, наприклад ацетат натрію або калію, а також третинні аміни, наприклад піридин, 2,4,6-триметилпіридин, ґнолін, триетиламін, N-етилдіізопропіламін, N-етилдидициклогексиламін, 1,4-діазабіцикло[2,2,2]октан або 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен, а як розчинник переважні, наприклад, дихлорметан, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, ацетонітрил, диметилформамід, диметилацетамід, N-метилпіролідон або їх суміші, при цьому при застосуванні як допоміжних основ гідроксидів лужних або лужноземельних металів, карбонатів або ацетатів лужних металів у реакційну суміш можна також додавати воду як співрозчинник.

д) У цьому варіанті для одержання сполук загальної формули (I), у якій один із залишків A^1 і A^2 означає атом водню, а інший означає необов'язково заміщену алкілом аміногрупу, сполуку загальної формули



у якій один із двох залишків A^{1c} і A^{2c} означає атом водню, а інший означає групу формули



у якій R^5 означає трет-алкільну групу, а R, R^1 , R^2 і R^3 мають вищевказані значення, піддають ацидолізу.

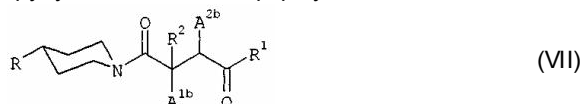
Для такого ацидолізу переважно використовувати трифтороцтову кислоту, при цьому реакцію проводять із застосуванням інертного розчинника, наприклад дихлорметану, або без нього і переважно за відсутності води. Цю реакцію проводять при температурі від -50 до +90°C, переважно від 0°C до кімнатної температури. Як ефективний зарекомендував себе також ацидоліз сполук загальної формули (X), проведений з використанням розчину соляної кислоти в метанолі при кип'ятінні зі зворотним холодильником, однак при цьому згідно із одержаними на практиці даними не можна повністю виключити вплив на карбоксамідну і складноефірну функції, і тому перевагу, як правило, слід віддавати трифтороцтовій кислоті.

е) У цьому варіанті для одержання сполук загальної формули (I), у якій один із двох залишків A^1 і A^2 означає атом водню, а інший означає групу формули

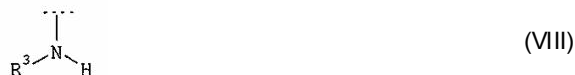


у якій R^3 має вищевказані значення, Z означає карбоніл і R^4 означає алкокси-, аміно-, алкіламіно- або

діалкіламіногрупу, необов'язково заміщений 1-метил-4-піперидинілом, 4-метил-1-піперазинілом або піперидинілом 1-піперидиніл, 1-метил-4-піперидинілоксизалишок, піридиніламіно- або 1,2,4-триазол-1-ільну групу, амін загальної формули



у якій один із залишків A^{1b} і A^{2b} означає атом водню, а інший означає залишок формули



у якій R , R^1 , R^2 і R^3 мають вищевказані значення, піддають взаємодії зі сполукою загальної формули

(XI)
у якій R^{4f} означає алкокси-, аміно-, алкіламіно- або діалкіламіногрупу, необов'язково заміщений 1-метил-4-піперидинілом, 4-метил-1-піперазинілом або піперидинілом 1-піперидиніл, 1-метил-4-піперидинілоксизалишок, піридиніламіно- або 1,2,4-триазол-1-ільну групу, а також з похідним вугільної кислоти загальної формули



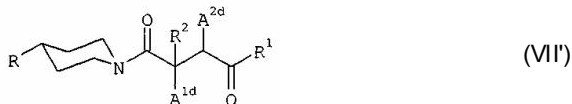
у якій X^1 і X^2 , що можуть бути ідентичними або різними, у кожному випадку означають нуклеофобну групу, переважно 1H-імідазол-1-іл, 1H-1,2,4-триазол-1-іл, трихлорметокси-, 2,5-діоксопіролідін-1-ілоксигрупу або ж атом хлору.

Ці реакції, які у принципі є двостадійними, звичайно проводять за методом здійснення реакцій в одному реакційному апараті, причому в переважному варіанті на першій стадії один з обох компонентів XII або VII у придатному для цієї мети розчиннику при більш низькій температурі вводять у реакцію з еквімолярною кількістю похідного вугільної кислоти загальної формули XIII, після чого принаймні в еквімолярній кількості додають інший з компонентів VII або XII і завершують взаємодію при більш високій температурі. Якщо компонентом загальної формули XII є спирт, то реакцію можна також прискорити додаванням каталітичних кількостей відповідного алкоголята або імідазолнатрію, однак якщо сполука загальної формули VII є первинним аміном, то необхідність у каталізаторах звичайно відсутня. Взаємодія з біс(трихлорметил)карбонатом переважно проводити в присутності принаймні 2 еквівалентів (у перерахунку на біс(трихлорметил)карбонат) третинної основи, наприклад триетиламіну, N-етилдіізопропіламіну, піридину, 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ену, 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октану або 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену. Як розчинники, які повинні бути безводними, можна використовувати, наприклад, тетрагідрофуран, діоксан, диметилформамід, диметилацетамід, N-метил-2-піролідон, 1,3-диметил-2-імідазолідінон або ацетонітрил, а при використанні біс(трихлорметил)карбонату як карбонільного компоненту переважні безводні хлоровані вуглеводні, наприклад дихлорметан, 1,2-дихлоретан або трихлоретилен. Реакції на першій стадії проводять при температурі від -30 до $+25^\circ\text{C}$, переважно від -5 до $+10^\circ\text{C}$, а на другій стадії - від $+15^\circ\text{C}$ до температури кипіння використаного розчинника, переважно від $+20$ до $+70^\circ\text{C}$ [див. також H.A. Staab і W. Rohr, "Synthesen mit heterocyclischen Amiden (Azoliden)", Neuere Methoden der Präparativen Organischen Chemie, т. V, с.53-93, вид-во Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1967; P. Majer і R.S. Randad, J. Org. Chem. 59, 1937-1938 (1994); K. Takeda, Y. Akagi, A. Saiki, T. Sukahara і H. Ogura, Tetrahedron Letters 24 (42), 4569-4572 (1983); M. Turconi, M. Nicola, L. Maiocchi, R. Micheletti, E. Giraldo і A. Donetti, J. Med. Chem. 33, 2101-2108, 2106 і далі (1990)].

ж) У цьому варіанті для одержання сполук загальної формули (I), у якій один із двох залишків A^1 і A^2 означає атом водню, а інший означає групу формули



у якій Z означає карбоніл, а R^4 означає аміно-, алкіламіно- або діалкіламіногрупу або необов'язково заміщений 1-метил-4-піперидинілом, 4-метил-1-піперазинілом або піперидинілом 1-піперидиніл, амін загальної формули



у якій один із залишків A^{1d} і A^{2d} означає атом водню, а інший означає аміногрупу і R і R^1 мають вищевказані значення, піддають взаємодії зі сполукою загальної формули



(XI')
у якій R^4 означає аміно-, алкіламіно- або діалкіламіногрупу або необов'язково заміщений 1-метил-4-піперидинілом, 4-метил-1-піперазинілом або піперидинілом 1-піперидиніл, а також з похідними вугільної кислоти загальної формули



у якій X^3 означає феноксигрупу, якщо X^4 представляє собою (1H)-1,2,3,4-тетразол-1-іл, або означає 4-нітрофеноксигрупу, якщо X^4 представляє собою 4-нітрофеноксигрупу, або ж означає атом хлору, якщо X^4 представляє собою 2,4,5-трихлорфеноксигрупу.

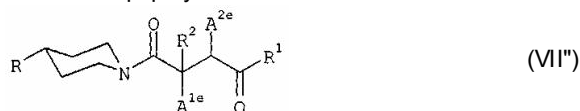
Ці реакції в принципі є двостадійними і супроводжуються утворенням проміжних уретанів, які можна

виділяти. Однак такі реакції можна також проводити за методом здійснення реакцій в одному реакційному апараті. У переважному варіанті при проведенні цих реакцій на першій стадії один з обох компонентів XII' або VI' у придатному для цієї мети розчиннику при більш низьких температурах вводять у реакцію з еквімолярною кількістю похідного вугільної кислоти загальної формули XV, після чого додають принаймні в еквімолярній кількості інший з компонентів VII' або XII' і взаємодію завершують при більш високій температурі. Реакції переважно проводять в безводних розчинниках, наприклад у тетрагідрофурані, діоксані, диметилформаміді, диметилацетаміді, N-метил-2-піролідоні, 1,3-диметил-2-імідазолідині, ацетонітрилі або безводних хлорованих вуглеводнях, наприклад дихлорметані, 1,2-дихлоретані або трихлоретилені. Реакції на першій стадії переважно проводять при температурі від -15 до +40°C, більш переважно від -10 до +25°C, а на другій стадії - від +20°C до температури кипіння використовуваного розчинника, переважно від +20 до 100°C [див. також R.W. Adamiak і J. Stawinski, Tetrahedron Letters 22, 1935-1936 (1977); A.W. Lipkowski, S.W. Tarn і P.S. Portoghese, J. Med. Chem. 29, 1222-1225 (1986); J. Izdebski і D. Pawlak, Synthesis, 423-425 (1989)].

з) У цьому варіанті для одержання сполук загальної формули (I), у якій один із двох залишків A¹ і A² означає атом водню, а інший означає групу формули



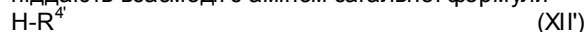
у якій Z означає сульфоніл, а R⁴ означає аміно-, алкіламіно- або діалкіламіногрупу або необов'язково заміщений 1-метил-4-піперидинілом, 4-метил-1-піперазинілом або піперидинілом піперидиніл, сполуку загальної формули



у якій один із залишків A^{1e} і A^{2e} означає атом водню, а інший означає групу формули



у якій R і R¹ мають вищевказанізначення, Z означає сульфоніл, а Nu' означає групу, що вилучається, наприклад атом галогену, такий як атом хлору, бромов або йоду, алкіл або арилсульфонілоксигрупу або алкоксигрупу в кожному випадку з числом атомів вуглецю до 10 включно, наприклад метокси- або етоксигрупу, або необов'язково моно-, ди- або тризаміщену атомами хлору або бромом, метильними, нітро- або гідроксигрупами фенокси- або нафтоксигрупу, при цьому замісники можуть бути ідентичними або різними, піддають взаємодії з аміном загальної формули



у якій R⁴ означає аміно-, алкіламіно- або діалкіламіногрупу або необов'язково заміщений 1-метил-4-піперидинілом, 4-метил-1-піперазинілом або піперидинілом піперидиніл.

Якщо в загальній формулі XVI Nu' представляє собою атом галогену, алкіл або арилсульфонілоксигрупу, то вищеописану взаємодію проводять в умовах реакції Шоттена-Баумана або реакції Айнхорна, тобто компоненти вводять у реакцію в присутності принаймні одного еквівалента допоміжної основи при температурі від -50 до +120°C, переважно від -10 до +100°C, і необов'язково в присутності розчинників. Як допоміжні основи переважні гідроксиди лужних і лужноземельних металів, наприклад гідроксид натрію або гідроксид калію, карбонати лужних металів, наприклад карбонат натрію, карбонат калію або карбонат цезію, ацетати лужних металів, наприклад ацетат натрію або калію, а також третинні аміни, наприклад піридин, 2,4,6-триметилпіридин, піколін, триетиламін, N-етилдіізопропіламін, N-етилдіциклогексиламін, 1,4-діазабіцикло[2,2,2]октан або 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен, а як розчинник використовують, наприклад, дихлорметан, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, ацетонітрил, диметилформамід, диметилацетамід, N-метилпіролідон або їх суміші, при цьому при застосуванні як допоміжних основ гідроксидів лужних або лужноземельних металів, карбонатів або ацетатів лужних металів у реакційну суміш можна також додавати воду як співрозчинник.

Як нуклеофобна група Nu' у сполуках загальної формули XVI переважна 2-гідроксифеноксигрупа, а переважним розчинником для взаємодії з амінами загальної формули XII' є киплячий діоксан.

До проміжних продуктів, які утворюються при проведенні вищеописаної реакції, слід віднести не виділювані азасульфени часткової структури XVII:



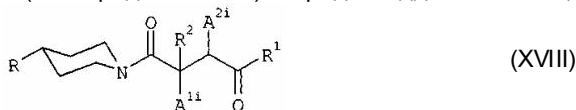
и) У цьому варіанті для одержання сполук загальної формули (I), у якій один із двох залишків A¹ і A² означає атом водню, а інший означає групу формули



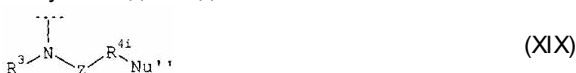
у якій R⁴ означає розгалужений або нерозгалужений алкільний залишок, який має від 1 до 7 атомів вуглецю, що у ω-положенні може бути заміщений діалкіламіногрупою, необов'язково заміщеним фенольною, піридинільною, диметиламіно-, 4-морфолінільною, 4-алкілгексагідро-1H-1,4-діазепін-1-ільною, 4-алкіл-1-піперазинільною, 4-(алкілсульфоніл)-1-піперазинільною, 4-(діалкіламіноалкіл)-1-піперазинільною, 1-алкіл-4-піперидинільною або 1-піперидинільною групою піперидинільним або піперазинільним залишком, 4-метил-1-піперазинільним залишком, N-метил-N-(1'-метил-[1,4']біпіперидиніл-1-іл)аміно- або 4-(1-піперидинілметил)-1-піперидинільним залишком і в α-положенні може бути заміщений wрет-алкоксикарбоніламіно- або

{{{[1,4]біпіперидиніл-1'-іл} ацетил}аміно}-групою,

діалкіламін, необов'язково заміщений фенілом, піридинілом, диметиламіногрупою, 4-морфолінілом, 4-алкілгексагідро-1Н-1,4-діазепін-1-ілом, 4-алкіл-1-піперазинілом, 4-(алкілсульфоніл)-1-піперазинілом, 4-(діалкіламіноалкіл)-1-піперазинілом, 1-алкіл-4-піперидинілом або 1-піперидинілом, але не заміщений у положенні 1 піперидин або піперазин, 4-метилпіперазин, N-метил-N-(1'-метил-[1,4]біпіперидиніл-1-іл)амін або 4-(1-піперидинілметил)піперидин піддають взаємодії зі сполукою загальної формули



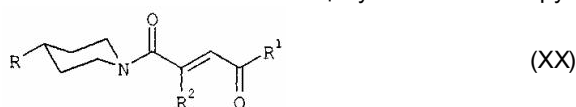
у якій один із двох залишків A^{1i} і A^{2i} означає атом водню, а інший означає групу формули



у якій R , R^1 , R^2 і R^3 і Z мають вищевказані значення, R^{4i} означає розгалужений або нерозгалужений алкіленовий залишок, який має від 1 до 7 атомів вуглецю, що у α -положенні може бути заміщений трет-алкоксикарбоніламіно- або {{{[1,4]біпіперидиніл-1'-іл}ацетил}аміно}-групою, і Nu означає групу, що вилучається, в ω -положенні, наприклад атом галогену, такий як атом хлору, бромово або йоду, алкілсульфонілоксигрупу з 1-10 атомами вуглецю в алкільному фрагменті, необов'язково моно-, ди- або тризаміщену атомами хлору або бромово, метильними або нітрогрупами фенілсульфонілокси- або нафтилсульфонілоксигрупу, при цьому замісники можуть бути ідентичними або різними.

Вищеописану реакцію проводять з використанням допоміжних основ або без них при температурі від 0 до +140°C, переважно від +20 до +100°C, і переважно в присутності розчинників. При цьому як допоміжні основи використовують гідроксиди лужних і лужноземельних металів, наприклад гідроксид натрію, гідроксид калію або гідроксид барію, переважно, однак, карбонати лужних металів, наприклад карбонат натрію, карбонат калію або карбонат цезію, і поряд з ними ацетати лужних металів, наприклад ацетат натрію або калію, а також третинні аміни, наприклад піридин, 2,4,6-триметилпіридин, хінолін, триетиламін, N-етилдіізопропіламін, N-етилдидициклогексиламін, 1,4-діазабіцикло[2,2,2]октан або 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен, а як розчинники застосовують, наприклад, дихлорметан, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, переважно, однак, дипольні апротонні розчинники, наприклад ацетонітрил, диметилформамід, диметилацетамід, N-метилпіролідон, метилізобутилкетон або їх суміші, причому при використанні як допоміжних основ гідроксидів лужних або лужноземельних металів, карбонатів або ацетатів лужних металів у реакційну суміш можна також додавати воду як співрозчинник. Для підвищення реакційної здатності групи X у вихідних сполуках загальної формули V у реакційну суміш, крім того, можна додавати органічні або переважно неорганічні йодиди, наприклад йодид натрію або калію.

к) У цьому варіанті для одержання сполук загальної формули (I), у якій A^2 означає атом водню, а A^1 означає необов'язково заміщену алкілом аміногрупу або [1,4]біпіперидиніл-1'-іл, сполуку загальної формули



або



у якій R , R^1 і R^2 мають вищевказані значення, піддають взаємодії з аміаком, алкіламіном або [1,4]біпіперидинілом.

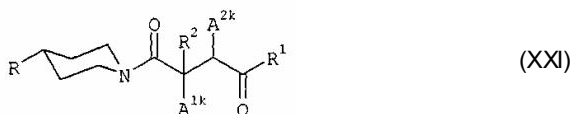
Цю реакцію проводять, як правило, у м'яких умовах і без додавання каталізаторів. У більш загальному випадку взаємодію можна проводити при температурі від -10 до +150°C, переважно від +15 до +35°C, при тиску від нормального до 300 бар і при відсутності або в присутності додаткових розчинників. Як можливі розчинники переважні спирти, такі як метанол або етанол, і прості ефіри, такі як діетиловий ефір, тетрагідрофуран або 1,4-діоксан. При необхідності застосування каталізатора використовують основні і кислотні каталізатори. До переважних для застосування в цих цілях основних каталізаторів належать гідроксиди лужних або лужноземельних металів, такі як гідроксид натрію, калію або барію, алколяти лужних металів, такі як етилат натрію або метилат калію, а також гідроксид бензилтриметиламонію (Тритон В), а до кислотних каталізаторів - насамперед оцтова кислота.

л) У цьому варіанті для одержання сполук загальної формули (I), у якій один із двох залишків A^1 і A^2 означає атом водню, а інший означає групу формули



у якій R^3 має вищевказані значення, R^4 означає розгалужений або нерозгалужений алкільний залишок, який має від 1 до 7 атомів вуглецю, що у α -положенні несе {{{[1,4]біпіперидиніл-1'-іл}ацетил}аміно}-залишок і в ω -положенні може бути заміщений фенільною, піридинільною, фенокси-, фенілметоксикарбоніламіно- або N-алкілфеніламіногрупою, діалкіламіногрупою, необов'язково заміщеним фенільною, піридинільною, диметиламіно-, 4-морфолінільною, 4-алкілгексагідро-1Н-1,4-діазепін-1-ільною, 4-алкіл-1-піперазинільною, 4-(алкілсульфоніл)-1-піперазинільною, 4-(діалкіламіноалкіл)-і-піперазинільною, 1-алкіл-4-піперидинільною або 1-

піперидинільною групою 1-піперидинільним або 1-піперазинільним залишком, 4-метил-1-піперазинільним залишком, N-метил-N-(1'-метил-[1,4]біпіперидиніл-1-іл)аміно- або 4-(1-піперидинілметил)-1-піперидинільним залишком, і Z означає карбоніл, [1,4]біпіперидиніл-1'-оцтову кислоту піддають реакції сполучення з аміном загальної формули



у якій один із залишків A^{1k} і A^{2k} означає атом водню, а інший означає залишок формули



у якій R, R^1 і R^2 мають вищевказані значення, R^{4k} означає розгалужений або нерозгалужений алкільний залишок, який має від 1 до 7 атомів вуглецю, що у α -положенні несе аміногрупу й у ω -положенні може бути заміщений фенільною, піридинільною, фенокси-, фенілметоксикарбоніламіно- або N-алкілфеніламіногрупою, діалкіламіногрупою, необов'язково заміщеним фенільною, піридинільною, диметиламіно-, 4-морфолінільною, 4-алкілгексагідро-1H-1,4-діазепін-1-ільною, 4-алкіл-1-піперазинільною, 4-(алкілсульфоніл)-1-піперазинільною, 4-(діалкіламіноалкіл)-1-піперазинільною, 1-алкіл-4-піперидинільною або 1-піперидинільною групою 1-піперидинільним або 1-піперазинільним залишком, 4-метил-1-піперазинільним залишком, N-мети-N-(1'-метил-[1,4]біпіперидиніл-1-іл)аміно- або 4-(1-піперидинілметил)-1-піперидинільним залишком, і Z означає карбоніл.

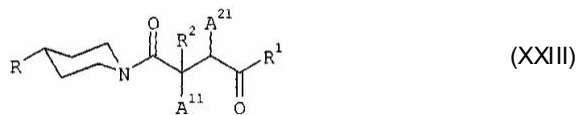
Вказану реакцію сполучення переважно проводити з використанням відомих з хімії пептидів методів [див., наприклад, Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, т.15/2], при цьому використовують, наприклад, карбодііміди, такі як дициклогексилкарбодіімід (ДЦК), діізопропілкарбодіімід (ДІК) або етил(3-диметиламінопропіл)карбодіімід, гексафторофосфат або тетрафтороборат O-(1H-бензотриазол-1-іл)-N,N'-N'-тетраметилуронію (ГБТУ, відповідно ТБТУ) або гексафторофосфат 1H-бензотриазол-1-ілокси-трис-(диметиламіно)фосфонію (БОФ). Додавання 1-гідроксибензотриазолу (ГОБТ) або 3-гідрокси-4-оксо-3,4-дигідро-1,2,3-бензотриазину (ГООБТ) дозволяє додатково при необхідності пригнітити можливу рацемізацію, відповідно підвищити швидкість реакції. Реакції сполучення звичайно проводять з використанням еквімолярних кількостей компонентів, що піддаються сполученню, а також агента сполучення в розчинниках, таких як диформетан, тетрагідрофуран, ацетонітрил, диметилформамід (ДМФ), диметилацетамід (ДМА), N-метилпіролідон (N-МП) або їх суміші, при температурі від -30 до $+30^\circ\text{C}$, - переважно від 20 до $+25^\circ\text{C}$. При необхідності як додаткову допоміжну основу переважно використовують N-етилдіізопропіламін (ДІЕА) (основа Хюніга).

Іншим придатним для синтезу сполук загальної формули I методом сполучення є так званий "ангідридний метод" [див. також M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", вид-во Springer-Verlag 1988, с.58-59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", вид-во Springer-Verlag 1984, с.21-27]. Переважним при цьому є "метод змішаних ангідридів", проведений за методикою Vaughan [J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem. Soc. 73: 3547 (1951)], відповідно до якої при використанні ізобутилового ефіру хлорвугільної кислоти в присутності основ, таких як 4-метилморфолін або 4-етилморфолін, з карбонової кислоти загальної формули VI і моноізобутилового ефіру вугільної кислоти, які піддаються сполученню, одержують змішаний ангідрид. Процес одержання такого змішаного ангідриду і реакцію сполучення з амінами проводять так званим методом здійснення реакції в одному реакційному апараті з застосуванням вищевказаних розчинників при температурі від -20 до $+25^\circ\text{C}$, переважно від 0 до $+25^\circ\text{C}$.

м) У цьому варіанті для одержання сполук загальної формули (I), у якій один із двох залишків A^1 і A^2 означає атом водню, а інший означає групу формули



у якій R^3 і Z мають вищевказані значення, а R^4 означає 1,2-етилен, що у ω -положенні може бути заміщений аміно-, [1,4]біпіперидиніл-1-ільною, феніламіно- або N-алкілфеніламіногрупою, діалкіламіногрупою, необов'язково заміщеним фенільною, піридинільною, диметиламіно-, 4-морфолінільною, 4-алкілгексагідро-1H-1,4-діазепін-1-ільною, 4-алкіл-1-піперазинільною, 4-(алкілсульфоніл)-1-піперазинільною, 4-(діалкіламіноалкіл)-1-піперазинільною, 1-алкіл-4-піперидинільною або піперидинільною групою 1-піперидинільним або 1-піперазинільним залишком, 4-метил-1-піперазинільним залишком, N-метил-N-(1'-метил-[1,4]біпіперидиніл-1-іл)аміно- або 4-(1-піперидинілметил)-1-піперидинільним залишком, сполуку загальної формули



у якій R, R^1 і R^2 мають вищевказані значення й один із залишків A^{11} і A^{21} означає атом водню, а інший означає групу формули

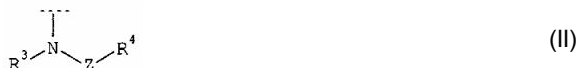


у якій R^3 і Z мають вищевказані значення, піддають взаємодії з аміаком, феніламіном або N-алкіл-феніламіном, з [1,4]біпіперидинілом, з діалкіламіном, з необов'язково заміщеним фенільною, піридинільною, диметиламіно-, 4-морфолінільною, 4-алкілгексагідро-1H-1,4-діазепін-1-ільною, 4-алкіл-1-піперазинільною, 4-(алкілсульфоніл)-1-піперазинільною, 4-(діалкіламіноалкіл)-1-піперазинільною, 1-алкіл-4-піперидинільною або

піперидинільною групою піперидином або піперазином, з 1-метилпіперазином, N-метил-N-(1'-метил-[1,4]біпіперидиніл-1-іл)аміном або 4-(1-піперидинілметил)піперидином.

Цю реакцію проводять, як правило, у м'яких умовах і без додавання каталізаторів. У більш загальному випадку взаємодію можна проводити при температурі від -10 до +150°C, переважно від +15 до +35°C, при тиску від нормального до 300бар і при відсутності або в присутності додаткових розчинників. Як можливі розчинники переважні спирти, такі як метанол або етанол, і прості ефіри, такі як діетиловий ефір, тетрагідрофуран або 1,4-діоксан. При необхідності застосування каталізатора використовують основні і кислотні каталізatori. До переважних для застосування в цих цілях основних каталізаторів належать гідроксиди лужних або лужноземельних металів, такі як гідроксид натрію, калію або барію, алкоголяти лужних металів, такі як етилат натрію або метилат калію, а також гідроксид бензилтриметиламонію (Тритон В), а до кислотних каталізаторів - насамперед оцтова кислота.

н) У цьому варіанті для одержання сполук загальної формули (I), у якій один із двох залишків A^1 і A^2 означає атом водню, а інший означає групу формули



у якій R^3 і Z мають вищевказані значення, а R^4 означає розгалужений або нерозгалужений алкільний залишок, який має від 1 до 7 атомів вуглецю, що у α -положенні заміщений аміногрупою і в ω -положенні може бути заміщений аміно-, фенільною, піридинільною, фенокси-, феніламіно-, фенілметоксикарбоніламіно- або N-алкілфеніламіногрупою, діалкіламіногрупою, необов'язково заміщеним фенільною, піридинільною, диметиламіно-, 4-морфолінільною, 4-алкілгексагідро- 1H-1,4-діазепін-1-ільною, 4-алкіл-1-піперазинільною, 4-(алкілсульфоніл)-1-піперазинільною, 4-(діалкіламіноалкіл)-1-піперазинільною, 1-алкіл-4-піперидинільною або піперидинільною групою піперидинільним або піперазинільним залишком, 4-метил-1-піперазинільним залишком, N-метил-N-(1'-метил-[1,4]біпіперидиніл-1-іл)аміно- або 4-(1-піперидинілметил)-1-піперидинільним залишком, сполуку загальної формули



у якій один із двох залишків A^{1m} і A^{2m} означає атом водню, а інший означає групу формули



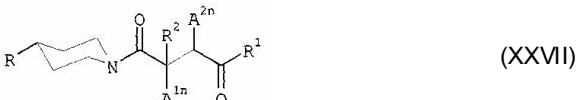
у якій R, R^1 і R^2 і Z мають вищевказані значення, а R^{4m} означає розгалужений або нерозгалужений алкільний залишок, який має від 1 до 7 атомів вуглецю, що у α -положенні несе трет-алкоксикарбоніламіногрупу й у ω -положенні може бути заміщений аміно-, фенільною, піридинільною, фенокси-, феніламіно-, фенілметоксикарбоніламіно- або N-алкілфеніламіногрупою, діалкіламіногрупою, необов'язково заміщеним фенільною, піридинільною, диметиламіно-, 4-морфолінільною, 4-алкілгексагідро- 1H-1,4-діазепін-1-ільною, 4-алкіл-1-піперазинільною, 4-(алкілсульфоніл)-1-піперазинільною, 4-(діалкіламіноалкіл)-1-піперазинільною, 1-алкіл-4-піперидинільною або піперидинільною групою піперидинільним або піперазинільним залишком, 4-метил-1-піперазинільним залишком, N-метил-N-(1'-метил-[1,4]біпіперидиніл-1-іл)аміно- або 4-(1-піперидинілметил)-1-піперидинільним залишком, піддають ацидолізу.

Для такого ацидолізу переважно використовувати трифтороцтову кислоту, при цьому реакцію проводять із застосуванням інертного розчинника, наприклад дихлорметану, або без нього і переважно за відсутності води. Цю реакцію проводять при температурі від -50 до +90°C, переважно від 0°C до кімнатної температури. Як ефективний зарекомендував себе також ацидоліз сполук загальної формули (XXVI), який проводять з використанням розчину соляної кислоти в метанолі при кип'ятінні зі зворотним холодильником, однак при цьому згідно із одержаними на практиці даними не можна повністю виключити вплив на карбоксамідну і складноефірну функції, і тому перевагу, як правило, слід віддавати трифтороцтовій кислоті.

о) У цьому варіанті для одержання сполук загальної формули (I), у якій один із двох залишків A^1 і A^2 означає атом водню, а інший означає групу формули



у якій R^3 і Z мають вищевказані значення, а R^4 означає розгалужений або нерозгалужений алкільний залишок, який має від 1 до 7 атомів вуглецю, що у α -положенні заміщений аміно- або {{{[1,4]біпіперидиніл-1-іл}ацетил}аміно}-групою й у ω -положенні заміщений вільною аміногрупою, сполуку загальної формули



у якій один із двох залишків A^{1n} і A^{2n} означає атом водню, а інший означає групу формули



у якій R, R^1 , R^2 і Z мають вищевказані значення, а R^{4n} означає розгалужений або нерозгалужений алкільний залишок, який має від 1 до 7 атомів вуглецю, що у α -положенні заміщений аміно- або {{{[1,4]біпіперидиніл-1-іл}ацетил}аміно}-групою й у ω -положенні заміщений фенілметоксикарбоніламіногрупою, піддають ацидолізу.

Для такого ацидолізу використовують бромистоводневу кислоту в органічних кислотах, таких як

трифтороцтова кислота, півалінова кислота, ізомасляна кислота, ізовалеріанова кислота, переважно, однак, в оцтовій кислоті, при температурі від 0 до 40°C, переважно, однак, при кімнатній температурі, і переважно в присутності допоміжних речовин, таких як анізол, тіоанізол, пентаметилбензол або диметилсульфід.

Запропоновані у винаході нові заміщені піперидини загальної формули (I) містять принаймні один хіральний центр. Якщо ж хіральним є також один із залишків R, A¹ або A², то такі сполуки можуть також існувати у вигляді двох діастереомерних пар антиподів. В обсяг даного винаходу включені окремі ізомери, а також їх суміші.

Відповідні діастереомери розділяють на основі відмін їх фізико-хімічних властивостей, наприклад фракціонованою кристалізацією з придатних для цієї мети розчинників, рідинною хроматографією високого тиску або колонковою хроматографією з використанням хіральних або переважно ахіральних нерухомих фаз.

Рацемати, які підпадають під загальну формулу (I), розділяють, наприклад, за допомогою PXBP на придатних для цієї мети хіральних нерухомих фазах (наприклад на Chiral AGP, Chiralpak AD). Рацемати, які містять основну або кислотну функцію, можна розділяти також шляхом одержання їх діастереомерних, оптично активних солей, що утворюються при взаємодії з оптично активною кислотою, наприклад з (+)- або (-)-винною кислотою, (+)- або (-)-діацетилвинною кислотою, (+)- або (-)-монометилтартратом або (+)-камфорсульфоновою кислотою, відповідно з оптично активною основою, наприклад з (R)-(+)-1-фенілетиламіном, (S)-(-)-1-фенілетиламіном або (S)-бруцином.

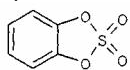
Відповідно до одного зі звичайних методів розділення ізомерів рацемат сполуки загальної формули (I) піддають взаємодії в еквімолярній кількості в розчиннику з однією з вищевказаних оптично активних кислот, відповідно з однією з вищевказаних оптично активних основ і одержані кристалічні діастереомерні оптично активні солі розділяють на основі відмін їх розчинності. Подібну взаємодію можна проводити в розчинниках будь-якого типу, за умови, що такі розчинники здатні розчиняти вказані солі в різному, достатньому для розділення таких солей ступені. При цьому переважно застосовувати метанол, етанол або їх суміші, наприклад в об'ємному співвідношенні 50:50. При такому підході кожну з оптично активних солей розчиняють у воді, нейтралізують основою, такою як карбонат натрію або карбонат калію, їдкий натрій або їдкий калій, і в результаті одержують відповідну вільну сполуку в (+)- або (-)-формі.

Крім того, існує також можливість відразу одержувати лише відповідний (R)- або (S)-енантіомер, відповідно суміш двох оптично активних діастереомерних сполук, що підпадають під загальну формулу I, якщо розглянуті вище процеси синтезу проводити в кожному випадку з використанням компонента реакції, який має відповідну (R)- або (S)-конфігурацію.

Вихідні сполуки загальної формули (III) можна одержувати аналогічно до відомих з літератури методів із вже описаних α -аміно- γ -оксоаренмасляних кислот [див., наприклад, J.E. Nordlander, M.J. Payne, F.G. Njoroge, V.M. Vishwanath, G.R. Han, G.D. Laikos і M.A. Balk, J. Org. Chem. 50, 3619 (1985)] або з β -аміно- γ -оксоаренмасляних кислот [див., наприклад, M. Seki, H. Kubota, T. Moriya, M. Yamagishi, S. Nishimoto і K. Matsumoto, Chem. Pharm. Bull. (Japan) 34, 4516-4522 (1986); K. Basheeruddin, A.A. Siddiqui, N.H. Khan і S. Saleha, Synth. Commun. 9, 705-712 (1979); S. Ceriani і G. Tarzia, Ann. Chim. (Rom) 63, 457-466 (1973)] або з їх похідних. Вихідні сполуки загальної формули (IV) одержують, якщо вони не відомі з літератури або відсутні в продажу, відповідно до описаних [в WO 98/11128 і DE 19952146] методів. Вихідні сполуки загальної формули (V) можна одержувати зі сполук загальної формули (III) шляхом дериватизації за звичайною методикою. Необхідні як вихідні сполуки карбонові кислоти загальної формули (VI) є в продажу або їх можна одержувати за відомими методами. Вихідні сполуки загальних формул VII і VII' можна одержати відповідно до описаного вище варіанту д). Похідні карбонової кислоти загальної формули (IX) або є відомими сполуками, або їх одержують аналогічно до відомих з літератури методів з вихідних сполук загальної формули (VI). Вихідні сполуки загальної формули X можна одержувати з відповідних продуктів-попередників відповідно до описаних вище варіантів а) і б). Вихідні сполуки загальних формул (XII) і (XII') або є в продажу, або їх одержують аналогічно до відомих з літератури методів. Вихідні сполуки загальних формул (XIII) і (XV) також є в продажу або відомі з літератури. Необхідні як вихідні сполуки сполуки загальної формули VII" можна одержувати з амінів загальної формули VII або VII' взаємодією із сульфатами загальної формули

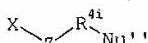
$\text{Nu}'\text{-SO}_2\text{-Nu}''$ (XXI)

у якій Nu' має вказані у варіанті з) значення, а Nu'' може мати відмінне від Nu' значення або ж може приймати ті ж значення, що і Nu'. Переважним сульфатом є циклічна сполука XXII



(XXII)

[див. також G.E. DuBois і R.A. Stephenson, J. Org. Chem. 45, 5371-5373 (1980)]. Вихідні сполуки загальної формули XVIII можна одержувати з вищеописаних сполук загальної формули VII, відповідно VII' взаємодією, наприклад у присутності триетиламіну, із звичайно наявними в продажі сполуками загальної формули



(XXIII)

у якій X означає атом галогену, такого як хлору, броду або йоду. Вихідні сполуки загальних формул (XX) і (XX') можна одержувати за описаним [в DE 19952146] методом, однак ці сполуки утворюються також in situ з відповідним чином заміщених піперидинів 4-арил-4-оксоаренмасляної кислоти, що у положенні 2 несуть відповідно аміно-, алкіламіно- або діалкіламіногрупу. Вихідні сполуки загальних формул (XXI) і (XXVII) підпадають під визначення загальної формули (I) і їх можна одержувати за описаними вище методами. Вихідні сполуки загальної формули (XXIII) можна легко одержати відомим методом, наприклад, з таких сполук загальної формули (I), у яких A¹ або A² означає необов'язково заміщену алкілом аміногрупу, взаємодією з придатними для цієї мети хлор- або бромангідридами кислот. Вихідні сполуки загальної формули (XXV) так само можна одержувати зі сполук загальної формули (I) взаємодією з відповідним чином заміщеними, наявними в продажі або які легко одержуються за відомими методами карбоновими кислотами або їх похідними в умовах, описаних у варіанті в) або г).

Одержані сполуки загальної формули I, якщо вони містять відповідну основну функцію, можна переводити в їх придатні насамперед для фармацевтичного застосування фізіологічно прийнятні солі з неорганічними або органічними кислотами. Як приклад придатних для цієї мети кислот можна назвати соляну кислоту, бромистоводневу кислоту, фосфорну кислоту, азотну кислоту, сірчану кислоту, метансульфонову кислоту, п-толуолсульфонову кислоту, оцтову кислоту, фумарову кислоту, янтарну кислоту, молочну кислоту, мигдалеву кислоту, яблучну кислоту, лимонну кислоту, винну кислоту і малеїнову кислоту.

Крім цього нові сполуки формули (I), якщо вони містять кислотну функцію, наприклад карбоксигрупу, при необхідності можна переводити в їх адитивні солі з неорганічними або органічними основами, насамперед у їх придатні для фармацевтичного застосування фізіологічно прийнятні адитивні солі. Як приклад придатних для цієї мети основ можна назвати гідроксид натрію, гідроксид калію, аміак, циклогексиламін, дициклогексиламін, етаноламін, діетаноламін і триетаноламін.

Нові сполуки загальної формули I і їх фізіологічно прийнятні солі мають властивості CGRP-антагоністів і виявляють високу спорідненість при аналізі зв'язування з CGRP-рецептором. Запропоновані у винаході сполуки виявляють властивості CGRP-антагоністів в описаних нижче фармакологічних тест-системах.

Для виявлення спорідненості сполук загальної формули I до CGRP-рецепторів людини і підтвердження їх антагоністичних властивостей проводили наступні досліді.

A. Дослідження зв'язування з використанням (які експресують CGRP-рецептор людини) клітин лінії SK-N-MC

Клітини лінії SK-N-MC культивують у середовищі DMEM (модифіковане за способом Дульбекко середовище Ігла). Середовище зі злиплими культурами видаляють. Клітини двічі промивають ЗФР (забуферений фосфатом фізіологічний розчин) (Gibco 041-04190 M), відділяють додаванням ЗФР, змішаного з 0,02% ЕДТК, і виділяють шляхом центрифугування. Після ресуспендування в 20мл збалансованого сольового розчину [ЗСР, склад (у мМ): NaCl 120, KCl 5,4, NaHCO₃ 16,2, MgSO₄ 0,8, NaHPO₄ 1,0, CaCl₂ 1,8, D-глюкоза 5,5, HEPES (N-2-гідроксїетилпіперазин-N'-2-етансульфонова кислота) 30, pH7,40] клітини двічі центрифугують при 100g і ресуспендують у ЗСР. Після визначення кількості клітин останні гомогенізують за допомогою гомогенізатора типу Ultra-Turrax і протягом 10хв. центрифугують при 3000g. Супернатант відкидають, а осад після центрифугування повторно центрифугують у трис-буфері (10мМ трис, 50мМ NaCl, 5мМ MgCl₂, 1мМ ЕДТК, pH7,40), збагаченому 1% бичачого сироваткового альбуміну (BCA) і 0,1% бацитрацину, і ресуспендують (1мл/1000000 клітин). Гомогенат заморожують охолодженням до -80°C. При цих умовах мембранні препарати залишаються стабільними протягом понад 6 тижнів.

Після розморожування гомогенат розбавляють у співвідношенні 1:10 буфером для аналізу (50мМ трис, 150мМ NaCl, 5мМ MgCl₂, 1мМ ЕДТК, pH7,40) і протягом 30с гомогенізують за допомогою гомогенізатора типу Ultra-Turrax. 230мкл гомогенату протягом 180хв. інкубують при кімнатній температурі з 50пМ міченого ¹²⁵I-йодтирозилом пептиду, зв'язаного з геном кальцитоніну (CGRP, фірма Amersham), і зі зростаючими концентраціями тестованих сполук загальним об'ємом 250мкл. Інкубацію припиняють за допомогою харвестера (збирача) клітин швидкою фільтрацією через оброблені поліетиленіміном (0,1%) α кловолоконні фільтри типу GF/B. Зв'язану з протеїном радіоактивність визначають за допомогою гамма-лічильника. Як неспецифічне зв'язування під час інкубації визначають зв'язану радіоактивність у присутності 1мкМ людського CGRP-альфа.

Криві концентрацію-зв'язування аналізують шляхом комп'ютерного нелінійного узгодження кривих.

В описаному досліді значення IC₅₀ сполук загальної формули I складали ≤ 10000 нМ.

B. CGRP-антагонізм у клітинах лінії SK-N-MC

Клітини лінії SK-N-MC (1млн клітин) двічі промивають 250мкл буферу для інкубації (HEPES-середовище Хенкса, 1мМ 3-ізобутил-1-метилксантин, 1% BCA, pH7,4) і попередньо інкубують при 37°C впродовж 15хв. Після додавання CGRP (10мкл) як агоніста в зростаючих концентраціях (від 10⁻¹¹ до 10⁻⁶М), відповідно після додаткового додавання субстанції в 3-4 різних концентраціях інкубацію продовжують ще протягом 15хв.

Потім міжклітинний цАМФ (циклічний аденозинмонофосфат) екстрагують шляхом додавання 20мкл 1М HCl і центрифугування (2000g, 4°C, протягом 15хв). Супернатанти заморожують у рідкому азоті і зберігають при -20°C.

Вміст цАМФ у зразках виявляють за допомогою радіоімуноаналізу (фірма Amersham), а pA₂-значення сполук, які мають антагоністичну дію, визначають побудовою відповідних графіків.

Сполуки загальної формули I виявляють в описаній тест-моделі in vitro властивості CGRP-антагоністів в інтервалі концентрацій від 10⁻¹¹ до 10⁻⁵М.

Сполуки загальної формули I завдяки їх фармакологічним властивостям та їх солі з фізіологічно прийнятними кислотами, відповідно основами придатні тим самим для екстреного та профілактичного лікування головних болів, насамперед мігрені, відповідно гістамінової цефалгії. Крім того, сполуки загальної формули I виявляють також позитивну дію при таких захворюваннях, як інсуліннезалежний цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, толерантність до морфію, захворювання шкіри, насамперед пошкодження шкіри під дією високих температур і опромінення, включаючи сонячний опік, запальні захворювання, наприклад запальні захворювання суглобів (артрит), запальні захворювання легень, алергічний риніт, астма, захворювання, які супроводжуються надлишковим розширенням судин і зумовленим цим зниженням кровопостачання тканин, наприклад шок і сепсис. На симптоматичний прояв зумовлених розширенням судин і підвищенням кровотоку припливів у період менопаузи в жінок з дефіцитом естрогенів завдяки передбаченому відповідно до винаходу застосуванню CGRP-антагоністів можна виявляти позитивний профілактичний і екстрений терапевтичний вплив, при цьому такому терапевтичному підході віддається перевага перед гормонозамісною терапією, оскільки він характеризується практично повною відсутністю побічних ефектів. Крім того, сполуки загальної формули I у цілому виявляють безпечну дію.

Необхідна для досягнення відповідного ефекту доза складає при внутрішньовенному або підшкірному введенні переважно від 0,001 до 30мг/кг ваги тіла, більш переважно від 0,01 до 5мг/кг, а при пероральному, назальному або інгаляційному введенні - переважно від 0,01 до 50мг/кг ваги тіла, більш переважно від 0,1 до

30мг/кг, у кожному випадку з розрахунку на 1-3 прийому на добу.

У цих цілях одержувані відповідно до винаходу сполуки загальної формули I, при необхідності в сполученні з іншими діючими речовинами, такими як протиблювотні засоби, прокінетики, нейролептичні засоби, антидепресанти, антагоністи нейрокініну, протисудомні засоби, антагоністи рецептора гістаміну H₁, антимускаринові засоби, β-блокатори, α-агоністи і α-антагоністи, ерготалкалоїди, слабкі анальгетики, нестероїдні протизапальні засоби, кортикостероїди, антагоністи кальцію, 5-HT_{1D}-агоністи або інші засоби проти мігрені, разом з одним або декількома звичайними інертними носіями і/або розріджувачами, наприклад з кукурудзяним крохмалем, лактозою, тростинним цукром, мікрокристалічною целюлозою, стеаратом магнію, полівінілпіролідом, лимонною кислотою, винною кислотою, водою, водою/етанолом, водою/гліцерином, водою/сорбітом, водою/поліетиленгліколем, пропіленгліколем, цетилстеариловим спиртом, карбоксиметилцелюлозою або жиромісними сполуками, такими як отверділий жир, або їх відповідними сумішами, можна переробляти у звичайні галенові форми, такі як таблетки, драже, капсули, порошки, суспензії, розчини, дозовані аерозолі або супозиторії.

Як приклад інших діючих речовин, які придатні для застосування в вказаному вище сполученні з і сполуками загальної формули I, можна назвати мелоксикам, ерготамін, дигідроерготамін, метоклопрамід, домперідон, дифенгідрамін, циклізин, прометазин, хлорпромазин, дексаметазон, флунаризин, декстропропоксифен, меперидин, пропранолол, надолол, атенолол, клонідин, індорамін, карбамазепін, фенітоїн, вальпроат, амітриптилін, лідокаїн, дилтіазем або суматриптан і інші 5-HT_{1D}-агоністи, такі, наприклад, як наратриптан, золмітриптан, авітриптан, ризатриптан і елетриптан. Дозу таких діючих речовин доцільно вибирати при цьому в межах від 1/5 від звичайно рекомендованої найнижчої дози до 1/1 від дози, що нормально призначається, тобто, наприклад, стосовно суматриптану ця доза складає від 20 до 100мг.

Ще одним об'єктом винаходу є застосування сполук загальної формули I як цінних допоміжних речовин для одержання й очищення (афінної хроматографії) антитіл, а також після введення відповідної радіоактивної мітки, наприклад шляхом безпосереднього введення як радіоактивної мітки ізотопу ¹²⁵I або ¹³¹I або шляхом тритіювання відповідних попередників, наприклад шляхом заміни атомів галогену на тритій, при радіоімунаналізі (RIA) і твердофазному імуоферментному аналізі (ELISA), а також як діагностичні або аналітичні допоміжні засоби у дослідженнях нейротрансмітерів.

Нижче винахід більш докладно пояснюється на прикладах.

Попередні пояснення

Для всіх сполук були одержані задовільні дані елементного аналізу, а також ¹⁴C-, ¹H-, ¹H-ЯМР- і, як правило, також мас-спектра. Значення R_f визначали, якщо не вказане інше, з використанням готових пластин силікагель 60 F₂₅₄ для ТШХ (фірма E. Merck, Дармштадт, каталожний №1.05714) без насичення камер. При відсутності більш докладної інформації про конфігурацію залишається відкритим питання, або йде мова про чистий енантіомер або має місце часткова або навіть повна рацемізація. Для хроматографії використовували наступні розчинники, відповідно системи розчинників (СР):

СР А етиловий ефір оцтової кислоти/метанол в об'ємному співвідношенні 100:5

СР Б етиловий ефір оцтової кислоти/метанол в об'ємному співвідношенні 80:20

СР В етиловий ефір оцтової кислоти/метанол/конц. аміак в об'ємному співвідношенні 80:20:1

СР Г дихлорметан/циклогексан/метанол/конц. аміак в об'ємному співвідношенні 70:15:15:2

СР Д етиловий ефір оцтової кислоти/льодяна оцтова кислота в об'ємному співвідношенні 99:1

СР Е етиловий ефір оцтової кислоти/метанол/льодяна оцтова кислота в об'ємному співвідношенні 90:10:1

СР Ж дихлорметан/метанол/конц. аміак в об'ємному співвідношенні 90:10:1

СР З петролейний ефір/етиловий ефір оцтової кислоти в об'ємному співвідношенні 1:1

СР И дихлорметан/метанол/льодяна оцтова кислота в об'ємному співвідношенні 90:10:1,5

СР К дихлорметан/ізопропанол в об'ємному співвідношенні 9:1

СР Л етиловий ефір оцтової кислоти/метанол в об'ємному співвідношенні 9:1

СР М дихлорметан/метанол/конц. аміак в об'ємному співвідношенні 75:25:5

СР Н дихлорметан/етиловий ефір оцтової кислоти в об'ємному співвідношенні 1:1

СР О дихлорметан/метанол в об'ємному співвідношенні 95:5

СР П дихлорметан/етиловий ефір оцтової кислоти/циклогексан/метанол/конц. аміак в об'ємному співвідношенні 60:16:5:5:0,6

СР Р дихлорметан/метанол/конц. аміак в об'ємному співвідношенні 90:10:0,5

СР С дихлорметан/метанол/льодяна оцтова кислота в об'ємному співвідношенні 80/20/1

У наведеному нижче описі дослідів і прикладах використані наступні скорочення й аббревіатури:

T_{пл} температура плавлення

(розкл.) розкладання

ДІЕА N,N-діізопропілетиламін

Вос (1,1-диметилетокси)карбоніл

ТБТУ тетрафторборат 2-(1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуранію

ГОбТ гідрат 1-гідроксибензотриазолу

КДТ 1,1'-карбонілди(1,2,4-триазол)

ТГФ тетрагідрофуран

ДМФ диметилформамід

ЕО етиловий ефір оцтової кислоти

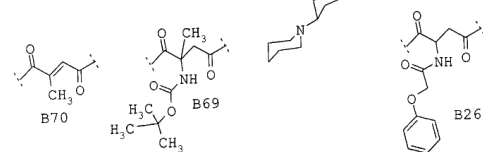
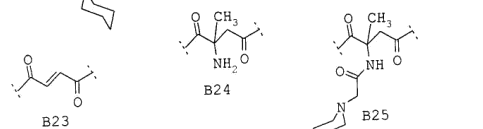
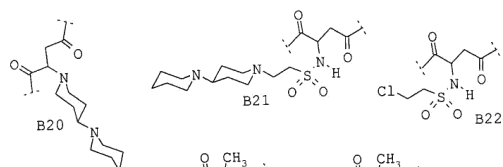
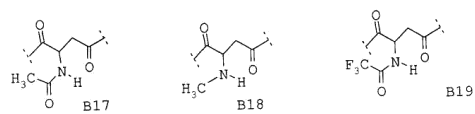
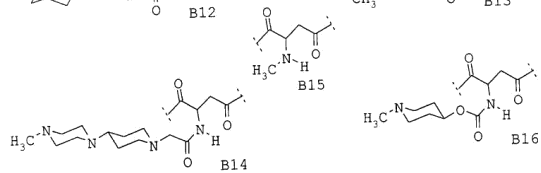
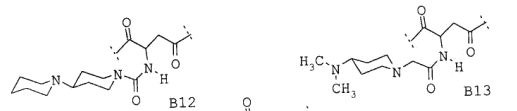
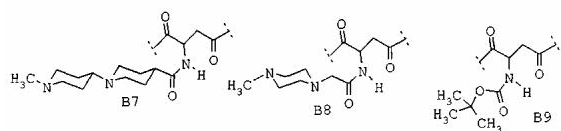
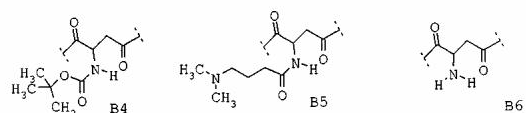
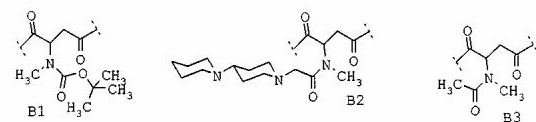
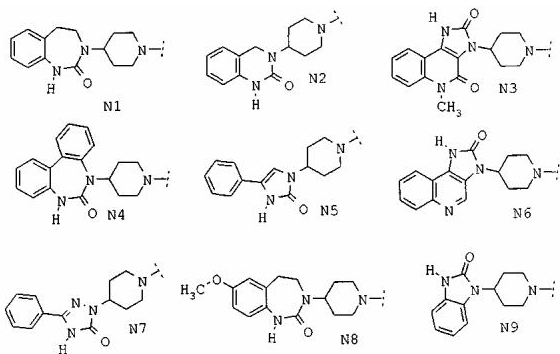
ПЕ петролейний ефір

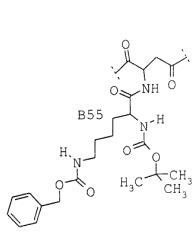
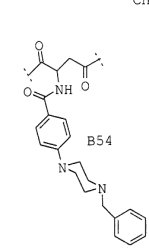
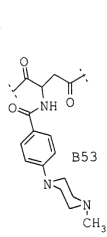
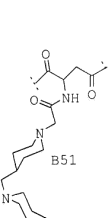
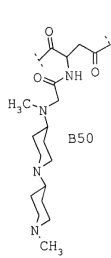
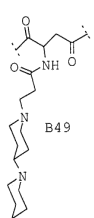
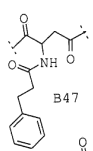
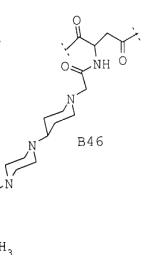
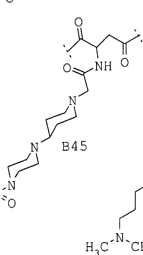
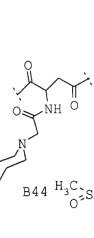
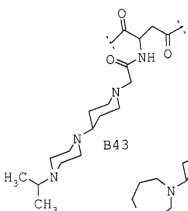
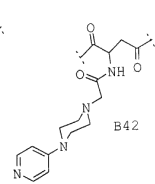
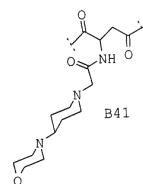
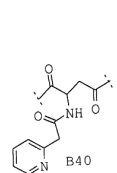
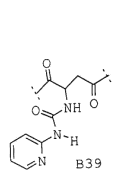
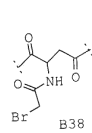
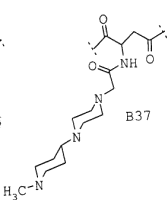
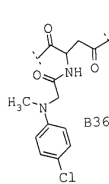
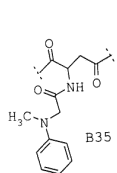
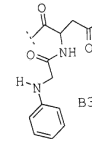
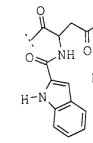
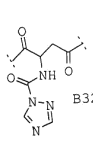
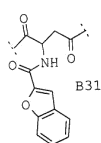
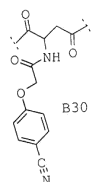
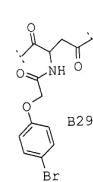
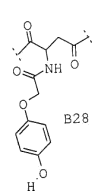
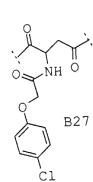
р-к розчинник

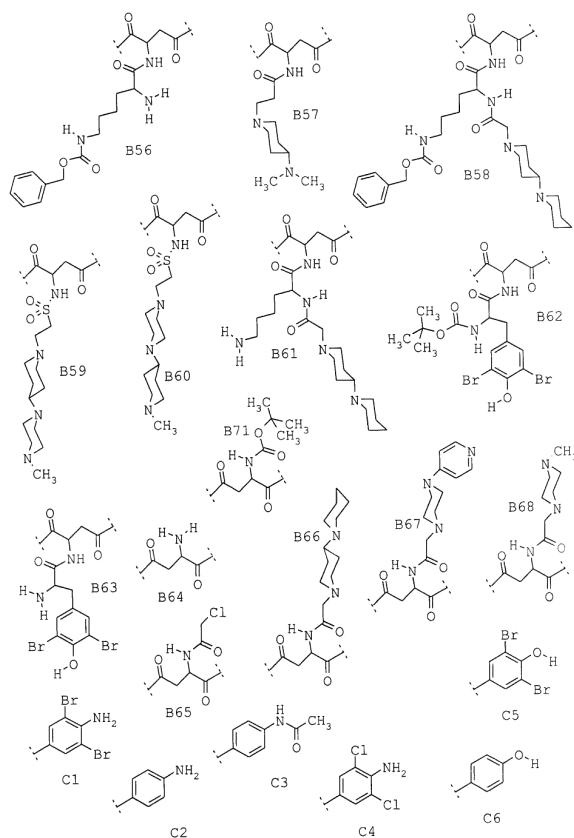
КТ кімнатна температура

спол. № порядковий номер сполук

Значення умовних буквено-цифрових позначень, використовуваних у прикладах, пояснюються нижче в узагальненому вигляді:







А. Одержання проміжних сполук

Приклад А1

(R,S)-4-аміно-3,5-дибром-а-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)-аміно]-γ-оксобензолмасляна кислота

До суміші з 6,5г (0,01454моля) гідробромангідриду (R,S)-α,4-діаміно-3,5-дибром-γ-оксобензолмасляної кислоти, 100мл діоксану, 50мл води і 1,59 г (0,015моля) безводного карбонату натрію додавали 3,492 г (0,016моля) ди-трет-бутилдикарбонату і перемішували протягом ночі при КТ. Діоксан видаляли у вакуумі, залишок підкисляли 1-молярним водним розчином гідросульфату калію і ретельно екстрагували етиловим ефіром оцтової кислоти. Об'єднані ацетатні екстракти сушили над сульфатом натрію й упарювали у вакуумі. Залишок ретельно розтирали з діетиловим ефіром, фільтрували на нутчі і сушили у вакуумі. Таким шляхом одержали 5,0г (74% від теорії) безбарвних кристалів.

ІЧ (KBr): 1704, 1691 cm^{-1} (C=O).

МС (ESI): (M+H)⁺=463/465/467 (Br₂).

Аналогічним шляхом одержували наступні сполуки:

N	B	C	Примітки	Вихід, %	CP	R _f	МС	ІЧ [cm ⁻¹]	t _{пл} [°C]
НО	B9	C4	з НО-В6-С4, Вос ₂ О і Na ₂ CO ₃ у діоксані/H ₂ O	52			ESI: (M-H) ⁻ = 375/377/379 (Cl ₂)	3471, 3379 (NH, NH ₂); 1716, 1689, 1672 (C=O)	безбарвні кристали
ЕО	B69	C1	з ЕО-В24-С1, Вос ₂ О і NEt ₃ у ТГФ	80	Ж	0,89	ESI: (M-H) ⁻ = 505/507/509 (Br ₂)	3481, 3429, 3361 (NH, NH ₂); 1738, 1697, 1678 (C=O)	безбарвні кристали
НО	B71	C5	з НО-В64-С5, Вос ₂ О і Na ₂ CO ₃ у діоксані/H ₂ O	55			ESI: (M+H) ⁺ = 464/466/468 (Br ₂)	1707, 1691 (C=O)	безбарвні кристали

Приклад А2

Гідробромангідрид (R,S)-α,4-діаміно-3,5-дибром-γ-оксобензолмасляної кислоти

До розчину 14,7г (0,0523моля) дигідрохлорангідриду (R,S)-α,4-діаміно-γ-оксобензолмасляної кислоти в 150мл 70%-ної водної оцтової кислоти по краплях додавали 5,822мл (0,1067моля) бромі і перемішували протягом 2год при температурі реакції 70°С. Суміш концентрували у вакуумі, залишок розтирали з діетиловим ефіром, фільтрували на нутчі і сушили у вакуумі. Таким шляхом одержали 21,5г (92% від теорії) безбарвної кристалічної речовини.

ІЧ(KBr): 1664 cm^{-1} (C=O).

МС (ESI): (M+H)⁺=365/367/369 (Br₂).

Аналогічним шляхом одержували наступні сполуки:

N	B	C	Примітки	Вихід, %	CP	R _f	МС	ІЧ [cm ⁻¹]	t _{пл} [°C]
НО	B64	C5	з НО-В6-С6·HBr і Br ₂ у 70%-ний водн. АсОН	71			ESI: (M+H) ⁺ = 366/368/370 (Br ₂)	1665 (C=O)	гідробромангідрид безбарвні кристали

Приклад А3

Дигідрохлорангідрид (R,S)-α,4-діаміно-γ-оксобензолмасляної кислоти

Суміш з 18,1г (0,0523моля) (R,S)-4-ацетиламіно- α -трифторацетиламіно- γ -оксобензолмасляної кислоти і 200мл напівконцентрованої соляної кислоти протягом 2год. кип'ятили зі зворотним холодильником, після чого упарювали у вакуумі. Залишок ретельно розтирали з тетрагідрофураном, фільтрували на нутчі і сушили у вакуумі. Таким шляхом одержали 14,1г (96% від теорії) безбарвних кристалів.

ІЧ (KBr): 1709, 1678 cm^{-1} (C=O).

МС (ESI): (M+H)⁺=209.

Приклад А4

(R,S)-4-ацетиламіно- α -трифторацетиламіно- γ -оксобензолмасляна кислота

До суміші з 133,341г (1,0моль) безводного хлориду амонію і 21,591мл (0,28моля) безводного диметилформаміду додавали, підтримуючи температуру реакції не вище 40°C, суміш з 13,517г (0,1моля) ацетаніліду і 21,11г (0,1моля) ангідриду α -трифторацетиламіноянтарної кислоти і потім суміш витримували протягом 2год. при 80°C. Після охолодження реакційну суміш вмішували в суміш з 500г колотого льоду і 60мл конц. соляної кислоти і ретельно екстрагували етиловим ефіром оцтової кислоти. Об'єднані ацетатні екстракти п'ятикратно екстрагували напівнасиченим водним розчином гідрокарбонату натрію порціями по 200мл. Ці водні екстракти об'єднували, обережно підкисляли соляною кислотою і знову ретельно екстрагували етиловим ефіром оцтової кислоти. Одержані таким шляхом ацетатні екстракти об'єднували, сушили над сульфатом натрію, фільтрували через активоване вугілля й упарювали у вакуумі. Залишок викристалізовувався при розтиранні з діетиловим ефіром. Вихід: 22,2г (64% від теорії) безбарвних кристалів з R_f 0,35 (CP E).

ІЧ (KBr): 1741, 1714, 1648 cm^{-1} (C=O).

Приклад А5

[1,4']біпіперидиніл-1'-оцтова кислота

Суміш з 3,86г (0,012моля) бензилового ефіру [1,4']біпіперидиніл-1'-оцтової кислоти, 100мл метанолу і 1,0г паладієвої черні гідрували до припинення поглинання водню. Після цього каталізатор відфільтровували, фільтрат упарювали у вакуумі і залишок розтирали з діетиловим ефіром, фільтрували на нутчі і сушили у вакуумі. Вихід: 2,13г (78% від теорії).

ІЧ(KBr): 1674 cm^{-1} (C=O).

МС (ESI): (M+H)⁺=227; (M-H)⁻=225; (M+Na)⁺=249.

Приклад А6

4-(4-метил-1-піперазиніл)-1-піперидиноцтова кислота

До розчину 10,0г (135,069ммоль) безводної глюкислової кислоти і 24,76г (135,08ммоль) 4-(4-метил-1-піперазиніл)піперидину в 500мл тетрагідрофурану додавали 500мг п-толуолсульфонові кислоти і 12мл (0,21моля) льодяної оцтової кислоти, а потім невеликими порціями додавали 37,2г (175,555ммоль) триацетоксиборогідриду натрію і залишали на ніч для перемішування при КТ. При наступному перемішуванні по краплях додавали 60мл води, тетрагідрофурановий розчин декантували і продукт, що залишився, декілька разів дигерували свіжим дихлорметаном порціями по 20мл, який відкидали. Потім продукт розчиняли в 50мл води, одержаний розчин тричі струшуванням екстрагували дихлорметаном порціями по 30мл і упарювали у вакуумі. Залишок тричі ретельно промивали сумішшю ацетон/дихлорметан (в об'ємному співвідношенні 1:1) порціями по 20мл і сушили у вакуумі. Таким шляхом одержали цільовий продукт у вигляді безбарвних кристалів з виходом 18,8г (58% від теорії).

ІЧ(KBr): 1630 cm^{-1} (C=O).

МС (ESI): (M+H)⁺=242; (M-H)⁻=240.

Приклад А7

(R,S)-4-аміно-3,5-дибром-а-([4-метил-1-піперазиніл]ацетил)аміно- γ -оксобензолмасляна кислота

До розчину 8,7г (0,01672моля) метилового ефіру (R,S)-4-аміно-3,5-дибром-(-[4-метил-1-піперазиніл]ацетил)аміно- γ -оксобензолмасляної кислоти в 200мл метанолу додавали 18мл 1-молярного розчину їдкого натрію і перемішували протягом ночі при КТ. Після цього по краплях додавали 18мл 1М соляної кислоти і суміш упарювали у вакуумі. Залишок взмучували в суміші дихлорметан/ізопропанол (в об'ємному співвідношенні 5:1) і фільтрували і залишок ретельно промивали тією ж сумішшю розчинників. З об'єднаних фільтратів видаляли розчинник у вакуумі, залишок розтирали з діетиловим ефіром, фільтрували на нутчі і сушили у вакуумі. Таким шляхом одержали 5,6г (66% від теорії) цільової сполуки у вигляді безбарвних кристалів.

ІЧ(KBr): 1670 cm^{-1} (C=O).

МС (ESI): (M-H)⁻=503/505/507 (Br₂).

Аналогічним способом одержували наступну сполуку:

N	B	C	Примітки	Вихід, %	CP	R _f	МС	ІЧ[cm^{-1}]	t _{пл} [°C]
НО	B69	C1	з EtO-B69-C1 омиленням за допомогою LiOH у H ₂ O/ТГФ у об. співвіднош. 1:4	88	С	0,74	ESI: (M-H) ⁻ = 477/479/481 (Br ₂)	3477, 3384 (NH, NH ₂); 1703 (C=O)	безбарвна аморфна речовина

Приклад А8

Бензильовий ефір [1,4']біпіперидиніл-1'-оцтової кислоти

До розчину 4,0г (0,01746моля) [1,4']біпіперидинілу і 2,08мл (0,018моля) бензильового ефіру бромцтової кислоти в 100мл тетрагідрофурану по краплях додавали розчин 3,264мл (0,019моля) ДІЕА в 50мл ТГФ. Після цього перемішували протягом ночі, суміш упарювали у вакуумі і залишок розподіляли між насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію й етиловим ефіром оцтової кислоти. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію і видаляли розчинник, залишок розчиняли в діізопропіловому ефірі і знову упарювали. Таким шляхом одержали 3,86г (70% від теорії) безбарвної цільової сполуки.

ІЧ(KBr): 1751 cm^{-1} (C=O).

МС (ESI): (M+H)⁺=317.

Приклад А9

Метилловий ефір (R,S)-4-аміно-3,5-дибром- α -{[(4-метил-1-піперазиніл)ацетил]аміно}- γ -оксобензолмасляної кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували аналогічно до прикладу 1 з гідроброміду метилового ефіру (R,S)- α ,4-діаміно-3,5-дибром- γ -оксобензолмасляної кислоти, дигідрохлорангідриду 4-метил-1-піперазиноцтової кислоти, ТБТУ і ГОБТ у присутності триетиламіну і ДМФ із виходом 43% від теорії. Безбарвні кристали з R_f 0,65 (СР Г).

ІЧ (KBr): 1751, 1672 см^{-1} (C=O).

МС: $M^+ = 518/520/522$ (Br_2).

Аналогічним шляхом одержували наступні сполуки:

N	B	C	Примітки	Вихід, %	CP	R_f	МС	ІЧ [см^{-1}]	$t_{\text{пл}}$ [$^{\circ}\text{C}$]
N1	B9	C4	з N1-H, HO-B9-C4, ТБТУ, ГОБТ і NEt_3 у ТГФ	98	Ж	0,45	ESI: (M-H) $^-$ = 602/604/606 (Cl_2); (M+H) $^+$ = 604/606/608 (Cl_2); (M+Na) $^+$ = 626/628/630 (Cl_2); EI: M^+ = 603/605/607 (Cl_2), слабкий сигнал	3336 (NH, NH $_2$); 1709, 1657 (C=O)	безбарвні кристали
N1	B69	C1	з N1-H, HO-B69-C1, ТБТУ, ГОБТ і NEt_3 у ТГФ	25	Ж	0,55	ESI: (M-H) $^-$ = 704/706/708 (Br_2); (M+Na) $^+$ = 728/730/732 (Br_2);	3348 (NH, NH $_2$); 1707 (C=O)	безбарвна аморфна речовина
N2	B71	C5	з N2-H, HO-B71-C5, ТБТУ, ГОБТ і NEt_3 у ТГФ	12	Ж	0,51	ESI: (M-H) $^-$ = 677/679/681 (Br_2); (M+Na) $^+$ = 701/703/705 (Br_2);	3348, 3180 (OH, NH); 1710 (C=O)	безбарвна аморфна речовина

Приклад А10

Трифторацетат (R,S)-2-аміно-4-(4-аміно-3,5-дихлорфеніл)-1-{4-[2(2H)-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл]-1-піперидиніл}-1,4-бутандіону

Вказану в заголовку сполуку одержували аналогічно до прикладу 2 з (R,S)-4-(4-аміно-3,5-дихлорфеніл)-2-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-1-{4-[2(2H)-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл]-1-піперидиніл}-1,4-бутандіону і трифтороцтової кислоти в дихлорметані з кількісним виходом. Безбарвні кристали з R_f 0,41 (СР Ж).

ІЧ (KBr): 1657 (C=O); 1203, 1176 (трифторацетат) см^{-1} .

МС (ESI): (M-H) $^-$ = 502/504/506 (Cl_2); (M+H) $^+$ = 504/506/508 (Cl_2).

Аналогічним шляхом одержували наступні сполуки:

N	B	C	Примітки	Вихід, %	CP	R_f	МС	ІЧ [см^{-1}]	$t_{\text{пл}}$ [$^{\circ}\text{C}$]
N1	B24	C1	з N1-B69-Cl і $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ у CH_2Cl_2	100	Г	0,53	ESI: (M-H) $^-$ = 604/606/608 (Br_2); (M+H) $^+$ = 606/608/610 (Br_2); (M+Na) $^+$ = 628/630/632 (Br_2);	3460, 3381 (NH, NH $_2$); 1653 (C=O)	трифторацетат: безбарвна аморфна речовина
N2	B64	C5	з N1-B71-C5 і $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ у CH_2Cl_2	98	Ж	0,38	ESI: (M-H) $^-$ = 577/579/581 (Br_2); (M+H) $^+$ = 579/581/583 (Br_2);	1660 (C=O)	трифторацетат: безбарвна аморфна речовина

Приклад А11

(R,S)- α ,4-діаміно-3,5-дихлор- γ -оксобензолмасляна кислота 4,0г (15,38ммоля) (Е)-4-аміно-3,5-дихлор- γ -оксобензолбутенової кислоти і 100мл насиченого аміаком метанолу витримували протягом 4год. при 30 $^{\circ}\text{C}$ із застосуванням високоефективного холодильника з поміщеною в нього сумішшю сухий лід/метанол. Після цього із суміші видаляли розчинник, залишок розмішували з діізопропіловим ефіром, фільтрували на нутчі і сушили у вакуумі. Таким шляхом одержали 3,69г (87% від теорії) безбарвних кристалів.

ІЧ (KBr): 3460, 3392, 3338, 3184, 3072 (NH $_2$, OH); 1668 (C=O) см^{-1} .

МС (ESI): (M-H) $^-$ = 275/277/279 (Cl_2); (M+H) $^+$ = 277/279/281 (Cl_2).

Аналогічним шляхом одержували наступну сполуку:

N	B	C	Примітки	Вихід, %	CP	R_f	МС	ІЧ [см^{-1}]	$t_{\text{пл}}$ [$^{\circ}\text{C}$]
ЕО	B24	C1	з ЕО-B70-Cl і метанольного розчину аміаку	26	Ж	0,54	(M+H) $^+$ = 407/409/411 (Br_2);	3429, 3359, 3317 (NH $_2$); 1736, 1678, (C=O)	безбарвні кристали

Приклад А12

(Е)-4-(4-аміно-3,5-дихлорфеніл)-4-оксо-2-бутенова кислота

Суміш з 69,583г (0,341моля) 1-(4-аміно-3,5-дихлорфеніл)-1-етанону, 47,038г (0,511моля) гідрату гліоксильової кислоти, 0,8г п-толуолсульфонової кислоти і 500мл льодяної оцтової кислоти протягом 7год. кип'ятили зі зворотним холодильником. Після цього суміш залишали на ніч при КТ, а потім відфільтровували на нутчі кристали, що випали, які ретельно промивали водою і сушили при 70 $^{\circ}\text{C}$ у камерній сушарці з циркуляцією повітря до постійної маси. Таким шляхом одержали 24,0г (27% від теорії) ясно-жовтих кристалів.

ІЧ (KBr): 3485, 3365 (NH $_2$); 1711 (C=O) см^{-1} .

МС (ESI): (M-H) $^-$ = 258/260/262 (Cl_2).

Приклад А13

(R,S)-4-(4-аміно-3,5-дибромфеніл)-2-(2-хлоретансульфоніламіном)-{4-[2(2H)-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл]-1-піперидиніл}-1,4-бутандіон

До суміші з 1,00г (1,414ммоля) трифторацетату (R,S)-2-аміно-4-(4-аміно-3,5-дибромфеніл)-1-{4-[2(2H)-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл]-1-піперидиніл}-1,4-бутандіону (спол. №18), 0,418мл (3,0ммоля) триетиламіну і 20мл дихлорметану по краплях додавали, підтримуючи температуру реакції не вище 10 $^{\circ}\text{C}$, 0,152мл (1,414ммоля) 97%-ного хлорангідриду 2-хлоретансульфонової кислоти, перемішували протягом ночі

при КТ, повторно додавали 0,3мл хлорангідриду 2-хлоретансульфонової кислоти і перемішували протягом 24год. при КТ. Після цього розчинник видаляли у вакуумі, залишок розподіляли між 100мл води і 100мл дихлорметану, відфільтровували нерозчинний залишок, дихлорметанову фазу сушили над сульфатом натрію і знову упарювали у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з використанням для елюювання СР Ж. З відповідних фракцій одержали 200мг (20% від теорії) безбарвних кристалів (діізопропіловий ефір) з R_f 0,52(СР Ж).

МС (ESI): (M-H)⁻=716/718/720 (Br₂).

Аналогічним шляхом одержували наступні сполуки:

N	B	C	Примітки	Вихід, %	СР	R _f	МС	ІЧ[см ⁻¹]	t _{пл} [°C]
N1	B38	C1	з N1-B6-C1, бромацетилбромід і NEt ₃ у CH ₂ Cl ₂	27	Ж	0,43	ESI: (M-H) ⁻ = 710/712/714/716 (Br ₃); (M+Na) ⁺ = 734/736/738/740 (Br ₃)	3331 (NH, NH ₂); 1653 (C=O)	безбарвні кристали
N1	B48	C1	з N1-B6-C1, акрилоїлхлорид і NEt ₃ у CH ₂ Cl ₂	87	Ж	0,34	ESI: (M-H) ⁻ = 644/646/648 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 668/670/672 (Br ₂)	3327 (NH, NH ₂); 1657 (C=O)	безбарвні кристали

Приклад A14

Етиловий ефір 4-(4-аміно-3,5-дібромфеніл)-2-метил-4-оксо-2-бутенової кислоти

При зовнішньому охолодженні і підтримванні внутрішньої температури в 0°C готували суміш з 20,0г (61,546ммоль) гідрату 4-аміно-3,5-дібром-α-оксофенілацетальдегіду і 22,305г (61,546ммоль) етилового ефіру 2-(трифенілфосфілен)пропіонової кислоти в 300мл ТГФ, після чого протягом 2год. давали нагрітися до КТ, перемішували протягом ночі при КТ, видаляли розчинник у вакуумі і залишок хроматографували на силікагелевій колонці з використанням для елюювання суміші петролейний ефір/етиловий ефір оцтової кислоти в об'ємному співвідношенні 1:1. Після звичайної переробки відповідних елюатів одержали 12,8г (53% від теорії) безбарвних кристалів з R_f 0,79 (СР петролейний ефір/етиловий ефір оцтової кислоти в об'ємному співвідношенні 1:1).

ІЧ (KBr): 3429, 3330 (NH₂); 1712, 1658, (C=O)см⁻¹.

МС (ESI): (M-H)⁻= 388/390/392 (Br₂); (M+Na)⁺= 412/414/416 (Br₂).

Приклад A15

Гідрат 4-аміно-3,5-дібром-α-оксо-фенілацетальдегіду

До розчину 27,2г (0,245ммоль) діоксиду селену у суміші з 240мл діоксану і 8мл води порціями додавали 72,1г (0,246ммоль) 4-аміно-3,5-дібромацетифенону і потім суміш протягом 4год. кип'ятили зі зворотним холодильником. Ще гарячу реакційну суміш очищали (освітлювали) за допомогою активованого вугілля, фільтрували і розбавляли 240мл води. Ясно-жовті кристали, які випали після годинного перемішування фільтрату, відфільтровували на нутчі, ретельно промивали водою, після чого суспендували в діетиловому ефірі, знову фільтрували на нутчі і сушили у вакуумі. Вихід: 40,02г (53% від теорії). R_f 0,65 (петролейний ефір/етиловий ефір оцтової кислоти в об'ємному співвідношенні 1:1).

ІЧ (KBr): 3462, 3354 (NH₂); 1676, (C=O)см⁻¹.

МС: M⁺=305/307/309 (Br₂)

Приклад A16

Гідробромангідрид (R,S)-β-аміно-4-гідрокси-γ-оксобензолмасляної кислоти

Суміш з 8,0г (14,5ммоль) дибензилового ефіру α-(4-бензилоксибензоїл)-α-форміламіноянтарної кислоти і 42мл 33%-ного розчину бромистоводневої кислоти в льодяній оцтовій кислоті перемішували протягом ночі при КТ, а потім протягом 3год. при внутрішній температурі 50°C. Після цього видаляли розчинник, залишок розчиняли у воді й одержаний розчин однократно промивали етиловим ефіром оцтової кислоти. Після упарювання водного розчину одержали кристалічний продукт, який без додаткового очищення використовували на наступній стадії. Вихід: 1,0г (24% від теорії).

ІЧ (KBr): 1710, 1680см⁻¹ (C=O).

МС (ESI): (M+H)⁺=210.

Приклад A17

Дибензиловий ефір α-(4-бензилоксибензоїл)-α-форміламіноянтарної кислоти

До розчину 6,468г (0,02ммоль) дибензилового ефіру α-ізоціаноянтарної кислоти [одержання див. M. Seki, H. Kubota, T. Moriya, M. Yamagishi, S. Nishimoto і K. Matsumoto, Chem. Pharm. Bull. 34, 4516-4522 (1986)] і 6мл триетиламіну в 15мл ТГФ по краплях при інтенсивному перемішуванні і при підтримці температури реакції в межах від 27 до 34°C додавали 5,3г (0,02ммоль) сирого 4-бензилоксибензоїлхлориду, після закінчення цієї операції додавання суміш перемішували ще протягом 2год. при КТ і після цього леткі речовини видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в 30мл етилового ефіру оцтової кислоти, утворену суспензію тричі промивали водою порціями по 15мл, сушили над сульфатом натрію й упарювали. Залишок розчиняли в 20мл 98%-ної мурашиної кислоти й одержану суміш перемішували протягом 3год. при температурі в межах від 40 до 50°C. Мурашину кислоту видаляли у вакуумі, залишок розчиняли в етиловому ефірі оцтової кислоти, одержаний розчин промивали водою, сушили над сульфатом натрію і знову упарювали. Залишок кристалізувався при розтиранні з н-гексаном. Вихід: 8,6г (78% від теорії).

ІЧ (KBr): 3340 (NH₂); 1735, 1690, 1640 (C=O)см⁻¹.

МС (ESI): (M+H)⁺=550/552/554.

Б. Одержання кінцевих сполук

Приклад 1

(R,S)-4-(4-аміно-3,5-дібромфеніл)-2-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)метиламіно]-1-(4-[2(2H)-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл]-1-піперидиніл)-1,4-бутандіон (спол. №1)

Суміш з 1,5г (3,124ммоль) (R,S)-4-(4-аміно-3,5-дібромфеніл)-2-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)метиламіно]-

4-оксомаєляної кїслоти, 0,7664г (3,124ммоль) 3-(4-піперидиніл)-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-2(2Н)-ону, 1,044г (3,25ммоль) ТБТУ, 0,4304г (3,18ммоль) ГОбТ, 0,479мл (3,44ммоль) триетиламіну і 50мл ТГФ перемішували протягом ночі при КТ. Після цього з реакційної суміші у вакуумі видаляли розчинник, залишок розчиняли в 200мл етилового ефіру оцтової кїслоти й одержаний розчин шляхом струшування послідовно екстрагували, використовуючи кожного разу порції по 50мл, насиченим розчином гідрокарбонату натрію, 5%-ним розчином лимонної кїслоти і насиченим розчином гідрокарбонату натрію, сушили над сульфатом натрію і знову упарювали у вакуумі. Одержаний продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі з використанням для елюювання суміші дихлорметан/метанол/конц. аміак (в об'ємному співвідношенні 90:10:1). Після звичайної переробки відповідних елюатів одержали 1,05г (48% від теорії) безбарвного, кристалічного продукту з R_f 0,65 (СР етиловий ефір оцтової кїслоти).

ІЧ (KBr): 3465, 3329 (NH, NH₂); 1652 (C=O)см⁻¹.

МС: М⁺=705/707/709 (Br₂);

ESI: (М+Н)⁺= 704/706/708 (Br₂); (М+Na)⁺=728/730/732 (Br₂).

Аналогічним шляхом одержували наступні сполуки:

Спол. №	N	B	C	Примітки	Вихід, %	СР	R _f	МС	ІЧ [см ⁻¹]	t _{пл.} [°C]
2	N1	B2	C1	з N1-B15-C1, [1,4']біпіперидиніл-1'-оцтової кїслоти, ТБТУ, ГОбТ і Net ₃ у ТГФ	44	Ж Р	0,46 0,43	ESI: (М+Н) ⁺ = 814/816/818 (Br ₂); (М+Н) ⁺ = 812/814/816 (Br ₂)	1649 (C=O)	безбарвні кристали
3	N1	B3	C1	з N1-B18-C1, оцтової кїслоти, ТБТУ, ГОбТ і Net ₃ у ТГФ	37	Ж Р	0,48 0,62	ESI: (М+Na) ⁺ = 670/672/674 (Br ₂); (М+Н) ⁺ = 646/648/650 (Br ₂)	1653 (C=O)	безбарвні кристали
4	N2	B4	C1	з N2-Н, НО-B4-C1, ТБТУ, ГОбТ і Net ₃ у ТГФ	69	AcOEt Р	0,50 0,62	ESI: (М+Н) ⁺ = 676/678/680 (Br ₂)	1709, 1666 (C=O)	безбарвні кристали
5	N2	B5	C1	з N2-B5-C1, 4-диметиламіномасляної кїслоти, ТБТУ, ГОбТ і Net ₃ у ДМФ	38	Г Р	0,30 0,20	ESI: (М+Н) ⁺ = 691/693/695 (Br ₂)	1666 (C=O)	безбарвні кристали
7	N2	B7	C1	з N2-B6-C1, 1'-метил-[1,4']біпіперидиніл-4-карбонові кїслоти, ТБТУ, ГОбТ і Net ₃ у ДМФ	22	Г Р	0,38 0,15	ESI: (М+Н) ⁺ = 786/788/790 (Br ₂)	1664 (C=O)	безбарвні кристали
8	N2	B8	C1	з N2-B6-C1, 4-метил-1-піперазиноцтової кїслоти, ТБТУ, ГОбТ і Net ₃ у ДМФ	50	Г Р	0,50 0,34	ESI: (М+Н) ⁺ = 718/720/722 (Br ₂)	1668 (C=O)	безбарвні кристали
9	N3	B8	C1	з N3-Н, НО-B8-C1, ТБТУ, ГОбТ і Net ₃ у ДМФ	30	Р	0,30	ESI: (М+Н) ⁺ = 785/787/789 (Br ₂)	1705 (C=O)	безбарвні кристали
10	N4	B8	C1	з N4-Н, НО-B8-C1, ТБТУ, ГОбТ і Net ₃ у ДМФ	29	Р	0,35	EI: М ⁺ = 779/781/783 (Br ₂); ESI: (М+Н) ⁺ = 778/780/782 (Br ₂); (М+Na) ⁺ = 802/804/806 (Br ₂); (М+Н) ⁺ = 780/782/784 (Br ₂)	1677 (C=O)	безбарвні кристали
11	N5	B8	C1	з N5-Н, НО-B8-C1, ТБТУ, ГОбТ і Net ₃ у ДМФ	13	Р	0,28	ESI: (М+Н) ⁺ = 730/732/734 (Br ₂)	1680 (C=O)	безбарвні кристали
12	N6	B8	C1	з N6-Н, НО-B8-C1, ТБТУ, ГОбТ і Net ₃ у ДМФ	22	Р	0,27	ESI: (М+Н) ⁺ = 755/757/759 (Br ₂)	1685 (C=O)	безбарвні кристали
13	N7	B8	C1	з N7-Н, НО-B8-C1, ТБТУ, ГОбТ і Net ₃ у ДМФ	28	Р	0,29	ESI: (М+Н) ⁺ = 731/733/735 (Br ₂)	1680 (C=O)	безбарвні кристали
14	N8	B8	C1	з N8-Н, НО-B8-C1, ТБТУ, ГОбТ і Net ₃ у ДМФ	34	Р	0,36	ESI: (М+Н) ⁺ = 762/764/766 (Br ₂)	1653 (CO)	безбарвні кристали
15	N1	B8	C1	з N1-Н, НО-B8-C1, ТБТУ, ГОбТ і Net ₃ у ДМФ	14	Р	0,36	ESI: (М+Н) ⁺ = 732/734/736 (Br ₂)	1662 (C=O)	безбарвні кристали
16	N9	B8	C1	з N9-Н, НО-B8-C1, ТБТУ, ГОбТ і Net ₃ у ДМФ	24	Р	0,32	ESI: (М+Н) ⁺ = 704/706/708 (Br ₂)	1697 (C=O)	безбарвні кристали
17	N1	B9	C1	з N1-Н, НО-B9-C1, ТБТУ, ГОбТ і Net ₃ у ТГФ	53	AcOEt Р	0,65 0,64	ESI: (М+Н) ⁺ = 690/692/694 (Br ₂)	1714, 1666 (C=O)	безбарвні кристали
19	N1	B10	C1	з N1-B6-C1, [1,4']біпіперидиніл-1'-оцтової кїслоти, ТБТУ, ГОбТ і Net ₃ у ТГФ	67	Г Р	0,50 0,43	ESI: (М+Н) ⁺ = 800/802/804 (Br ₂)	1653 (C=O)	безбарвні кристали
22	N1	B13	C1	3N1-B6-C1, 4-диметиламінопіперидин-1-оцтової кїслоти, ТБТУ, ГОбТ і ДІЕА в ТГФ	22	Р	0,36	ESI: (М+Н) ⁺ = 758/760/762 (Br ₂); (М+Н) ⁺ = 760/762/764 (Br ₂)	1660 (C=O)	безбарвні кристали
23	N1	B14	C1	з N1-B6-C1, 4-(4-метил-1-піперазиніл)піперидин-1-оцтової кїслоти, ТБТУ, ГОбТ і ДІЕА в ТГФ	14	Р	0,47	ESI: (М+Н) ⁺ = 813/815/817 (Br ₂); (М+Н) ⁺ = 815/817/819 (Br ₂)	1660 (C=O)	безбарвні кристали
25	N1	B17	C1	з N1-B6-C1, оцтової кїслоти, ТБТУ, ГОбТ і Net ₃ у ТГФ	100	Р	0,56	EI: М ⁺ = 633/635/637 (Br ₂); ESI: (М+Н) ⁺ = 632/634/636 (Br ₂); (М+Na) ⁺ = 656/658/660 (Br ₂)	3327 (NH, NH ₂); 1662 (C=O)	безбарвні кристали
26	N1	B10	C4	з N1-B6-C4·CF ₃ CO ₂ H, [1,4']біпіперидиніл-1'-оцтової кїслоти, ТБТУ, ГОбТ і Net ₃ у ТГФ	52	Ж Р	0,38 0,37	ESI: (М+Н) ⁺ = 712/714/716 (Cl ₂);		безбарвні кристали
27	N1	B14	C4	з N1-B6-C4·CF ₃ CO ₂ H, 4-(4-метил-1-піперазиніл)-1-піперидиноцтової кїслоти, ТБТУ, ГОбТ і Net ₃ у ТГФ	16	Ж Р	0,27 0,26	ESI: (М+Н) ⁺ = 725/727/729 (Cl ₂);		безбарвні кристали
30	N1	B25	C1	з N1-B24-C1·CF ₃ CO ₂ H, [1,4']біпіперидиніл-1'-оцтової кїслоти, ТБТУ, ГОбТ і Net ₃ у ТГФ	57	Ж	0,38	ESI: (М+Н) ⁺ = 812/814/816 (Br ₂); (М+Н) ⁺ = 814/816/818 (Br ₂)	3444, 3344 (NH, NH ₂); 1664 (C=O)	безбарвна аморфна речовина
31	N1	B26	C1	з N1-B6-C1·CF ₃ CO ₂ H, феноксиоцтової кїслоти, ТБТУ і Net ₃ у ТГФ	46	Ж	0,38	ESI: (М+Н) ⁺ = 724/726/728 (Br ₂); (М+Na) ⁺ = 748/750/752 (Br ₂)	3460, 3329 (NH, NH ₂); 1660 (C=O)	безбарвні кристали
32	N1	B27	C1	з N1-B6-C1·CF ₃ CO ₂ H, 4-хлорофеноксиоцтової кїслоти, ТБТУ і Net ₃ у ДМФ/ТГФ (1:2)	32	Ж	0,55	ESI: (М+Н) ⁺ = 758/760/762 (Br ₂); (М+Na) ⁺ = 782/784/786 (Br ₂)	3421, 3329 (NH, NH ₂); 1660 (C=O)	безбарвна аморфна речовина
33	N1	B28	C1	з N1-B6-C1·CF ₃ CO ₂ H, 4-гідроксифеноксиоцтової кїслоти,	38	Ж	0,51	ESI: (М+Н) ⁺ = 740/742/744 (Br ₂); (М+Na) ⁺ = 764/766/768	3446, 3344, 3072 (OH,	безбарвна аморфна

				ТБТУ і Net_3 у ТГФ				(Br_2)	NH, NH_2 ; 1653 ($\text{C}=\text{O}$)	речовина
34	N1	B29	C1	з N1-B6-C1- $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, 4-бромфеноксиоцтової кислоти, ТБТУ і Net_3 у ДМФ/ТГФ(1:2)	51	Ж	0,53	ESI: $(\text{M}-\text{H})^- = 802/804/806$ (Br_2); $(\text{M}+\text{Na})^+ = 826/828/830/832$ (Br_3)	3329 (NH, NH_2); 1659 ($\text{C}=\text{O}$)	безбарвна аморфна речовина
35	N1	B30	C1	з N1-B6-C1- $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, 4-ціанфеноксиоцтової кислоти, ТБТУ і Net_3 у ДМФ/ТГФ(1:2)	44	Ж	0,53	ESI: $(\text{M}-\text{H})^- = 749/751/753$ (Br_2); $(\text{M}+\text{Na})^+ = 773/775/777$ (Br_2)	3481, 3323 (NH, NH_2); 2216 (ar. CN); 1684, 1655 ($\text{C}=\text{O}$)	безбарвна аморфна речовина
36	N1	B31	C1	з N1-B6-C1- $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, бензо[b]фуран-2-карбонної кислоти, ТБТУ і Net_3 у ТГФ/ДМФ(2:1)	55	Ж	0,52	ESI: $(\text{M}-\text{H})^- = 734/736/738$ (Br_2); $(\text{M}+\text{Na})^+ = 758/760/762$ (Br_2)	3394, 3278 (NH, NH_2); 1676, 1660 ($\text{C}=\text{O}$)	безбарвна аморфна речовина
38	N1	B33	C1	з N1-B6-C1- $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, 1Н-індол-2-карбонної кислоти, ТБТУ і Net_3 у ДМФ	40	Ж	0,55	ESI: $(\text{M}-\text{H})^- = 733/735/737$ (Br_2); $(\text{M}+\text{Na})^+ = 757/759/761$ (Br_2)	3377, 3331 (NH, NH_2); 1660 ($\text{C}=\text{O}$)	безбарвна аморфна речовина
39	N1	B34	C1	з N1-B6-C1- $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, N-фенілгліцину, ТБТУ і Net_3 у ДМФ	31	Ж	0,55	ESI: $(\text{M}-\text{H})^- = 723/725/727$ (Br_2); $(\text{M}+\text{Na})^+ = 747/749/751$ (Br_2)	3377 (NH, NH_2); 1653 ($\text{C}=\text{O}$)	безбарвна аморфна речовина
40	N1	B35	C1	з N1-B6-C1- $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, N-фенілсаркозину, ТБТУ і Net_3 у ДМФ	69	Ж	0,55	ESI: $(\text{M}-\text{H})^- = 737/739/741$ (Br_2); $(\text{M}+\text{Na})^+ = 761/763/765$ (Br_2)	3440, 3321 (NH, NH_2); 1659, 1630 ($\text{C}=\text{O}$)	безбарвна аморфна речовина
41	N1	B36	C1	з N1-B6-C1- $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, N-4-хлорфенілсаркозину, ТБТУ і Net_3 у ДМФ	36	Ж	0,55	ESI: $(\text{M}-\text{H})^- = 773/775$; $(\text{M}+\text{Na})^+ = 795/797/799/801$ (ClBr_2)	3331 (NH, NH_2); 1653 ($\text{C}=\text{O}$)	безбарвна аморфна речовина
44	N1	B40	C1	з N1-B6-C1- $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, 2-піридиноцтової кислоти, ТБТУ і Net_3 у ДМФ	44	Ж	0,53	ESI: $(\text{M}-\text{H})^- = 709/711/713$ (Br_2); $(\text{M}+\text{H})^+ = 711/713/715$ (Br_2); $(\text{M}+\text{Na})^+ = 733/735/737$ (Br_2)	3326 (NH, NH_2); 1657 ($\text{C}=\text{O}$)	безбарвна аморфна речовина
51	N1	B47	C1	з 1В6-С1- $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, бензолпропіонової кислоти, ТБТУ і Net_3 у ДМФ	90	Ж	0,55	ESI: $(\text{M}-\text{H})^- = 724$; $(\text{M}+\text{Na})^+ = 746/748/750$ (Br_2)	3327 (NH, NH_2); 1660 ($\text{C}=\text{O}$)	безбарвна аморфна речовина
56	N1	B53	C1	з N1-B6-C1- $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, 4-(4-метил-1-піперазиніл)бензойної кислоти, ТБТУ і Net_3 у ДМФ	59	Ж	0,38	ESI: $(\text{M}-\text{H})^- = 792/794/796$ (Br_2); $(\text{M}+\text{H})^+ = 794/796/798$ (Br_2)	3452, 3329 (NH, NH_2); 1653 ($\text{C}=\text{O}$)	безбарвна аморфна речовина
57	N1	B54	C1	з N1-B6-C1- $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, 4-[4-(фенілметил)-1-піперазиніл]бензойної кислоти, ТБТУ і Net_3 у ДМФ	26	Ж	0,55	ESI: $(\text{M}+\text{H})^+ = 870/872/874$ (Br_2); $(\text{M}+\text{Na})^+ = 892/894/896$ (Br_2)		безбарвна аморфна речовина
58	N1	B55	C1	з N1-B6-C1- $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, (R,S)-N ² -(1,1-диметилетоксикарбоніл)-N ⁶ -(фенілметилетоксикарбоніл)норлейцину, ТБТУ, ГОБТ і Net_3 у ТГФ	93	Ж	0,39		3329 (NH, NH_2); 1707 ($\text{C}=\text{O}$)	безбарвна аморфна речовина
61	N1	B58	C1	з N1-B56-C1- $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, [1,4']біпіперидиніл-1'-оцтової кислоти, ТБТУ, ГОБТ і Net_3 у ТГФ	50	Ж	0,28	ESI: $(\text{M}-\text{H})^- = 1060/1062/1064$ (Br_2); $(\text{M}+\text{H})^+ = 1062/1064/1066$ (Br_2)		безбарвна аморфна речовина
65	N1	B62	C1	з N1-B6-C1- $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, (R,S)-3,5-дибром-N-(1,1-диметилетоксикарбоніл)тирозину, ТБТУ, ГОБТ і Net_3 у ТГФ	72	Ж	0,34	ESI: $(\text{M}-\text{H})^- = 1013$; $(\text{M}+\text{Na})^+ = 1037$	1653 ($\text{C}=\text{O}$)	безбарвна аморфна речовина
67	N2	B66	C5	з N2-B64-C5- $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, [1,4']біпіперидиніл-1'-оцтової кислоти, ТБТУ і Net_3 у ДМФ	28	Ж	0,43	ESI: $(\text{M}-\text{H})^- = 785/787/789$ (Br_2); $(\text{M}+\text{Na})^+ = 809/811/813$ (Br_2)	1657 ($\text{C}=\text{O}$)	безбарвна аморфна речовина
68	N2	B67	C5	з N2-B64-C5- $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, 4-(4-піридиніл)-1-піперазиноцтової кислоти, ТБТУ і Net_3 у ДМФ	32	Ж	0,44	ESI: $(\text{M}-\text{H})^- = 780/782/784$ (Br_2); $(\text{M}+\text{Na})^+ = 804/806/808$ (Br_2)	1660 ($\text{C}=\text{O}$)	безбарвна аморфна речовина
69	N2	B68	C5	з N2-B64-C5- $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, 4-метил-1-піперазиноцтової кислоти, ТБТУ і Net_3 у ДМФ	35	Г	0,47	ESI: $(\text{M}-\text{H})^- = 717/719/721$ (Br_2); $(\text{M}+\text{Na})^+ = 741/743/745$ (Br_2)	1665 ($\text{C}=\text{O}$)	безбарвна аморфна речовина

Приклад 2

Трифторацетат (R,S)-2-аміно-4-(4-аміно-3,5-дибромфеніл)-1-{4-[2(2Н)-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл]-1-піперидиніл}-1,4-бутандіону (спол. №18)

До охолоджуваного льодом розчину 38,0г (0,055моля) (R,S)-4-(4-аміно-3,5-дибромфеніл)-2-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-1-{4-[2(2Н)-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл]-1-піперидиніл}-1,4-бутандіону (спол. №17) у 500мл дихлорметану додавали 50мл трифтороцтової кислоти, суміш перемішували протягом 6год. при КТ і протягом 5год. при 40°C і після цього концентрували у вакуумі. Залишок розтирали з діетиловим ефіром, фільтрували на нутчі і сушили у вакуумі. Таким шляхом одержали 38,5г (99% від теорії) безбарвних кристалів з R_f 0,46 (СР Р), відповідно 0,70 (СР Г).

ІЧ (KBr): 1670 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

МС (ESI): $(\text{M}+\text{H})^+ = 592/594/596$ (Br_2).

Аналогічним шляхом одержували наступні сполуки:

Спол. №	N	B	C	Примітки	Вихід, %	СР	R_f	МС	ІЧ [cm^{-1}]	$t_{\text{пл.}}$, [°C]
6	N2	B6	C1	з N2-B4-C1 і етанольної НСІ	99	Р	0,43	ESI: $(\text{M}+\text{H})^+ = 578/580/582$ (Br_2)	1653 ($\text{C}=\text{O}$)	безбарвні кристали
59	N1	B56	C1	з N1-B55-C1 і $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ у CH_2Cl_2	99	Ж	0,38	ESI: $(\text{M}+\text{H})^+ = 854/856/858$ (Br_2)	3336 (NH, NH_2); 1676 ($\text{C}=\text{O}$)	трифторацетат: безбарвна аморфна речовина
66	N1	B63	C1	з N1-B62-C1 і $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ у CH_2Cl_2	79	Ж	0,36	ESI: $(\text{M}-\text{H})^- = 909/911/913$ (Br_2)	3381 (NH, NH_2); 1674	трифторацетат: безбарвна аморфна речовина

									(C=O)	речовина
--	--	--	--	--	--	--	--	--	-------	----------

Приклад 3

(R,S)-4-(4-аміно-3,5-дібромфеніл)-2-{{{[1,4']біпіперидиніл-1'-іл}карбоніл}аміно}-1-{4-[2(2Н-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)-1-піперидиніл]-1,4-бутандіон (спол. №21)

Розчин 1,0г (1,414ммоль) трифторацетату (R,S)-2-аміно-4-(4-аміно-3,5-дібромфеніл)-1-{4-[2(2Н-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)-1-піперидиніл]-1,4-бутандіону (спол. №18) і 0,222мл (1,6ммоль) триетиламіну в тетрагідрофурані (50мл) протягом 40хв. по краплях додавали до охолодженого до -10°C і перемішуваної суспензії 0,249г (1,52ммоль) КДТ у 50мл тетрагідрофурану. Після цього реакційну суміш протягом 1год. перемішували при зовнішньому охолодженні льодом і протягом 30хв. при КТ і потім змішували з 0,239г (1,420ммоль) [1,4']біпіперидинілу. Далі суміш протягом 6год. кип'ятили зі зворотним холодильником. Потім реакційну суміш упарювали у вакуумі і залишок очищали колонковою хроматографією, використовуючи градієнтне елювання системою розчинників з дихлорметану, метанолу і конц. аміаку. Після цього з відповідних фракцій видаляли розчинник, залишок розтирали з простим ефіром і тверду речовину, що випала в осад, (0,41г, 37% від теорії) відфільтрували на нутчі і сушили.

R_f=0,48(СР Р).

ІЧ (KBr): 1676см⁻¹(C=O).

МС (ESI): (M+H)⁺=786/788/790 (Br₂).

Аналогічним шляхом одержували наступні сполуки:

Спол. №	N	B	C	Примітки	Вихід, %	СР	R _f	МС	ІЧ [см ⁻¹]	t _{пл.} , [°C]
20	N1	B11	C1	з N1-B6-C1*CF ₃ CO ₂ H, КДТ, 4-(4-метил-1-піперазиніл)-піперидин і NEt ₃ у ТГФ	35	Р	0,36	ESI: (M+H) ⁺ = 801/803/805 (Br ₂)	1660 (C=O)	безбарвні кристали
37	N1	B32	C1	з N1-B6-C1*CF ₃ CO ₂ H, N, N'-карбонілдитриазолу і NEt ₃ у ТГФ при КТ	76	Ж	0,36	(M+Na) ⁺ = 709/711/713 (Br ₂)	3329 (NH, NH ₂); 1732, 1637 (C=O)	безбарвна аморфна речовина
43	N1	B39	C1	з N1-B6-C1*CF ₃ CO ₂ H, N, N'-карбонілдитриазолу, 2-піридинаміну і NEt ₃ у ТГФ	38	Ж	0,48	ESI: (M-H) ⁻ = 710/712/714 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 734/736/738 (Br ₂)	3460, 3329 (NH, NH ₂); 1659 (C=O)	безбарвна аморфна речовина

Приклад 4

(R,S)-4-(4-аміно-3,5-дібромфеніл)-2-{{{[1-метил-4-піперидиніл]окси}карбоніл}аміно}-1-{4-[2(2Н-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)-1-піперидиніл]-1,4-бутандіон (спол. №24)

До суспензії 2,4г (0,016ммоль) гідрохлориду 1-метил-4-піперидинолу в 20мл ацетонітрилу по краплях при зовнішньому охолодженні сумішшю льоду з водою додавали 2,657мл (0,022ммоль) дифосгену і перемішували протягом 30хв. при температурі реакції 0°C і протягом ночі при КТ, при цьому утворювався прозорий розчин, з якого у вакуумі видаляли розчинник. Залишок розтирали з діетиловим ефіром, фільтрували на нутчі і сушили. Цей продукт додавали до суміші 0,8г (1,131ммоль) трифторацетату (R,S)-2-аміно-4-(4-аміно-3,5-дібромфеніл)-1-{4-[2(2Н-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)-1-піперидиніл]-1,4-бутандіону (спол. №18), 0,175мл ДІЕА і 100мл ТГФ і перемішували при КТ до одержання прозорого розчину. Після цього видаляли розчинник і залишок вносили в суміш з 10мл конц. аміак і 100мл води. Потім ретельно екстрагували діетиловим ефіром, об'єднані ефірні екстракти сушили над сульфатом натрію й упарювали. Таким шляхом одержали 0,10г (12% від теорії) безбарвних кристалів з R_f 0,27 (СР Р).

ІЧ (KBr): 1716, 1655см⁻¹ (C=O).

МС (ESI): (M-H)⁻= 731/733/735 (Br₂); (M+H)⁺=733/735/737 (Br₂).

Приклад 5

(R,S)-4-(4-аміно-3,5-дібромфеніл)-2-{{{[1,4']біпіперидиніл-1'-іл}-1-{4-[2(2Н-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)-1-піперидиніл]-1,4-бутандіон (спол. №28)

До суміші з 800мг (1,131ммоль) трифторацетату (R,S)-2-аміно-4-(4-аміно-3,5-дібромфеніл)-1-{4-[2(2Н-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)-1-піперидиніл]-1,4-бутандіону (спол. №18), 2,0мл триетиламіну і 40мл тетрагідрофурану додавали 246,6мг (1,244ммоль) N,N'-сульфонілдіімідазолу і перемішували протягом 2год. при КТ і протягом 5год. в умовах кип'ятіння зі зворотним холодильником. Після додавання 211,5мг (1,131ммоль) 90%-ного [1,4']біпіперидинілу суміш кип'ятили зі зворотним холодильником ще протягом 4год., потім із суміші видаляли розчинник і залишок очищали на силікагелі з використанням як елюента СР Ж. Після переробки відповідних фракцій одержали 420мг (50% від теорії) безбарвного кристалічного продукту (діізопропіловий ефір) з R_f 0,39 (СР Ж), відповідно 0,40 (СР Р), який згідно із даними ¹H-ЯМР-, ІЧ- і мас-спектроскопії відповідає вказаній в заголовку структурі.

ІЧ (KBr): 3464, 3379, 3334 (NH, NH₂); 1664, 1643 (C=O)см⁻¹.

МС (ESI): (M-H)⁻= 741/743/745 (Br₂); (M+H)⁺=743/745/747 (Br₂).

Приклад 6

(R,S)-4-(4-аміно-3,5-дібромфеніл)-2-{{{2-{{{[1,4']біпіперидиніл-1'-іл}етил}сульфоніл}аміно}-1-{4-[2(2Н-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)-1-піперидиніл]-1,4-бутандіон (спол. №29)

До суміші з 200мг (0,278ммоль) (R,S)-4-(4-аміно-3,5-дібромфеніл)-2-(2-хлоретансульфоніламіно)-1-{4-[2(2Н-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)-1-піперидиніл]-1,4-бутандіону, 0,1мл триетиламіну і 20мл дихлорметану додавали, підтримуючи температуру реакції не вище +10°C, 51,98мг (0,278ммоль) 90%-ного [1,4']біпіперидинілу, після чого суміш витримували протягом ночі при КТ, у вакуумі видаляли розчинник і залишок очищали на силікагелі з використанням як елюента СР Ж. Після переробки відповідних фракцій одержали 57,0мг (24% від теорії) безбарвного кристалічного продукту (діізопропіловий ефір) з R_f 0,33 (СР Ж),

відповідно 0,35 (CP P).

ІЧ (KBr): 3462, 3346, 3126 (NH, NH₂); 1653 (C=O)см⁻¹.

МС (ESI): (M+H)⁺=850/852/854 (Br₂).

Аналогічним шляхом одержували наступні сполуки:

Спол. №	N	B	C	Примітки	Вихід, %	CP	R _f	МС	ІЧ [см ⁻¹]	t _{пл.} , [°C]
42	N1	B37	C1	з N1-B38-C1, гідрату тригідрохлориду 1-метил-4-(1-піперазиніл)піперидину і NEt ₃ у CH ₂ Cl ₂	26	Ж	0,61	ESI: (M-Cl) ⁻ = 849/851/853 (Br ₂); (M+H) ⁺ = 815/817/819 (Br ₂)	3427 (NH, NH ₂); 1649 (C=O)	безбарвні кристали
45	N1	B41	C1	з N1-B38-C1, 4-(4-морфолініл)піперидину і NEt ₃ у CH ₂ Cl ₂	22	Ж	0,47	ESI: (M-H) ⁻ = 802; (M+H) ⁺ = 802/804/806 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 824/826/828 (Br ₂)	3460, 3327 (NH, NH ₂); 1655 (C=O)	безбарвні кристали
46	N1	B42	C1	з N1-B38-C1, 4-(4-піридиніл)піперазину і NEt ₃ у CH ₂ Cl ₂	9	Ж	0,47	ESI: (M+H) ⁺ = 795/797/799 (Br ₂)	1645 (C=O)	безбарвні кристали
47	N1	B43	C1	з N1-B38-C1, 1-метилетил-4-(4-піперидиніл)-піперазин-трис-(трифторацетату) і NEt ₃ у CH ₂ Cl ₂	9	Ж	0,43	ESI: (M-H) ⁻ = 843; (M+H) ⁺ = 843/845/847 (Br ₂)	3329 (NH, NH ₂); 1647 (C=O)	безбарвна аморфна речовина
48	N1	B44	C1	з N1-B38-C1, гексагідро-1-метил-4-(4-піперидиніл)-1H-1,4-діазепіну і NEt ₃ у CH ₂ Cl ₂	9	Ж	0,34	ESI: (M-H) ⁻ = 829; (M+H) ⁺ = 829/831/833 (Br ₂)	3329 (NH, NH ₂); 1647 (C=O)	безбарвна аморфна речовина
49	N1	B45	C1	з N1-B38-C1, 1-(метилсульфоніл)-4-(4-піперидиніл)-піперазин-біс-(трифторацетату) і NEt ₃ у CH ₂ Cl ₂	34	Ж	0,55	ESI: (M-H) ⁻ = 879; (M+H) ⁺ = 879/881/883 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 901/903/905 (Br ₂)	3334 (NH, NH ₂); 1653 (C=O)	безбарвна аморфна речовина
50	N1	B46	C1	з N1-B38-C1, 1-(3-диметиламінопропіл)-4-(4-піперидиніл)піперазину і NEt ₃ у CH ₂ Cl ₂	18	Ж	0,31	ESI: (M+H) ⁺ = 886/888/890 (Br ₂)	3466, 3304 (NH, NH ₂); 1662, 1637 (C=O)	безбарвна аморфна речовина
53	N1	B50	C1	з N1-B38-C1, 1-метил-4-[4-(метиламіно)-1-піперидиніл]піперидину і NEt ₃ у CH ₂ Cl ₂	2,2	Ж	0,18	ESI: (M+H) ⁺ = 843/845/847 (Br ₂)	3446, 3331 (NH, NH ₂); 1653 (C=O)	безбарвна аморфна речовина
54	N1	B51	C1	з N1-B38-C1, 4-(1-піперидинілметил)піперидину і NEt ₃ у CH ₂ Cl ₂	30	Ж	0,30	ESI: (M+H) ⁺ = 814/816/818 (Br ₂)	3456, 3336 (NH, NH ₂); 1662 (C=O)	безбарвна аморфна речовина
62	N1	B59	C1	з N1-B22-C1, 4-(1-метил-4-піперазиніл)піперидину і NEt ₃ у CH ₂ Cl ₂	4	Ж	0,55	ESI: (M-H) ⁻ = 863/865/867 (Br ₂); (M+H) ⁺ = 865/867/869 (Br ₂)	3458, 3350 (NH, NH ₂); 1656 (C=O)	безбарвна аморфна речовина
63	N1	B60	C1	з N1-B22-C1, 1-метил-4-(1-піперазиніл)піперидину і NEt ₃ у CH ₂ Cl ₂	6	Ж	0,30	ESI: (M+H) ⁺ = 865/867/869 (Br ₂)	1647 (C=O)	безбарвна аморфна речовина

Приклад 7

(R,S)-4-(4-аміно-3,5-дібромфеніл)-2-{{3-[[1,4'біпіперидиніл-1'-іл]-1-оксопропіл]аміно}-1-(4-[2(2H-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)-1-піперидиніл]-1,4-бутандіон (спол. №52)

Суміш з 370мг (0,572ммоль) (R,S)-4-(4-аміно-3,5-дібромфеніл)-2-(1-оксо-2-пропен-1-іламіно)-1-{4-[2(2H-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)-1-піперидиніл]-1,4-бутандіону і 96,256мг (0,572ммоль) [1,4'біпіперидинілу в 20мл дихлорметану перемішували протягом ночі при КТ. Потім суміш двічі збовтували з дихлорметаном, використовуючи порції по 20мл, сушили над сульфатом натрію й упарювали у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням як елюента CP Ж. Одержану в результаті наступної звичайної переробки безбарвну аморфну речовину розтирали з невеликою кількістю діізопропілового ефіру. Вихід: 170мг (36% від теорії).

ІЧ (KBr): 1657 (C=O)см⁻¹.

ESI: (M+H)⁺= 814/816/818 (Br₂).

Аналогічним шляхом одержували наступні сполуки:

Спол. №	N	B	C	Примітки	Вихід, %	CP	R _f	МС	ІЧ [см ⁻¹]	t _{пл.} , [°C]
55	N1	B52	C1	з N1-B48-C1 і 4-(1-метил-4-піперазиніл)піперидину в CH ₂ Cl ₂	13			ESI: (M+H) ⁺ = 829/831/833 (Br ₂)	3421 (NH, NH ₂); 1684 (C=O)	безбарвна аморфна речовина
60	N1	B57	C1	з N1-B48-C1 і 4-(диметиламіно)піперидину в CH ₂ Cl ₂	7	Ж	0,38	ESI: (M+H) ⁺ = 774/776/778 (Br ₂)	3331 (NH, NH ₂); 1649 (C=O)	безбарвна аморфна речовина

Приклад 8

2-{{6-аміно-2-{{[[1,4'біпіперидиніл-1'-іл]ацетил]аміно}-1-оксогексил]аміно}-4-(4-аміно-3,5-дібромфеніл)-1-(4-[2(2H-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)-1-піперидиніл]-1,4-бутандіон (спол. №64)

Суміш з 480мг (0,451ммоль) 4-(4-аміно-3,5-дибромфеніл)-2-[[2-{{{[1,4]біпіперидиніл-1'-іл}ацетил}аміно}-1-оксо-6-(фенілметоксикарбоніламіно)гексил]аміно]-1-{4-[2(2H)-оксо-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл]-1-піперидиніл]-1,4-бутандіону, 25мл льодяної оцтової кислоти, 10мл 48%-ної бромистоводневої кислоти в льодяній оцтовій кислоті і 0,9мл анізолу перемішували протягом ночі при КТ. Після цього суміш обережно нейтралізували спочатку 5%-ним їдким натрієм, а потім твердим гідрокарбонатом натрію і в'язкий продукт, що випав в осад, розчиняли в метанолі, одержаний розчин упарювали у вакуумі, залишок розчиняли в діізопропіловому ефірі й одержаний продукт хроматографували на силікагелі з використанням для елюювання суміші дихлорметан/метанол/конц. аміак (80:20:1). У результаті наступної звичайної переробки елюатів одержали 200мг (48% від теорії) безбарвного аморфного продукту з R_f 0,14 (СР дихлорметан/метанол/конц. аміак (80:20:1)).

ІЧ (KBr): 3437 (NH, NH₂); 1641 (C=O)см⁻¹.

ESI: (M+H)⁺=928/930/932 (Br₂); (M+Na)⁺=950/952/954 (Br₂).

У наступних прикладах описані фармацевтичні лікарські форми, які містять як активну речовину будь-яку із сполук загальної формули I, а також одержання таких лікарських форм.

Приклад I

Капсули для порошкової інгаляції, які містять 1мг діючої речовини Склад з розрахунку на 1 капсулу для порошкової інгаляції:

діюча речовина	1,0мг
лактоза	20,0мг
твердожелатинові капсули	50,0мг
	<hr/> 71,0мг

Одержання:

Діючу речовину подрібнюють до одержання частинок необхідної для інгаляції величини. Подрібнену діючу речовину змішують до гомогенності з лактозою. Цю суміш розфасовують у твердожелатинові капсули.

Приклад II

Розчин для інгаляції, який містить 1мг діючої речовини, для інгалятора типу RespiMat® зі змінними балончиками

Склад з розрахунку на одну порцію, яка видається при однократному натисканні на голівку інгалятора:

діюча речовина	1,0мг
бензалконійхлорид	0,002мг
динатрійедетат	0,0075мг
вода очищена	до 15,0мкл

Одержання:

Діючу речовину і бензалконійхлорид розчиняють у воді і розфасовують у змінні балончики, призначені для інгалятора типу RespiMat®.

Приклад III

Розчин для інгаляції, який містить 1мг активної речовини, для інгалятора з розпилювачем

Склад з розрахунку на вміст 1 флакончика:

діюча речовина	0,1г
хлорид натрію	0,18г
бензалконійхлорид	0,002г
вода очищена	до 20,0мл

Одержання:

Діючу речовину, хлорид натрію і бензалконійхлорид розчиняють у воді.

Приклад IV

Дозований аерозоль із пропелентом, який містить 1мг діючої речовини

Склад з розрахунку на одну порцію, яка видається при однократному натисканні на головку розпилювача:

діюча речовина	1,0мг
лецитин	0,1%
пропелент	до 50,0мкл

Одержання:

Мікронізовану діючу речовину суспенують до гомогенності в суміші з лецитину і пропеленту. Одержану суспензію розфасовують в аерозольний балончик із клапаном-дозатором.

Приклад V

Назальний спрей, який містить 1мг діючої речовини

Склад:

діюча речовина	1,0мг
хлорид натрію	0,9мг
бензалконійхлорид	0,025мг
динатрійедетат	0,05мг
вода очищена	до 0,1мл

Одержання:

Активну речовину і допоміжні речовини розчиняють у воді і розфасовують у відповідну ємність.

Приклад VI

Розчин для ін'єкції, який містить 5мг діючої речовини на 5мл

Склад:

діюча речовина	5мг
глюкоза	250мг
сироватковий альбумін людини	10мг
глікофуrol	250мг

вода для ін'єкцій до 5мл

Одержання:

Глікофурол і глюкозу розчиняють у воді для ін'єкцій (Вді), після чого додають сироватковий альбумін людини, потім при нагріванні розчиняють діючу речовину, додаванням Вді об'єм доводять до необхідного й наприкінці розфасовують при продуванні азотом в ампули.

Приклад VI

Розчин для ін'єкції, який містить 100мг активної речовини на 20мл

Склад:

діюча речовина	100мг
монокалійдигідрофосфат (KH_2PO_4)	12мг
динатрійгідрофосфат($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)	2мг
хлорид натрію	180мг
сироватковий альбумін людини	50мг
полісорбат 80	20мг
вода для ін'єкцій	до 20мл

Одержання:

Полісорбат 80, хлорид натрію, монокалійдигідрофосфат і динатрійгідрофосфат розчиняють у воді для ін'єкцій (Вді), після чого додають сироватковий альбумін людини, потім при нагріванні розчиняють діючу речовину, додаванням Вді об'єм доводять до необхідного й наприкінці розфасовують в ампули.

Приклад VII

Ліофілізат, який містить 10мг діючої речовини

Склад:

діюча речовина	10мг
маніт	300мг
сироватковий альбумін людини	20мг

Одержання:

Маніт розчиняють у воді для ін'єкцій (Вді), після чого додають сироватковий альбумін людини, потім при нагріванні розчиняють діючу речовину, додаванням Вді об'єм доводять до необхідного, розфасовують у склянки й наприкінці сушать виморожуванням.

Розчинники для ліофілізату:

полісорбат 80=твін 80	20мг
маніт	200мг
вода для ін'єкцій	до 10мл

Одержання:

Полісорбат 80 і маніт розчиняють у воді для ін'єкцій (Вді) і розфасовують в ампули.

Приклад IX

Таблетки, які містять 20мг діючої речовини

Склад:

діюча речовина	20мг
лактоза	120мг
кукурудзяний крохмаль	40мг
стеарат магнію	2мг
повідон К 25	18мг

Одержання:

Діючу речовину, лактозу і кукурудзяний крохмаль змішують до гомогенності, потім гранулюють з використанням водного розчину повідону, змішують зі стеаратом магнію й наприкінці пресують на таблетувальному пресі. Маса однієї таблетки складає 200мг.

Приклад X

Капсули, які містять 20г активної речовини

Склад:

діюча речовина	20мг
кукурудзяний крохмаль	80мг
кремнієва кислота, вискодисперсна	5мг
стеарат магнію	2,5мг

Одержання:

Діючу речовину, кукурудзяний крохмаль і кремнієву кислоту змішують до гомогенності, потім змішують зі стеаратом магнію й наприкінці суміш у машині для заповнення капсул розфасовують у твердожелатинові капсули розміру 3.

Приклад XIмг активної речовини

Склад:

діюча речовина	50мг
отверділий жир (Adeps solidus) q.s.	до 1700мг

Одержання:

Отверділий жир розплавляють при температурі приблизно 38°C, потім у розплавленому отверділому жирі до гомогенності диспергують подрібнену діючу речовину і після охолодження приблизно до 35°C розливають у попередньо охолоджені форми.

Приклад XII

Розчин для ін'єкції, який містить 10мг активної речовини на 1мл

Склад:

діюча речовина	10мг
----------------	------

маніт	50мг
сироватковий альбумін людини	10мг
вода для ін'єкцій	до 1мл

Одержання:

Маніт розчиняють у воді для ін'єкцій (Вді), після чого додають сироватковий альбумін людини, потім при нагріванні розчиняють діючу речовину, додаванням Вді об'єм доводять до необхідного й наприкінці розфасовують при продуванні азотом в ампули.