

**УКРАЇНА****(19) UA**  
**(51) МПК****(11) 121299****(13) C2**

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
УКРАЇНИ

**C07D 401/06** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 405/06** (2006.01)  
**C07D 409/06** (2006.01)  
**C07D 413/06** (2006.01)  
**C07D 417/06** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/45** (2006.01)  
**A61K 31/421** (2006.01)  
**A61K 31/427** (2006.01)  
**A61K 31/415** (2006.01)  
**A61K 31/34** (2006.01)  
**A61K 31/381** (2006.01)  
**A61P 31/16** (2006.01)  
**A61P 11/02** (2006.01)

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

**(21)** Номер заявки: **а 2015 11008**  
**(22)** Дата подання заявки: **10.04.2014**  
**(24)** Дата, з якої є чинними права на винахід: **12.05.2020**  
**(31)** Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **2013116826**  
**(32)** Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **12.04.2013**  
**(33)** Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **RU**  
**(41)** Публікація відомостей про заявку: **25.02.2016, Бюл.№ 4**  
**(46)** Публікація відомостей про видачу патенту: **12.05.2020, Бюл.№ 9**  
**(86)** Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ **PCT/RU2014/000264, 10.04.2014**  
**(72)** Винахідник(и):  
**Небольсін Владімір Євгенєвич (RU),**  
**Кромова Татяна Александровна (RU)**  
**(73)** Власник(и):  
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ**  
**ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ**  
**"ФАРМИНТЕРПРАЙСЕЗ",**  
Территория Сколково Инновационного центра, бульвар Большой, дом 42, строение 1, офіс 771-772, г. Москва, 121205, Россия (RU)

**(74)** Представник:  
**Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367**  
**(56)** Перелік документів, взятих до уваги експертизою:  
US 2012/0157387 A1, 21.06.2012  
WO 2007/007054 A1, 18.01.2007  
RU 2278857 C2, 27.06.2006  
SU 1836365 A3, 23.08.1993  
RU 2337908 C2, 10.11.2008  
WO 2001/005765 A1, 25.01.2001  
US 3 963 691 A, 15.06.1976  
EP 1 020 447 A1, 19.07.2000  
CN 1 613 853 A, 11.05.2005  
WO 2004/022536 A1, 18.03.2004  
WO 2007/007054 A1, 18.01.2007  
WO 02/092575 A1, 21.11.2002  
US 2010/069420 A1, 18.03.2010  
Lee Jae Yeol et al., "Synthesis of conformationally restricted analogs of ABT-418, isoxazolo[5,4-a]quinolozines, for the nicotinic acetylcholine receptor ligands", CA, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US (1998), Database accession no. 1998:750979, XP002764232 [A] 1 \* abstract \* \* Compound 1-[2-(3-methyl-5-isoxazolyl)ethyl]-2,6-Piperidinedione  
TANIS S. P. ET AL., "Furan-Terminated N-Acyliminium Ion Initiated Cyclizations in Alkaloid Synthesis", THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US (1998-01-01), vol. 63, doi:10.1021/JO980718L, ISSN 0022-3263, pages 6914-6928

**UA 121299 C2**



Винахід стосується нових біологічно активних сполук - похідних глутаримідів або їх фармацевтично прийнятних солей, їх застосування як засобів для профілактики і лікування захворювань верхніх дихальних шляхів, а також способів одержання пропонуваніх сполук.

Рівень техніки

5 Хронічні захворювання верхніх дихальних шляхів належать до найбільш розповсюджених захворювань у дітей і дорослих по усьому світі. До хронічних захворювань верхніх дихальних шляхів відносять, зокрема, риносинусит.

10 Риносинусит (РС) являє собою запалення слизової оболонки порожнини носа й навколоносових пазух (ННП), проблема якого на даний час є однією із найбільш актуальних в оториноларингології (Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al., European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. Rhinology 2007; 45; 20:1-139). Причиною риносинуситу практично завжди є застій секрету, блок природних сполучень ННП і порушення їх аерації, коли страждає механізм мукоциліарного кліренсу, який є важливим первинним вродженим механізмом, що захищає дихальні шляхи від пошкоджуючої дії вдихуваних забруднюючих речовин, алергенів і збудників.

15 Гострий риносинусит являє собою часте ускладнення при гострій респіраторній вірусній інфекції (ГРВІ).

20 На даний час лікування риносинуситів починають із застосування кортикостероїдів, оскільки вони мають виражений протизапальний ефект. Кортикостероїди застосовують як монотерапію або в сполученні з антибіотиками. У випадку більш важких форм риносинуситів застосовуються антибіотики. Основними кортикостероїдами є флутиказон, будесонід і мометазон. Кортикостероїди при лікуванні риносинуситів призначають тривалими курсами, що може викликати побічні ефекти і толерантність. Побічні ефекти, як правило, є проявом власне глюкокортикоїдної дії цих лікарських засобів, але в ступені, що перевищує фізіологічну норму.

25 Як антибіотики, як правило, призначаються антибіотики групи пеніциліну (амоксациклін, пеніцилін V) або непеніцилінові антибіотики (макроліди, тетрацикліни) (Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al., European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. Rhinology 2007; 45; 20:1-139).

30 Таким чином, необхідні нові препарати, які дозволили б інтенсифікувати лікування риносинуситу і зменшити запальну реакцію зі зниженням гнійного запалення і глибоких ушкоджень у вигляді виразково-некротичних дефектів, а також перешкоджати переходу захворювання в хронічну форму. Таким чином, метою даного винаходу є розвиток і впровадження нових лікарських препаратів для лікування риносинуситу.

35 Вірусні інфекції є величезною проблемою для охорони здоров'я. Антивірусні препарати відносно більшості небезпечних і особливо небезпечних вірусних інфекцій не розроблені, а існуючі нерідко є токсичними для людини або мають недостатню ефективність. Більшість існуючих або розроблюваних препаратів діють через специфічну взаємодію з визначеними вірусними білками. Такі препарати мають обмежений спектр дії і сприяють швидкій появі резистентних варіантів вірусів. У системі класифікації вірусів по Балтімору до IV і V класів належать віруси, що містять одноланцюжкову (+) або (-) РНК. До класу IV належать представники роду ентеровірусів із сімейства пікорнавірусів і сімейство коронавірусів, а до класу V належать респіраторно-синцитіальний вірус (РСВ) сімейства параміксовірусів і вірус грипу сімейства ортоміксовірусів.

45 Перераховані групи вірусів виробили ефективну стратегію пригнічення антивірусних програм клітини. Настільки агресивна стратегія пригнічення системи клітинного противірусного захисту приводить до високої контагіозності і патогенності даних груп вірусів, підтвердженої списком захворювань, що викликаються представниками роду ентеровірусів (поліомієліт, вірусний риніт (риновірусна застуда)). Серед представників роду ентеровірусів на даний час найбільшу проблему складають людські риновіруси. Риновіруси викликають у людини і тварин запальні захворювання верхніх дихальних шляхів, розмножуючись в клітинах слизової оболонки носоглотки. Риновіруси відповідальні за як мінімум 80 % простудних захворювань. Крім величезного економічного збитку (20 млн. люд./год. у США щорічно), риновірусні інфекції викликають велику кількість ускладнень, таких як синусит і запалення середнього вуха і часто виявляються при вірусологічному обстеженні дітей, хворих на пневмонію. Також у дітей-астматиків риновірусна інфекція є причиною загострення в 80 % випадків. У дорослих, риновіруси можуть викликати як загострення астми, так і хронічної обструктивної хвороби легень, хронічного бронхіту, муковісцидозу. Риновіруси були ізольовані у хворих на пневмонію при імунodefіцитних станах.

60 У зв'язку з тим, що існує більше 100 антигенних різновидів риновірусів, створення ефективної вакцини не представляється можливим (Palmenberg A.C.; Spiro D.; Kuzmickas R.;

Wang S.; Djikeng A.; Rathe J.A.; Fraser-Liggett C.M.; Liggett S.B. (2009). "Sequencing and Analyses of All Known Human rhinovirus Genomes Reveals Structure and Evolution". *Science*, 324(5923):55-9. doi:10.1126/science.1165557. PMID 19213880.). Крім того, не існує ефективного хіміотерапевтичного засобу для лікування риновірусної інфекції.

Коксаківірусна інфекція (НСХV) являє собою велику групу захворювань, що характеризуються вираженим клінічним поліморфізмом. Маніфестація коксаківірусної інфекції може виражатися менінгітом, паралічами, гострими респіраторними розладами, пневмонією, геморагічним кон'юнктивітом, міокардитом, гепатитом, діабетом і іншими синдромами. Відповідно до сучасної класифікації вірусів - ентеровіруси людини в складі роду *Enterovirus* розділені на п'ять видів: 1) поліовірус; 2) ентеровірус людини А; 3) ентеровірус людини В; 4) ентеровірус людини С; 5) ентеровірус людини D. Різні серотипи вірусу Коксакі увійшли в наступні види ентеровірусів: ентеровірус людини А (Коксакі А2-8, 10, 12, 14, 16); ентеровірус людини В (Коксакі А9, Коксакі В1-6); ентеровірус людини С (Коксакі А1, 11, 13, 15, 17-22, 24).

Віруси Коксакі, як і інші ентеровіруси людини, поширені повсюдно на земній кулі. Для країн помірного клімату характерний максимум їх циркуляції в літньо-осінній сезон. Віруси мають високий ступінь інвазивності, що обумовлює їх швидке поширення в людській популяції. Віруси Коксакі часто є причиною "раптового" виникнення спалахів в організованих дитячих колективах, лікарнях, спостерігається також внутрішньосімейне поширення інфекції. В епідеміології коксаківірусної і інших ентеровірусних інфекцій людини важливу роль грає високий рівень мінливості вірусного геному. Наслідком цього є здатність тих чи інших серотипів викликати у визначених обставинах різну патологію. З іншого боку, один і той же клінічний синдром може бути обумовлений різними серотипами і різними видами ентеровірусів. У результаті генетичної мінливості, селекції і швидкого поширення змінених вірусів виникають великі спалахи захворювань, у етіології яких раніше дані віруси не брали участі або їх циркуляція не спостерігалася протягом тривалого часу.

Первинне розмноження вірусу Коксакі відбувається в лімфоїдній тканині носоглотки і кишечника. Він викликає локальні ураження, що виражаються симптоматикою ОРЗ, герпангін, фарингіту й ін. У глотці вірус визначається до 7-ої доби, а з фекаліями він екскретується 3-4 тижні (при імунodefіцитах - декілька років). За первинним розмноженням настає стадія віремії, у результаті якої збудник проникає в органи-мішені. Для вірусів Коксакі це можуть бути головний і спинний мозок, м'які мозкові оболонки, верхні дихальні шляхи, легені, серце, печінка, шкіра й ін. Віруси Коксакі В можуть викликати важкі генералізовані патологічні процеси у немовлят. При цьому в серці, головному і спинному мозку, печінці, нирках виникають осередки некрозів. Віруси викликають розвиток наступних клінічних синдромів: серозний менінгіт (Коксакі А2, 3, 4, 6, 7, 9, 10, Коксакі В1-6); гостре системне захворювання дітей з міокардитом і менінгоенцефалітом (Коксакі В1-5); паралічі (Коксакі А1, 2, 5, 7, 8, 9, 21, Коксакі В2-5); герпангіна (Коксакі А2, 3, 4, 5, 6, 8, 10); гострий фарингіт (Коксакі А10, 21); контагіозний нежить (Коксакі А21, 24); ураження верхніх дихальних шляхів і пневмонія (Коксакі А9, 16, Коксакі В2-5) (16); перикардит, міокардит (Коксакі В1-5); гепатит (Коксакі А4, 9, 20, Коксакі В5); діарея немовлят і дітей молодшого віку (Коксакі А18, 20, 21, 24); гострий геморагічний кон'юнктивіт (Коксакі А24); ящуруподібне захворювання (Коксакі А5, 10, 16); екзантема (Коксакі А4, 5, 6, 9, 16); плевродинія (Коксакі В3, 5); висип (Коксакі В5); пропасниця (Коксакі В1-6). Для лікування коксаківірусної інфекції специфічні хіміотерапевтичні препарати відсутні. Здійснюється патогенетична і симптоматична терапія, яка залежить від клінічної форми хвороби.

До сімейства параміксовірусів належать представники родів респіровірусів (вірус парагрипу людини 1, 2, 3, 4 і 5 типів) і пневмовірусів (респіраторно-синцитіальний вірус).

Параміксовіруси є важливим класом вірусів, які пов'язані з респіраторними захворюваннями. Респіраторно-синцитіальний вірус (РСВ), як відомо, є домінуючим патогеном нижніх дихальних шляхів в усьому світі.

РСВ є важливим патогеном немовлят і дітей раннього віку і відповідальний за ~70 % важких вірусних бронхіолітів і/або пневмоній, більша частина з яких характеризується свистячим подихом і задишкою. Дані бронхіоліти є найбільш розповсюдженою причиною госпіталізації в зимовий сезон протягом першого року життя дитини. Також РСВ викликає бронхіоліт, пневмонію і хронічну обструктивну хворобу легень у людей усіх вікових категорій і значною мірою сприяє надлишковій смертності в зимовий сезон.

У немовлят і маленьких дітей РСВ є основним індуктором хрипів і ускладнень астми. У дорослих пацієнтів, інфікованих РСВ, відзначається підвищений ризик розвитку ускладнень астми, що приводять до госпіталізації, ніж у здорових пацієнтів (Falsey A.R., Hennessey P.A., Formica M.A., Cox C., Walsh E.E. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352(17):1749-1759).

PCB займає лідируюче місце по кількості смертельних кінців серед вірусних інфекцій. Тільки в США більше 2,4 млрд. доларів витрачається на лікування вірусних захворювань нижнього респіраторного тракту у дітей. До першого року життя 50-65 % дітей заражаються цим вірусом, і до двох років заражаються майже 100 % дітей. До групи підвищеного ризику, крім недоношених новонароджених і літніх людей, належать люди, що мають захворювання серцево-судинної, дихальної й імунної систем. Ґрунтуючись на опублікованих і неопублікованих даних було підраховано, що у світі PCB викликає 33,8 млн. випадків епізодичних гострих інфекцій нижнього респіраторного тракту (IHPT), 3,4 млн. важких випадків IHPT, що вимагають госпіталізації, і 66000-99000 смертельних випадків серед дітей у віці до 5 років (Nair H., Nokes D.J., Gessner B.D., Dherani M., Madhi S.A., Singleton R.J., O'Brien K.L., Roca A., Wright P.F., Bruce N., Chandran A., Theodoratou E., Sutanto A., Sedyaniingsih E.R., Ngama M., Munywoki P.K., Kartasasmitha C., Simoes E.A., Rudan I., Weber M.W., Campbell H. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*; 375:1545-55). Тільки в США щорічно лікування потребують 90000 недоношених немовлят, 125000 госпіталізованих немовлят, більше 3,5 млн. дітей у віці до 2 років і 175000 госпіталізованих дорослих (Storey S. Respiratory syncytial virus market. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9:15-6.). Приблизно у третини дітей, госпіталізованих з гострим бронхіолітом у перший рік життя, виникає епізодична задишка і відзначається підвищена чутливість до загальних алергенів (Schauer U., Hoffjan S., Bittscheidt J., Kochling A., Hemmis S., Bongartz S., Stephan V. RSV bronchiolitis and risk of wheeze and allergic sensitisation in the first year of life. *Eur Respir J* 2002; 20: 1277-83). Ці симптоми можуть повторюватися в наступні роки (Sigurs N., Gustafsson P.M., Bjarnason R., Lundberg F., Schmidt S., Sigurbergsson F., Kjellman B. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171:137-41). Бронхіоліт може бути викликаний також риновірусом, коронавірусом, вірусом грипу, парагрипу й аденовірусом, однак PCB є найбільш частою причиною госпіталізації з приводу бронхіоліту серед усіх перерахованих вірусів. Адаптивний імунітет, що формується в результаті перенесеної інфекції PCB як у дітей (із ще незрілою імунною системою), так і у дорослих, є короткостроковим і не забезпечує повний противірусний захист. Цей факт приводить до появи реінфекцій, спостережуваних протягом усього життя. У крові немовлят у перші місяці життя містяться материнські анти-PCB антитіла, однак вони не захищають дитину.

Слід зазначити, що єдиним хіміотерапевтичним засобом, який надає деякий позитивний ефект при інфекціях, що викликаються (+) і (-) РНК-вмісними вірусами, є рибавірин. Однак рибавірин є відносно токсичним засобом, який часто викликає анемію. Основною його особливістю є тривале депонування в еритроцитах. В результаті, сліди рибавірину виявляються навіть через 6 місяців після закінчення курсу терапії. Згадується також про тератогенну дію рибавірину.

Вірус грипу належить до сімейства ортоміксовірусів, що включає чотири роди: віруси грипу А, В і С і тогтовіруси (іноді називані вірусом грипу D). Людина може заразитися вірусом грипу типів А, В і С, але тільки віруси типу А викликають пандемії, що представляють серйозну загрозу для людей. За даними ВООЗ, грип щорічно викликає 3-5 мільйонів випадків важких захворювань і від 250000 до 500000 смертельних випадків по усьому світі.

Вірус грипу також виділяється у хворих із загостренням астми, однак число випадків складає 1-9 % від числа інших вірусів.

Два основних поверхневих глікопротеїни вірусу грипу, гемаглютинін і нейрамінідаза, відповідають за прикріплення і звільнення вірусу від клітини-хазяїна й у той же час є головною мішенню для антитіл. Віруси типу А підрозділяються на підтипи на основі різних комбінацій шістнадцяти варіантів гемаглютиніну і дев'яти варіантів нейрамінідази. Усі відомі підтипи були підтверджені для диких птахів, які вважаються природним хазяїном для вірусів грипу А. Тільки три підтипи, а саме А (H1N1), А (H2N2) і А (H3N2), відомі у людській популяції. Ці віруси разом з вірусами грипу В відповідають за щорічні епідемії різного ступеня тяжкості. Різноманітність вірусів грипу є генетично детермінованою ознакою. Сегментований РНК-геном негативної полярності вірусу грипу сприяє обміну геномних сегментів (так називана реасортація) між різними штамами в процесі змішаної інфекції. Крім того, відсутність коректуючої активності у полімерази вірусу грипу приводить до високої швидкості мутацій вірусних генів. Таким чином, регулярно з'являються штами грипу з "новими" антигенними властивостями. Якщо зміна є достатньою, щоб перебороти вже існуючий імунітет у населення, вірус здатний викликати епідемію. У випадку, коли людська популяція повністю не має імунітету до варіанта, що з'явився, вірус може легко заражати і передаватися від інфікованих до неінфікованих людей і викликати пандемію. Перераховані особливості визначають складності створення ефективних протигрипозних вакцин. Відомі два класи препаратів, інгібуючих М2-білок або нейрамінідазу

вірусів грипу. Похідні адамантану (амантадин і римантадин) діють проти грипу А (але не В). Препарати, інгібуючі нейрамінідазу - занамівір і озельтамівір. Обидва типи препаратів діють переважно на ранній стадії інфекції.

Найбільш розповсюдженим способом синтезу імідів дикарбонових кислот є метод термічної циклізації, який полягає в нагріванні дикарбонової кислоти або її похідного, такого як ангідрид, дієфір і ін., з первинним аміном або його амідом. Вихід циклічних імідів звичайно складає 80 %, однак, оскільки процес ведуть при високих температурах, він може бути використаний тільки для синтезу термічно стабільних імідів [Вейганд-Хільгетаг. Методи експерименту в органічній хімії. Під ред. проф. Н. Н. Суворова. М., Хімія, 1968, стор. 446].

У статті Yong Sup Lee et al., Studies on the site-selective N-acyliminium ion cyclization: synthesis of (±)-glochidine and (±)-glochidicine. Heterocycles. Vol 37. No 1. 1994, розкрито одержання сукциніміду гістаміну, сплавленням дигідрохлориду гістаміну і янтарного ангідриду при нагріванні вихідних реагентів до 200-230 °C протягом 40 хвилин.

У міжнародній публікації патентної заявки WO 2007/000246 описаний спосіб синтезу глутарамідів алкілуванням піперидин-2,6-діону і піролідин-2,5-діону відповідними галогенопохідними в ДМФА, з виділенням цільових заміщених імідів методом препаративної хроматографії, що незастосовно для синтезу макрокількостей.

У статті Shimotori et al., Asymmetric synthesis of  $\delta$ -lactones with lipase catalyst. Flavour and Fragrance Journal. - 2007. - V. 22. - № 6. - P. 531-539, описаний спосіб одержання циклічних імідів циклізацією моноамідів відповідних дикарбонових кислот з використанням водовідбираючого засобу як реагенту, що активує карбоксильну групу, такого як оцтовий ангідрид.

У праццi Ito et al., Chemoselective Hydrogenation of Imides Catalyzed by CpRu(PN) Complexes and Its Application to the Asymmetric Synthesis of Paroxetine. // Journal of the American Chemical Society. - 2007. - V. 129. - № 2. - P. 290-291, описаний спосiб одержання циклiчних iмiдiв циклiзацiєю моноамiдiв вiдповiдних дикарбонових кислот з використанням водовiдбираючого засобу як реагенту, що активує карбоксильну групу, такого як ацетилхлорид.

У статті Polniaszek, et al., Stereoselective nucleophilic additions to the carbon-nitrogen double bond. 3. Chiral acyliminium ions. // Journal of Organic Chemistry. - 1990. - V. 55. - № 1. - P. 215-223, описаний спосіб одержання циклічних імідів циклізацією моноамідів відповідних дикарбонових кислот з використанням водовідбираючого засобу як реагенту, що активує карбоксильну групу, такого як карбонілдіімідазол.

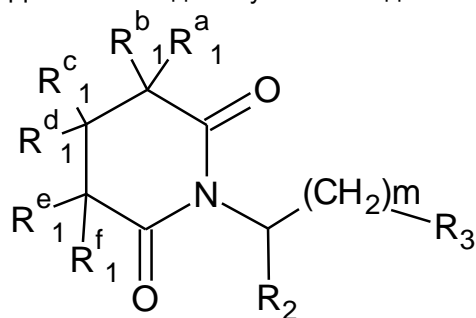
У статті Ainhoa Ardeo et al., A practical approach to the fused  $\beta$ -carboline system. Asymmetric synthesis of indolo[2,3-*c*]indolizidinones via a diastereoselective intramolecular  $\alpha$ -amidoalkylation reaction. / Tetrahedron Letters. 2003. 44. 8445-8448, описаний спосіб синтезу імідів з первинного аміну і відповідного ангідриду, у якому як водовідбираючий засіб використовують надлишок глутарового або янтарного ангідридів. Зокрема в даній статті наведена схема синтезу глутарімідотриптаміну і сукцинімідотриптаміну, виходячи з триптаміну й ангідридів відповідних кислот при кип'ятінні в оцтовій кислоті. Глутарімідотриптамін одержують за цим методом з виходом 67 %, сукцинімідотриптамін 81 %.

У публікації міжнародної заявки WO 2007/007054 розкриті похідні сукцинімідів і глутаримідів загальної формули (I), які мають дію, інгібуючу метилування ДНК у клітинах, зокрема у пухлинних клітинах. Розкриті в даній публікації сполуки одержують реакцією сполучення амінопохідного сполуки, що містить вуглеводневий ланцюг, з відповідним ангідридом або кислотою, або ефіром, з наступним, якщо необхідно, закриттям кільця, необов'язково в присутності основи.

Таким чином, метою даного винаходу є створення нових нетоксичних похідних глутарімідів, ефективних для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів.

### Короткий опис винаходу

Даний винахід стосується похідних глутарімідів загальної формули (I):



De

т являє собою ціле число від 0 до 2;

$R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1$ , кожен незалежно, являють собою водень,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл;  $-NH_2$ ,  $-NHC_1$ - $C_6$ -алкіл, гідроксигрупу,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси;

$R_2$  являє собою водень,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, групу  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OC_1$ - $C_6$ -алкіл;

5  $R_3$  являє собою:

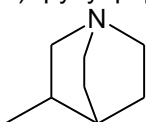
1) 5-членну насичену або ненасичену гетероциклічну групу, що містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з N, O і S, необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з галогену,  $C_1$ - $C_6$ -алкілу,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси, групи  $-C(O)OH$ , групи  $-C(O)OC_1$ - $C_6$ -алкіл, групи  $-NHC(O)C_1$ - $C_6$ -алкіл, фенілу або піридинілу;

10 2) 6-членну насичену або ненасичену гетероциклічну групу, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з N і O, необов'язково заміщену групою, вибраною з галогену,  $C_1$ - $C_6$ -алкілу;

3) 5-членну ненасичену гетероциклічну групу, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N і S, необов'язково заміщену 1 або 2 замісниками, вибраними з  $C_1$ - $C_6$ -алкілу, конденсовану з 6-членною ненасиченою циклічною або гетероциклічною групою, що містить атом азоту, 15 необов'язково заміщеною одним або двома замісниками, вибраними з гідроксигрупи, галогену або  $C_1$ - $C_6$ -алкілу;

4) 6-членну ненасичену циклічну або гетероциклічну групу, що містить 1 або 2 атоми N, конденсовану з 5- або 6-членною ненасиченою гетероциклічною групою, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N і S;

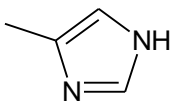
20 5) групу формули



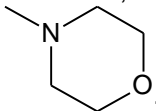
або їх фармацевтично прийнятних солей,  
за умови, що сполука не є сполукою, у якій:

коли  $m=1$ ,  $R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1$  являють собою водень,  $R_2$  являє собою  $-C(O)OCH_3$ ,  $R_3$  не

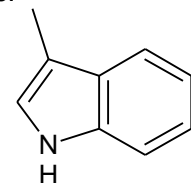
25 є:



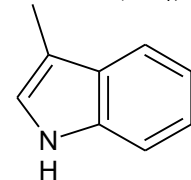
коли  $m=1$ ,  $R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1$  являють собою водень,  $R_2$  являє собою водень,  $R_3$  не є:



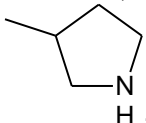
30 коли  $m=1$ ,  $R^a_1$  являє собою аміногрупу,  $R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1$  являють собою водень або  $R^e_1$  являє собою аміногрупу,  $R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^f_1$  являють собою водень,  $R_2$  являє собою водень,  $R_3$  не є:



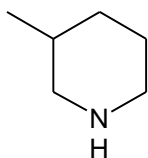
коли  $m=1$ ,  $R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1$  являють собою водень,  $R_2$  являє собою водень,  $R_3$  не є:



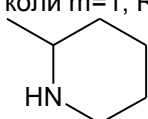
35 коли  $m=1$ ,  $R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1$  являють собою водень,  $R_2$  являє собою водень,  $R_3$  не є:



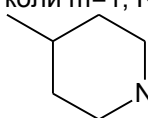
коли  $m=1$ ,  $R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1$  являють собою водень,  $R_2$  являє собою водень,  $R_3$  не є:



коли  $m=1$ ,  $R^a_1$ ,  $R^b_1$ ,  $R^c_1$ ,  $R^d_1$ ,  $R^e_1$ ,  $R^f_1$  являють собою водень,  $R_2$  являє собою водень,  $R_3$  не є:

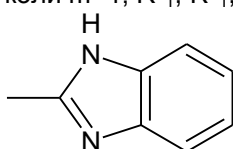


коли  $m=1$ ,  $R^a_1$ ,  $R^b_1$ ,  $R^c_1$ ,  $R^d_1$ ,  $R^e_1$ ,  $R^f_1$  являють собою водень,  $R_2$  являє собою водень,  $R_3$  не є:

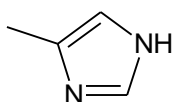


5

коли  $m=1$ ,  $R^a_1$ ,  $R^b_1$ ,  $R^c_1$ ,  $R^d_1$ ,  $R^e_1$ ,  $R^f_1$  являють собою водень,  $R_2$  являє собою водень,  $R_3$  не є:

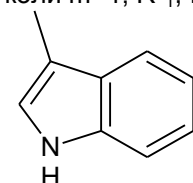


коли  $m=1$ ,  $R^a_1$ ,  $R^b_1$ ,  $R^c_1$ ,  $R^d_1$ ,  $R^e_1$ ,  $R^f_1$  являють собою водень,  $R_2$  являє собою  $-C(O)OH$ ,  $R_3$  не є:

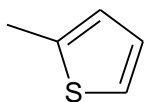


10

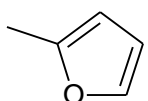
коли  $m=1$ ,  $R^a_1$ ,  $R^b_1$ ,  $R^c_1$ ,  $R^d_1$ ,  $R^e_1$ ,  $R^f_1$  являють собою водень,  $R_2$  являє собою  $-C(O)OH$ ,  $R_3$  не є:



коли  $m=1$ ,  $R^a_1$ ,  $R^b_1$ ,  $R^c_1$ ,  $R^d_1$ ,  $R^e_1$ ,  $R^f_1$  являють собою водень,  $R_2$  являє собою водень,  $R_3$  не є:

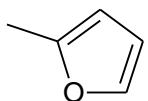


коли  $m=1$ ,  $R^a_1$ ,  $R^b_1$ ,  $R^c_1$ ,  $R^d_1$ ,  $R^e_1$ ,  $R^f_1$  являють собою водень,  $R_2$  являє собою водень,  $R_3$  не є:

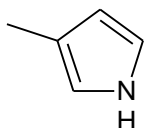


15

коли  $m=2$ ,  $R^a_1$ ,  $R^b_1$ ,  $R^c_1$ ,  $R^d_1$ ,  $R^e_1$ ,  $R^f_1$  являють собою водень,  $R_2$  являє собою водень,  $R_3$  не є:

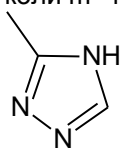


коли  $m=2$ ,  $R^a_1$ ,  $R^b_1$ ,  $R^c_1$ ,  $R^d_1$ ,  $R^e_1$ ,  $R^f_1$  являють собою водень,  $R_2$  являє собою водень,  $R_3$  не є:



20

коли  $m=1$ ,  $R^a_1$ ,  $R^b_1$ ,  $R^c_1$ ,  $R^d_1$ ,  $R^e_1$ ,  $R^f_1$  являють собою водень,  $R_2$  являє собою водень,  $R_3$  не є:



Даний винахід також стосується лікарського засобу для лікування захворювань верхніх



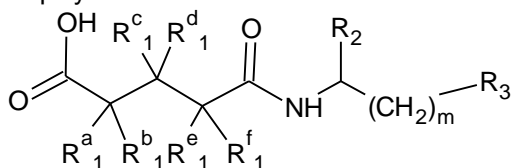
дихальних шляхів, який являє собою похідні глутаримідів загальної формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі.

Ще одним об'єктом даного винаходу є фармацевтична композиція для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів, який включає ефективну кількість похідних глутаримідів загальної формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей і фармацевтично прийнятний носій.

Даний винахід також стосується способу лікування захворювань верхніх дихальних шляхів, який включає введення пацієнту ефективної кількості похідних глутаримідів загальної формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей.

Даний винахід далі стосується способу одержання похідних глутаримідів загальної формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей нагріванням моноаміду дикарбонової кислоти загальної формули (II)

Формула II



де  $m$  являє собою ціле число від 0 до 2;  $R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1$ , кожен незалежно, являють собою водень,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл;  $-NH_2$ ,  $-NHC_1$ - $C_6$ -алкіл, гідроксигрупу,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси;

$R_2$  являє собою водень  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, групу  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OC_1$ - $C_6$ -алкіл;

$R_3$  являє собою:

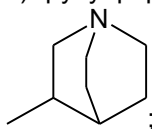
1) 5-членну насичену або ненасичену гетероциклічну групу, що містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з N, O і S, необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з галогену,  $C_1$ - $C_6$ -алкілу,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси, групи  $-C(O)OH$ , групи  $-C(O)OC_1$ - $C_6$ -алкіл, групи  $-NHC(O)C_1$ - $C_6$ -алкіл, фенілу або піридинілу;

2) 6-членну насичену або ненасичену гетероциклічну групу, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з N і O, необов'язково заміщену групою, вибраною з галогену,  $C_1$ - $C_6$ -алкілу;

3) 5-членну ненасичену гетероциклічну групу, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N і S, необов'язково заміщену 1 або 2 замісниками, вибраними з  $C_1$ - $C_6$ -алкілу, конденсовану з 6-членною ненасиченою циклічною або гетероциклічною групою, що містить атом азоту, необов'язково заміщеною одним або двома замісниками, вибраними з гідроксигрупи, галогену або  $C_1$ - $C_6$ -алкілу;

4) 6-членну ненасичену циклічну або гетероциклічну групу, що містить 1 або 2 атоми N, конденсовану з 5- або 6-членною ненасиченою гетероциклічною групою, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N або S;

5) групу формули



з водовідбираючим агентом в органічному розчиннику.

Детальний опис винаходу

Переважними сполуками даного винаходу є сполуки загальної формули (I), де

$m$  являє собою ціле число від 0 до 2;

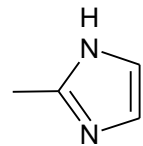
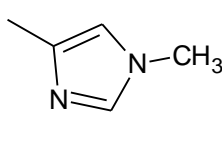
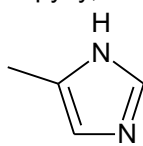
$R^a_1, R^b_1$  являють собою водень, метил, аміногрупу, гідроксигрупу;

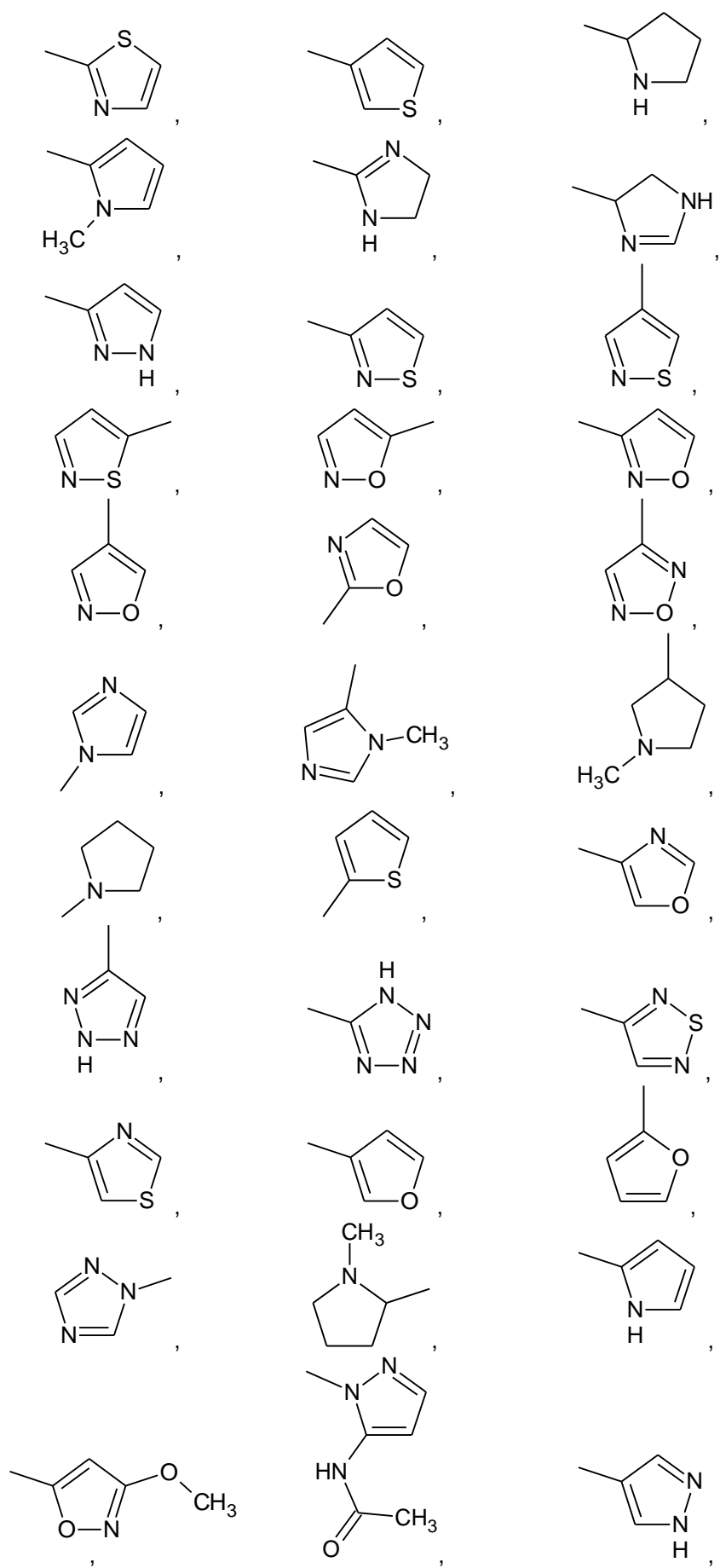
$R^c_1, R^d_1$  являють собою водень, метил, аміногрупу, гідроксигрупу;

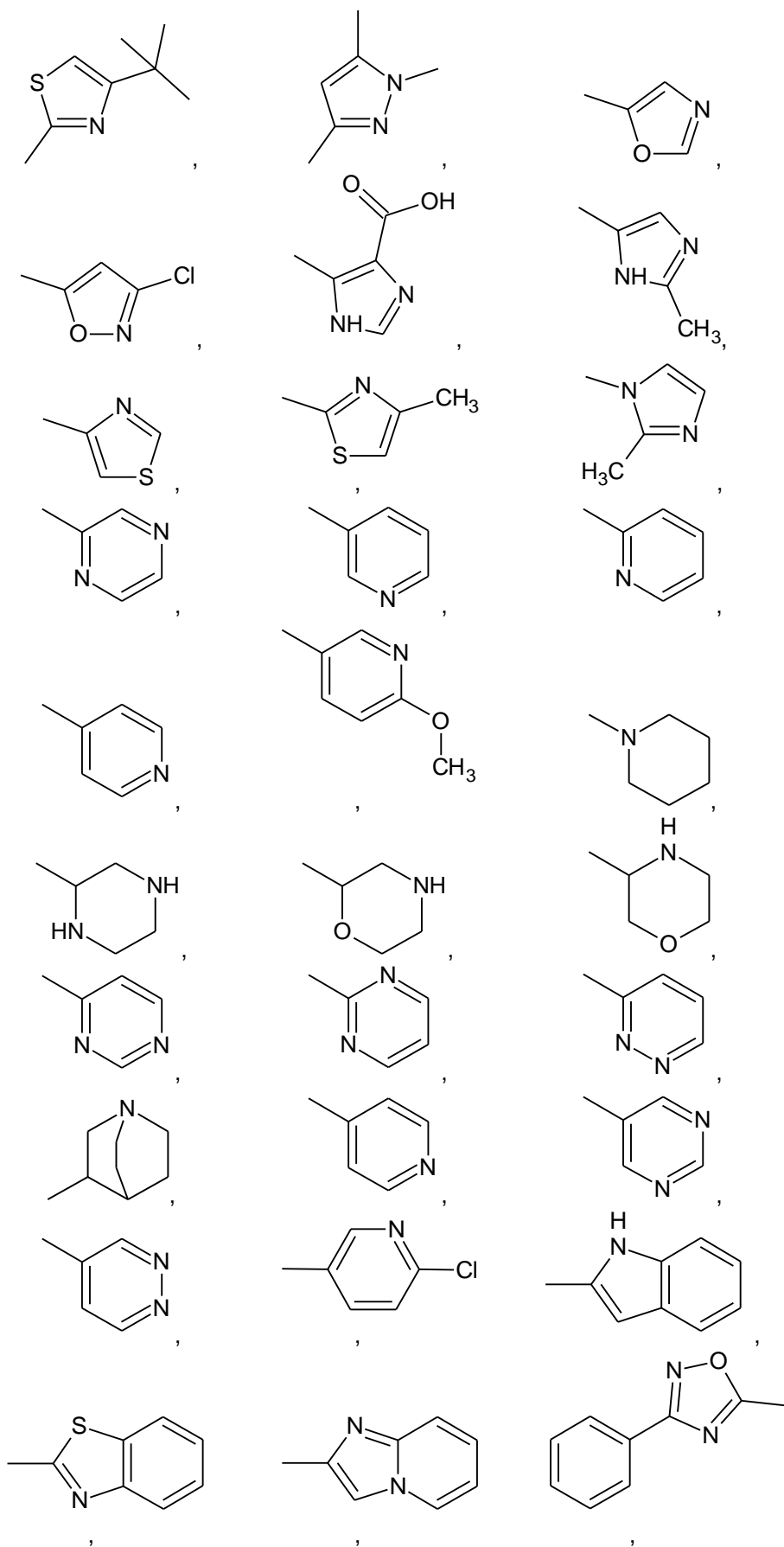
$R^e_1, R^f_1$  являють собою водень, метил;

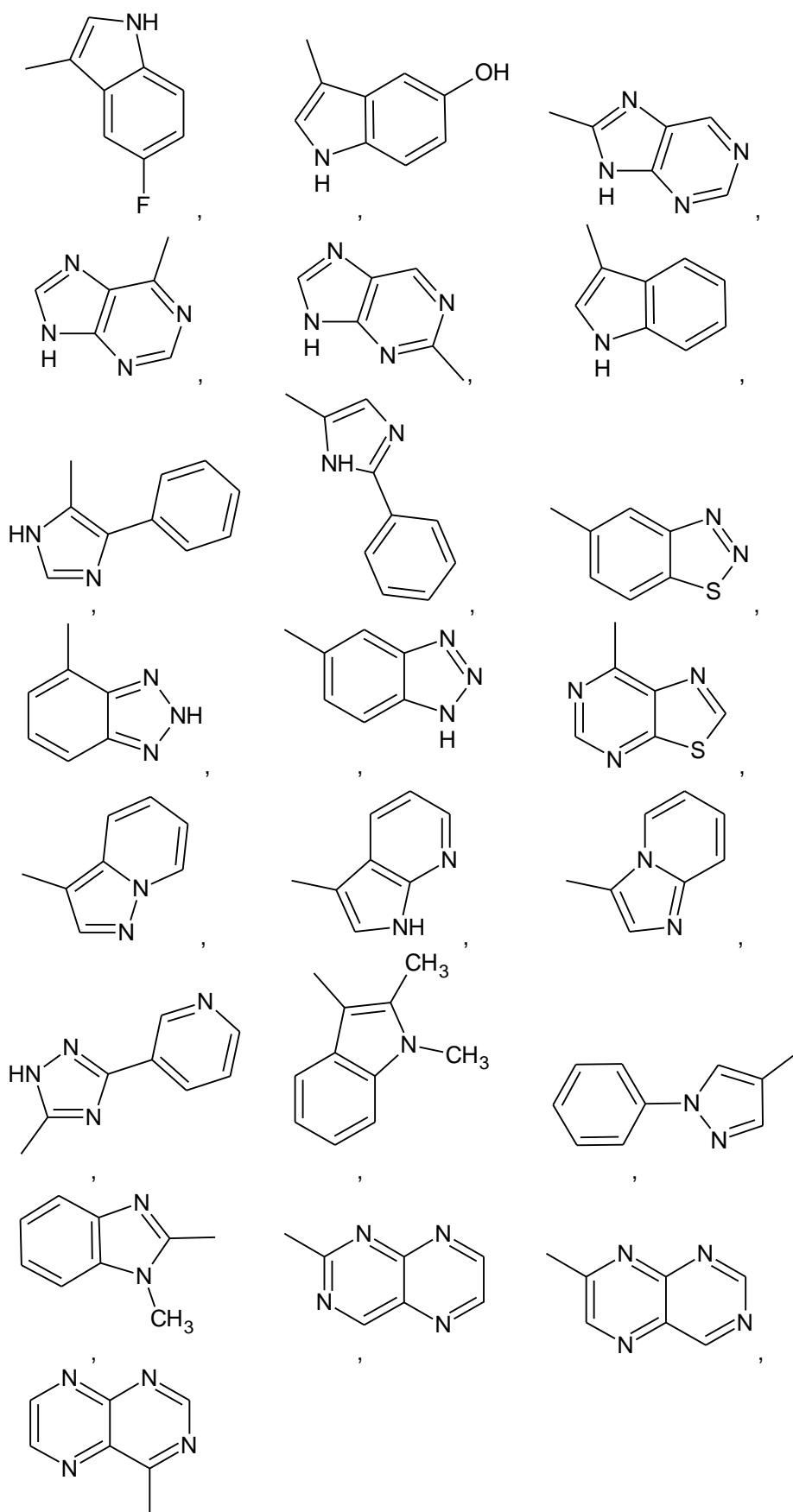
$R_2$  являє собою водень, метил, карбоксильну групу, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл;

$R_3$  являє собою групу, вибрану з:



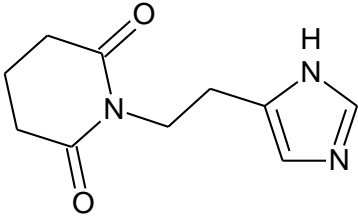
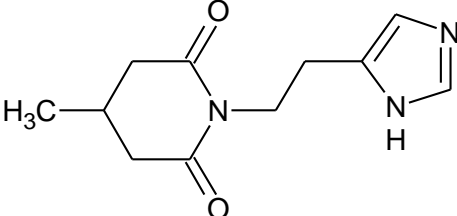
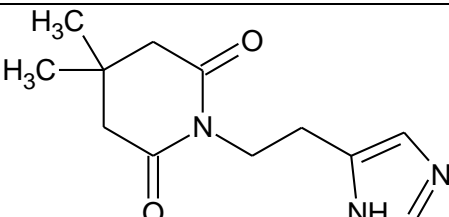
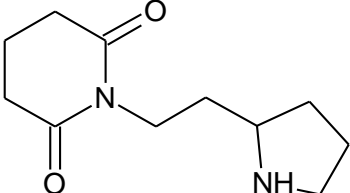
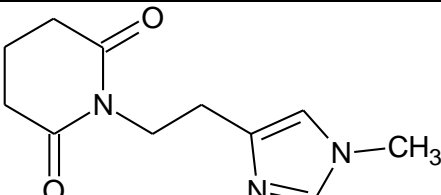
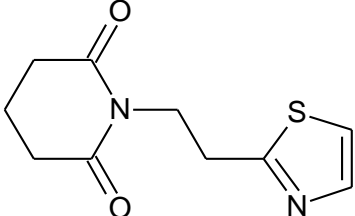
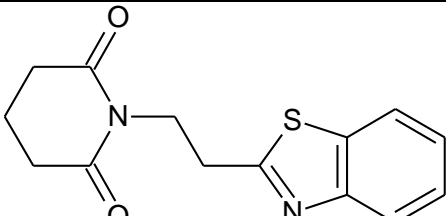




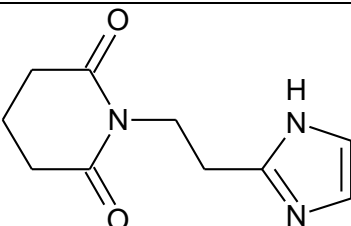
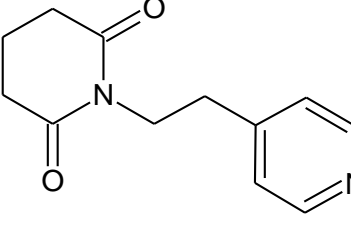
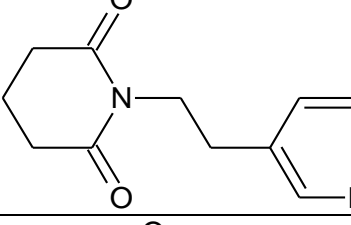
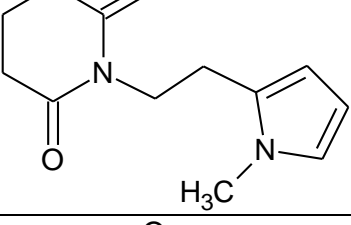
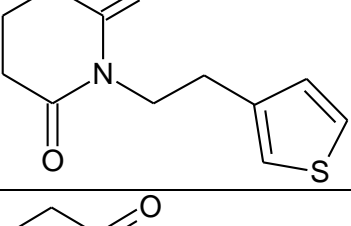
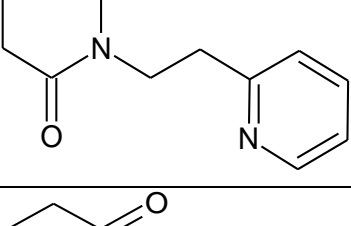
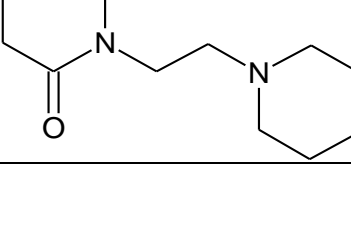


Найбільш переважними сполуками даного винаходу є сполуки, представлені в таблиці 1.

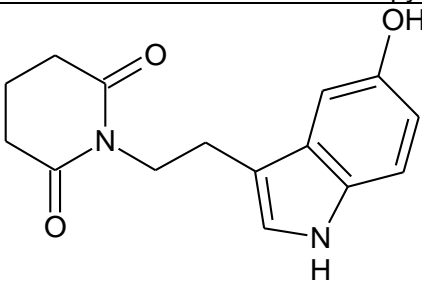
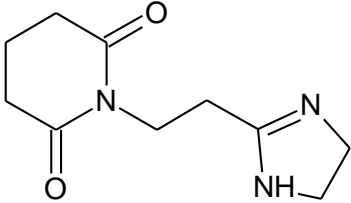
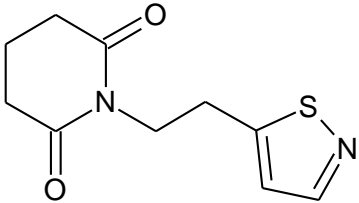
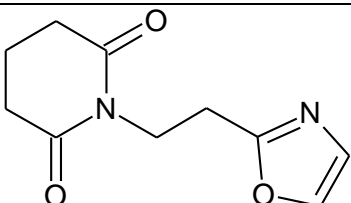
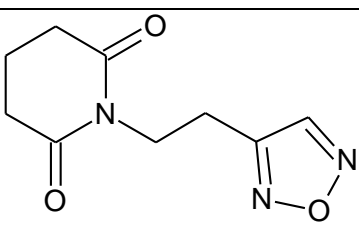
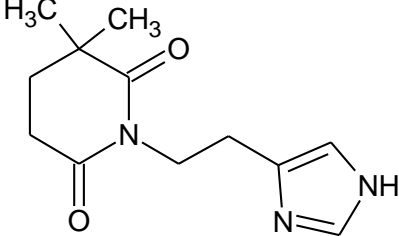
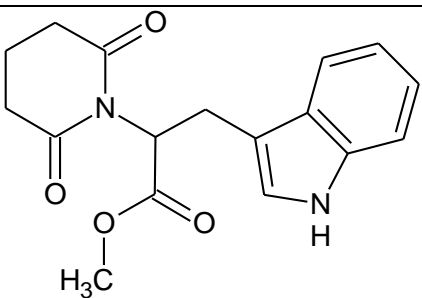
Таблиця 1

Номер сполуки	Структура
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

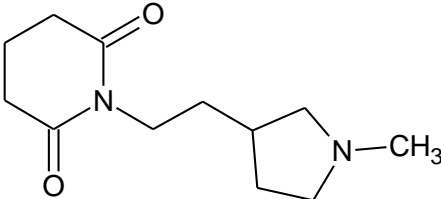
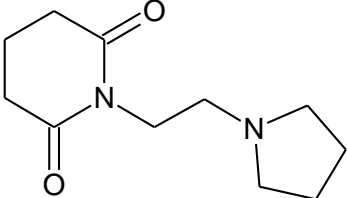
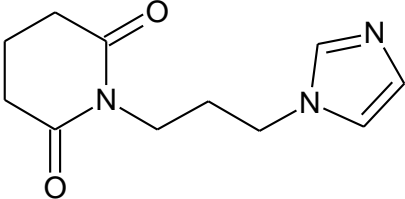
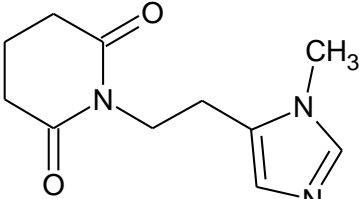
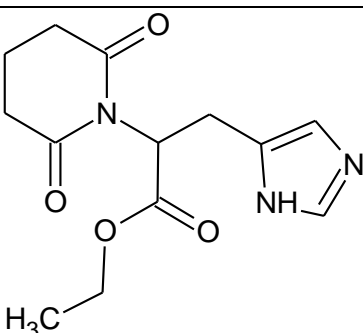
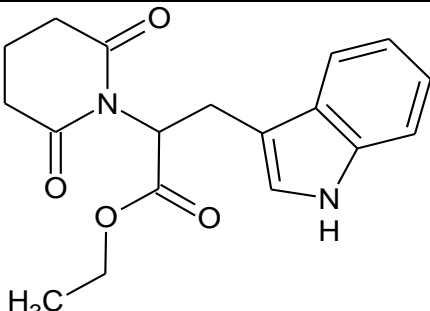
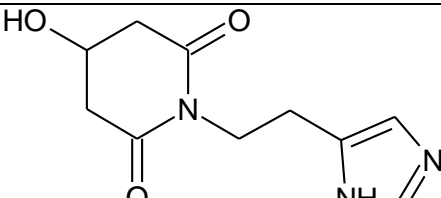
Таблиця 1

Номер сполуки	Структура
8	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCc2cc[nH]n2</chem>
9	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCc2ccncc2</chem>
10	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCc2ccncc2</chem>
11	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCc2cc[nH]2C</chem>
12	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCc2ccsc2</chem>
13	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCc2ccncc2</chem>
14	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCN2CCCCC2</chem>

Таблиця 1

Номер сполуки	Структура
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	

Таблиця 1

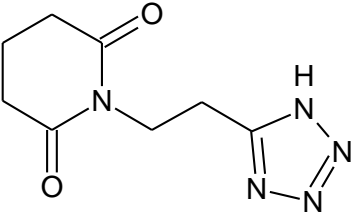
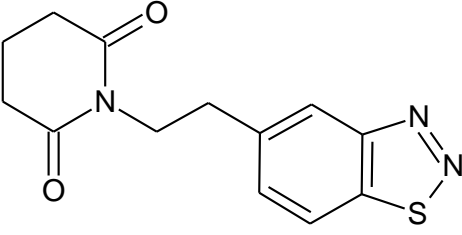
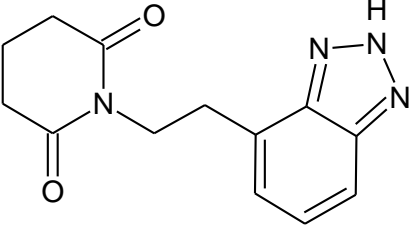
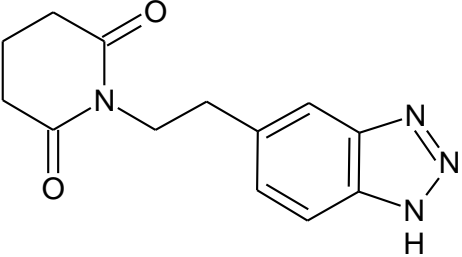
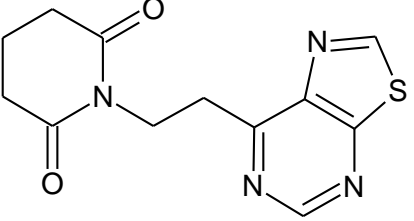
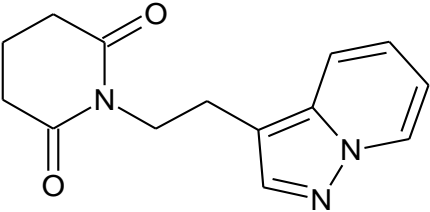
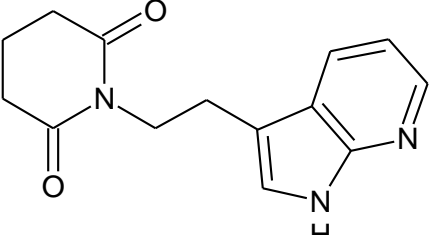
Номер сполуки	Структура
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	



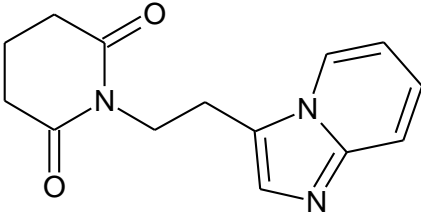
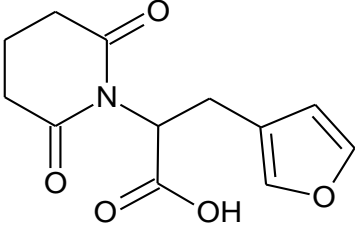
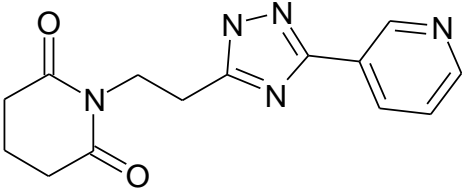
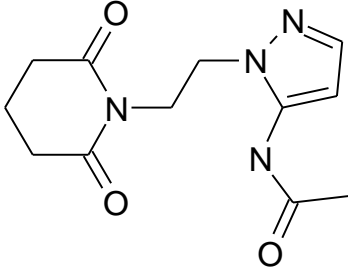
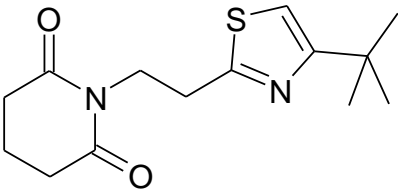
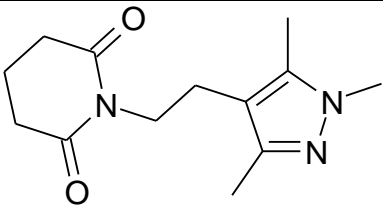
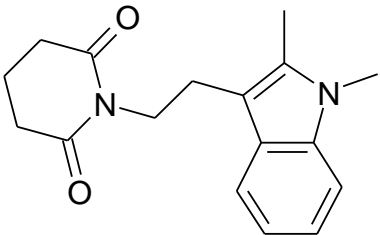
Таблиця 1

Номер сполуки	Структура
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	

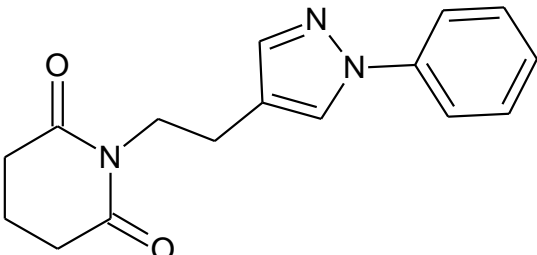
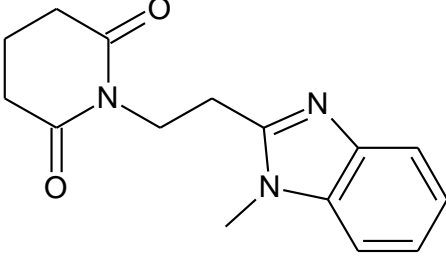
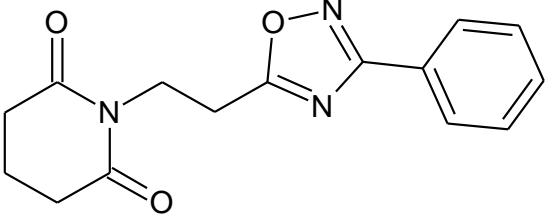
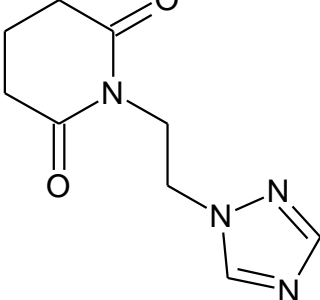
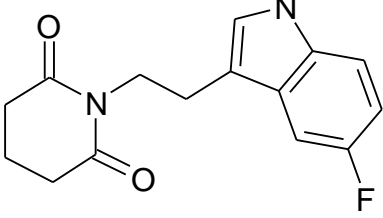
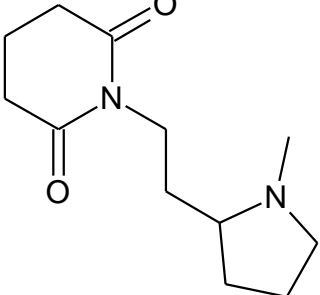
Таблиця 1

Номер сполуки	Структура
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	

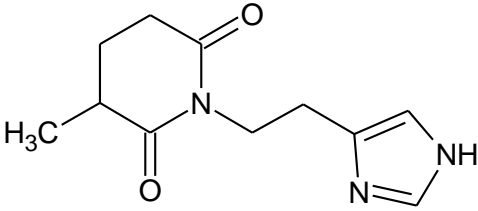
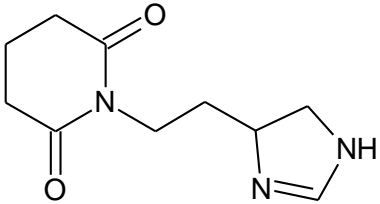
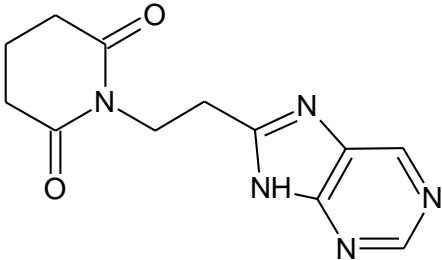
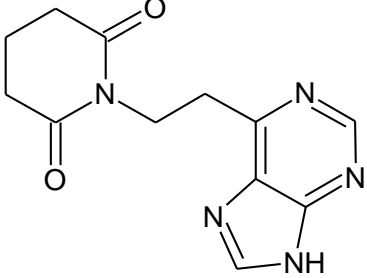
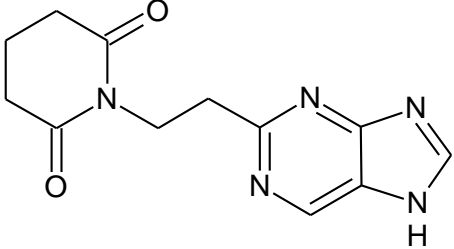
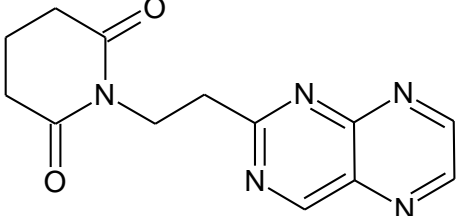
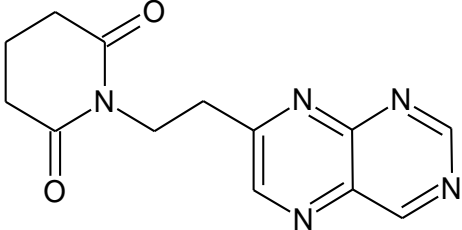
Таблиця 1

Номер сполуки	Структура
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	

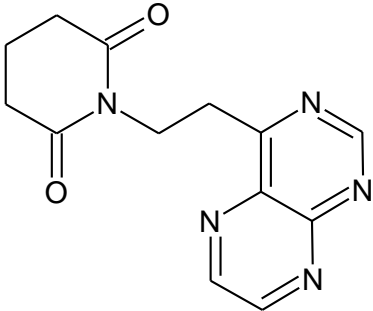
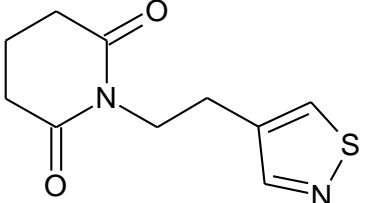
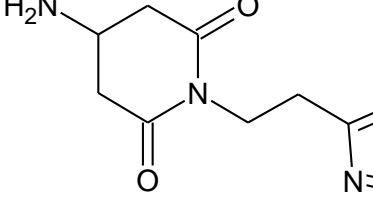
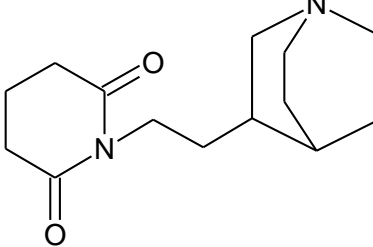
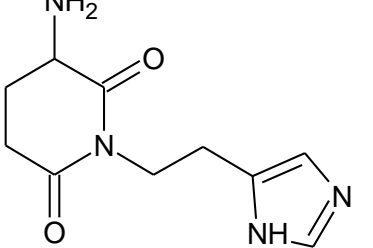
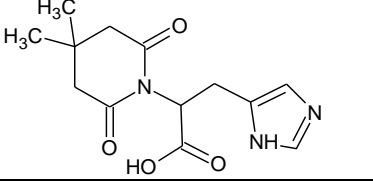
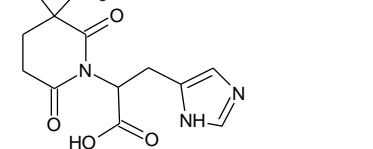
Таблиця 1

Номер сполуки	Структура
50	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCc2cc3n(c[nH]3)c4ccccc4</chem>
51	 <chem>Cn1c2ccccc2n1CCN3CCCC3=O</chem>
52	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCc2nc3ccccc3n2</chem>
53	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCn1ccnc1</chem>
54	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCc2c3ccccc3c[nH]2F</chem>
55	 <chem>CN1CCCC1CCN2CCCC2=O</chem>

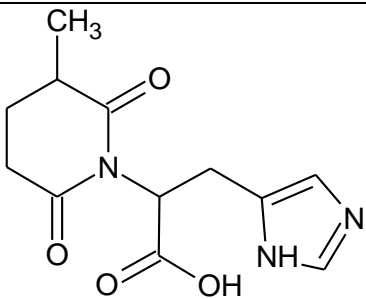
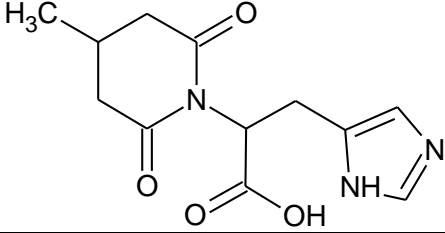
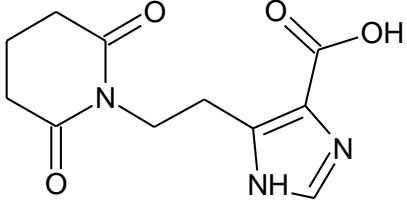
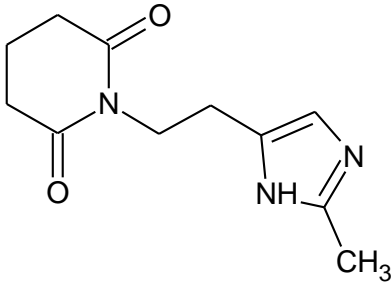
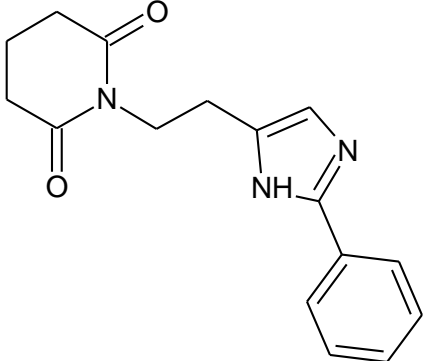
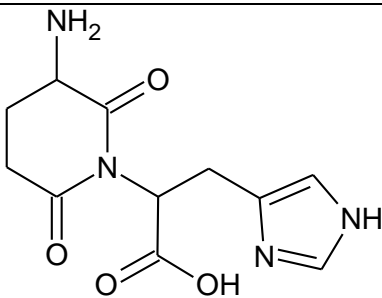
Таблиця 1

Номер сполуки	Структура
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	

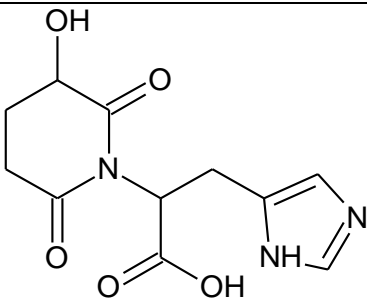
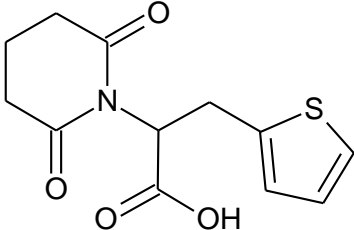
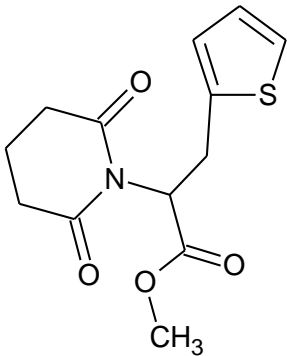
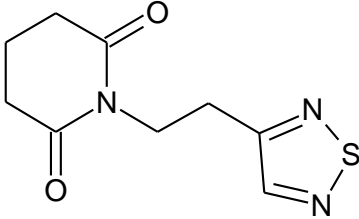
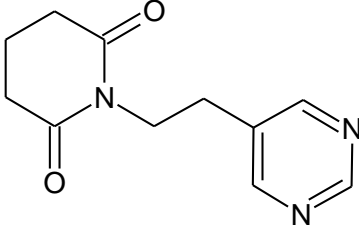
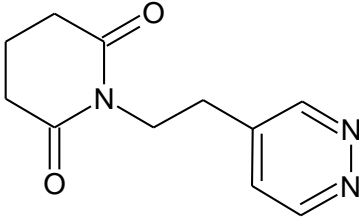
Таблиця 1

Номер сполуки	Структура
63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	

Таблиця 1

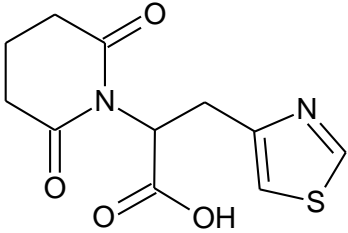
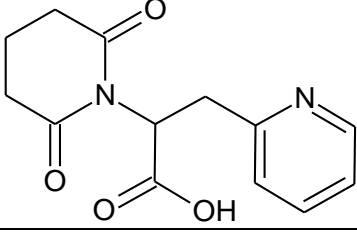
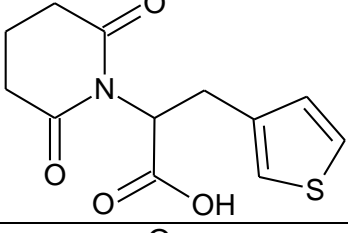
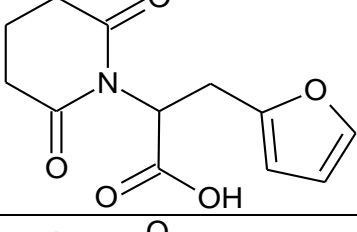
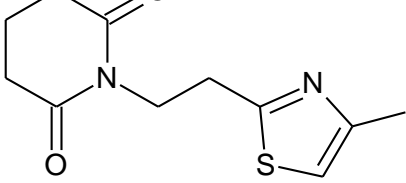
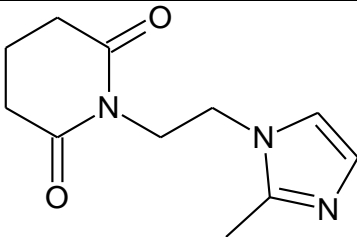
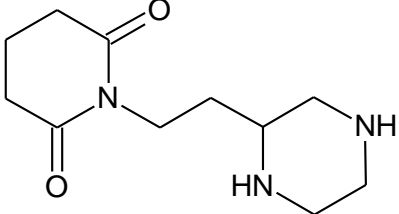
Номер сполуки	Структура
70	
71	
72	
73	
74	
75	

Таблиця 1

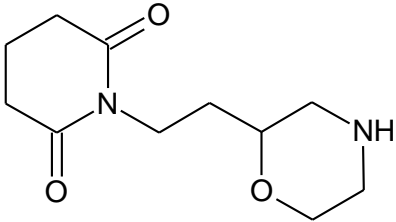
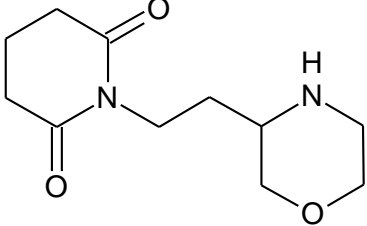
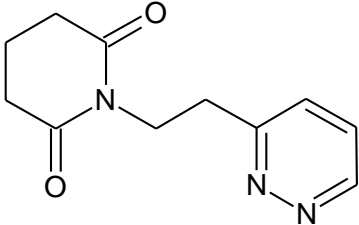
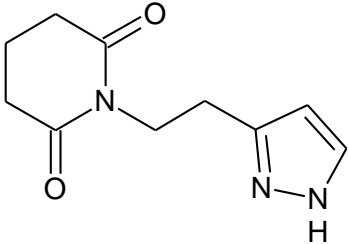
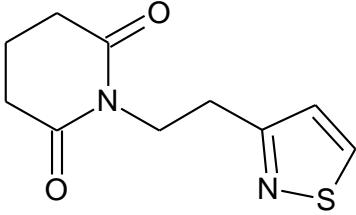
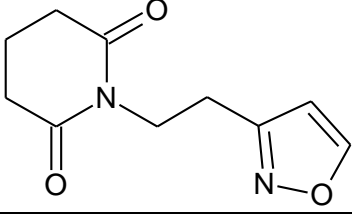
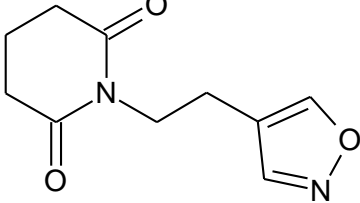
Номер сполуки	Структура
76	
77	
78	
79	
80	
81	



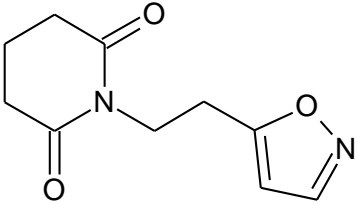
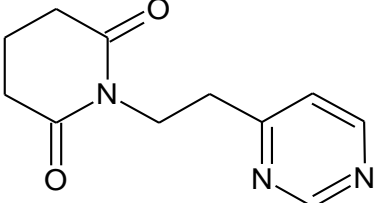
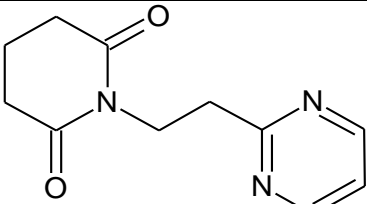
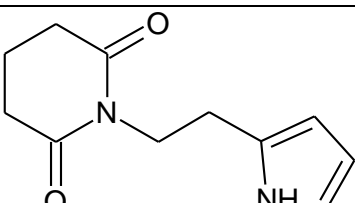
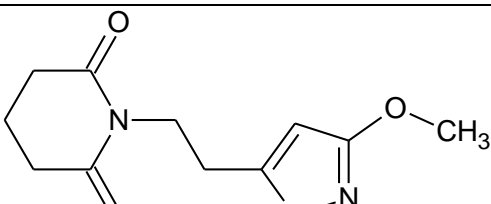
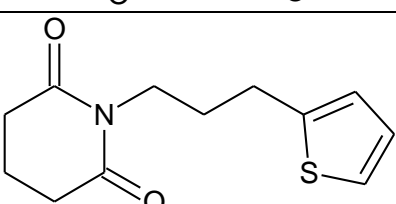
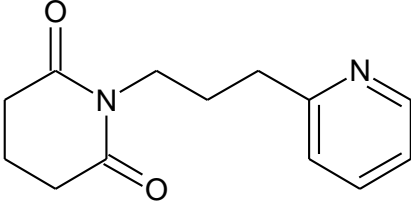
Таблиця 1

Номер сполуки	Структура
82	
83	
84	
85	
86	
87	
88	

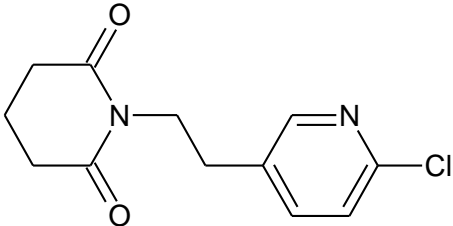
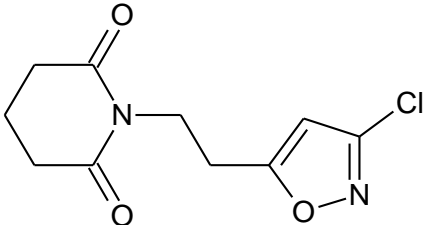
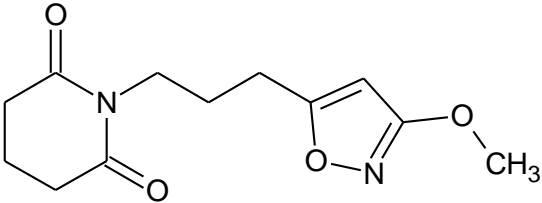
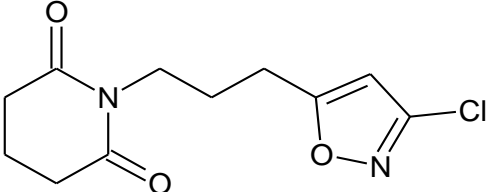
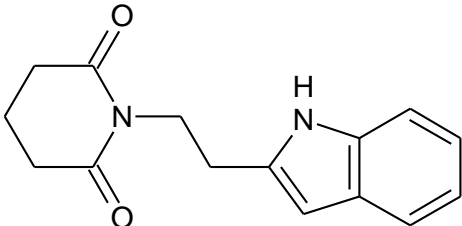
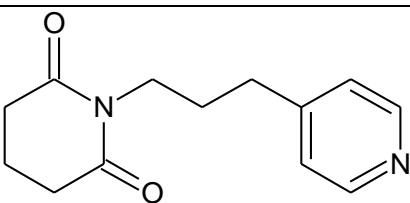
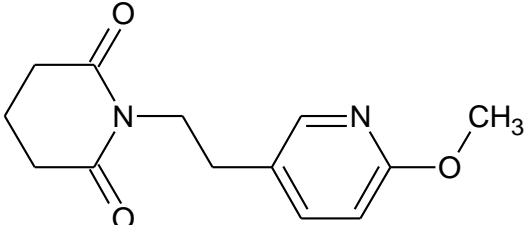
Таблиця 1

Номер сполуки	Структура
89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	

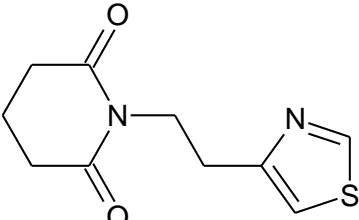
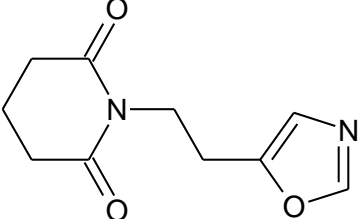
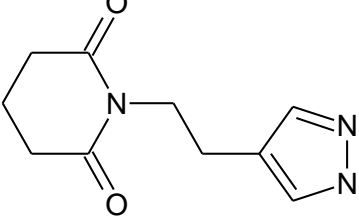
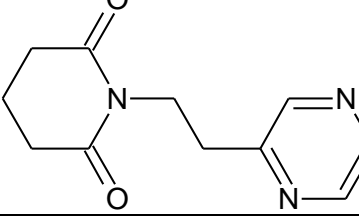
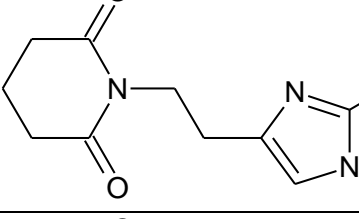
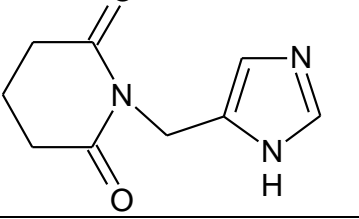
Таблиця 1

Номер сполуки	Структура
96	
97	
98	
99	
100	
101	
102	

Таблиця 1

Номер сполуки	Структура
103	
104	
105	
106	
107	
108	
109	

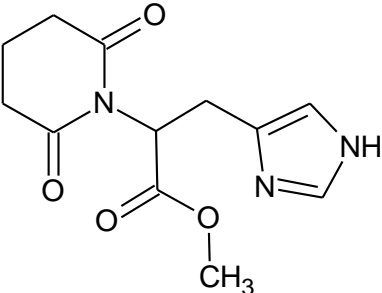
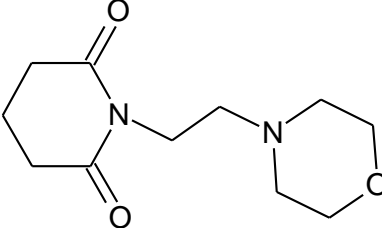
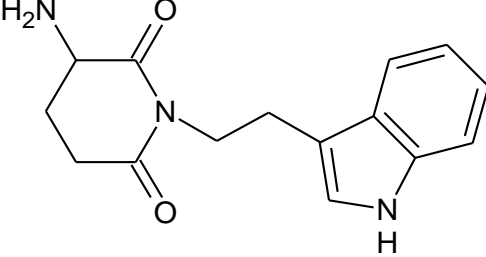
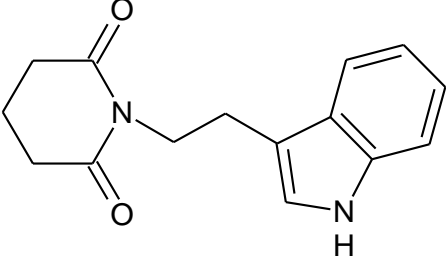
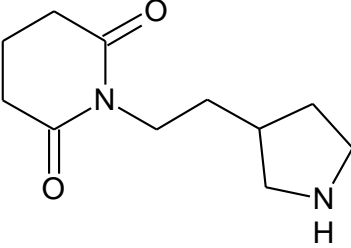
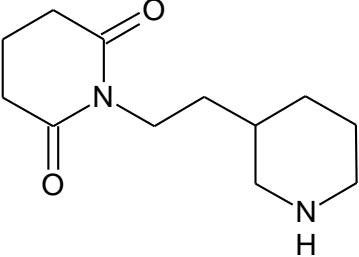
Таблиця 1

Номер сполуки	Структура
110	
111	
112	
113	
114	
115	

5 Як фармацевтично прийнятні солі сполук за даним винаходом можуть бути використані адитивні солі органічних кислот (наприклад, формиат, ацетат, малеат, тартрат, метансульфонат, бензолсульфонат, толуолсульфонат і ін.), адитивні солі неорганічних кислот (наприклад, гідрохлорид, гідробромід, сульфат, фосфат і ін.), солі з амінокислотами (наприклад, сіль аспарагінової кислоти, сіль глютамінової кислоти і т. д.), переважно хлоргідрати й ацетати.

Найбільш переважними відомими сполуками, які можуть бути використані у фармацевтичній композиції і способі лікування за даним винаходом, є похідні глутаримідів, представлені в таблиці 2.

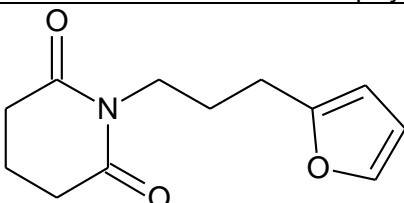
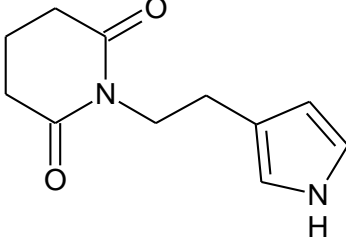
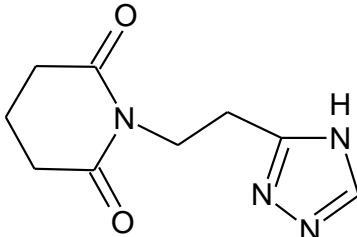
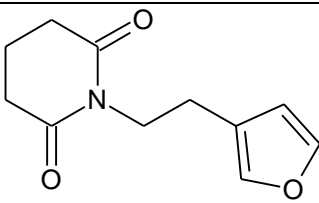
Таблиця 2

Номер за заявкою	Формула іміду
116	 <chem>COC(=O)C1=CN=CNC1CC2C(=O)N(C2)C(=O)O</chem>
117	 <chem>C1CCN(C1)CCCN2C(=O)N(C2)C(=O)O</chem>
118	 <chem>Nc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCCN3C(=O)N(C3)C(=O)O</chem>
119	 <chem>C1CCN(C1)CCCN2C(=O)N(C2)C(=O)O</chem>
120	 <chem>C1CCN(C1)CCCN2C(=O)N(C2)C(=O)O</chem>
121	 <chem>C1CCN(C1)CCCN2C(=O)N(C2)C(=O)O</chem>

Таблиця 2

Номер за заявкою	Формула іміду
122	
123	
124	
125	
126	
127	
128	

Таблиця 2

Номер за заявкою	Формула іміду
129	
130	
131	
132	

Сполуки даного винаходу можуть бути одержані способом, який включає нагрівання вихідних моноамідів дикарбонових кислот загальної формули (II) з водовідбираючим агентом у середовищі органічного розчинника або в середовищі самого водовідбираючого агента необов'язково з додаванням ацетату натрію.

Сполуки загальної формули (II), а також способи їх одержання розкриті в публікації міжнародної заявки WO 1999/001103.

Переважно нагрівання проводять при температурі від 90 °С до 120 °С, найбільш переважно при 100 °С, ще більш переважно при кип'ятінні.

Як водовідбираючі агенти у даному способі можуть бути використані ангідриди дикарбонових кислот, хлорангідриди органічних кислот і карбонілдіімідазол.

Переважними водовідбираючими агентами, що можуть бути використані в способі, є глутаровий ангідрид, пропіоновий ангідрид, оцтовий ангідрид, хлорангідрид оцтової кислоти і карбонілдіімідазол. У найбільш переважному варіанті використовують пропіоновий ангідрид у толуолі, глутаровий ангідрид, переважно в диметилформаміді, або оцтовий ангідрид у діоксані, або хлорангідрид оцтової кислоти в оцтовій кислоті.

Найбільш переважним варіантом способу є спосіб з використанням як водовідбираючого агента і розчинника ангідриду оцтової кислоти і нагріванням при температурі 90-100 °С.

При наявності в структурі сполуки додаткових функціональних груп (наприклад, OH, NH<sub>2</sub>, COOH) їх попередньо захищають, використовуючи для цього звичайні, прийняті в органічному синтезі захисні групи, такі як бензилоксикарбонільна, бензильна, ацетильна група. Після закінчення синтезу ці групи, у разі потреби, можуть бути видалені, наприклад, гідруванням.

Пропоновані способи одержання заміщених по азоту глутаримідів загальної формули (I) прості в здійсненні, протікають у досить м'яких умовах, технологічні, дозволяють одержувати цільові продукти з гарним виходом і високим ступенем чистоти.

Похідні глутаримідів загальної формули (I) мають терапевтичну дію відносно захворювань верхніх дихальних шляхів.



Зокрема, сполуки даного винаходу можуть бути використані для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів бактеріальної, вірусної, вірусно-бактеріальної етіології або викликаних іншими факторами. Зокрема, такими захворюваннями є риносинусит, захворювання, викликані вірусами, РНК-вмісними вірусами, такими як риновірус, вірус Коксакі, респіраторно-синцитіальний вірус і вірус грипу, наприклад загострення астми, хронічної обструктивної хвороби легень, бронхіту і муковісцидозу, викликаних риновірусом, вірусом грипу і/або респіраторно-синцитіальним вірусом.

Сполуки даного винаходу вводять в ефективній кількості, яка забезпечує бажаний терапевтичний результат.

Сполуки загальної формули (I) можуть бути введені перорально, місцево, парентерально, інтраназально і інгаляційно у вигляді стандартних лікарських форм, що містять нетоксичні фармацевтично прийнятні носії. Використовуваний у даному описі термін "парентеральне введення" означає підшкірні, внутрішньовенні, внутрішньом'язові або внутрішньогрудні ін'єкції або вливання.

Сполуки даного винаходу можуть бути введені пацієнту в дозах, що складають від 0,1 до 100 мг/кг ваги тіла на день, переважно в дозах від 0,25 до 25 мг/кг один або більше разів на день.

При цьому слід зазначити, що конкретна доза для кожного конкретного пацієнта буде залежати від багатьох факторів, включаючи активність даної використовуваної сполуки, вік, вагу тіла, стать, загальний стан здоров'я і режим харчування пацієнта, час і спосіб введення лікарського засобу, швидкість його виведення з організму, конкретно використовувану комбінацію лікарських засобів, а також тяжкість захворювання у даного індивіда, що піддається лікуванню.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом містять сполуку загальної формули (I) у кількості, ефективній для досягнення бажаного результату, і можуть бути введені у вигляді стандартних лікарських форм (наприклад, у твердій, напівтвердій або рідкій формах), що містять сполуки даного винаходу як активний інгредієнт у суміші з носієм або наповнювачем, придатним для внутрішньом'язового, внутрішньовенного, перорального, сублінгвального, інгаляційного, інтраназального введення. Активний інгредієнт може бути включений у композицію разом зі звичайно використовуваними нетоксичними фармацевтично прийнятними носіями, придатними для виготовлення розчинів, таблеток, пігулок, капсул, драже, емульсій, суспензій, мазей, гелів і будь-яких інших лікарських форм.

Як наповнювачі можуть бути використані різні речовини, такі як сахариди, наприклад глюкоза, лактоза або сахароза, маніт або сорбіт, похідні целюлози і/або фосфати кальцію, наприклад трикальцію фосфат або кислий фосфат кальцію, як сполучний компонент можуть бути використані такі, як крохмальна паста, наприклад кукурудзяний, пшеничний, рисовий, картопляний крохмаль, желатин, трагакант, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, натрію карбоксиметилцелюлоза і/або полівінілпіролідон. При необхідності можуть бути використані розпушувальні агенти, такі як вищезгадані крохмалі і карбоксиметилкрохмаль, поперечноштитий полівінілпіролідон, агар або альгінова кислота або її сіль, така як альгінат натрію.

Можуть бути використані необов'язкові добавки, такі як агенти, регулюючі плинність, і мастильні агенти, такі як діоксид кремнію, тальк, стеаринова кислота і її солі, такі як стеарат магнію або стеарат кальцію, і/або пропіленгліколь.

Ядро драже звичайно покривають шаром, що стійкий до дії шлункового соку. Для цієї мети можуть бути використані концентровані розчини сахаридів, які можуть необов'язково містити аравійську камедь, тальк, полівінілпіролідон, поліетиленгліколь і/або діоксид титану, і придатні органічні розчинники або їх суміші.

Як добавки можуть бути також використані стабілізатори, загусники, барвники й віддушки.

Як мацева основа можуть бути використані вуглеводневі мазеві основи, такі як вазелін білий і жовтий (Vaselinum album, Vaselinum flavum), вазелінове масло (Oleum Vaselini), мазь біла і рідка (Unguentum album, Unguentum flavum), а як добавки для надання більш щільної консистенції такі як твердий парафін і віск; абсорбтивні мазеві основи, такі як гідрофільний вазелін (Vaselinum hydrophylicum), ланолін (Lanolinum), кольдкрем (Unguentum leniens); мазеві основи, змивані водою, такі як гідрофільна мазь (Unguentum hydrophylum); водорозчинні мазеві основи, такі як поліетиленгліколева мазь (Unguentum Glycolis Polyaethyleni), бентонітові основи й інші.

Як основа для гелів можуть бути використані метилцелюлоза, натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, оксипропілцелюлоза, поліетиленгліколь або поліетиленоксид, карбопол.

При приготуванні стандартної лікарської форми кількість активного інгредієнта, використовуюваного в комбінації з носієм, може варіюватися залежно від реципієнта, що піддається лікуванню, від конкретного способу введення лікарського засобу.

Так, наприклад, при використанні сполук даного винаходу у вигляді розчинів для ін'єкцій, вміст активного агента в них складає до 5 % по масі. Як розріджувачі можуть бути використані 0,9 % розчин хлориду натрію, дистильована вода, розчин новокаїну для ін'єкцій, розчин Рінгера, розчин глюкози, специфічні добавки для розчинення. При введенні в організм сполук даного винаходу у вигляді таблеток і супозиторіїв їх кількість складає до 200 мг на стандартну лікарську форму.

Лікарські форми даного винаходу одержують по стандартних методиках, таких як, наприклад, процеси змішування, гранулювання, формування драже, розчинення і ліофілізація.

Слід зазначити, що сполуки даного винаходу виявляють біологічну активність у дозах на два-три порядки нижче в порівнянні з відомими препаратами, використаними для порівняння, при практично однаковій ефективності, і для них не виявлено негативних побічних дій і не виявлено протипоказань до застосування. При цьому при дослідженні токсичності сполук даного винаходу в дозі 3000 мг/кг, перорально, не зареєстрували загибелі експериментальних тварин.

Детальний опис сполук даного винаходу, їх одержання і дослідження фармакологічної активності представлений в нижченаведених прикладах, які призначені для ілюстрації переважних варіантів винаходу і не обмежують його обсяг.

Приклади синтезу похідних глутаримідів загальної формули

Засоби і методи

Індивідуальність одержаних сполук перевіряють методом ТШХ на пластинках "Kieselgel 60 F254" (фірми "Merck", Німеччина) у системі розчинників: хлороформ-метанол 8:2 (1); хлороформ-метанол 9:1 (2).

Хроматограми і електрофореграми проявляють хлортетраметилбензидиновим реактивом і реактивом Паулі.

ІЧ-Фур'є спектри знімають у таблетках KBr на приладі "Magna 750" ("Nicolet" (США)).

PX-MC-система аналізу багатокомпонентних сумішей Shimadzu Analytical HPLC SCL10Avp, мас-спектрометр PE SCIEX API 165 (150) (Канада), і PX-MC-система аналізу багатокомпонентних сумішей.

Аналітичну оберненофазову ВЕРХ проводили на приладі: хроматограф HPLC Shimadzu в умовах: колонка Symmetry C18 250×4,6 мм, градієнт елюювання в системі вода з 0,1 % HCOOH: ацетонітрил з 0,1 % HCOOH (умови А); колонка Merk.LiChroCART 250×4 мм 5 мкм. LiChrospher 100RP-8E 5 мкм, C8, Serial number 1.50837.0001, градієнт елюювання в системі ацетатно-аміачний буферний розчин pH 7,5: ацетонітрил (умови Б); градієнт елюювання в системі буфер з 1-гексилсульфонатом натрію 0,0025М, pH=3: ацетонітрил (умови В); колонка Luna C18 (2) 100A 250×4,6 мм (сірий.599779-23), градієнт елюювання в системі фосфатний буферний розчин pH 3,0: метанол (умови Г).

Спектри <sup>1</sup>H-ЯМР реєструють на приладі Bruker DPX-400 (Німеччина).

Мас-спектри високого розрізнення одержують на часопрольотному мас-спектрометрі методом матричної лазерно-десорбційної іонізації з використанням як матриці 2,5-дигідроксибензойної кислоти, на приладі Ultraflex ("Bruker", Німеччина).

Приклад 1

Одержання 1-(2-(1H-імідазол-4-іл)етил)піперидин-2,6-діону (сполука 1)

У плоскодонну колбу завантажують 1 г (4,4 ммоль) 2-(імідазол-4-іл)-етанаміду пентандіової-1,5 кислоти, розчиненої в 5 мл оцтової кислоти. При перемішуванні додають по краплях 1,5 екв. ацетилхлориду. Реакційну масу витримують 12 годин при перемішуванні і температурі 90 °С. Контроль реакції здійснюють за допомогою <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопії. Охолоджують реакційну масу, розчинник видаляють у вакуумі. Осад, що утворився, розчиняють у мінімальній кількості води, і при охолодженні порціями додають карбонат натрію до pH=8-9. Осад, що випав, відфільтровують і промивають невеликою кількістю води, сушать. Маточний розчин після фільтрації тричі екстрагують хлористим метиленом. Об'єднані органічні маточні розчини сушать сульфатом натрію, розчинник видаляють у вакуумі. Осад, що утворився, сушать, об'єднують з першою порцією (після фільтрації), і одержують 0,52 г з виходом 56 % 1-(2-(1H-імідазол-4-іл)етил)піперидин-2,6-діону у вигляді світлого порошку. PX-MC, індивідуальний пік, час утримування 1,57 хв. [M+H]<sup>+</sup>=208. Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD), δ, м.ч.: 1,87-1,93 (м, 2H, 4'-CH<sub>2</sub>), 2,61-2,65 (т, 4H, 3',5'-CH<sub>2</sub>), 2,76-2,80 (т, 2H, 1-CH<sub>2</sub>), 3,96-4,00 (т, 2H, 2-CH<sub>2</sub>), 6,8 (с, 1H, 5"-CH-Im), 7,55 (с, 1H, 2"-CH-Im).

Приклад 2

Одержання 1-(2-(1H-імідазол-4-іл)етил)піперидин-2,6-діону (сполука 1)

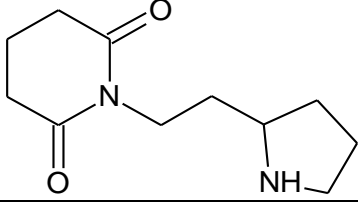
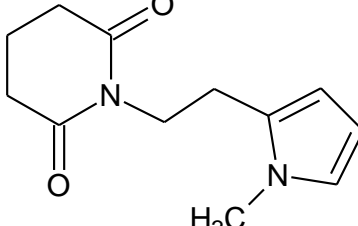
У плоскодонну колбу завантажують 1 г (4,4 ммоль) 2-(імідазол-4-іл)-етанаміду пентандіової-1,5 кислоти і 10 мл пропіонового ангідриду. Додають 3 екв. ацетату натрію і залишають при перемішуванні і температурі 120 °С протягом 12 годин. Контроль реакції здійснюють за допомогою <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопії. Реакційну масу розбавляють триразовим надлишком води при охолодженні і перемішуванні, порціями додають карбонат натрію до рН=8-9. Реакційну суміш тричі екстрагують етилацетатом. Об'єднаний органічний маточні розчини сушать сульфатом натрію, розчинник видаляють у вакуумі. Одержують 0,37 г 1-(2-(1H-імідазол-4-іл)етил)піперидин-2,6-діону у вигляді ясно-жовтих кристалів, з виходом 40 %. [M]<sup>+</sup>=207,9. Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD), δ, м.ч.: 1,85-1,91 (м, 2H, 4'-CH<sub>2</sub>), 2,60-2,63 (т, 4H, 3',5'-CH<sub>2</sub>), 2,73-2,77 (т, 2H, 1-CH<sub>2</sub>), 3,95-4,00 (т, 2H, 2-CH<sub>2</sub>), 6,8 (с, 1H, 5"-CH-Ім), 7,52 (с, 1H, 2"-CH-Ім).

Приклад 3

Одержання 1-(2-(1H-імідазол-4-іл)етил)піперидин-2,6-діону (сполука 1)

У 1-літрову конічну колбу, оснащену зворотним холодильником, поміщають 100 г (0,44 моль) 2-(імідазол-4-іл)-етанаміду пентандіової-1,5 кислоти, 80 мл (0,85 моль) оцтового ангідриду і 200 мл толуолу. Одержану суспензію нагрівають до розчинення твердої речовини і кип'ятять розчин протягом 6-8 годин. Розчинник видаляють у вакуумі, до одержаного масла доливають 300 мл метанолу і повторно розчинник видаляють у вакуумі. Залишок розчиняють у 300 мл хлористого метилену і додають 65 мл триетиламіну. Одержаний розчин концентрують у вакуумі і залишають на 18 год. при +4 °С. Осад відфільтровують на лійці Бюхнера діаметром 10 см, промивають трьома порціями ізопропанолу, сушать при +70 °С. Ступінь чистоти продукту контролюють за допомогою ТШХ (R<sub>f</sub> продукту 0,54 (1)). При необхідності додаткового очищення й прояснення продукту його перекристалізують, з одночасною обробкою гарячого розчину продукту вугільним пилом/вугіллям. Одержують 73,6 г 1-(2-(1H-імідазол-4-іл)етил)піперидин-2,6-діону, вихід 80 %. [M+H]<sup>+</sup>=208. Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD), δ, м.ч.: 1,87-1,93 (м, 2H, 4'-CH<sub>2</sub>), 2,61-2,65 (т, 4H, 3',5'-CH<sub>2</sub>), 2,76-2,80 (т, 2H, 1-CH<sub>2</sub>), 3,96-4,00 (т, 2H, 2-CH<sub>2</sub>), 6,8 (с, 1H, 5"-CH-Ім), 7,55 (с, 1H, 2"-CH-Ім).

Відповідно до вищевказаної методики одержані наступні сполуки.

Номер сполуки	Структурна формула	Фізико-хімічні дані
4		PX-МС, індивідуальний пік, час утримування 1,0 хв. [M+H] <sup>+</sup> =211. ВЕРХ в умовах В, індивідуальний пік, час утримування 10,9 хв.
11		PX-МС, індивідуальний пік, час утримування 1,08 хв. [M+H] <sup>+</sup> =220. ВЕРХ в умовах А, індивідуальний пік, час утримування 17,5 хв.

Приклад 4

Одержання 1-(2-(1H-імідазол-4-іл)етил)піперидин-2,6-діону (сполука 1)

До розчиненого при нагріванні в 25 мл N, N'-диметилформаміду 4,5 г (0,020 моль) 2-(імідазол-4-іл)-етанаміду пентандіової-1,5 кислоти додають 3,5 г (0,031 моль) глутарового ангідриду і нагрівають до 100 °С протягом 4-6 годин. Повноту протікання реакції перевіряють методом ТШХ або електрофорезу. Розчинник видаляють у вакуумі, маслоподібний залишок розчиняють у 50 мл води, розчин пропускають через колонку з 70 мл Амберліту IRA-96. Елюат, що містить цільову речовину, збирають, розчинник видаляють у вакуумі. Одержаний твердий залишок перекристалізують із хлороформу. Вихід 1-(2-(1H-імідазол-4-іл)етил)піперидин-2,6-діону складає 3,1 г (75,6 %).

R<sub>f</sub> 0,43 (2). [M]<sup>+</sup>=207,9.

Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD), δ, м.ч.: 1,87-1,93 (м, 2H, 4'-CH<sub>2</sub>), 2,61-2,65 (т, 4H, 3',5'-CH<sub>2</sub>), 2,76-2,80 (т, 2H, 1-CH<sub>2</sub>), 3,96-4,00 (т, 2H, 2-CH<sub>2</sub>), 6,8 (с, 1H, 5"-CH-Ім), 7,55 (с, 1H, 2"-CH-Ім).

ВЕРХ в умовах Г: індивідуальний пік, час утримування 15,5 хв.

Спектр ІЧ-Фур'є (у табл. KBr, ν, см<sup>-1</sup>): 3136, 3070, 2833 (-NH- вал.), 1720, 1670 (C=O, цикл).

імід), 1339, 1257 (-CH<sub>2</sub>-). Знайдено %: С 57,60; Н 6,12; N 21,17. C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Обчислено %: С 57,96, Н 6,32, N 20,28.

#### Приклад 5

Одержання 1-(2-(1Н-імідазол-4-іл)етил)піперидин-2,6-діону (сполука 1)

- 5 У 1-літрову круглодонну колбу, оснащену зворотним холодильником, поміщають 100 г (0,44 моль) 2-(імідазол-4-іл)-етанаміду пентандіової-1,5 кислоти, 102 мл (0,80 моль) пропіонового ангідриду і 200 мл толуолу. Одержану суспензію нагрівають до розчинення твердої речовини і кип'ятять розчин протягом 8-9 годин. Розчинник видаляють у вакуумі, до одержаного масла доливають 300 мл метанолу і повторно розчинник видаляють у вакуумі. Залишок розчиняють у 10 300 мл хлористого метилена і додають 65 мл триетиламіну. Одержаний розчин концентрують у вакуумі, відганяючи приблизно 70 % хлористого метилена, і залишають на 18 год. при температурі 0 - +4 °С. Осад відфільтровують, промивають трьома порціями ізопропанолу, охолодженого до 0 - -5 °С. Технічний продукт перекристалізують, з одночасною обробкою гарячого розчину продукту вугільним пилом/вугіллям. Ступінь чистоти продукту контролюють за допомогою ТШХ (Rf продукту 0,54 (1)). Проводять гаряче фільтрування розчину продукту на системі фільтрації "MILLIPORE" (0,45 мкм), сушать у вакуумній сушильній шафі при +70 °С. Одержують 60,0 г 1-(2-(1Н-імідазол-4-іл)етил)піперидин-2,6-діону, вихід - 65 %. Спектр <sup>1</sup>Н-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.ч., J/Гц): 1,81 (м, 2Н, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 2,58 (м, 6Н, CH<sub>2</sub>C, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3,83 (т, 2Н, CH<sub>2</sub>N, J=7,8 Гц); 6,77 (шир.с, 1Н, CCH); 7,48 (шир.с, 1Н, NCHN); 11,8 (шир.с, 1Н, NH).

#### 20 Приклад 6

Одержання 1-(2-(1Н-імідазол-4-іл)етил)піперидин-2,6-діону (сполука 1)

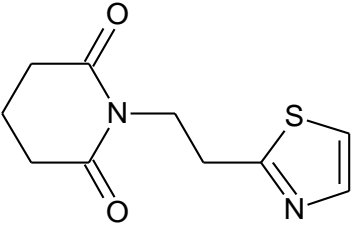
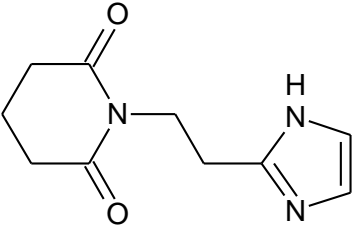
- 5,0 г (0,022 моль) N<sup>β</sup>-глутарилгістаміну нагрівають у 12 мл оцтового ангідриду до 100 °С протягом 4-6 годин. Повноту протікання реакції контролюють методом ТШХ або електрофорезу. Розчинник з реакційної суміші видаляють у вакуумі, одержаний твердий залишок перекристалізують з ізопропілового спирту. Вихід 1-(2-(1Н-імідазол-4-іл)етил)піперидин-2,6-діону 3,7 г (80 %). Rf 0,43 (2). Знайдено %: С 57,73; Н 6,15; N 20,17. C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Обчислено %: С 57,96, Н 6,32, N 20,28.

#### Приклад 7

1-[2-(1Н-бензотіазол-2-іл)етил]піперидин-2,6-діон (сполука 7)

- 30 Суміш 22 г (0,075 моль) 5-[[2-(1,3-бензотіазол-2-іл)етил]аміно]-5-оксопентанової кислоти і 2 3г (0,225 моль) оцтового ангідриду кип'ятять у 150 мл діоксану протягом 3 годин. Діоксан видаляють у вакуумі, додають 200 мл води. Нейтралізують 30 % гідроксидом натрію до нейтрального середовища. Масло, що випало в осад, зтирають у кристали. Осад очищують колонковою хроматографією (SiO<sub>2</sub> 60-100 мкм, елюент: етилацетат-гексан (1:1)). Одержують 35 16,5 г 1-[2-(1Н-бензотіазол-2-іл)етил]піперидин-2,6-діону з виходом 79,9 %. РХ-МС, час утримування 2,26 хв. [M+H]<sup>+</sup>=275. ВЕРХ в умовах В, індивідуальний пік, час утримування 9,34 хв. Спектр <sup>1</sup>Н-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.ч., J/Гц): 1,85 (пент, 2Н, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J=6,8 Гц); 2,59 (т, 4Н, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J=6,8 Гц); 3,24 (т, 2Н, CH<sub>2</sub>C, J=7,3 Гц); 4,08 (т, 2Н, CH<sub>2</sub>N, J=7,3 Гц); 7,43, 7,49 (т, 1Н, Ar, J=7,6 Гц); 7,96, 8,04 (д, 1Н, Ar, J=7,6 Гц).

- 40 Відповідно до вищевказаної методики одержані наступні сполуки.

Номер сполуки	Структурна формула	Фізико-хімічні дані
6		РХ-МС, індивідуальний пік, час утримування 1,43 хв. [M+H] <sup>+</sup> =225. ВЕРХ в умовах Г, індивідуальний пік, час утримування 31,28 хв. Спектр <sup>1</sup> Н-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч., J/Гц): 1,82 (пент, 2Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=6,5 Гц); 2,58 (т, 4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=6,5 Гц); 3,12 (т, 2Н, CH <sub>2</sub> C, J=7,4 Гц); 3,97 (т, 2Н, CH <sub>2</sub> N, J=7,4 Гц); 7,58 (д, 1Н, SCH, J=3,2 Гц); 7,70 (д, 1Н, NCH, J=3,2 Гц)
8		РХ-МС, індивідуальний пік, час утримування 0,41 хв. [M+H] <sup>+</sup> =208. ВЕРХ в умовах Б, індивідуальний пік, час утримування 16,72 хв. Спектр <sup>1</sup> Н-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч., J/Гц): 1,82 (пент, 2Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=6,5 Гц); 2,57 (т, 4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=6,5 Гц); 2,72 (т, 2Н, CH <sub>2</sub> C, J=7,5 Гц); 3,90 (т, 2Н, CH <sub>2</sub> N, J=7,5 Гц); 6,86 (с, 2Н, CHN); 11,72 (шир.с, 1Н, NH)

## Приклад 8

1-[2-(1H-піридил-3-іл)етил]піперидин-2,6-діон (сполука 10)

- У 200 мл оцтового ангідриду розчиняють 2-(піридил-3-іл)-етанамід пентандіової-1,5 кислоти (29,00 г, 0,12 моль) і безводний ацетат натрію (5,9 г, 0,07 моль). Реакційну суміш нагрівають до слабого кипіння і кип'ятять при перемішуванні і зі зворотним холодильником 18 год. Після проходження реакції розчинник видаляють у вакуумі, а залишок розчиняють у 500 мл дихлорметану, промивають 2 рази по 100 мл 3 % розчином соди і сушать над сульфатом натрію. Розчинник видаляють у вакуумі, одержане масло розчиняють у діоксані. Додають 3М розчин HCl у діоксані, осад, що випав, відфільтровують і перекристалізують з 125 мл ізопропанолу. Одержують 25 г продукту у вигляді гідрохлориду з виходом 80 %. РХ-МС, індивідуальний пік, час утримування 0,5 хв.  $[M+H]^+=218$ . ВЕРХ в умовах Г, індивідуальний пік, час утримування 16,72 хв. Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,78 (пент, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , J=6,4 Гц); 2,56 (т, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , J=6,4 Гц); 2,73 (т, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}$ , J=7,3 Гц); 3,86 (т, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ , J=7,3 Гц); 7,30 (дд, 1H, 5- $\text{Pyg}$ , J=7,8, 4,5 Гц); 7,60 (д, 1H, 4- $\text{Pyg}$ , J=7,8 Гц); 8,37 (д, 1H, 2- $\text{Pyg}$ , J=1,5 Гц); 8,41 (дд, 1H, 6- $\text{Pyg}$ , J=4,5, 1,5 Гц).

Відповідно до вищевказаної методики одержані наступні сполуки.

Номер сполуки	Структурна формула	Фізико-хімічні дані
2		РХ-МС, індивідуальний пік, час утримування 0,5 хв. $[M+H]^+=222$ . ВЕРХ в умовах Г, індивідуальний пік, час утримування 19,7 хв. Спектр $^1\text{H}$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,82 (пент, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , J=6,5 Гц); 2,58 (т, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , J=6,5 Гц); 3,12 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{C}$ , J=7,4 Гц); 3,97 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{N}$ , J=7,4 Гц); 7,58 (д, 1H, SCH, J=3,2 Гц); 7,70 (д, 1H, NCH, J=3,2 Гц)
3		РХ-МС, індивідуальний пік, час утримування 0,41 хв. $[M+H]^+=236$ . ВЕРХ в умовах Г, індивідуальний пік, час утримування 22,16 хв. Спектр $^1\text{H}$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 0,91 (с, 6H, $\text{CH}_3$ ); 2,58 (м, 6H, $\text{CH}_2\text{C}$ , $\text{CH}_2\text{CCH}_2$ ); 3,86 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{N}$ , J=7,3 Гц); 6,60, 6,85 (шир.с, 1H, CCH); 7,50 (шир.с, 1H, NCHN); 11,8 (шир.с, 1H, NH)
5		РХ-МС, індивідуальний пік, час утримування 0,21 хв. $[M+H]^+=222$ . ВЕРХ в умовах Б, індивідуальний пік, час утримування 20,7 хв. Спектр $^1\text{H}$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,82 (пент, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , J=6,4 Гц); 2,53 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{C}$ ); 2,58 (т, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , J=6,4 Гц); 3,57 (с, 3H, NMe); 3,80 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{N}$ , J=7,8 Гц); 6,85 (с, 1H, CCH); 7,42 (с, 1H, NCHN)

20

## Приклад 9

1-(2-(1H-імідазол-4-іл)етил)піперидин-2,6-діон (сполука 1)

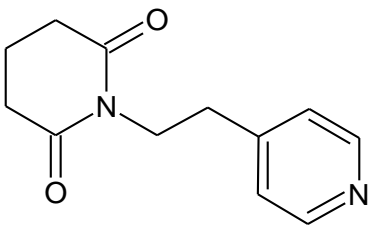
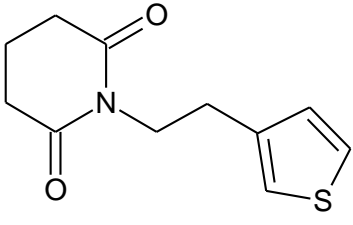
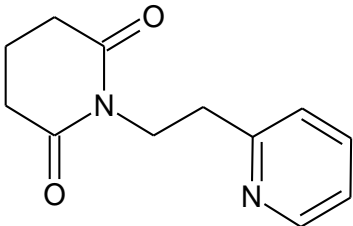
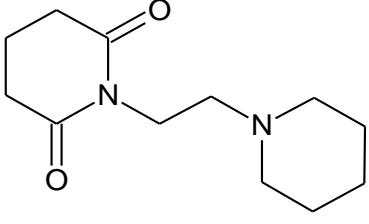
У плоскодонну колбу (250 мл) завантажують 60 мл N, N'-диметилформаміду і 20 г 2-(імідазол-4-іл)-етанаміду пентандіової-1,5 кислоти. При інтенсивному перемішуванні додають 17,3 г (1,2 екв.) карбонілдіімідазолу. Реакційну масу нагрівають при перемішуванні до 90 °C

протягом 2 годин, контроль реакції здійснюють методом  $^1\text{H}$ -ЯМР (пробу, 0,5 мл, розбавляють сірчанним ефіром, осад, що випав, розчиняють у  $\text{DMCO-d}_6$ ). За відсутності вихідного 2-(імідазол-4-іл)-етанаміду пентандіової-1,5 кислоти в реакційній масі, її охолоджують і виливають у трикратний об'єм метил-трет-бутилового ефіру (180 мл). Залишають при перемішуванні на 1 годину, осад, що випав, відфільтровують, промивають 60 мл метил-трет-бутилового ефіру, сушать. Вихід технічного 1-(2-(1H-імідазол-4-іл)етил)піперидин-2,6-діону складає 12,4 г (67 %).

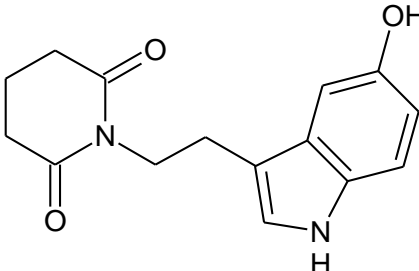
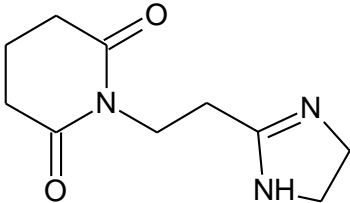
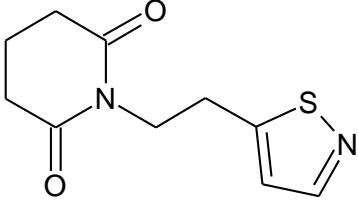
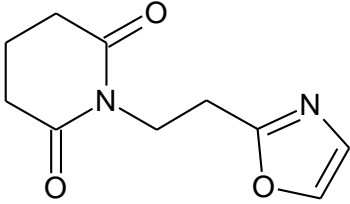
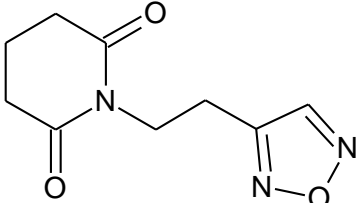
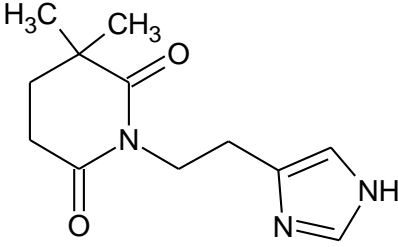
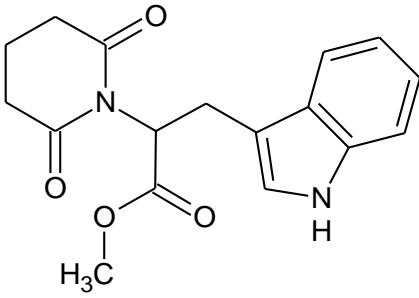
У плоскодонну колбу на 100 мл завантажують 12 г технічного 1-(2-(1H-імідазол-4-іл)етил)піперидин-2,6-діону і 36 мл ізопропанолу. Суміш нагрівають до повного розчинення осаду, потім додають 1,2 г активованого вугілля і витримують при кип'ятінні протягом години. Розчин ще гарячим швидко відфільтровують через попередньо нагрітий керамічний фільтр. Осад на фільтрі промивають 6 мл гарячого ізопропанолу. Гарячий маточний розчин охолоджують до кімнатної температури і залишають на ніч при перемішуванні для кристалізації. Кристали, що випали в осад, відфільтровують, промивають 6 мл холодного ізопропанолу, сушать. Вихід 1-(2-(1H-імідазол-4-іл)етил)піперидин-2,6-діону після перекристалізації складає 10,1 г (84 %). Продукт аналізували методом РХ-МС, індивідуальний пік, час утримування 1,57 хв.  $[\text{M}+\text{H}]^+=208$ . Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1,87-1,93 (м, 2H, 4'- $\text{CH}_2$ ), 2,61-2,65 (т, 4H, 3',5'- $\text{CH}_2$ ), 2,76-2,80 (т, 2H, 1- $\text{CH}_2$ ), 3,96-4,00 (т, 2H, 2- $\text{CH}_2$ ), 6,8 (с, 1H, 5"- $\text{CH-Im}$ ), 7,55 (с, 1H, 2"- $\text{CH-Im}$ ).

За аналогічними вищенаведеним методикам були синтезовані сполуки 9, 12-115, які представлені в наступній таблиці 3.

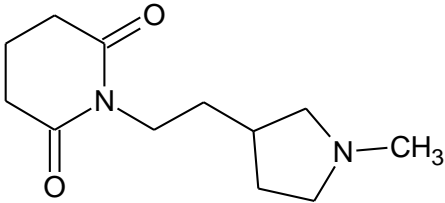
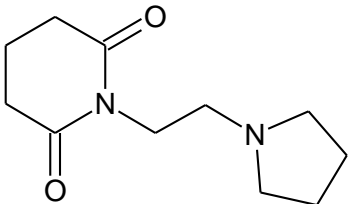
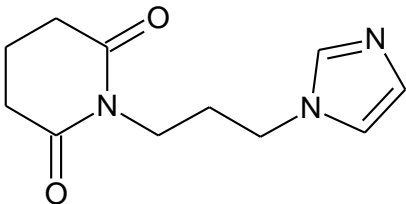
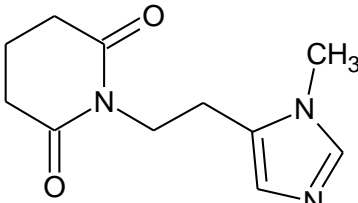
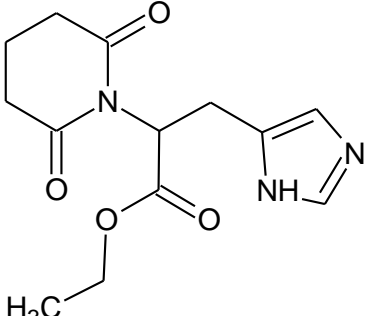
Таблиця 3

Номер сполуки	Сполуки загальної формули (I)	Константи
9		РХ-МС, індивідуальний пік, час утримування 0,21 хв. $[\text{M}+\text{H}]^+=219$ . Спектр $^1\text{H}$ -ЯМР (400,13 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,82 (пент, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , J=6,4 Гц); 2,58 (т, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , J=6,4 Гц); 3,08 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{C}$ , J=7,3 Гц); 3,96 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{N}$ , J=7,3 Гц); 7,90 (д, 2H, 3,5-Pyr, J=7,8 Гц); 8,80 (д, 2H, 2,6-Pyr, J=7,8 Гц)
12		РХ-МС, індивідуальний пік, час утримування 0,21 хв. $[\text{M}+\text{H}]^+=224$ . Спектр $^1\text{H}$ -ЯМР (400,13 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,79 (пент, 2H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ , J=6,6 Гц); 2,58 (т, 4H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ , J=6,6 Гц); 2,72 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{C}$ , J=7,8 Гц); 3,84 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{N}$ , J=7,8 Гц); 6,97 (д, 1H, 4-тіафен, J=4,6 Гц); 7,20 (д, 1H, 2-тіафен, J=3,1 Гц); 7,45 (дд, 1H, 5-тіафен, J=4,6, 3,1 Гц)
13		РХ-МС, індивідуальний пік, час утримування 0,21 хв. $[\text{M}+\text{H}]^+=219$ . Спектр $^1\text{H}$ -ЯМР (400,13 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,80 (пент, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , J=6,4 Гц); 2,55 (т, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , J=6,4 Гц); 3,20 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{C}$ , J=7,3 Гц); 4,0 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{N}$ , J=7,3 Гц); 7,82 (т, 1H, 4-Pyr, J=4,5 Гц); 7,85 (д, 1H, 3-Pyr, J=7,8 Гц); 8,41 (т, 1H, 5-Pyr, J=1,5 Гц); 8,67 (д, 1H, 6-Pyr, J=4,5 Гц)
14		РХ-МС, індивідуальний пік, час утримування 0,21 хв. $[\text{M}+\text{H}]^+=225$ . Спектр $^1\text{H}$ -ЯМР (400,13 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,3-1,4 (м, 6H, морф); 1,75 (пент, 2H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ , J=6,6 Гц); 2,25 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{N-морф}$ ); 2,3 (м, 4H, морф); 2,6 (т, 4H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ , J=6,6 Гц); 3,7 (м, 3H, $\text{CH}_2\text{N}$ )

Таблиця 3

Номер сполуки	Сполуки загальної формули (I)	Константи
15		[M+H] <sup>+</sup> =273. Спектр <sup>1</sup> H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,82 (т, 2H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N, J=8,8 Гц); 3,89 (т, 2H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N, J=8,8 Гц); 6,63 (д, 1H, Indole-6, J=8,6 Гц); 6,75 (с, 1H, Indole-4); 7,16 (с, 1H, Indole-2); 7,43 (д, 1H, Indole-7, J=8,6 Гц); 8,68 (шир.с, 1H, OH); 10,74 (с, 1H, NH)
16		[M+H] <sup>+</sup> =210. Спектр <sup>1</sup> H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,73 (т, 2H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N, J=7,2 Гц); 3,34 (шир.с, 4H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH); 3,99 (т, 2H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N, J=7,2 Гц); 5,70 (шир.с, 1H, NH)
17		[M+H] <sup>+</sup> =191. Спектр <sup>1</sup> H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,94 (т, 2H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N, J=7,2 Гц); 3,93 (т, 2H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N, J=7,2 Гц); 6,91 (с, 1H, SCCH); 8,11 (с, 1H, SNCH)
18		[M+H] <sup>+</sup> =209. Спектр <sup>1</sup> H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,94 (т, 2H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N, J=7,2 Гц); 3,93 (т, 2H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N, J=7,2 Гц); 7,76 (с, 1H, CNCH); 8,11 (с, 1H, CNCHCH)
19		[M+H] <sup>+</sup> =210. Спектр <sup>1</sup> H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 3,20 (т, 2H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N, J=7,0 Гц); 3,93 (т, 2H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N, J=7,0 Гц); 7,76 (с, 1H, CH)
20		РХ-МС, індивідуальний пік, час утримування 0,21 хв., [M+H] <sup>+</sup> =236. Спектр <sup>1</sup> H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч., J/Гц): 1,14 (с, 6H, CH <sub>3</sub> ); 1,73 (т, 2H, CH <sub>2</sub> Me, J=6,7 Гц); 2,59 (т, 2H, CH <sub>2</sub> C, J=7,5 Гц); 2,64 (т, 2H, CH <sub>2</sub> CO, J=6,7 Гц); 3,83 (т, 2H, CH <sub>2</sub> N, J=7,5 Гц); 6,75 (с, 1H, CCH); 7,48 (с, 1H, NCHN); 11,79 (с, 1H, COOH)
21		[M+H] <sup>+</sup> =315. Спектр <sup>1</sup> H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,65 (т, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 3,09 (д, 2H, CCH <sub>2</sub> CHN, J=11,7 Гц); 3,67 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 4,16 (т, 1H, NCHCH <sub>2</sub> , J=11,7 Гц); 6,99 (дд, 1H, Indole-5, J=7,4 Гц, J=7,7 Гц); 7,04 (дд, 1H, Indole-6, J=7,9 Гц, J=7,4 Гц); 7,09 (с, 1H, Indole-2); 7,31 (д, 1H, Indole-7, J=7,9 Гц); 7,52 (д, 1H, Indole-4, J=7,7 Гц); 10,83 (с, 1H,

Таблиця 3

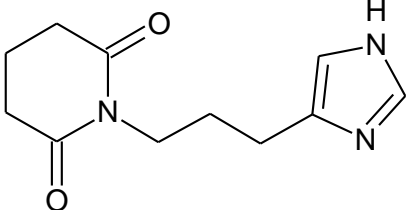
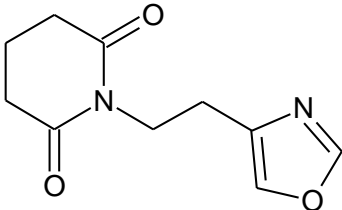
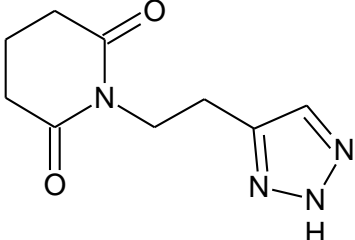
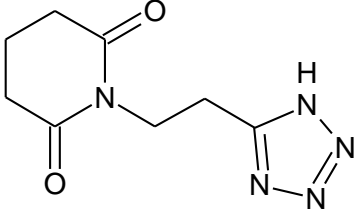
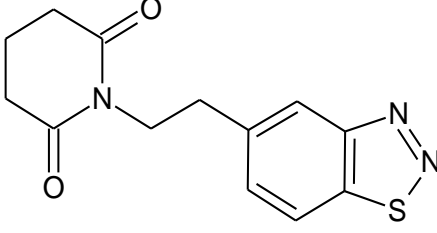
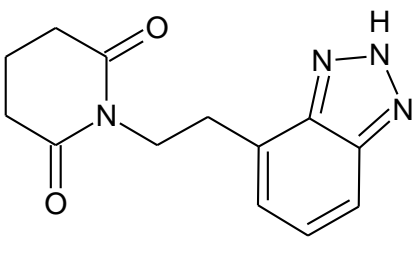
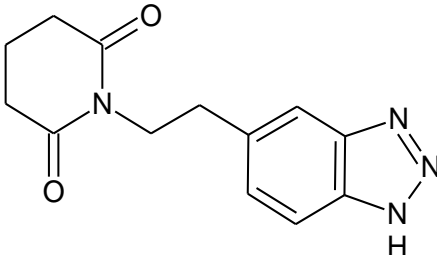
Номер сполуки	Сполуки загальної формули (I)	Константи
		NH)
22		[M+H] <sup>+</sup> =225. Спектр <sup>1</sup> H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч., J/Гц): 1,77 (дт, 2H, CHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NC, J=8,5 Гц, J=7,0 Гц); 1,84 (пент, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,05 (дт, 2H, CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N, J=6,0 Гц, J=8,3 Гц); 2,13 (м, 1H, CH); 2,26 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 2,68 (т, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 3,01 (д, 2H, CHCH <sub>2</sub> NCH <sub>3</sub> , J=7,2 Гц); 3,06 (т, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NCH <sub>3</sub> , J=8,3 Гц); 3,68 (т, 2H, CHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NC, J=7,0 Гц)
23		РХ-МС, індивідуальний пік, час утримування 0,21 хв. [M+H] <sup>+</sup> =211. Спектр <sup>1</sup> H-ЯМР (300,13 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч., J/Гц): 1,91 (м, 6H, COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N); 2,65 (т, 4H, COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO, J=6,5 Гц); 2,99 (с, 2H, NCH <sub>2</sub> ); 3,24 (д, 2H, NCH <sub>2</sub> , J=5,1 Гц); 3,53 (с, 2H, NCH <sub>2</sub> ); 3,96 (т, 2H, CONCH <sub>2</sub> , J=5,9 Гц); 10,80 (с, 1H, HCl)
24		РХ-МС, індивідуальний пік, час утримування 0,21 хв. [M+H] <sup>+</sup> =222. Спектр <sup>1</sup> H-ЯМР (300,13 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч., J/Гц): 1,84 (м, 4H, COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N); 2,57 (м, 4H, COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO); 3,64 (т, 2H, NCH <sub>2</sub> , J=7,0 Гц); 3,94 (т, 2H, NCH <sub>2</sub> , J=7,0 Гц); 6,87 (с, 1H, CHN=); 7,15 (с, 1H, CHN); 7,60 (с, 1H, NCHN)
25		[M+H] <sup>+</sup> =222. Спектр <sup>1</sup> H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 3,20 (т, 2H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N, J=7,0 Гц); 3,28 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 3,93 (т, 2H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N, J=7,0 Гц); 6,70 (с, 1H, NCHC); 7,39 (с, 1H, NCHNCH <sub>3</sub> )
26		[M+H] <sup>+</sup> =280. Спектр <sup>1</sup> H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч., J/Гц): 1,22 (т, 3H, CH <sub>3</sub> , J=7,1 Гц); 1,84 (пент, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,56 (д, 2H, NHCCCH <sub>2</sub> CHC, J=12,1 Гц); 2,65 (т, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 4,12 (кв, 2H, COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , J=7,1 Гц); 4,16 (т, 1H, NCHCH <sub>2</sub> C, J=12,1 Гц); 6,79 (с, 1H, NCHC); 8,03 (с, 1H, NCHNH); 8,26 (шир.с, 1H, NH)



Таблиця 3

Номер сполуки	Сполуки загальної формули (I)	Константи
27		$[M+H]^+=329$ . Спектр $^1\text{H}$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,22 (т, 3H, $\text{CH}_3$ , $J=7,1$ Гц); 1,84 (пент, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,65 (т, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , $J=7,5$ Гц); 3,09 (д, 2H, $\text{CCH}_2\text{CHN}$ , $J=11,7$ Гц); 4,12 (кв, 2H, $\text{COCH}_2\text{CH}_3$ , $J=7,1$ Гц); 4,16 (т, 1H, $\text{NCHCH}_2\text{C}$ , $J=11,7$ Гц); 6,99 (дд, 1H, Indole-5, $J=7,4$ Гц, $J=7,7$ Гц); 7,04 (дд, 1H, Indole-6, $J=7,9$ Гц, $J=7,4$ Гц); 7,09 (с, 1H, Indole-2); 7,31 (д, 1H, Indole-7, $J=7,9$ Гц); 7,52 (д, 1H, Indole-4, $J=7,7$ Гц); 10,83 (с, 1H, NH)
28		$[M+H]^+=224$ . Спектр $^1\text{H}$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 2,54 (д, 4H, $\text{C(O)CH}_2\text{CHOH}$ , $J=7,5$ Гц); 3,20 (т, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ , $J=7,0$ Гц); 3,93 (т, 3H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ , $J=7,0$ Гц); 3,94 (т, 1H, $\text{NCCH}_2\text{CHOH}$ , $J=7,5$ Гц); 5,24 (шир.с, 1H, OH); 6,86 (с, 1H, $\text{NCHC}$ ); 7,61 (с, 1H, $\text{NCHNH}$ ); 8,24 (шир.с, 1H, NH)
29		$[M+H]^+=224$ . Спектр $^1\text{H}$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,67 (дт, 2H, $\text{CH}_2\text{CHOH}$ , $J=8,4$ Гц, $J=12,5$ Гц); 2,48 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOH}$ , $J=12,5$ Гц); 3,20 (т, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ , $J=7,0$ Гц); 3,93 (т, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{NC}$ , $J=7,0$ Гц); 4,60 (т, 1H, $\text{CHOH}$ , $J=8,4$ Гц); 5,38 (шир.с, 1H, OH); 6,86 (с, 1H, $\text{NCHC}$ ); 7,61 (с, 1H, $\text{NCHNH}$ ); 8,24 (с, 1H, NH)
30		РХ-МС, індивідуальний пік, час утримування 0,21 хв. $[M+H]^+=208$ . Спектр $^1\text{H}$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,78 (пент, 2H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ , $J=6,4$ Гц); 2,55 (т, 4H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ , $J=6,5$ Гц); 3,94 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{N}$ , $J=6,1$ Гц); 4,05 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{N}$ , $J=6,1$ Гц); 6,82 (с, 1H, $\text{CHN=}$ ); 7,09 (с, 1H, $\text{CHN}$ ); 7,54 (с, 1H, $\text{NCHN}$ )
31		$[M+H]^+=284$ . Спектр $^1\text{H}$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,68 (т, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , $J=7,5$ Гц); 3,20 (т, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ , $J=7,0$ Гц); 3,93 (т, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ , $J=7,0$ Гц); 7,23 (д, 1H, p-Ph, $J=7,4$ Гц); 7,39 (дд, 2H, m-Ph, $J=7,6$ Гц, $J=7,4$ Гц); 7,70 (д, 2H, o-Ph, $J=7,6$ Гц); 8,03 (с, 1H, $\text{NCHNH}$ ); 8,50 (с, 1H, NH)
32		$[M+H]^+=222$ . Спектр $^1\text{H}$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,16 (д, 3H, $\text{CH}_3$ , $J=7,0$ Гц); 1,84 (пент, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,63 (т, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , $J=7,5$ Гц); 3,14 (д, 2H, $\text{CCH}_2\text{CHCH}_3$ , $J=9,5$ Гц); 3,94 (квт, 1H, $\text{CH}_2\text{CNCHCH}_3$ , $J=7,0$ Гц, $J=9,5$ Гц); 6,87 (с, 1H, $\text{NCHC}$ ); 7,81 (с, 1H, $\text{NCHNH}$ ); 8,24 (с, 1H, NH)

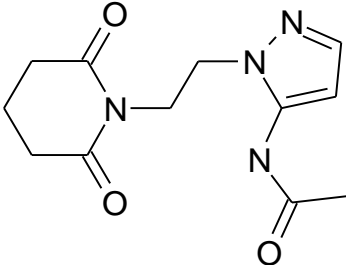
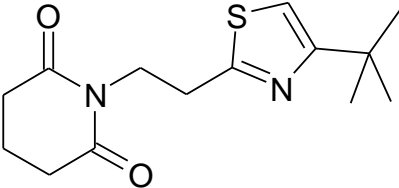
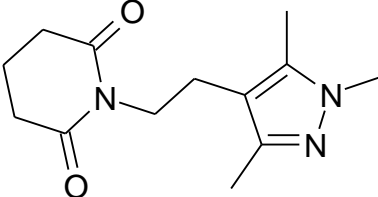
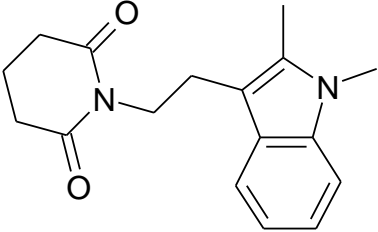
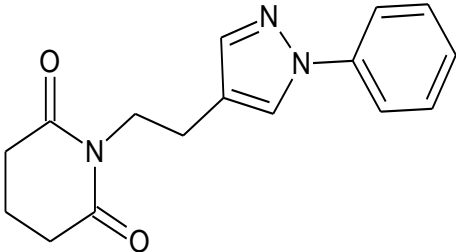
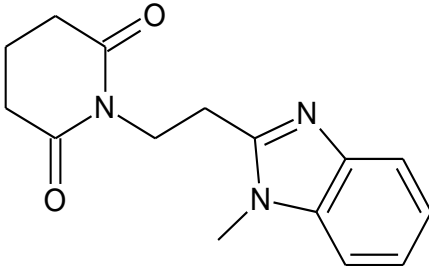
Таблиця 3

Номер сполуки	Сполуки загальної формули (I)	Константи
33		$[M+H]^+=222$ . Спектр $^1H$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,16 (д, 3H, $CH_3$ , $J=7,0$ Гц); 1,84 (пент, 2H, $CH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,63 (т, 4H, $CH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 3,14 (д, 2H, $CCH_2CHN$ , $J=9,5$ Гц); 3,94 (квт, 1H, $CCH_2CHN$ , $J=7,0$ Гц, $J=9,5$ Гц); 6,87 (с, 1H, $CCHN$ ); 7,81 (с, 1H, $NCHNH$ ); 8,24 (с, 1H, NH)
34		$[M+H]^+=209$ . Спектр $^1H$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,68 (т, 4H, $CH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 3,20 (т, 2H, $CCH_2CH_2N$ , $J=7,0$ Гц); 3,93 (т, 2H, $CCH_2CH_2N$ , $J=7,0$ Гц); 7,95 (с, 1H, $OCHC$ ); 8,84 (с, 1H, $OCHNC$ )
35		РХ-МС, індивідуальний пік, час утримування 0,21 хв. $[M+H]^+=209$ . Спектр $^1H$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,82 (пент, 2H, $COCH_2CH_2CH_2CO$ , $J=6,5$ Гц); 2,58 (т, 4H, $COCH_2CH_2CH_2CO$ , $J=6,5$ Гц); 2,79 (т, 2H, $CH_2C$ , $J=7,6$ Гц); 3,87 (т, 2H, $CH_2N$ , $J=7,6$ Гц); 7,59 (с, 1H, $CHN=$ )
36		РХ-МС, індивідуальний пік, час утримування 0,21 хв. $[M+H]^+=210$ . Спектр $^1H$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,83 (пент, 2H, $COCH_2CH_2CH_2CO$ , $J=6,5$ Гц); 2,57 (т, 4H, $COCH_2CH_2CH_2CO$ , $J=6,5$ Гц); 3,04 (т, 2H, $CH_2C$ , $J=7,2$ Гц); 3,95 (т, 2H, $CH_2N$ , $J=7,2$ Гц); 16,09 (с, 1H, NH)
37		$[M+H]^+=242$ . Спектр $^1H$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,51 (т, 2H, $CCH_2CH_2N$ , $J=8,1$ Гц); 2,68 (т, 4H, $CCH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 3,89 (т, 2H, $CCH_2CH_2N$ , $J=8,1$ Гц); 7,33 (д, 1H, $CCHCHC$ , $J=8,3$ Гц); 7,58 (с, 1H, $NCCHC$ ); 8,11 (д, 1H, $SCCHCHC$ , $J=8,3$ Гц)
38		$[M+H]^+=259$ . Спектр $^1H$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,68 (т, 4H, $CH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,95 (т, 2H, $CCH_2CH_2N$ , $J=8,1$ Гц); 3,89 (т, 2H, $CCH_2CH_2N$ , $J=8,1$ Гц); 7,14 (д, 1H, $CHCCH_2CH_2N$ , $J=7,5$ Гц); 7,23 (дд, 1H, $CHCHCH$ , $J=7,5$ Гц, $J=8,2$ Гц); 8,07 (д, 1H, $NCCH$ , $J=8,2$ Гц); 15,40 (шир.с, 1H, NH)
39		$[M+H]^+=259$ . Спектр $^1H$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,51 (т, 2H, $CCH_2CH_2N$ , $J=8,1$ Гц); 2,68 (т, 4H, $CCH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 3,40 (с, 1H, NH); 3,89 (т, 2H, $CCH_2CH_2N$ , $J=8,1$ Гц); 7,33 (д, 1H, $NHCCCHCHC$ , $J=8,1$ Гц); 7,58 (с, 1H, $NCCHC$ ); 8,31 (д, 1H, $NHCCCHCHC$ , $J=8,1$ Гц)

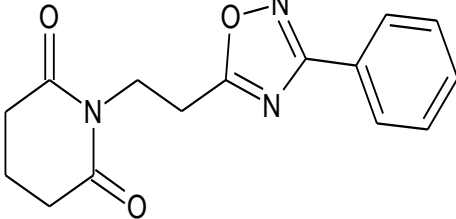
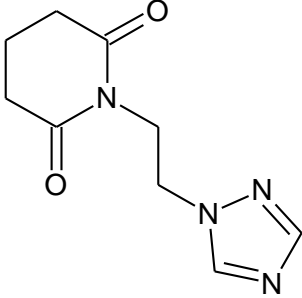
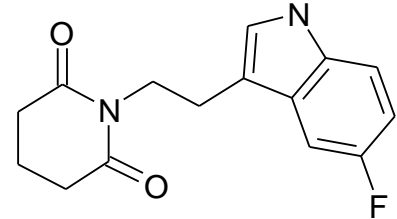
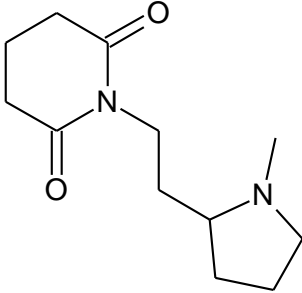
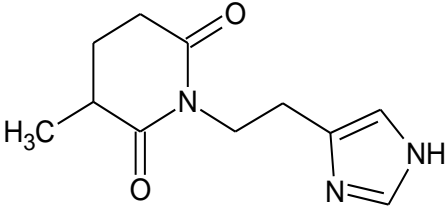
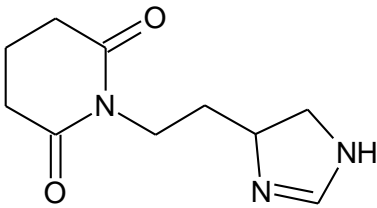
Таблиця 3

Номер сполуки	Сполуки загальної формули (I)	Константи
40		$[M+H]^+=243$ . Спектр $^1\text{H}$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,68 (т, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , $J=7,5$ Гц); 3,20 (т, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ , $J=7,0$ Гц); 3,93 (т, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ , $J=7,0$ Гц); 8,43 (с, 1H, NCHN); 9,31 (с, 1H, SCHN)
41		$[M+H]^+=258$ . Спектр $^1\text{H}$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,68 (т, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,95 (т, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ , $J=8,1$ Гц); 3,89 (т, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ , $J=8,1$ Гц); 6,88 (т, 1H, NNCHCHCH, $J=6,9$ Гц); 7,43 (дд, 1H, NNCHCHCH, $J=6,8$ Гц, $J=8,9$ Гц); 7,63 (с, 1H, NCHC); 7,80 (д, 1H, NNCCCH, $J=8,9$ Гц); 8,71 (д, 1H, NNCHCHCH, $J=6,9$ Гц)
42		$[M+H]^+=258$ . Спектр $^1\text{H}$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,68 (т, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,82 (т, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{NC}$ , $J=8,8$ Гц); 3,89 (т, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{NC}$ , $J=8,8$ Гц); 7,15 (с, 1H, Indole-2); 7,61 (дд, 1H, Indole-5, $J=5,6$ Гц, $J=8,1$ Гц); 8,11 (д, 1H, Indole-4, $J=8,1$ Гц); 8,45 (д, 1H, Indole-6, $J=5,6$ Гц); 12,28 (с, 1H, NH)
43		$[M+H]^+=258$ . Спектр $^1\text{H}$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,68 (т, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , $J=7,5$ Гц); 3,20 (т, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ , $J=7,0$ Гц); 3,93 (т, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{NC}$ , $J=7,0$ Гц); 6,87 (с, 1H, NCHC); 7,13 (дд, 1H, NCHCH, $J=7,0$ Гц, $J=6,8$ Гц); 7,46 (дд, 1H, NCCHCH, $J=6,8$ Гц, $J=9,0$ Гц); 7,66 (д, 1H, NCCHCH, $J=9,0$ Гц); 8,57 (д, 1H, $\text{CH}_2\text{CNCHCH}$ , $J=7,0$ Гц)
44		$[M+H]^+=252$ . Спектр $^1\text{H}$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,65 (т, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , $J=7,5$ Гц); 3,09 (д, 2H, $\text{CCH}_2\text{CHCOOH}$ , $J=11,7$ Гц); 4,16 (т, 1H, NCHCH <sub>2</sub> , $J=11,7$ Гц); 6,35 (с, 1H, OCHCHC); 7,41 (с, 1H, OCHC); 7,53 (с, 1H, OCHCHC); 10,01 (с, 1H, OH)
45		РХ-МС, індивідуальний пік, час утримування 1,07 хв. $[M]^+=285$ . $^1\text{H}$ -ЯМР ( $D_6$ -ДМСО, 400 МГц) $\delta_{\text{H}}$ , 1,79-1,88 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2,57 (т, $J=6,4$ Гц, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2,90 (т, $J=8,0$ Гц, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,98 (т, $J=8,0$ Гц, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 7,46 (дд, $J=8,0$ , 4,8 Гц, 1H, $\text{CCHCHCHNCH}$ ); 8,27 (ддд, $J=8,0$ , 2,4, 1,6 Гц, 1H, $\text{CCHCHCHNCH}$ ); 8,58 (дд, $J=4,8$ , 1,6 Гц, 1H, $\text{CCHCHCHNCH}$ ); 9,13 (д, $J=2,4$ Гц, 1H, $\text{CCHCHCHNCH}$ ); 13,88 (шир.с, 1H,

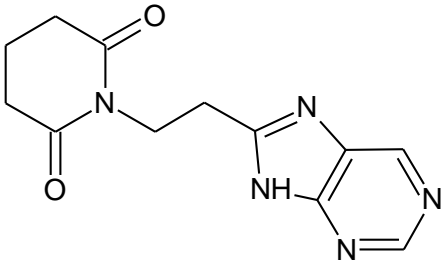
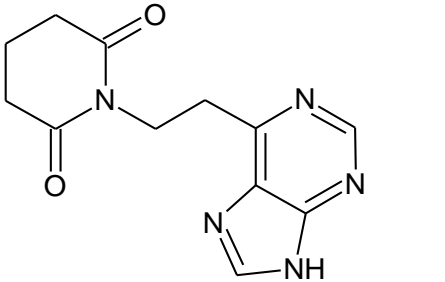
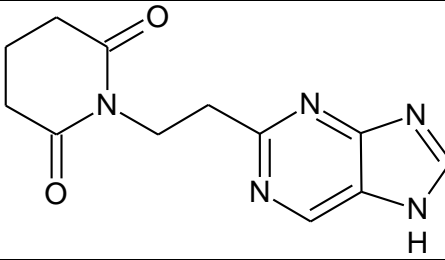
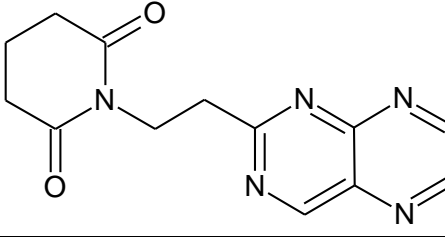
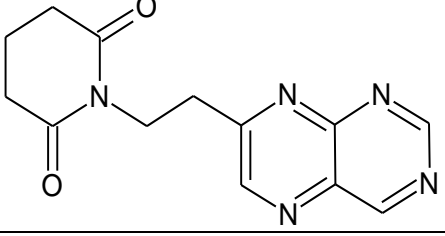
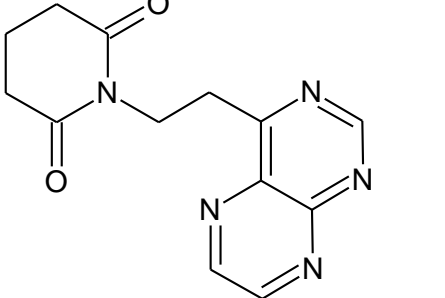
Таблиця 3

Номер сполуки	Сполуки загальної формули (I)	Константи
		NH(триазол))
46		РХ-МС, індивідуальний пік, час утримування 0,97 хв. $[M+H]^+=265$ . $^1H$ -ЯМР ( $D_6$ -ДМСО, 400 МГц) $\delta_H$ , 1,77-1,84 (м, 2H, $CH_2CH_2CH_2$ ); 1,93 (с, $CH_3$ ); 2,54 (т, $J=6,4$ Гц, 4H, $CH_2CH_2CH_2$ ); 3,97 (т, $J=6,4$ Гц, 2H, $NCH_2CH_2N$ ); 4,04 (т, $J=6,4$ Гц, 2H, $NCH_2CH_2N$ ); 6,37 (д, $J=1,6$ Гц, 1H, $CH$ (піразол)); 7,47 (д, $J=1,6$ Гц, 1H, $CH$ (піразол)); 10,20 (шир.с, 1H, NH)
47		РХ-МС, індивідуальний пік, час утримування 1,56 хв. $[M+H]^+=281$ . $^1H$ -ЯМР ( $D_6$ -ДМСО, 400 МГц) $\delta_H$ , 1,25 (с, 9H, $C(CH_3)_3$ ); 1,77-1,84 (м, 2H, $CH_2CH_2CH_2$ ); 2,56 (т, $J=6,4$ Гц, 4H, $CH_2CH_2CH_2$ ); 3,06 (т, $J=7,2$ Гц, 2H, $CH_2CH_2CH_2$ ); 3,95 (т, $J=7,2$ Гц, 2H, $CH_2CH_2N$ ); 7,04 (с, 1H, $CH$ (тіазол))
48		РХ-МС, індивідуальний пік, час утримування 1,16 хв. $[M+H]^+=250$ . $^1H$ -ЯМР ( $D_6$ -ДМСО, 400 МГц) $\delta_H$ , 1,74-1,82 (м, 2H, $CH_2CH_2CH_2$ ); 2,03 (с, 3H, $CCH_3$ ); 2,11 (с, 3H, $CCH_3$ ); 2,38 (т, $J=8,0$ Гц, 2H, $CH_2CH_2N$ ); 2,56 (т, $J=6,4$ Гц, 4H, $CH_2CH_2CH_2$ ); 3,57 (с, 3H, $NCH_3$ ); 3,59 (т, $J=8,0$ Гц, 2H, $CH_2CH_2N$ )
49		РХ-МС, індивідуальний пік, час утримування 1,71 хв. $[M+H]^+=285$ . $^1H$ -ЯМР ( $D_6$ -ДМСО, 400 МГц) $\delta_H$ , 1,71-1,79 (м, 2H, $CH_2CH_2CH_2$ ); 2,34 (с, 3H, $CCH_3$ ); 2,56 (т, $J=6,4$ Гц, 4H, $CH_2CH_2CH_2$ ); 2,77 (т, $J=8,0$ Гц, 2H, $CH_2CH_2N$ ); 3,62 (с, 3H, $NCH_3$ ); 3,75 (т, $J=8,0$ Гц, 2H, $CH_2CH_2N$ ); 6,97 (т, $J=8,0$ Гц, 1H, $C_6H_4$ ); 7,04 (т, $J=8,0$ Гц, 1H, $C_6H_4$ ); 7,30 (д, $J=8,0$ Гц, 1H, $C_6H_4$ ); 7,48 (д, $J=8,0$ Гц, 1H, $C_6H_4$ )
50		РХ-МС, індивідуальний пік, час утримування 1,15 хв. $[M+H]^+=284$ . $^1H$ -ЯМР ( $D_6$ -ДМСО, 400 МГц) $\delta_H$ , 1,77-1,84 (м, 2H, $CH_2CH_2CH_2$ ); 2,59 (т, $J=6,4$ Гц, 4H, $CH_2CH_2CH_2$ ); 2,64 (т, $J=8,0$ Гц, 2H, $CH_2CH_2N$ ); 3,85 (т, $J=8,0$ Гц, 2H, $CH_2CH_2N$ ); 7,25 (т, $J=8,0$ Гц, 1H, $CH(Ph)$ ); 7,45 (т, $J=8,0$ Гц, 2H, $CH(Ph)$ ); 7,55 (с, 1H, $CH$ (піразол)); 7,77 (д, $J=8,0$ Гц, 2H, $CH(Ph)$ ); 8,28 (с, 1H, $CH$ (піразол))
51		РХ-МС, індивідуальний пік, час утримування 1,01 хв. $[M+H]^+=272$ . $^1H$ -ЯМР ( $D_6$ -ДМСО, 400 МГц) $\delta_H$ , 1,78-1,86 (м, 2H, $CH_2CH_2CH_2$ ); 2,56 (т, $J=6,4$ Гц, 4H, $CH_2CH_2CH_2$ ); 3,01 (т, $J=8,0$ Гц, 2H, $CH_2CH_2N$ ); 3,74 (с, 3H, $CH_3$ ); 4,05 (т, $J=8,0$ Гц, 2H, $CH_2CH_2N$ ); 7,13 (т, $J=8,0$ Гц, 1H, $C_6H_4$ ); 7,18 (т, $J=8,0$ Гц, 1H, $C_6H_4$ ); 7,45 (д, $J=8,0$ Гц, 1H, $C_6H_4$ ); 7,52 (д, $J=8,0$ Гц, 1H, $C_6H_4$ )

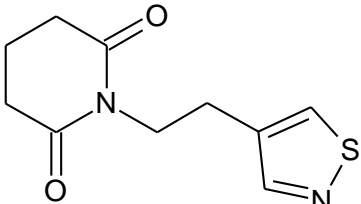
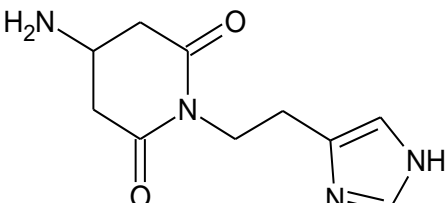
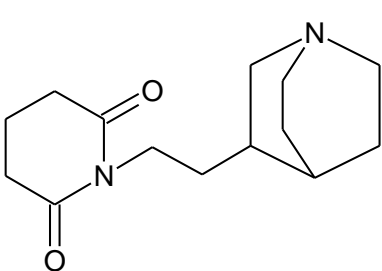
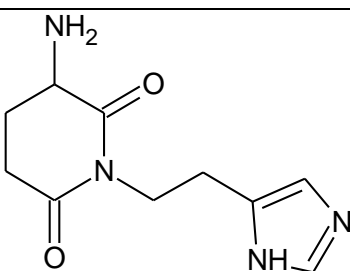
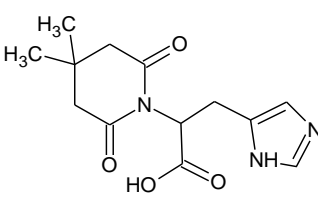
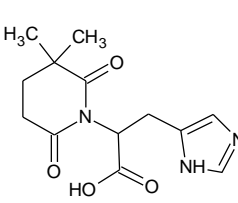
Таблиця 3

Номер сполуки	Сполуки загальної формули (I)	Константи
52		РХ-МС, індивідуальний пік, час утримування 1,24 хв. $[M+H]^+=286$ . $^1H$ -ЯМР ( $D_6$ -ДМСО, 400 МГц) $\delta_H$ , 1,79-1,87 (м, 2H, $CH_2CH_2CH_2$ ); 2,58 (т, $J=6,4$ Гц, 4H, $CH_2CH_2CH_2$ ); 3,16 (т, $J=7,2$ Гц, 2H, $CH_2CH_2N$ ); 4,07 (т, $J=7,2$ Гц, 2H, $CH_2CH_2N$ ); 7,51-7,58 (м, 3H, $CH(Ph)$ ); 7,97 (дд, $J=8,0$ , 1,6 Гц, 2H, $CH(Ph)$ )
53		РХ-МС, індивідуальний пік, час утримування 0,94 хв. $[M+H]^+=209$ . $^1H$ -ЯМР ( $D_6$ -ДМСО, 400 МГц) $\delta_H$ , 1,76-1,83 (м, 2H, $CH_2CH_2CH_2$ ); 2,53 (т, $J=6,4$ Гц, 4H, $CH_2CH_2CH_2$ ); 4,00 (т, $J=6,4$ Гц, 2H, $NCH_2CH_2N$ ); 4,27 (т, $J=6,4$ Гц, 2H, $NCH_2CH_2N$ ); 7,86 (с, 1H, $CH$ (триазол)); 8,43 (с, 1H, $CH$ (триазол))
54		$[M+H]^+=255$ . Спектр $^1H$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., $J$ /Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,68 (т, 4H, $CH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,82 (т, 2H, $CHCH_2CH_2N$ , $J=8,8$ Гц); 3,89 (т, 2H, $CHCH_2CH_2N$ , $J=8,8$ Гц); 6,91 (д, 1H, Indole-6, $J=9,0$ Гц); 7,16 (с, 1H, $NHCHC$ ); 7,22 (с, 1H, Indole-4); 7,34 (д, 1H, Indole-7, $J=9,0$ Гц); 10,75 (с, 1H, $NH$ )
55		$[M+H]^+=225$ . Спектр $^1H$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., $J$ /Гц): 1,60 (дт, 2H, $CHCH_2CH_2NC$ , $J=7,3$ Гц, $J=7,1$ Гц); 1,83 (т, 2H, $CH_3NCH_2CH_2CH_2$ , $J=6,4$ Гц); 1,84 (пент, 2H, $CH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,06 (м, 2H, $CH_2CHCH_2CH_2N$ ); 2,36 (с, 3H, $CH_3$ ); 2,68 (т, 4H, $CH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 3,06 (т, 2H, $CH_3NCH_2$ , $J=6,4$ Гц); 3,44 (пент, 1H, $CH$ , $J=7,0$ Гц); 3,68 (т, 2H, $CHCH_2CH_2NC$ , $J=7,1$ Гц)
56		$[M+H]^+=222$ . Спектр $^1H$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., $J$ /Гц): 1,03 (д, 3H, $CH_3$ , $J=6,7$ Гц); 1,69 (дт, 2H, $CH_2CH_2CHCH_3$ , $J=8,5$ Гц, $J=7,5$ Гц); 2,12 (ткв, 1H, $CNCHCH_3$ , $J=8,5$ Гц, $J=6,7$ Гц); 2,54 (т, 2H, $CH_2CH_2CHCH_3$ , $J=7,5$ Гц); 3,20 (т, 2H, $CHCH_2CH_2NC$ , $J=7,0$ Гц); 3,93 (т, 2H, $CHCH_2CH_2NC$ , $J=7,0$ Гц); 6,86 (с, 1H, $NHCHC$ ); 7,56 (с, 1H, $NH$ ); 7,61 (с, 1H, $NCHNH$ )
57		$[M+H]^+=210$ . Спектр $^1H$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., $J$ /Гц): 1,60 (дт, 2H, $NCHCH_2CH_2N$ , $J=11,2$ Гц, $J=8,0$ Гц); 1,84 (пент, 2H, $CH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,68 (т, 4H, $CH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 3,67 (д, 1H, $NCHCH_2NH$ , $J=7,5$ Гц); 3,68 (т, 1H, $NCHCH_2CH_2N$ , $J=8,0$ Гц); 4,05 (тт, 1H, $NCHCH_2CH_2N$ , $J=7,5$ Гц, $J=11,2$ Гц); 8,31 (с, 1H, $NCH$ ); 8,73 (с, 1H, $NH$ )

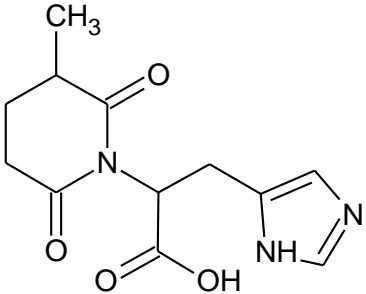
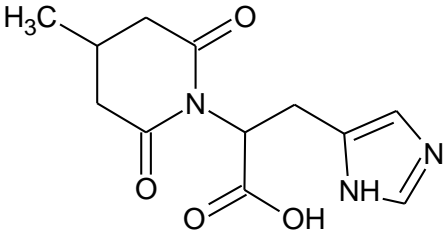
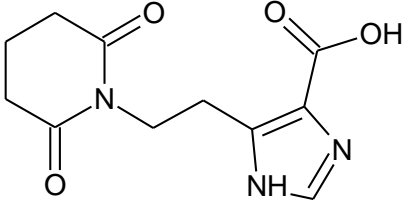
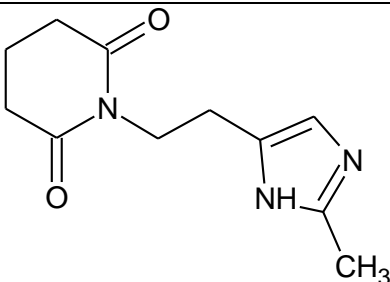
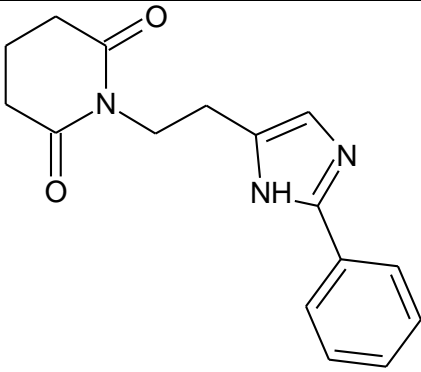
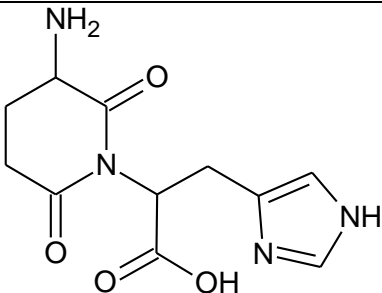
Таблиця 3

Номер сполуки	Сполуки загальної формули (I)	Константи
58		[M+H] <sup>+</sup> =260. Спектр <sup>1</sup> H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,94 (т, 2H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NC, J=7,2 Гц); 3,93 (т, 2H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NC, J=7,2 Гц); 8,90 (с, 1H, NCHN); 9,08 (с, 1H, NCHC); 13,60 (с, 1H, NH)
59		[M+H] <sup>+</sup> =260. Спектр <sup>1</sup> H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 3,20 (т, 2H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NC, J=7,0 Гц); 3,93 (т, 2H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NC, J=7,0 Гц); 8,55 (с, 1H, NHCHN); 8,79 (с, 1H, NCHNC); 12,91 (с, 1H, NH)
60		[M+H] <sup>+</sup> =260. Спектр <sup>1</sup> H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,94 (т, 2H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NC, J=7,2 Гц); 3,93 (т, 2H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NC, J=7,2 Гц); 8,67 (с, 1H, NHCHN); 8,95 (с, 1H, NHCCCHNC); 12,55 (с, 1H, NH)
61		[M+H] <sup>+</sup> =272. Спектр <sup>1</sup> H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,94 (т, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN, J=7,2 Гц); 3,93 (т, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN, J=7,2 Гц); 8,94 (с, 2H, NCHCHN); 8,95 (с, 1H, NCHCCN); 8,98 (с, 1H, NCHCHN)
62		[M+H] <sup>+</sup> =272. Спектр <sup>1</sup> H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 3,20 (т, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN, J=7,0 Гц); 3,93 (т, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN, J=7,0 Гц); 8,75 (с, 1H, CCHN); 8,90 (с, 1H, NCHN); 9,08 (с, 1H, NCCCHN)
63		[M+H] <sup>+</sup> =272. Спектр <sup>1</sup> H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 3,20 (т, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN, J=7,0 Гц); 3,93 (т, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN, J=7,0 Гц); 8,60 (с, 1H, NCNCHCH); 8,79 (с, 1H, CNCHN); 8,98 (с, 1H, NCNCHCH)

Таблиця 3

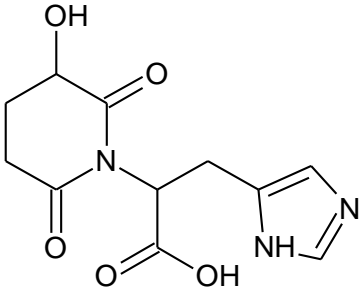
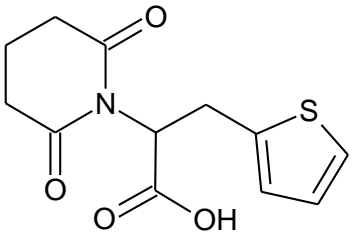
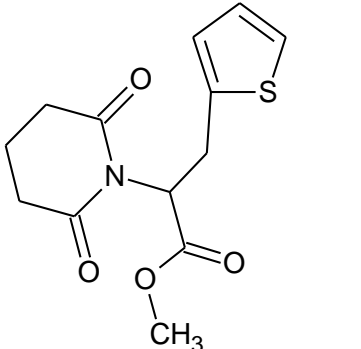
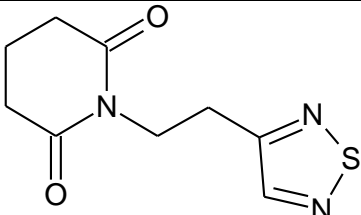
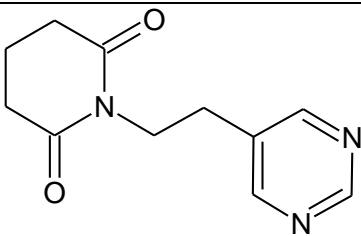
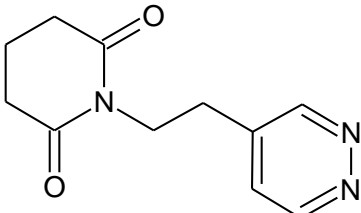
Номер сполуки	Сполуки загальної формули (I)	Константи
64		$[M+H]^+=191$ . Спектр $^1H$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2CH_2CH_2$ , J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, $CH_2CH_2CH_2$ , J=7,5 Гц); 2,95 (т, 2H, $CCH_2CH_2NC$ , J=6,6 Гц); 3,89 (т, 2H, $CCH_2CH_2NC$ , J=6,6 Гц); 7,72 (с, 1H, SCHC); 8,11 (с, 1H, NCHC)
65		$[M+H]^+=223$ . Спектр $^1H$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 2,53 (д, 4H, $CCH_2CHNH_2$ , J=7,5 Гц); 3,20 (т, 2H, $CCH_2CH_2NC$ , J=7,0 Гц); 3,89 (т, 1H, $NCCH_2CHNH_2$ ); 3,91 (шир.с, 2H, $NH_2$ ); 3,93 (т, 2H, $CCH_2CH_2NC$ , J=7,0 Гц); 6,86 (с, 1H, NHCHC); 7,56 (шир.с, 1H, NH); 7,61 (с, 1H, NCHNH)
66		$[M+H]^+=251$ . Спектр $^1H$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,53 (с, 5H, $CHCHCH_2CH_2N$ ); 1,54 (кв, 4H, $NCH_2CH_2CH$ , J=8,3 Гц); 1,77 (тд, 2H, $CHCH_2CH_2N$ , J=7,0 Гц, J=6,0 Гц); 1,84 (пент, 2H, $CCH_2CH_2CH_2$ , J=7,5 Гц); 2,04 (м, 1H, $CH_2CHCH_2CH_2N$ ); 2,68 (т, 4H, $CH_2CH_2CH_2$ , J=7,5 Гц); 2,76 (д, 2H, $NCH_2CHCH_2CH_2N$ , J=8,2 Гц); 2,97 (т, 4H, $NCH_2CH_2CHCH$ , J=8,3 Гц); 3,68 (т, 2H, $CH_2CHCH_2CH_2N$ , J=7,0 Гц)
67		$[M+H]^+=223$ . Спектр $^1H$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,70 (дт, 2H, $CH_2CH_2CHNH_2$ , J=12,0 Гц, J=12,5 Гц); 2,48 (т, 2H, $CH_2CH_2CHNH_2$ , J=12,5 Гц); 3,20 (т, 2H, $CCH_2CH_2NC$ , J=7,0 Гц); 3,93 (т, 2H, $CCH_2CH_2NC$ , J=7,0 Гц); 3,97 (с, 2H, $NH_2$ ); 5,98 (т, 1H, $CNCCHNH_2$ , J=12,0 Гц); 6,86 (с, 1H, NCHC); 7,61 (с, 1H, NCHNH); 8,24 (с, 1H, NH)
68		$[M+H]^+=279$ . Спектр $^1H$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,01 (с, 6H, $CH_3$ ); 2,52 (с, 4H, $CH_2CCH_2$ ); 3,20 (т, 2H, $CCH_2CH_2NC$ , J=7,0 Гц); 4,15 (т, 1H, $CCH_2CHNC$ , J=7,0 Гц); 6,86 (с, 1H, NCHC); 7,61 (с, 1H, NCHNH); 8,24 (с, 1H, NH); 10,01 (с, 1H, OH)
69		$[M+H]^+=279$ . Спектр $^1H$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 0,85 (с, 3H, $CH_3$ ); 1,19 (с, 3H, $CH_3$ ); 1,69 (т, 2H, $CH_2CH_2CCH_3$ , J=7,5 Гц); 2,48 (т, 2H, $CH_2CH_2CCH_3$ , J=7,5 Гц); 3,20 (т, 2H, $CCH_2CH_2N$ , J=7,0 Гц); 4,15 (т, 1H, $CCH_2CHNC$ , J=7,0 Гц); 6,86 (с, 1H, NCHC); 7,61 (с, 1H, NCHNH); 8,24 (с, 1H, NH); 10,01 (с, 1H, OH)

Таблиця 3

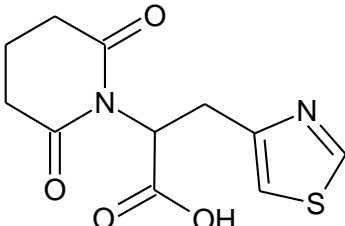
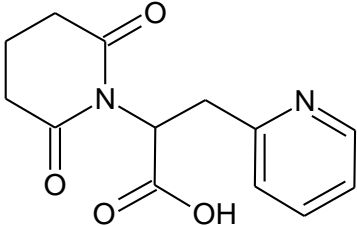
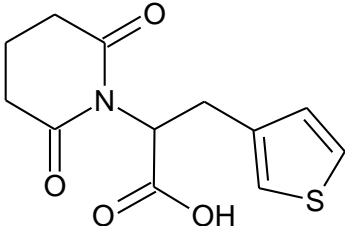
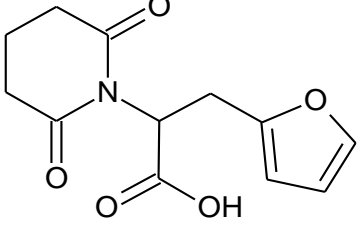
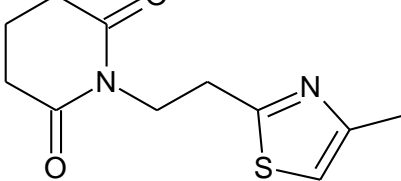
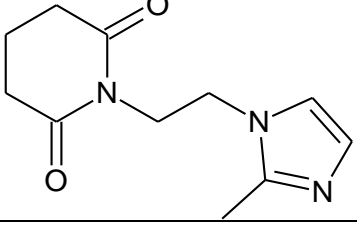
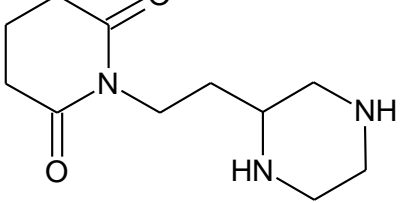
Номер сполуки	Сполуки загальної формули (I)	Константи
70		$[M+H]^+=266$ . Спектр $^1H$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,03 (д, 3H, $CH_3$ , $J=6,7$ Гц); 1,69 (дт, 2H, $CH_2CH_2CHCH_3$ , $J=8,5$ Гц, $J=7,5$ Гц); 2,12 (ткв, 1H, $CCHCH_3$ , $J=8,5$ Гц, $J=6,7$ Гц); 2,54 (т, 2H, $CH_2CNCHC$ , $J=7,5$ Гц); 2,56 (д, 2H, $CCH_2CHCOH$ , $J=12,1$ Гц); 4,16 (т, 1H, $CH_2CNCHC$ , $J=12,1$ Гц); 6,79 (с, 1H, $NCHC$ ); 8,03 (с, 1H, $NCHNH$ ); 8,26 (с, 1H, $NH$ ); 10,01 (с, 1H, $OH$ )
71		$[M+H]^+=266$ . Спектр $^1H$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 0,86 (д, 3H, $CH_3$ , $J=6,2$ Гц); 1,90 (м, 1H, $NCCH_2CHCH_3$ ); 2,52 (д, 4H, $CH_2CHCH_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,56 (д, 2H, $CCH_2CHCOH$ , $J=12,1$ Гц); 4,16 (т, 1H, $CNCHCOH$ , $J=12,1$ Гц); 6,79 (с, 1H, $NCHC$ ); 8,03 (с, 1H, $NCHNH$ ); 8,26 (с, 1H, $NH$ ); 10,01 (с, 1H, $OH$ )
72		$[M+H]^+=252$ . Спектр $^1H$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,84 (т, 2H, $CH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,68 (т, 4H, $CH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 3,20 (с, 2H, $CCH_2CH_2N$ ); 3,93 (с, 2H, $CCH_2CH_2N$ ); 8,03 (с, 1H, $CH$ ); 8,50 (с, 1H, $NH$ ); 11,18 (шир.с, 1H, $OH$ )
73		$[M+H]^+=222$ . Спектр $^1H$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,47 (с, 3H, $CH_3$ ); 2,68 (т, 4H, $CH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 3,20 (т, 2H, $CCH_2CH_2NC$ , $J=7,0$ Гц); 3,93 (т, 2H, $CCH_2CH_2NC$ , $J=7,0$ Гц); 6,45 (с, 1H, $CH$ ); 11,70 (с, 1H, $NH$ )
74		$[M+H]^+=284$ . Спектр $^1H$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,68 (т, 4H, $CH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 3,20 (т, 2H, $CCH_2CH_2NC$ , $J=7,0$ Гц); 3,93 (т, 2H, $CCH_2CH_2NC$ , $J=7,0$ Гц); 6,87 (с, 1H, $NCHC$ ); 7,60 (дд, 2H, m-Ph, $J=7,8$ Гц, $J=7,4$ Гц); 7,62 (д, 1H, p-Ph, $J=7,4$ Гц); 8,31 (д, 2H, o-Ph, $J=7,8$ Гц); 11,45 (с, 1H, $NH$ )
75		$[M+H]^+=267$ . Спектр $^1H$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,70 (м, 2H, $CH_2CH_2CHNH_2$ ); 2,48 (т, 2H, $CH_2CNCHC$ , $J=12,5$ Гц); 2,56 (д, 2H, $CCH_2CHCOH$ , $J=12,1$ Гц); 3,97 (с, 2H, $NH_2$ ); 4,16 (т, 1H, $CH_2CNCHC$ , $J=12,1$ Гц); 5,98 (т, 1H, $CNCCHNH_2$ , $J=12,0$ Гц); 6,79 (с, 1H, $NHCHC$ ); 7,56 (с, 1H, $NH$ ); 8,03 (с, 1H, $NCHNH$ ); 10,01 (с, 1H, $OH$ )



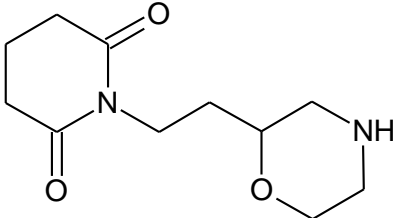
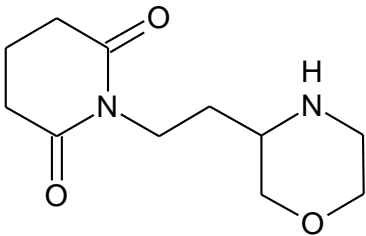
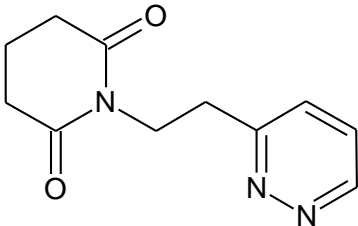
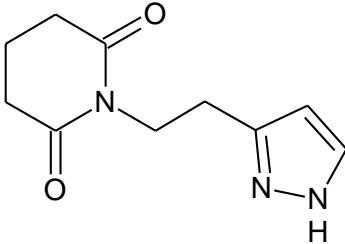
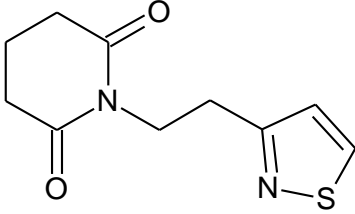
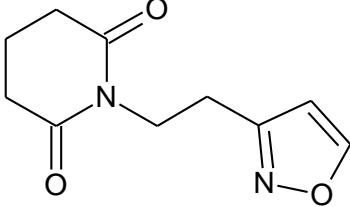
Таблиця 3

Номер сполуки	Сполуки загальної формули (I)	Константи
76		[M+H] <sup>+</sup> =268. Спектр <sup>1</sup> H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч., J/Гц): 1,67 (т, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CHOH, J=8,4 Гц); 2,48 (т, 2H, CH <sub>2</sub> CNCHC, J=12,5 Гц); 2,56 (д, 2H, CCH <sub>2</sub> CHCONH, J=12,1 Гц); 4,16 (т, 1H, CH <sub>2</sub> CNCHC, J=12,1 Гц); 4,60 (т, 1H, CNCCOH, J=8,4 Гц); 5,38 (с, 1H, OH); 6,79 (с, 1H, NCHC); 8,03 (с, 1H, NCHNH); 8,26 (с, 1H, NH); 10,01 (с, 1H, COOH)
77		[M+H] <sup>+</sup> =234. Спектр <sup>1</sup> H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,65 (т, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 3,03 (д, 2H, CCH <sub>2</sub> CHCOOH, J=10,5 Гц); 4,16 (т, 1H, NCHCH <sub>2</sub> , J=10,5 Гц); 6,84 (д, 1H, SCCH, J=3,4 Гц); 6,97 (дд, 1H, SCHCH, J=5,0 Гц); 7,39 (д, 1H, SCHCH, J=5,0 Гц); 10,01 (шир.с, 1H, OH)
78		[M+H] <sup>+</sup> =248. Спектр <sup>1</sup> H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,65 (т, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 3,03 (д, 2H, SCCH <sub>2</sub> CHC, J=10,5 Гц); 3,67 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 4,16 (т, 1H, NCHCOCH <sub>3</sub> , J=10,5 Гц); 6,84 (д, 1H, SCCH, J=3,4 Гц); 6,97 (дд, 1H, SCHCHCH, J=5,0 Гц, J=3,4 Гц); 7,39 (д, 1H, SCH, J=5,0 Гц)
79		[M+H] <sup>+</sup> =192. Спектр <sup>1</sup> H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 3,20 (т, 2H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N, J=7,0 Гц); 3,93 (т, 2H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N, J=7,0 Гц); 7,76 (с, 1H, CH)
80		[M+H] <sup>+</sup> =220. Спектр <sup>1</sup> H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,95 (т, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C, J=6,6 Гц); 3,89 (т, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C, J=6,6 Гц); 8,32 (с, 2H, CH <sub>2</sub> CCH); 8,97 (с, 1H, NCHN)
81		[M+H] <sup>+</sup> =220. Спектр <sup>1</sup> H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,95 (т, 2H, CNCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C, J=8,1 Гц); 3,89 (т, 2H, CNCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C, J=8,1 Гц); 7,38 (д, 1H, CCHCHN, J=5,0 Гц); 9,20 (д, 1H, CCHCHN, J=5,0 Гц); 9,28 (с, 1H, CCHN)

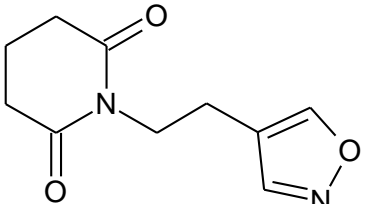
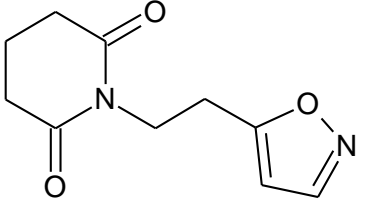
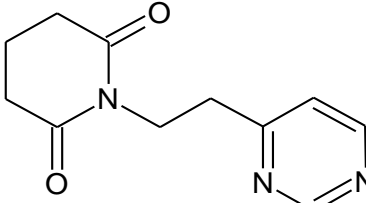
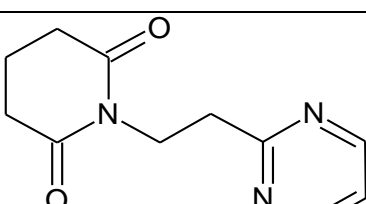
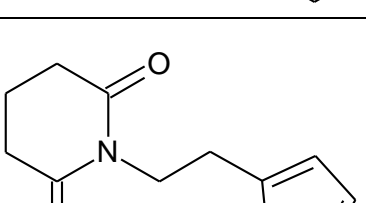
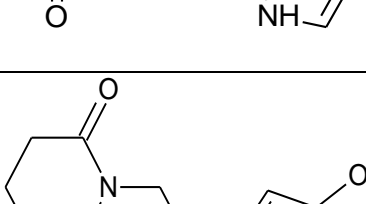
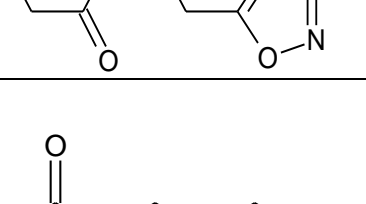
Таблиця 3

Номер сполуки	Сполуки загальної формули (I)	Константи
82		$[M+H]^+=235$ . Спектр $^1H$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,65 (т, 4H, $CH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,74 (д, 2H, $CCH_2CHCOOH$ , $J=12,1$ Гц); 4,16 (т, 1H, $NCHCH_2C$ , $J=12,1$ Гц); 7,22 (с, 1H, SCHC); 8,98 (с, 1H, SCHN); 10,01 (шир.с, 1H, OH)
83		$[M+H]^+=263$ . Спектр $^1H$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,65 (т, 4H, $CH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,74 (д, 2H, $CCH_2CHCOOH$ , $J=12,1$ Гц); 4,16 (т, 1H, $NCHCOOH$ , $J=12,1$ Гц); 7,23 (дд, 1H, $NCHCHCH$ , $J=4,7$ Гц, $J=7,5$ Гц); 7,29 (д, 1H, $NCHCH$ , $J=7,8$ Гц); 7,66 (дд, 1H, $NCHCHCH$ , $J=7,5$ Гц, $J=7,8$ Гц); 8,62 (д, 1H, $NCHCHCH$ , $J=4,7$ Гц); 10,01 (шир.с, 1H, OH)
84		$[M+H]^+=234$ . Спектр $^1H$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,65 (т, 4H, $CH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 3,09 (д, 2H, $CCH_2CHCOH$ , $J=11,7$ Гц); 4,16 (т, 1H, $NCHCH_2C$ , $J=11,7$ Гц); 7,12 (д, 1H, SCHCH, $J=4,8$ Гц); 7,40 (д, 1H, SCHCH, $J=4,8$ Гц); 7,46 (с, 1H, SCHC); 10,01 (шир.с, 1H, OH)
85		$[M+H]^+=252$ . Спектр $^1H$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,65 (т, 4H, $CH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,99 (д, 2H, $CCH_2CHCOOH$ , $J=10,5$ Гц); 4,16 (т, 1H, $CNCHCH_2$ , $J=10,5$ Гц); 6,37 (д, 2H, $OCHCHCH$ , $J=3,0$ Гц); 7,39 (с, 1H, OCH); 10,01 (шир.с, 1H, OH)
86		РХ-МС, індивідуальний пік, час утримування 1,01 хв. $[M]^+=238$ . $^1H$ -ЯМР ( $D_6$ -ДМСО, 400 МГц) $\delta_H$ , 1,79-1,86 (м, 2H, $CH_2CH_2CH_2$ ); 2,30 (с, 3H, $CH_3$ ); 2,57 (т, $J=6,4$ Гц, 4H, $CH_2CH_2CH_2$ ); 3,04 (т, $J=7,5$ Гц, 2H, $CH_2CH_2N$ ); 3,94 (т, $J=7,5$ Гц, 2H, $CH_2CH_2N$ ); 7,06 (с, 1H, CH(триазол))
87		$[M+H]^+=222$ . Спектр $^1H$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,46 (с, 3H, $CH_3$ ); 2,68 (т, 4H, $CH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 4,08 (т, 2H, $CNCH_2CH_2N$ , $J=5,8$ Гц); 4,50 (т, 2H, $CNCH_2CH_2N$ , $J=5,8$ Гц); 7,26 (с, 1H, $CHNCH_2CH_2N$ ); 7,49 (с, 1H, $CHNCCH_3$ )
88		$[M+H]^+=226$ . Спектр $^1H$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,60 (дт, 2H, $CHCH_2CH_2NC$ , $J=9,2$ Гц, $J=7,1$ Гц); 1,84 (пент, 2H, $CH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,10 (шир.с, 1H, $NHCHCH_2CH_2N$ ); 2,68 (т, 4H, $CH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 3,27 (т, 4H, $NHCH_2CH_2NH$ , $J=7,5$ Гц); 3,35 (д, 2H, $NHCH_2CH$ , $J=9,9$ Гц); 3,56 (м, 1H, CH); 3,68

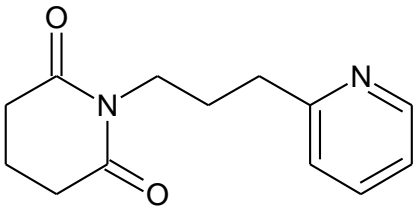
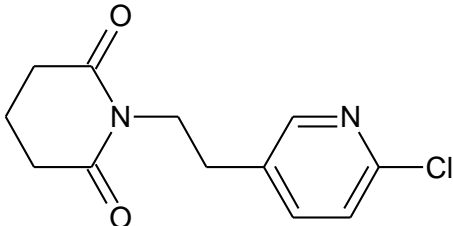
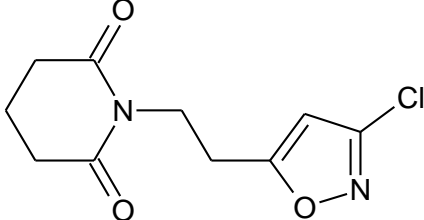
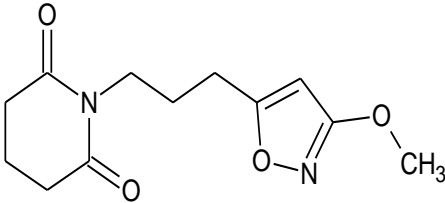
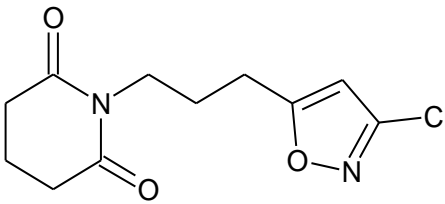
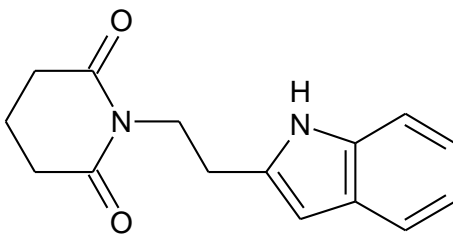
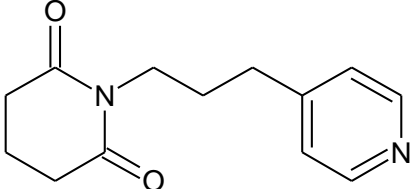
Таблиця 3

Номер сполуки	Сполуки загальної формули (I)	Константи
		(т, 2H, CHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N, J=7,1 Гц); 4,07 (шир.с, 1H, NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH)
89		РХ-МС, індивідуальний пік, час утримування 1,01 хв. [M] <sup>+</sup> =227. Спектр <sup>1</sup> H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч., J/Гц): 1,60 (м, 2H, морф); 1,80 (пент, 2H, COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO, J=6,6 Гц); 2,60 (т, 4H, COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO, J=6,6 Гц); 2,70 (м, 1H, морф); 2,90 (м, 1H, морф); 3,15 (м, 2H, CH <sub>2</sub> CH); 3,65 (м, 3H, морф+CH <sub>2</sub> N); 3,80 (м, 1H, морф); 3,85 (д, 1H, морф, J=12,2 Гц); 9,45 (с, 3H, NH+HCl)
90		РХ-МС, індивідуальний пік, час утримування 0,21 хв. [M+H] <sup>+</sup> =227. Спектр <sup>1</sup> H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч., J/Гц): 1,64 (м, 1H, морф); 1,75 (м, 1H, морф); 1,84 (пент, 2H, COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO, J=6,6 Гц); 2,61 (т, 4H, COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO, J=6,6 Гц); 3,02 (м, 1H, морф); 3,16 (м, 2H, CH <sub>2</sub> CH); 3,47 (м, 1H, морф); 3,68 (м, 3H, морф+CH <sub>2</sub> N); 3,86 (д, 1H, морф, J=12,2 Гц); 3,99 (д, 1H, морф, J=12,2 Гц); 9,45 (с, 3H, NH+HCl)
91		[M+H] <sup>+</sup> =220. Спектр <sup>1</sup> H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 3,20 (т, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C, J=7,0 Гц); 3,93 (т, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C, J=7,0 Гц); 7,35 (д, 1H, NCCH, J=8,0 Гц); 7,77 (дд, 1H, NCHCHCH, J=5,1 Гц, J=8,0 Гц); 9,18 (д, 1H, NCHCHCH, J=5,1 Гц)
92		[M+H] <sup>+</sup> =208,11. Спектр <sup>1</sup> H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 3,20 (т, 2H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N, J=7,0 Гц); 3,93 (т, 2H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N, J=7,0 Гц); 5,90 (с, 1H, NCCH); 7,30 (с, 1H, NNHCH); 12,06 (шир.с, 1H, NH)
93		[M+H] <sup>+</sup> =191. Спектр <sup>1</sup> H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 3,20 (т, 2H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N, J=7,0 Гц); 3,93 (т, 2H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N, J=7,0 Гц); 6,91 (д, 1H, NCCH, J=4,6 Гц); 7,72 (д, 1H, NSCH, J=4,6 Гц)
94		[M+H] <sup>+</sup> =209. Спектр <sup>1</sup> H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 3,20 (т, 2H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N, J=7,0 Гц); 3,93 (т, 2H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N, J=7,0 Гц); 6,80 (с, 1H, NCCH); 7,10 (с, 1H, NOCH)

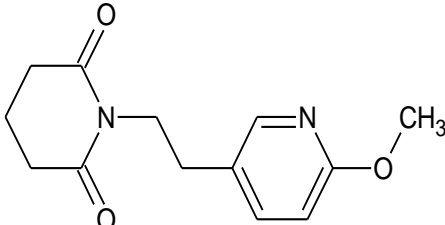
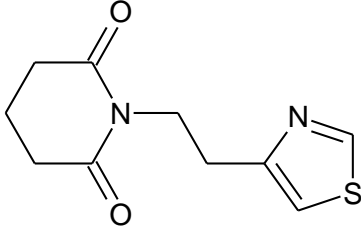
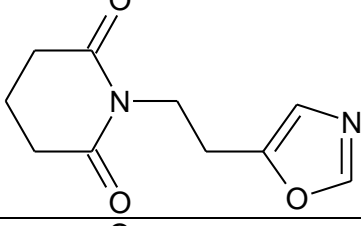
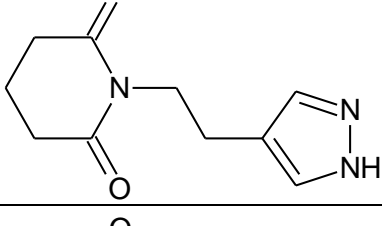
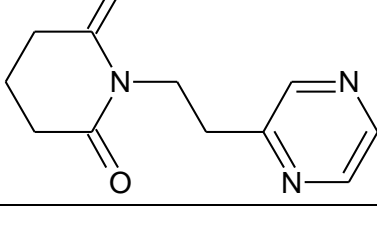
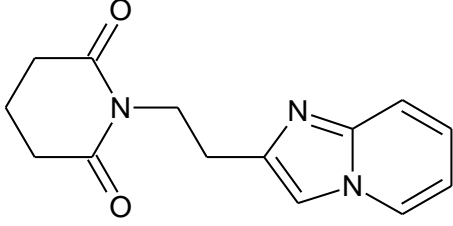
Таблиця 3

Номер сполуки	Сполуки загальної формули (I)	Константи
95		[M+H] <sup>+</sup> =209. Спектр <sup>1</sup> H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,95 (т, 2H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N, J=7,7 Гц); 3,89 (т, 2H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N, J=7,7 Гц); 8,38 (с, 1H, NCHC); 9,10 (с, 1H, NOCH)
96		[M+H] <sup>+</sup> =209. Спектр <sup>1</sup> H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,94 (т, 2H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N, J=7,2 Гц); 3,93 (т, 2H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N, J=7,2 Гц); 6,29 (с, 1H, NOCCH); 8,39 (с, 1H, ONCH)
97		[M+H] <sup>+</sup> =220. Спектр <sup>1</sup> H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 3,20 (т, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C, J=7,0 Гц); 3,93 (т, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C, J=7,0 Гц); 6,42 (д, 1H, CCHCHN, J=5,1 Гц); 8,73 (д, 1H, CCHCHN, J=5,1 Гц); 9,03 (с, 1H, NCHN)
98		[M+H] <sup>+</sup> =220. Спектр <sup>1</sup> H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,94 (т, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C, J=7,2 Гц); 3,93 (т, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C, J=7,2 Гц); 7,30 (д, 1H, CHCHCH, J=5,2 Гц); 8,70 (д, 2H, CHCHCH, J=5,2 Гц)
99		[M+H] <sup>+</sup> =207. Спектр <sup>1</sup> H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 3,20 (т, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C, J=7,0 Гц); 3,93 (т, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C, J=7,0 Гц); 5,91 (д, 1H, CCHCHCH, J=4,0 Гц); 6,07 (д, 1H, CCH, J=4,0 Гц); 6,56 (с, 1H, NHCH); 11,21 (шир.с, 1H, NH)
100		[M+H] <sup>+</sup> =239. Спектр <sup>1</sup> H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,94 (т, 2H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N, J=7,2 Гц); 3,93 (т, 2H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N, J=7,2 Гц); 4,02 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 7,02 (с, 1H, CH)
101		[M+H] <sup>+</sup> =204. Спектр <sup>1</sup> H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C, J=7,5 Гц); 2,00 (пент, 2H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N, J=7,4 Гц, J=6,0 Гц); 2,68 (т, 4H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C, J=7,5 Гц); 2,94 (т, 2H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N, J=7,4 Гц); 3,68 (т, 2H, CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N, J=6,0 Гц); 6,91 (д, 1H, SCCH, J=3,4 Гц); 6,96 (дд, 1H, CHCHCH, J=5,0 Гц, J=3,4 Гц); 7,36 (д, 1H, SCH, J=5,0 Гц)

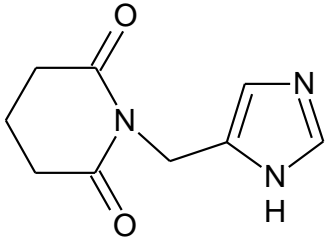
Таблиця 3

Номер сполуки	Сполуки загальної формули (I)	Константи
102		$[M+H]^+=233$ . Спектр $^1H$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2CH_2CH_2C$ , $J=7,5$ Гц); 2,00 (тт, 2H, $NCH_2CH_2CH_2C$ , $J=6,0$ Гц, $J=7,0$ Гц); 2,68 (т, 4H, $CH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,77 (т, 2H, $NCH_2CH_2CH_2C$ , $J=7,0$ Гц); 3,68 (т, 2H, $NCH_2CH_2CH_2C$ , $J=6,0$ Гц); 7,23 (дд, 1H, $CNCHCH$ , $J=4,7$ Гц, $J=7,5$ Гц); 7,29 (д, 1H, $CCH$ , $J=7,8$ Гц); 7,66 (дд, 1H, $CCHCHCH$ , $J=7,5$ Гц, $J=7,8$ Гц); 8,62 (д, 1H, $NCHCHCH$ , $J=4,7$ Гц)
103		$[M+H]^+=253$ . Спектр $^1H$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,68 (т, 4H, $CH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,95 (т, 2H, $NCH_2CH_2C$ , $J=8,1$ Гц); 3,89 (т, 2H, $NCH_2CH_2C$ , $J=8,1$ Гц); 7,39 (д, 1H, $NCHCCH$ , $J=8,2$ Гц); 7,57 (д, 1H, $NCCH$ , $J=8,2$ Гц); 8,32 (с, 1H, $CCHN$ )
104		$[M+H]^+=243$ . Спектр $^1H$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,68 (т, 4H, $CH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,94 (т, 2H, $CCH_2CH_2N$ , $J=7,2$ Гц); 3,93 (т, 2H, $CCH_2CH_2N$ , $J=7,2$ Гц); 7,02 (с, 1H, $CH$ )
105		$[M+H]^+=253$ . Спектр $^1H$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$ , $J=7,5$ Гц); 2,00 (м, 2H, $CCH_2CH_2CH_2N$ ); 2,68 (т, 4H, $CH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,94 (т, 2H, $CCH_2CH_2CH_2N$ , $J=7,4$ Гц); 3,68 (т, 2H, $CCH_2CH_2CH_2N$ , $J=6,0$ Гц); 4,02 (с, 3H, $CH_3$ ); 7,02 (с, 1H, $CH$ )
106		$[M+H]^+=257$ . Спектр $^1H$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$ , $J=7,5$ Гц); 2,00 (м, 2H, $CCH_2CH_2CH_2N$ ); 2,68 (т, 4H, $CCH_2CH_2CH_2C$ , $J=7,5$ Гц); 2,94 (т, 2H, $CCH_2CH_2CH_2N$ , $J=7,4$ Гц); 3,68 (т, 2H, $CCH_2CH_2CH_2N$ , $J=6,0$ Гц); 7,02 (с, 1H, $CH$ )
107		$[M+H]^+=257$ . Спектр $^1H$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,68 (т, 4H, $CH_2CH_2CH_2$ , $J=7,5$ Гц); 3,20 (т, 2H, $CCH_2CH_2N$ , $J=7,0$ Гц); 3,93 (т, 2H, $CCH_2CH_2N$ , $J=7,0$ Гц); 6,40 (с, 1H, Indole-3); 7,26 (д, 1H, Indole-7, $J=7,9$ Гц); 7,39 (м, 2H, Indole-4, Indole-6); 7,52 (дд, 1H, Indole-5, $J=7,4$ Гц, $J=7,9$ Гц); 10,80 (с, 1H, $NH$ )
108		$[M+H]^+=233$ . Спектр $^1H$ -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$ , $J=7,5$ Гц); 2,00 (тт, 2H, $NCH_2CH_2CH_2C$ , $J=6,0$ Гц, $J=7,8$ Гц); 2,38 (т, 2H, $NCH_2CH_2CH_2C$ , $J=7,8$ Гц); 2,68 (т, 4H, $CCH_2CH_2CH_2C$ , $J=7,5$ Гц); 3,68 (т, 2H,

Таблиця 3

Номер сполуки	Сполуки загальної формули (I)	Константи
		$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$ , $J=6,0$ Гц); 7,49 (д, 2H, $\text{CCHCHN}$ , $J=5,5$ Гц); 8,64 (д, 2H, $\text{CCHCHN}$ , $J=5,5$ Гц)
109		$[\text{M}+\text{H}]^+=249$ . Спектр $^1\text{H}$ -ЯМР (400,13 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ , $\delta$ , м.ч., $J/\text{Гц}$ ): 1,84 (пент, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,68 (т, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,95 (т, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}$ , $J=8,1$ Гц); 3,89 (т, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}$ , $J=8,1$ Гц); 3,94 (с, 3H, $\text{CH}_3$ ); 6,82 (д, 1H, $\text{CCHCHCN}$ , $J=9,2$ Гц); 7,39 (д, 1H, $\text{CCHCHCN}$ , $J=9,2$ Гц); 8,32 (с, 1H, $\text{CCHN}$ )
110		$[\text{M}+\text{H}]^+=191$ . Спектр $^1\text{H}$ -ЯМР (400,13 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ , $\delta$ , м.ч., $J/\text{Гц}$ ): 1,84 (пент, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,68 (т, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , $J=7,5$ Гц); 3,20 (т, 2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ , $J=7,0$ Гц); 3,93 (т, 2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ , $J=7,0$ Гц); 7,22 (с, 1H, $\text{SCHC}$ ); 8,98 (с, 1H, $\text{SCHN}$ )
111		$[\text{M}+\text{H}]^+=209$ . Спектр $^1\text{H}$ -ЯМР (400,13 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ , $\delta$ , м.ч., $J/\text{Гц}$ ): 1,84 (пент, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,68 (т, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,94 (т, 2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ , $J=7,2$ Гц); 3,93 (т, 2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ , $J=7,2$ Гц); 7,76 (с, 1H, $\text{NCHC}$ ); 8,84 (с, 1H, $\text{CHOC}$ )
112		$[\text{M}+\text{H}]^+=208$ . Спектр $^1\text{H}$ -ЯМР (400,13 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ , $\delta$ , м.ч., $J/\text{Гц}$ ): 1,84 (пент, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,68 (т, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,95 (т, 2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ , $J=6,6$ Гц); 3,89 (т, 2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ , $J=6,6$ Гц); 7,63 (с, 2H, $\text{NCHC}$ ); 12,61 (шир.с, 1H, $\text{NH}$ )
113		$[\text{M}+\text{H}]^+=220$ . Спектр $^1\text{H}$ -ЯМР (400,13 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ , $\delta$ , м.ч., $J/\text{Гц}$ ): 1,84 (пент, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,68 (т, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , $J=7,5$ Гц); 3,20 (т, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}$ , $J=7,0$ Гц); 3,93 (т, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}$ , $J=7,0$ Гц); 7,91 (с, 1H, $\text{CNCHCHN}$ ); 8,71 (с, 1H, $\text{CNCHCHN}$ ); 8,75 (с, 1H, $\text{CCHN}$ )
114		$[\text{M}+\text{H}]^+=258$ . Спектр $^1\text{H}$ -ЯМР (400,13 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ , $\delta$ , м.ч., $J/\text{Гц}$ ): 1,84 (пент, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , $J=7,5$ Гц); 2,68 (т, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , $J=7,5$ Гц); 3,20 (т, 2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ , $J=7,0$ Гц); 3,93 (т, 2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ , $J=7,0$ Гц); 6,78 (дд, 1H, $\text{CCHNCHCH}$ , $J=6,8$ Гц, $J=7,0$ Гц); 7,18 (дд, 1H, $\text{CCHNCHCH}$ , $J=9,0$ Гц, $J=6,8$ Гц); 7,43 (д, 1H, $\text{CNCC}$ , $J=9,0$ Гц); 7,68 (с, 1H, $\text{CCHN}$ ); 8,43 (д, 1H, $\text{CCNCH}$ , $J=7,0$ Гц)

Таблиця 3

Номер сполуки	Сполуки загальної формули (I)	Константи
115		[M+H] <sup>+</sup> =194. Спектр <sup>1</sup> H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч., J/Гц): 1,84 (пент, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 2,65 (т, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=7,5 Гц); 5,36 (с, 2H, CCH <sub>2</sub> N); 6,87 (с, 1H, NCHC); 7,79 (с, 1H, NCHNH); 8,50 (с, 1H, NH)

Тести на біологічну активність

Приклад 10

Оцінка ефективності сполук на моделі гострого риносинуситу у щурів

5 Морфологічне дослідження гістологічних препаратів проводилося за допомогою світлооптичного мікроскопа LeicaDMLS (LeicaMicrosystems, Німеччина). Мікроморфометричне дослідження виконувалося за допомогою окуляра-мікрометра мікроскопа LeicaDMLS.

Індукцію гострого риносинуситу проводили шляхом інтраназального введення щурам 20 мкл 7,5 % формаліну (водний розчин, що містить 40 % формальдегіду, 8 % метилового спирту і 10 52 % води) у кожен носовий хід.

Введення формаліну в носові ходи щурів приводить до поширення запалення на прилеглі тканини, у результаті чого розвивається клінічна картина, подібна з симптомами гострого риносинуситу у людини.

Після акліматизаційного періоду були сформовані наступні групи тварин:

- 15 - інтактні тварини, що одержували фізіологічний розчин внутрішньошлунково в кількості 0,2 мл, індукція гострого риносинуситу не проводилася;
- контрольна група, тварини, що одержували фізіологічний розчин внутрішньошлунково в кількості 0,2 мл, протягом 7 днів після індукції гострого синуситу;
- 20 - тварини, що одержували дексаметазон внутрішньом'язово в дозі 0,33 мг/кг, протягом 7 днів після індукції гострого синуситу;
- тварини, що одержували досліджувані речовини в дозі 27 мг/кг, протягом 7 днів після індукції гострого синуситу.

Клінічний огляд кожної тварини проводився щодня не менше 2-х разів на день.

25 В експерименті на щурах лінії Wistar шляхом індукції гострого риносинуситу введенням у носові ходи 7,5 % розчину формаліну були одержані виражені патологічні зміни в контрольній групі тварин, що характеризують розвиток гострого запального процесу в слизовій оболонці носа. Викликана патологія характеризувалася повнокров'ям, гіперплазією й осередковим некрозом слизової оболонки носових ходів, збільшенням кількості бокалоподібних клітин, вираженою інфільтрацією мононуклеарами і лейкоцитами, гіперпродукцією слизу залозами 30 підслизової оболонки.

З метою виявлення специфічної активності сполук було здійснене морфологічне дослідження слизової і підслизової оболонок обох носових ходів (дихальна і нюхова область) експериментальних тварин.

35 Після закінчення клінічної фази експерименту матеріал від тварин (ніс, носогубний трикутник) вирізували і фіксували протягом 24 годин у 10 % розчині формаліну, далі протягом 3-х діб декальцинували в 12 % суміші де Кастро, після чого матеріал проходив стандартну обробку в спиртах наростаючої концентрації (70-95 %), ксилолі і парафіні для виготовлення гістологічних препаратів з товщиною серійних парафінових зрізів 3-5 мкм. Для мікроскопічного дослідження зрізи забарвлювалися гематоксиліном і еозином. З метою виявлення кислих мукополісахаридів, 40 продукція яких збільшується при запаленні, застосовувалося гістохімічне забарвлення препаратів альціановим синім з рН 2,5. Зіставлення і гістологічна оцінка змін проводилися в порівнянні з групою інтактних щурів.

Після забивання у всіх групах щурів була вивчена макроскопічна картина запалення в носових ходах. При гістологічному, гістохімічному і морфометричному дослідженні у щурів у носових ходах оцінювалися показники: слизова оболонка - повнокров'я, гіперплазія і некроз епітелію, кількість бокалоподібних клітин на протязі 1 мм слизової носової перегородки, 45 характер запалення.

Відображенням ефективності роботи мукоциліарної системи в даному дослідженні служили

кількість бокалоподібних клітин і, як наслідок, макроскопічні зміни слизової носових ходів.

Таблиця 4

Кількість бокалоподібних клітин на 1 мм слизової оболонки носової перегородки у щурів,  $M \pm m$  (наведені дані декількох експериментів)

Група	N	Кількість бокалоподібних клітин
Інтактні	58	$24,4 \pm 0,7$
Контроль	58	$43,3 \pm 0,6$
Дексометазон	6	$34,8 \pm 2,1^*$
Сполука 1	18	$31,2 \pm 1,2^*$
Сполука 3	12	$35,8 \pm 0,9^*$
Сполука 6	6	$36,5 \pm 0,8^*$
Сполука 8	6	$34,5 \pm 0,8^*$
Сполука 124	12	$37,6 \pm 1,4^*$

n - кількість тварин,  $*p < 0,05$  у порівнянні з контролем.

Таблиця 5

Макроскопічна характеристика змін слизової носових ходів у щурів різних груп (наведені дані декількох експериментів)

Група	n	Немає змін	Слизовий або слизово-гнійний катар
Інтактні	58	58	0
Контроль	58	0	58
Дексаметазон	6	3	3
Сполука 1	18	5	13
Сполука 3	12	5	7
Сполука 6	6	2	4
Сполука 7	18	5	13
Сполука 8	6	3	3
Сполука 124	12	4	8
Сполука 20	8	4	4
Сполука 2	8	5	3
Сполука 28	8	4	4
Сполука 76	8	2	6
Сполука 56	8	5	3
Сполука 65	8	4	4
Сполука 75	8	3	5
Сполука 70	8	4	4
Сполука 21	8	3	5
Сполука 27	8	4	4
Сполука 32	8	3	5
Сполука 33	8	3	5
Сполука 44	8	4	4

n - кількість тварин.

- 5 3 представлених таблиць 4 і 5 видно, що сполуки загальної формули (I) (без обмеження зазначеними) ефективно зберігають роботу мукоциліарної системи і показують свою терапевтичну ефективність на моделі риносинуситу. Фармакологічна дія досліджених сполук проявлялася більш вираженою регенерацією епітелію, зниженням кількості бокалоподібних клітин і гіперсекреції слизу.

10 Приклад 11

Противірусна дія сполук загальної формули (I) відносно вірусу Коксаки in vivo

Для проведення досліджень був використаний трипсинзалежний штам HCXV A2, який попередньо адаптований і викликає загибель мишей від коксаківірусної інфекції.



Експеримент проводили на самцях білих мишей, вагою 6-7 г. Тварин інфікували вірусом внутрішньом'язово в об'ємі 0,1 мл/мишу. У випробуванні використовували дозу для зараження 10LD<sub>50</sub>, що викликає летальність у мишей.

5 Про здатність сполук надавати лікувальний ефект робили висновки по загибелі інфікованих вірусом HCXV A2 мишей у досліджуваній групі в порівнянні з групою тварин, що не одержували лікування.

Досліджувані сполуки і плацебо вводили тваринам перорально за лікувальною схемою. Як плацебо мишам вводили фізіологічний розчин. Негативним контролем служили інтактні тварини, які утримувалися в тих же умовах, що і досліджувані групи в окремому приміщенні.

10 Для проведення експерименту були сформовані групи по 14-15 мишей у кожній. Сполуки вводилися в дозі 30 мг/кг маси тіла. Досліджувані речовини вводили перорально, 1 раз на добу, протягом 7 днів (перше введення - через 24 години після інфікування). Спостереження за тваринами здійснювали протягом 15 днів, щодня зважуючи і реєструючи смертність тварин.

15 У ході дослідження по визначенню ефективності досліджуваних сполук при вірусній інфекції HCXV A2 випадків неспецифічної смертності в контрольній групі інтактних тварин зареєстровано не було.

20 Сполуки загальної формули (I) надавали захисну дію відносно експериментальної коксаківірусної інфекції, знижуючи загибель тварин і збільшуючи середню тривалість життя тварин. Дані по деяких конкретних сполуках формули (I) (без обмеження зазначеними) представлені в таблиці (таблиця 6).

Противірусна активність досліджених сполук, описана в прикладі, свідчить про те, що дані хімічні сполуки можуть бути використані як ефективні лікарські засоби при ентеровірусній інфекції HCXV.

Таблиця 6

Ефективність сполук загальної формули (I) відносно  
Коксаки A2-вірусної інфекції на моделі у мишей

Досліджувані сполуки	Доза досліджу- ваних сполук і препарату порівняння мг/кг	Всього тварин в групі	Загальна леталь- ність, %	Середня тривалість життя (доба)		Індекс захисту (%)
				Відносна	У порівнянні з контролем	
Сполука 12	30	15	40,0	24,9	+14,2	45
Сполука 13	30	15	46,7	19,0	+8,3	36
Сполука 14	30	15	50,0	21,4	+10,4	36
Сполука 23	30	15	50,0	23,8	+13,1	36
Сполука 30	30	15	60,0	13,1	+2,4	18
Сполука 35	30	15	53,3	16,6	+5,9	27
Сполука 36	30	15	53,3	16,7	+6,0	27
Сполука 89	30	15	53,3	17,7	+7,0	27
Контроль вірусу		15	73,3	10,7		
Сполука 90	30	14	35,7	25,9	+15,1	50
Сполука 67	30	14	35,7	27,0	+16,2	50
Контроль вірусу		14	71,4	10,8		
Сполука 75	30	14	35,7	27,3	+14,3	50
Сполука 29	30	14	35,7	26,7	+13,7	50
Сполука 2	30	14	42,9	22,4	+9,5	40
Контроль вірусу		14	71,4	13,0		
Сполука 32	30	14	42,9	22,2	+10,0	33
Сполука 44	30	14	28,6	32,3	+20,1	55
Сполука 71	30	14	35,7	28,6	+16,4	44
Контроль вірусу		14	64,3	12,2		

#### Приклад 12

Противірусна дія сполук загальної формули (I) відносно адаптованого до мишей РС вірусу

30 Для визначення противірусної ефективності хімічних сполук відносно РСВ на експериментальній моделі мишей in vivo використовували вірус людини hRSV, попередньо адаптований до росту в легенях мишей. Тварин інфікували вірусом у дозі 5,0 logTCID<sub>50</sub>

інтраназально під легким ефірним наркозом в об'ємі 0,05 мл/мишу. Досліджувані сполуки вводили тваринам перорально 1 раз на добу протягом 5 днів за лікувальною схемою в дозі 30 мг/кг. Перше введення здійснювали через 24 години після інфікування. Як плацебо мишам вводили фізіологічний розчин. Негативним контролем служили інтактні тварини, які утримувалися в окремому приміщенні в тих же умовах, що і досліджувані групи. Експериментальні групи містили по 12 мишей. Препаратом порівняння служив рибавірин у дозі 40 мг/кг.

Оцінку противірусної активності досліджуваної сполуки проводили по ефективності запобігання зниженню маси тіла і по пригніченню репродукції hRSV у легенях інфікованих мишей шляхом вимірювання вірусного титру в досліджуваних групах у порівнянні з контрольною на 5-у і 7-у добу після інфікування.

Результати визначення маси тіла тварин по деяких конкретних сполуках формули (I) (без обмеження зазначеними) представлені в таблиці 7. У групі вірусного контролю відзначали достовірне зниження маси тіла мишей у порівнянні з інтактними тваринами. Противірусна активність сполук загальної формули (I) проявилася в збільшенні маси тіла мишей у порівнянні з контрольними тваринами.

Таблиця 7

Середні значення маси тіла мишей на 5-у і 7-у добу після інфікування hRSV

Препарат	Маса тіла мишей на 5-у, 7-у добу після інфікування hRSV (M±SD), n=6	
	5 доба	7 доба
Сполука 1	16,43±0,14#	17,98±0,26#
Сполука 117	16,07±0,12#	16,48±0,28 #
Сполука 3	16,65±0,28#	17,32±0,25#
Сполука 120	16,12±0,27#	17,22±0,20 #
Сполука 4	16,77±0,20	17,08±0,32 #
Сполука 5	16,02±0,16#	17,78±0,26#
Сполука 121	16,35±0,20#	17,38±0,29#
Сполука 122	16,93±0,32	16,37±0,21#
Сполука 123	15,87±0,20#	17,55±0,53
Сполука 124	16,43±0,26#	16,37±0,43#
Сполука 6	16,47±0,26#	17,02±0,29 #
Сполука 7	17,17±0,26#	18,53±0,55
Сполука 8	15,18±0,18	17,13±0,27#
Сполука 9	15,75±0,33	16,18±0,29#
Сполука 10	16,18±0,29#	16,53±0,20#
Рибавірин	16,20±0,24#	17,23±0,22#
Вірусний контроль	15,45±0,25	15,32±0,31
Інтактні	17,30±0,19#	18,00±0,24#

#Відмінності статистично значимі у порівнянні з контрольною групою ( $p < 0,05$ , t - критерій Стьюдента).

Крім того, терапевтичну дію сполук загальної формули (I) оцінювали по здатності пригнічувати репродукцію вірусу hRSV у легенях мишей через 5 і 7 діб після інфікування. Титр вірусу визначали титруванням 10 %-ої суспензії легень на культурі клітин Нер-2. Результат враховували через 2 доби інкубації при 37 °С по ЦПД. Результати визначення інфекційної активності hRSV у суспензіях легень мишей у культурі клітин Нер-2 після застосування досліджуваних сполук і препарату порівняння представлені в таблиці 8. Введення сполук загальної формули (I) тваринам приводило до зниження інфекційної активності hRSV.

Вивчення противірусної дії сполук загальної формули (I) на моделі hRSV-інфекції у мишей показало, що сполуки, що заявляються, запобігають зниженню маси тіла і знижують репродукцію вірусу в легенях тварин.

Таблиця 8

## Пригнічення репродукції hRSV в легенях мишей

Препарат	5 доба			7 доба		
	Ig	$\Delta$ Ig		Ig	$\Delta$ Ig	
Сполука 1	2,88±0,59	1,73±0,59		1,46±0,17	2,34±0,17	
Сполука 117	3,00±0,41	1,60±0,41		1,46±0,24	2,22±0,34	
Сполука 3	3,04±0,42	1,56±0,42		1,46±0,17	2,18±0,28	
Сполука 120	3,04±0,47	1,56±0,47		1,50±0,25	2,05±0,25	
Сполука 4	2,58±0,51	2,02±0,51		1,38±0,24	2,58±0,53	
Сполука 5	2,17±0,37	2,43±0,37		0,88±0,31	2,93±0,31	
Сполука 121	3,08±0,47	1,52±0,47		1,50±0,14	2,09±0,22	
Сполука 122	3,04±0,44	1,56±0,44		1,75±0,41	1,88±0,47	
Сполука 123	2,50±0,43	2,10±0,43		1,33±0,19	2,62±0,50	
Сполука 124	2,46±0,22	2,14±0,22		0,83±0,37	2,97±0,37	
Рибавірин	2,1±0,12	2,4±0,12		1,15±0,12	2,4±0,12	
Вірусний контроль	4,60±0,30			3,8±0,29		

\*відмінності статистично значимі в порівнянні з контрольною групою ( $p < 0,05$ ,  $t$  - критерій Стьюдента).

## 5 Приклад 13

Противірусна дія сполук загальної формули (I) відносно РС вірусу на моделі мишей із пригніченою імунною системою

- Противірусну активність хімічних сполук відносно респіраторно-синцитіального вірусу людини (штам A2, ATCC VR-1540 з інфекційним титром  $5 \times 10^6$  TCID<sub>50</sub>/мл) оцінювали на моделі вірусної пневмонії у мишей лінії Balb/c. Вірус вводили тваринам інтраназально в об'ємі 50 мкл під легким ефірним наркозом. Для пригнічення імунної реакції проти РС вірусу за 5 днів до інфікування тваринам вводили внутрішньочеревинно циклофосфан у дозі 100 мг/кг. Досліджувані сполуки застосовували за лікувальною схемою 1 раз на добу в дозі 30 мг/кг протягом 5 днів, починаючи через 24 години після інфікування. Активність сполук оцінювали по зниженню набряку інфікованої респіраторно-синцитіальним вірусом легень в порівнянні з контролем на п'ятий день після інфікування.

- Як видно з наведених результатів по деяких конкретних сполуках формули (I) (без обмеження зазначеними) у таблиці 9, інфікування тварин вірусом приводило до формування важкого набряку легень (3,15-2,05 бали з 4-х можливих). Використовувані сполуки загальної формули (I) різною мірою впливали на структуру легеневої тканини.

Таблиця 9

Ступінь набряку легень при РС-вірусній пневмонії у мишей Balb/c  
на 5 добу після інфікування в умовах застосування  
досліджуваних сполук і препарату порівняння ( $M \pm SD$ ,  $n=5$ )

Досліджувані сполуки і препарат порівняння	Доза, мг/кг	Ступінь набряку легень на 5 добу після інфікування, бали
Контроль вірусу	-	3,15±0,22
Сполука 3	30	1,6±0,89*
Сполука 1	30	1,3±0,27
Рибавірин	50	1,75±0,59*
Контроль вірусу	-	2,70±0,25
Сполука 5	30	1,10±0,19*
Сполука 6	30	0,90±0,22*
Сполука 4	30	1,95±0,31
Сполука 9	30	1,00±0,17*
Рибавірин	50	1,00±0,17*
Контроль вірусу	-	2,05±0,23
Сполука 120	30	1,05±0,14*

Сполука 121	30	0,90±0,21*
Сполука 123	30	1,30±0,17*
Рибавірин	50	1,24±0,18*

\*Відмічені значення, які відрізняються від контрольних в кожному дослідженні по t-критерію Стьюдента ( $p < 0,05$ ).

#### Приклад 14

Противірусна дія сполук загальної формули (I) відносно риновірусу

Для проведення досліджень був використаний авторський штам hRV, депонований у ГКВ (рег № 2730). Тварин інфікували вірусом інтраназально під легким ефірним наркозом в об'ємі 0,05 мл/мишу.

Для визначення ефективності сполук відносно hRV на експериментальній моделі in vivo вірус попередньо титрували на мишах, потім проводили зараження мишей і перорально вводили препарат. На 2, 3 і 4-у добу після інфікування проводили оцінку інфекційного титру вірусу титруванням легеневої суспензії в культурі клітин Hela.

Досліджувані сполуки і плацебо (фізіологічний розчин) вводили тваринам перорально 1 раз на добу, протягом 5 днів, починаючи через 12 годин після інфікування. Препарат вводили в дозі 30 мг/кг маси тіла тварини. Як негативний контроль використовували інтактних тварин у кількості 10, які утримувалися в окремому приміщенні в тих же умовах, що і досліджувані групи.

Через 2, 3, 4 доби після інфікування проводили оцінку противірусної активності досліджуваних сполук по динаміці зміни маси тіла і легень мишей і по зниженню інфекційної активності вірусу, визначуваної в культурі клітин Hela. Інфекційний титр RV-вірусу в легенях тварин досліджуваної групи в порівнянні з групою тварин, що не одержували лікування, визначали по ЦПД. Критерієм противірусної ефективності препаратів вважали різницю титрів вірусу в контрольній (без препарату) і досліджуваній групах, виражену в логарифмах -  $\Delta \lg TCID_{50}$ . Різницю розраховували за формулою  $(\log A) - (\log B)$ .

Результати визначення маси тіла тварин по деяких конкретних сполуках формули (I) (без обмеження зазначеними) представлені в таблиці 10.

Таблиця 10

Маса тіла мишей після інфікування hRV

Препарат	Доза препарату (мг/кг)	Доба після зараження				
		0	1	2	3	4
Сполука 4	30	7,77±1,02	7,27±1,27#	12,66±2,32#	13,14±1,5*#	13,23±1,38*
Сполука 1	30	7,36±0,97	8,2±4,25#	13,03±3,51#	13,47±1,36*	13,99±1,53*
Рибавірин	40	7,66±0,89	8,81±5,94#	13,87±5,11*	13,11±1,37#	13,37±1,22*
Інтактні		7,52±0,05	8,41±0,84*	13,63±1,22*	14,33±1,23*	14,48±0,9*
Контроль вірусу		7,72±0,98	7,54±0,89#	12,57±1,58#	12,63±1,13#	12,39±0,72#

#Відмінності статистично значимі в порівнянні з інтактною групою ( $p < 0,05$ , t - критерій Стьюдента);

\*відмінності статистично значимі в порівнянні з контрольною групою ( $p < 0,05$ , t - критерій Стьюдента).

Розвиток інфекційного процесу був пов'язаний зі зменшенням маси тіла тварин у групі вірусного контролю, при цьому маса тіла мишей, яких лікували досліджуваними сполуками загальної формули (I), достовірно відрізнялася від маси контрольних тварин на 3 і 4 добу.

Дослідження ваги легень мишей при риновірусній інфекції і терапевтичній схемі застосування противірусних препаратів показало, що в процесі експерименту вага легень інфікованих мишей перевищувала вагу легень інтактних тварин, свідчаючи про інфекційний процес, що активно протікає. Під впливом досліджуваних препаратів на 4 добу після зараження вага легень тварин достовірно відрізнялася від групи вірусного контролю і практично не відрізнялася від ваги легень у інтактних мишей. Дані по деяких конкретних сполуках (без обмеження зазначеними) представлені в таблиці 11.

Таблиця 11

## Вага легень мишей після інфікування hRV

Препарат	Доза препарату (мг/кг)	Доба після зараження		
		2	3	4
Сполука 4	30	142±4,81*#	135,9±4,18*#	134,2±3,68*#
Сполука 1	30	136,9±5,93*#	140,8±5,14*#	128,2±5,81*
Рибавірин	40	152,6±4,55#	130,1±5,4*#	120,5±3,37*
Інтактні		120,2±2,39*	123,7±2,75*	125,3±3,65*
Контроль вірусу		153,8±3,55#	167,8±4,16#	183,5±3,03#

#Відмінності статистично значимі в порівнянні з інтактною групою ( $p < 0,05$ ,  $t$  - критерій Стьюдента);

5 \*Відмінності статистично значимі в порівнянні з контрольною групою ( $p < 0,05$ ,  $t$  - критерій Стьюдента).

Результати визначення інфекційної активності hRV у суспензіях легень мишей у культурі клітин Hela після застосування деяких конкретних сполук загальної формули (I) (без обмеження зазначеними) представлені в таблиці 12.

Таблиця 12

## Пригнічення репродукції hRV в легенях мишей

Препарат	Доза препарату, мг/кг	Інфекційний титр вірусу в легенях Ig TCID <sub>50</sub>	Пригнічення репродукції вірусу в легенях мишей Δlg	Інфекційний титр вірусу в легенях Ig TCID <sub>50</sub>	Пригнічення репродукції вірусу в легенях мишей	Інфекційний титр вірусу в легенях Ig TCID <sub>50</sub>	Пригнічення репродукції вірусу в легенях мишей
		2 доба після інфікування	3 доба після інфікування	4 доба після інфікування			
		Ig	Δlg	Ig	Δlg	Ig	Δlg
Сполука 1	30	2,9±0,49	1,1±0,49	0,8±0,31	1,7±0,31	0,03±0,08	2,18±0,08
Сполука 4	30	2,35±0,65	1,65±0,65	0,6±0,27	1,9±0,27	0±0	2,2±4,68
Рибавірин	40	3,13±0,5	0,88±0,5	0,33±0,26	2,18±0,26	0,2±0,16	2±0,16
Контроль		4,03±0,38		2,5±0,2		2,18±0,31	

10

Лікування сполуками загальної формули (I) приводило до зниження інфекційної активності hRV на 3 і 4 добу після зараження.

15 Вивчення протівірусної дії сполук загальної формули (I) на моделі hRV-інфекції у мишей показало, що сполуки, що заявляються, запобігають зниженню маси тіла і збільшенню маси легень до значень, що спостерігаються в групі інтактних тварин, а також знижують репродукцію вірусу в легенях у тварин.

## Приклад 15

Протівірусна дія сполук загальної формули (I) відносно вірусу грипу

20 Для проведення досліджень використаний штам вірусу грипу A/California/07/09 (H1N1) pdm09. В експериментах використані білі безпородні миші жіночої статі масою 14-16 г по 20 тварин у кожній групі.

25 У період експерименту кожна тварина оглядалася щодня. Огляд включав оцінку загальної поведінки і стану тварин. У дні введення препаратів огляд проводився до введення препарату у встановлений час і приблизно через 2 години після введення. З тваринами поводилися відповідно до міжнародних стандартів.

Зараження мишей вірусом грипу A/California/07/09 (H1N1) pdm09 проводили інтраназально в об'ємі 0,05 мл, що містить 5 LD<sub>50</sub>.

30 Вивчення лікувальної дії сполук загальної формули (I) здійснювали шляхом перорального введення речовин зараженим тваринам 1 раз на день у дозі 30 мг/кг/мишу через 24, 48, 72, 96 і 120 год. після інфікування тварин вірусом. Мишам контрольної групи вводили в тих же умовах плацебо (0,2 мл фізіологічного розчину). За тваринами спостерігали протягом 14 діб після зараження, враховуючи загибель мишей від грипозної пневмонії в групах тварин, яких лікували, і в контролі. Специфічність загибелі тварин від грипозної пневмонії підтверджували реєстрацією

патологоанатомічних змін у легенях загиблих тваринах.

Активність сполук оцінювали, порівнюючи летальність у групах тварин, що приймали препарат і плацебо.

5 Тривалість життя інфікованих тварин, що приймали плацебо, склала  $7,2 \pm 2,2$  доби при рівні летальності 95 %.

Показник летальності для груп тварин, що одержували сполуки загальної формули (I), був знижений на 30-60 %, а тривалість життя була вище, ніж у контролі. Дані по деяких конкретних сполуках формули (I) (без обмеження зазначеними) представлені в таблиці 13.

Таблиця 13

Летальність в експериментальних групах тварин

№ п/п	Препарат	Доза препарату (мг/кг)	Летальність, %
1	Сполука 1 (XC-8)	30	35,0
2	Сполука 5 (XC-221-ГІ)	30	45,0
3	Сполука 4 (XC-217)	30	65,0
4	Сполука 12	30	60,0
5	Сполука 20	30	50,0
6	Сполука 23	30	40,0
7	Сполука 24	30	55,0
8	Сполука 30	30	50,0
9	Сполука 35	30	55,0
10	Сполука 36	30	60,0
11	Сполука 83	30	45,0
12	Контроль вірусу		95,0
13	Інтактні		0,0

#### Приклад 16

Лікарські форми сполук за винаходом

Сполуки за винаходом можуть бути введені перорально, внутрішньом'язово або внутрішньовенно у вигляді стандартних лікарських форм, що містять нетоксичні фармацевтично прийнятні носії.

15 Дані сполуки можуть вводитися пацієнту в дозах, що складають від 0,1 до 10 мг/кг ваги тіла на день, переважно в дозах від 0,5 до 5 мг/кг, один або більше разів на день.

20 При цьому слід зазначити, що конкретна доза для кожного конкретного пацієнта буде залежати від багатьох факторів, включаючи вік, вагу тіла, стать, загальний стан здоров'я і режим харчування пацієнта, час і спосіб введення лікарського засобу, швидкість його виведення з організму, а також тяжкість захворювання у даного пацієнта, що проходить лікування.

25 Фармацевтичні композиції містять сполуки за винаходом в кількості, ефективній для досягнення позитивного результату, і можуть бути введені у вигляді стандартних лікарських форм (наприклад, у твердій, напівтвердій або рідкій формах), що містять дану сполуку як активний інгредієнт у суміші з носієм або наповнювачем, придатним для перорального, внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення. Активний інгредієнт може бути включений у композицію разом зі звичайно використовуваними нетоксичними фармацевтично прийнятними носіями, придатними для виготовлення розчинів, таблеток, пігулок, капсул, драже і будь-яких інших лікарських форм.

30 Як наповнювачі можуть бути використані різні речовини, такі як сахариди, наприклад глюкоза, лактоза або сахароза, маніт або сорбіт, похідні целюлози і/або фосфати кальцію, наприклад трикальцію фосфат або кислий фосфат кальцію, як сполучний компонент можуть бути використані такі, як крохмальна паста, наприклад кукурудзяний, пшеничний, рисовий, картопляний крохмаль, желатин, трагакант, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, натрієва сіль карбоксиметилцелюлози і/або полівінілпіролідон. При необхідності можуть бути використані розпушувальні агенти, такі як вищезгадані крохмалі і карбоксиметилкрохмаль, поперечнозшитий полівінілпіролідон, агар або альгінова кислота або її сіль, така як альгінат натрію.

40 Також можуть бути включені необов'язкові добавки, наприклад агенти, регулюючі плинність, і мастильні агенти, такі як діоксид кремнію, тальк, стеаринова кислота і її солі, такі як стеарат магнію або стеарат кальцію, і/або пропіленгліколь.

Як добавки можуть бути також використані стабілізатори, загусники, барвники й віддушки.

При готуванні стандартної лікарської форми кількість активного інгредієнта, використовуваного в комбінації з носієм, може варіюватися залежно від пацієнта, що проходить лікування, і від конкретного способу введення лікарського засобу.

Так, наприклад, при використанні сполуки у вигляді розчину для ін'єкцій, вміст активного агента в ньому складає 0,01-5 мас. %. Як розріджувачі можуть бути використані 0,9 % розчин хлориду натрію, дистильована вода, розчин новокаїну для ін'єкцій, розчин Рінгера, розчин глюкози, специфічні добавки для розчинення. При введенні в організм сполуки у вигляді таблеток, його кількість складає 5,0-500 мг на стандартну лікарську форму.

Лікарські форми сполук за винаходом для використання відповідно до даного винаходу одержують по стандартних методиках, таких як, наприклад, процеси змішування, гранулювання, формування драже, розчинення і ліофілізація.

Таблетована форма

Таблетовану форму одержують, використовуючи наведені нижче інгредієнти.

Активна речовина:			
сполука за винаходом або її фармацевтично прийнятна сіль	2,00 мг	10 мг	100 мг
Допоміжні речовини:			
мікрокристалічна целюлоза МКЦ 102 (USP, Ph. Eur.)	47,70 мг	70,55 мг	95,90 мг
лактози моногідрат (USP, Ph. Eur.)	49,00 мг	67,50 мг	99,00 мг
натрію гліколят крохмалю (USP, Ph. Eur.)	0,50 мг	0,75 мг	1,50 мг
тальк (USP, Ph. Eur.)	0,40 мг	0,60 мг	1,20 мг
магнію стеарат (USP, Ph. Eur.)	0,40 мг	0,60 мг	2,40 мг
Маса ядра таблетки	100,00 мг	150,00 мг	300,00 мг
Оболонка (USP, Ph. Eur.)	3,00 мг	4,50 мг	9,00 мг
Маса таблетки	103,00 мг	154,50 мг	309,00 мг

Компоненти змішують і пресують для утворення таблеток.

Супозиторії

Приклад складу супозиторія

Сполука за винаходом або її фармацевтично прийнятна сіль	1-100 мг
Масло какао	кількість, необхідна для одержання супозиторія

При необхідності можливе виготовлення ректальних, вагінальних і уретральних супозиторіїв з відповідними наповнювачами.

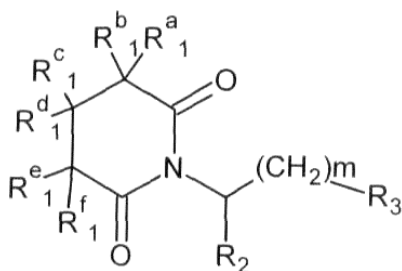
Розчин для ін'єкцій

Приклад сполуки розчину для ін'єкцій

Сполука за винаходом або її фармацевтично прийнятна сіль	1-50 мг
Вода для ін'єкцій	2 мл

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука загальної формули (I):



де

m являє собою ціле число від 0 до 2;

$R^a_1$ ,  $R^b_1$ ,  $R^c_1$ ,  $R^d_1$ ,  $R^e_1$ ,  $R^f_1$ , кожен незалежно, являють собою водень,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $-NH_2$ ,  $-NHC_1-C_6$ -алкіл, гідроксигрупу,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси;

$R_2$  являє собою водень,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, групу  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OC_1-C_6$ -алкіл;

5  $R_3$  являє собою:

1) 5-членну насичену або ненасичену гетероциклічну групу, що містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з N, O і S, необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з галогену,  $C_1$ - $C_6$ -алкілу,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси, групи  $-C(O)OH$ , групи  $-C(O)OC_1-C_6$ -алкіл, групи  $NHC(O)C_1-C_6$ -алкіл, фенілу або піридинілу;

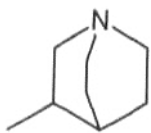
10 2) 6-членну насичену або ненасичену гетероциклічну групу, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з N і O, необов'язково заміщену групою, вибраною з галогену,  $C_1$ - $C_6$ -алкілу;

3) 5-членну ненасичену гетероциклічну групу, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N і S, необов'язково заміщену 1 або 2 замісниками, вибраними з  $C_1$ - $C_6$ -алкілу, конденсовану з 6-членною ненасиченою циклічною або гетероциклічною групою, що містить атом азоту,

15 необов'язково заміщеною одним або двома замісниками, вибраними з гідроксигрупи, галогену або  $C_1$ - $C_6$ -алкілу;

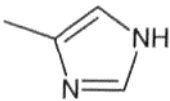
4) 6-членну ненасичену циклічну або гетероциклічну групу, що містить 1 або 2 атоми N, конденсовану з 5- або 6-членною ненасиченою гетероциклічною групою, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N і S;

20 5) групу формули

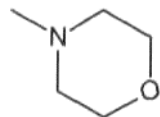


або її фармацевтично прийнятні солі,  
за умови, що сполука не є сполукою, у якій:

коли  $m=1$ ,  $R^a_1$ ,  $R^b_1$ ,  $R^c_1$ ,  $R^d_1$ ,  $R^e_1$ ,  $R^f_1$  являють собою водень,  $R_2$  являє собою  $-C(O)OCH_3$ ,  $R_3$  не є:

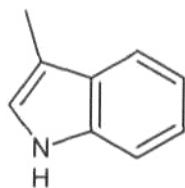


25 коли  $m=1$ ,  $R^a_1$ ,  $R^b_1$ ,  $R^c_1$ ,  $R^d_1$ ,  $R^e_1$ ,  $R^f_1$  являють собою водень,  $R_2$  являє собою водень,  $R_3$  не є:

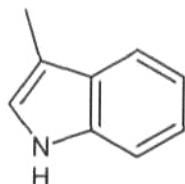


коли  $m=1$ ,  $R^a_1$  являє собою аміногрупу,  $R^b_1$ ,  $R^c_1$ ,  $R^d_1$ ,  $R^e_1$ ,  $R^f_1$  являють собою водень або  $R^e_1$  являє собою аміногрупу,  $R^a_1$ ,  $R^b_1$ ,  $R^c_1$ ,  $R^d_1$ ,  $R^f_1$  являють собою водень,  $R_2$  являє собою водень,  $R_3$  не є:

30

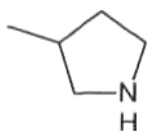


коли  $m=1$ ,  $R^a_1$ ,  $R^b_1$ ,  $R^c_1$ ,  $R^d_1$ ,  $R^e_1$ ,  $R^f_1$  являють собою водень,  $R_2$  являє собою водень,  $R_3$  не є:

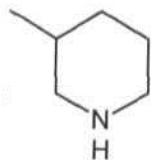


коли  $m=1$ ,  $R^a_1$ ,  $R^b_1$ ,  $R^c_1$ ,  $R^d_1$ ,  $R^e_1$ ,  $R^f_1$  являють собою водень,  $R_2$  являє собою водень,  $R_3$  не є:

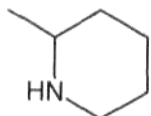




коли  $m=1$ ,  $R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1$  являють собою водень,  $R_2$  являє собою водень,  $R_3$  не є:

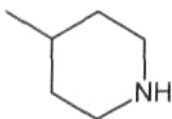


коли  $m=1$ ,  $R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1$  являють собою водень,  $R_2$  являє собою водень,  $R_3$  не є:

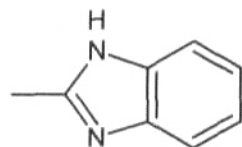


5

коли  $m=1$ ,  $R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1$  являють собою водень,  $R_2$  являє собою водень,  $R_3$  не є:

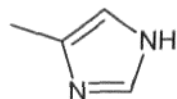


коли  $m=1$ ,  $R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1$  являють собою водень,  $R_2$  являє собою водень,  $R_3$  не є:

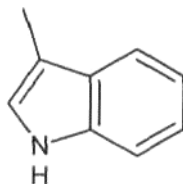


10

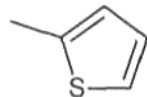
коли  $m=1$ ,  $R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1$  являють собою водень,  $R_2$  являє собою  $-C(O)OH$ ,  $R_3$  не є:



коли  $m=1$ ,  $R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1$  являють собою водень,  $R_2$  являє собою  $-C(O)OH$ ,  $R_3$  не є:

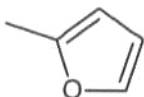


коли  $m=1$ ,  $R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1$  являють собою водень,  $R_2$  являє собою водень,  $R_3$  не є:

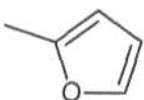


15

коли  $m=1$ ,  $R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1$  являють собою водень,  $R_2$  являє собою водень,  $R_3$  не є:

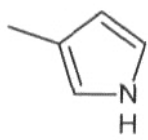


коли  $m=2$ ,  $R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1$  являють собою водень,  $R_2$  являє собою водень,  $R_3$  не є:

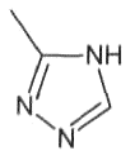


20

коли  $m=2$ ,  $R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1$  являють собою водень,  $R_2$  являє собою водень,  $R_3$  не є:

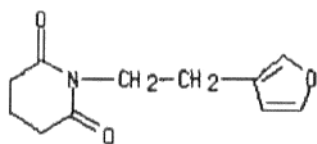
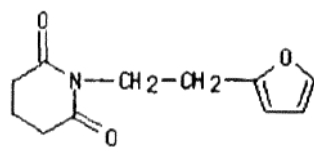
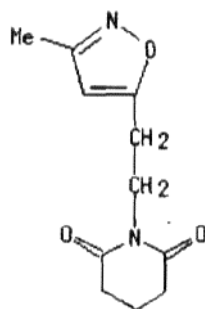


коли  $m=1$ ,  $R^a_1$ ,  $R^b_1$ ,  $R^c_1$ ,  $R^d_1$ ,  $R^e_1$ ,  $R^f_1$  являють собою водень,  $R_2$  являє собою водень,  $R_3$  не є:

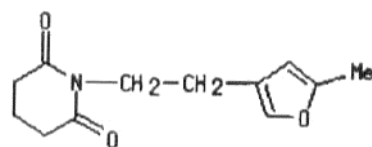
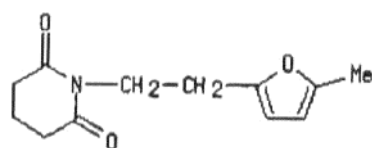


і за умови, що сполука не є сполуками, представленими нижче:

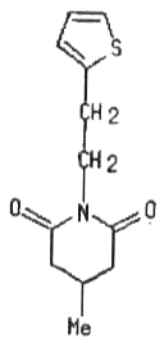
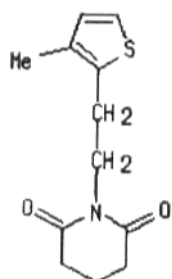
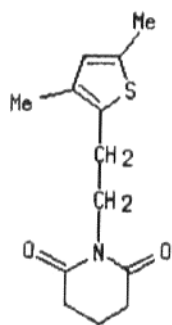
5



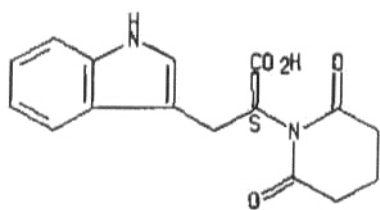
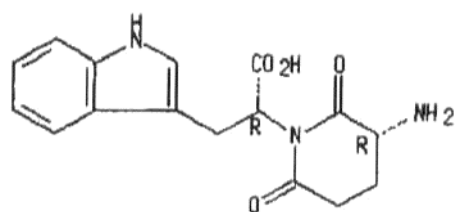
10



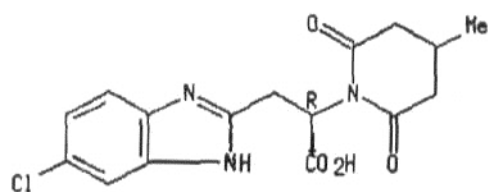
15

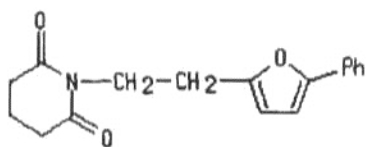
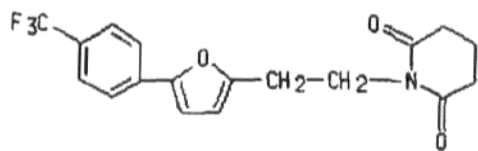
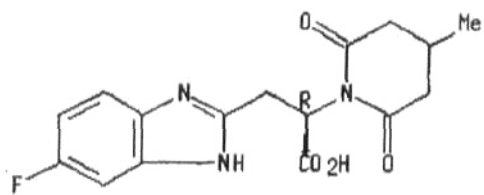


5

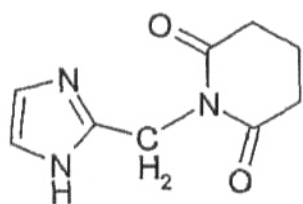
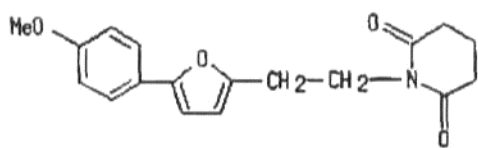


10

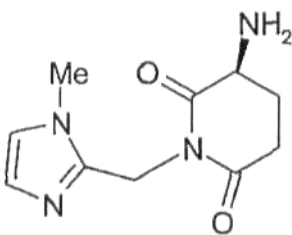
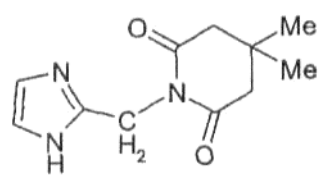
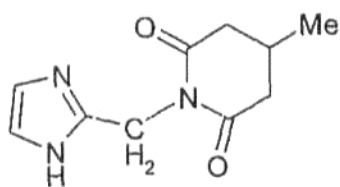




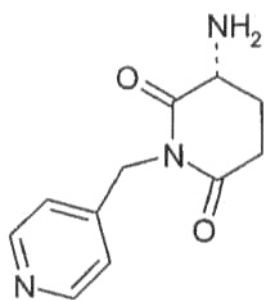
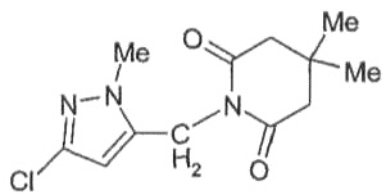
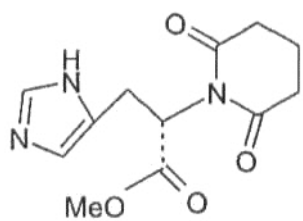
5



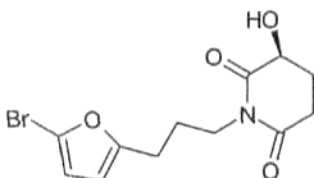
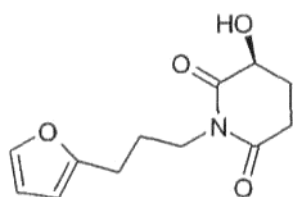
10



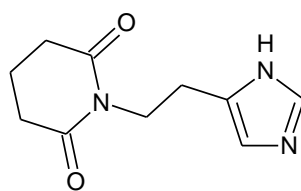
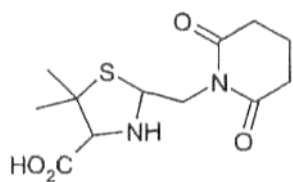
15

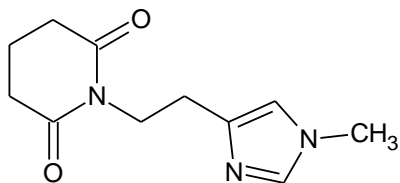
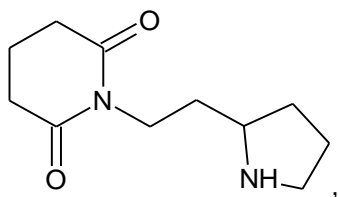


5



10





2. Сполука за п. 1, де

5  $m$  являє собою ціле число від 0 до 2;

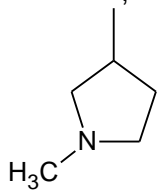
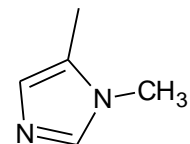
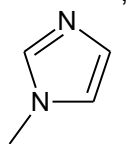
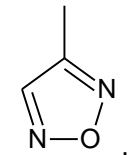
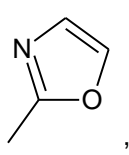
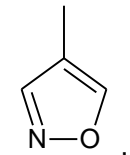
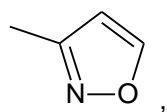
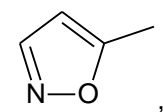
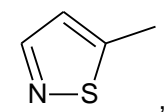
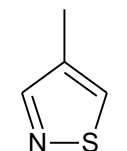
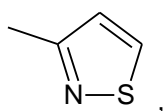
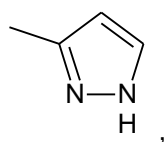
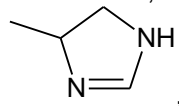
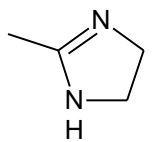
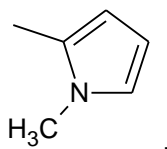
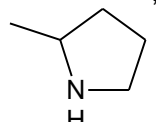
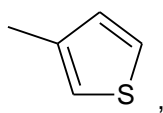
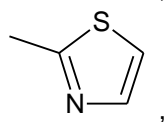
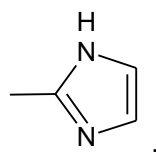
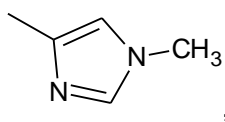
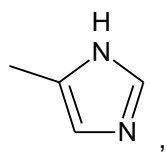
$R^a_1, R^b_1$  являють собою водень, метил, аміногрупу, гідроксигрупу;

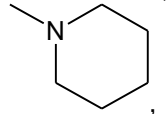
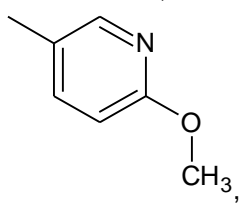
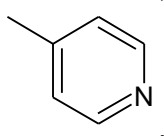
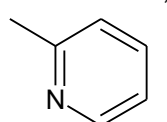
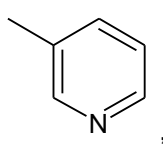
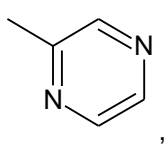
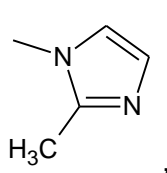
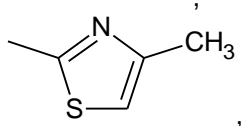
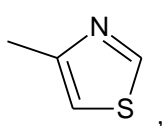
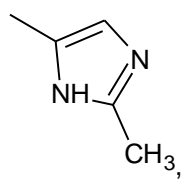
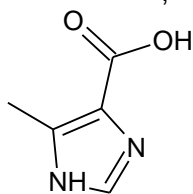
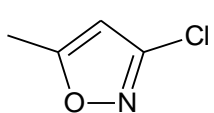
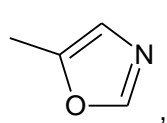
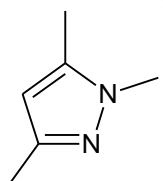
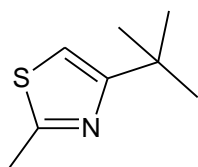
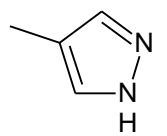
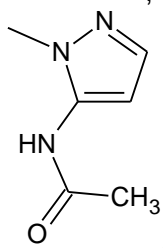
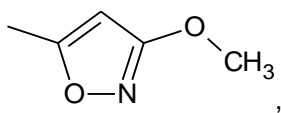
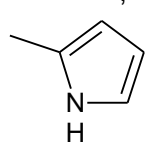
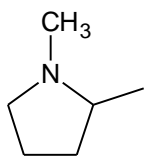
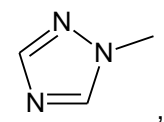
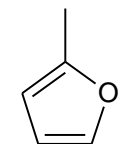
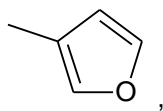
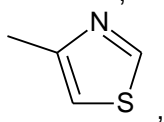
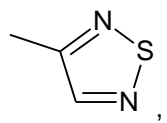
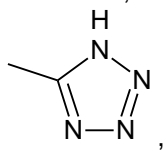
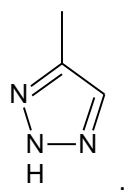
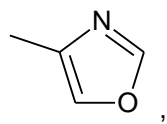
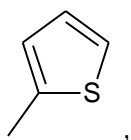
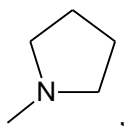
$R^c_1, R^d_1$  являють собою водень, метил, аміногрупу, гідроксигрупу;

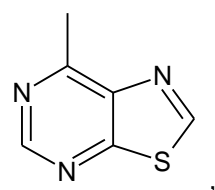
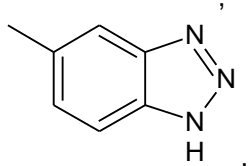
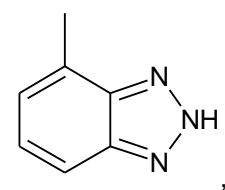
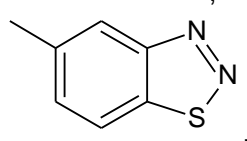
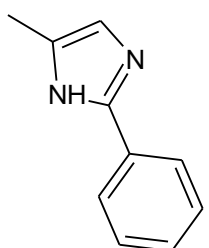
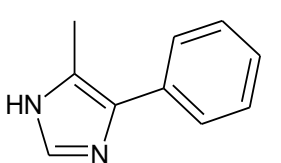
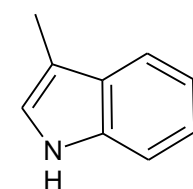
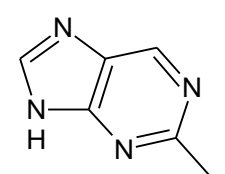
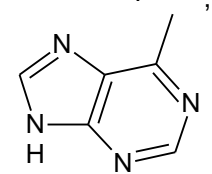
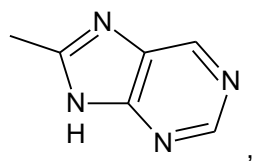
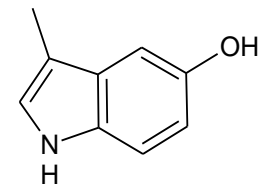
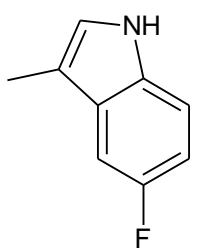
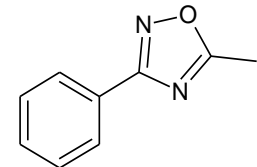
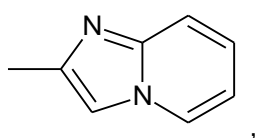
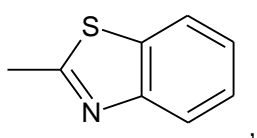
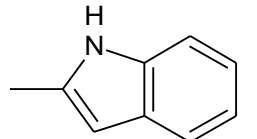
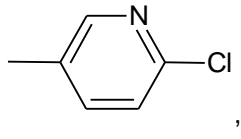
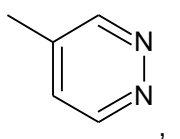
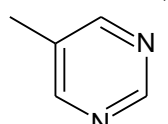
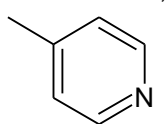
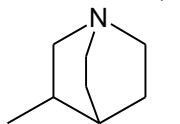
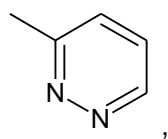
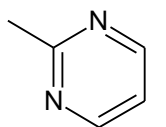
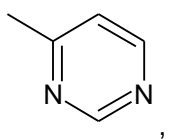
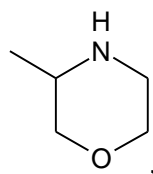
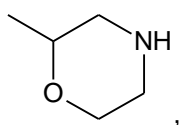
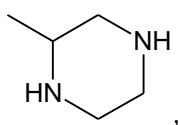
$R^e_1, R^f_1$  являють собою водень, метил;

$R_2$  являє собою водень, метил, карбоксильну групу, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл;

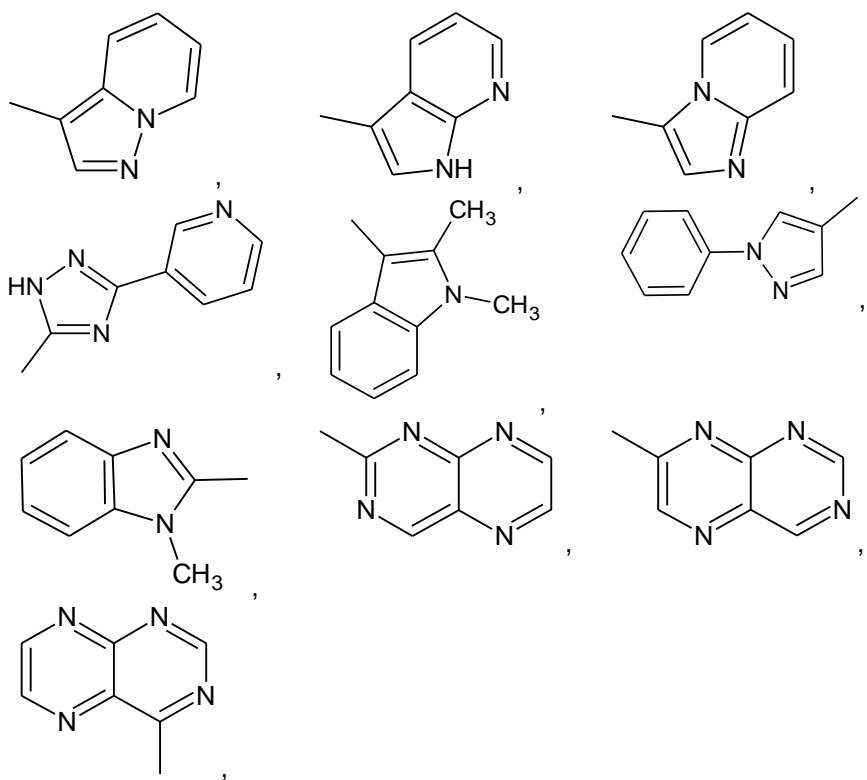
10  $R_3$  являє собою групу, вибрану з:





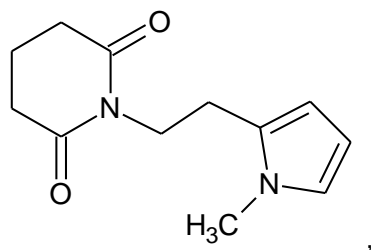
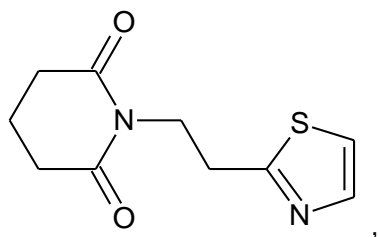
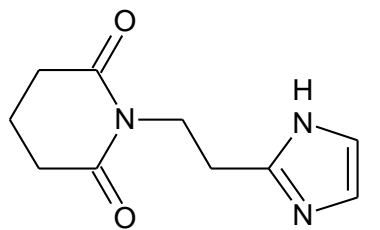
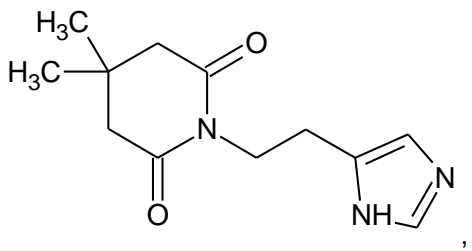
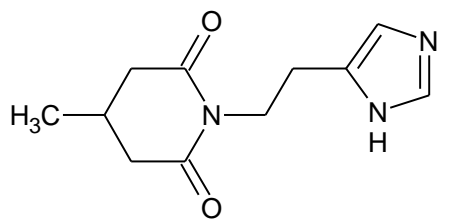


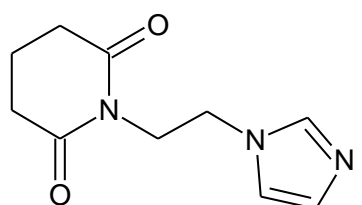
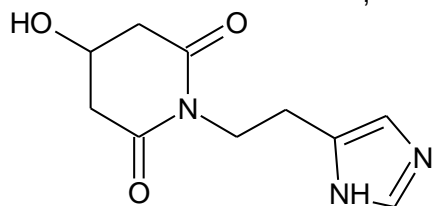
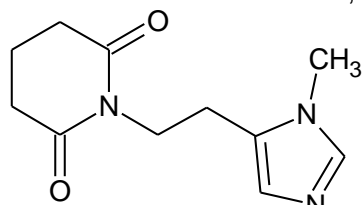
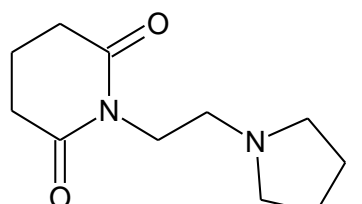
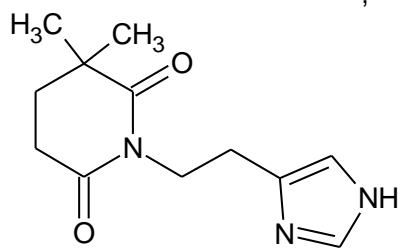
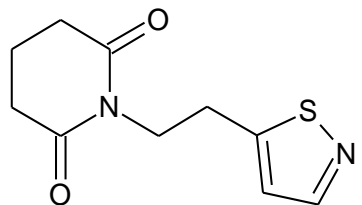
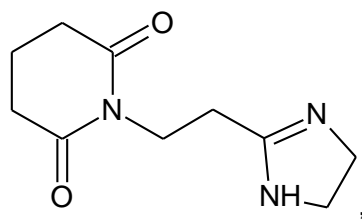
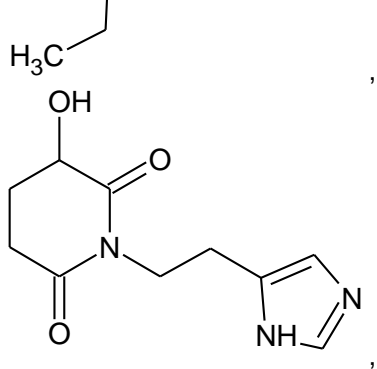
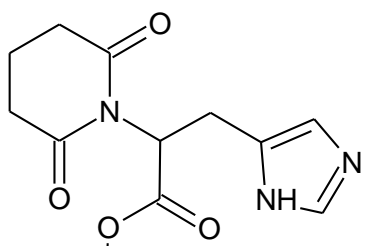
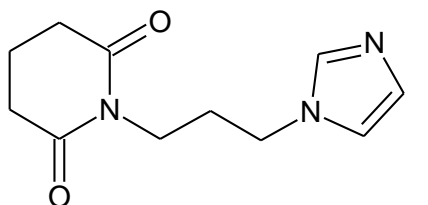
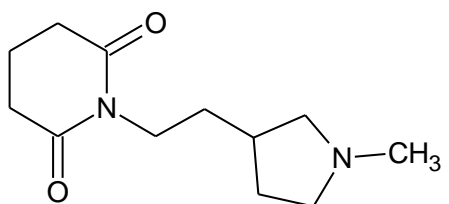
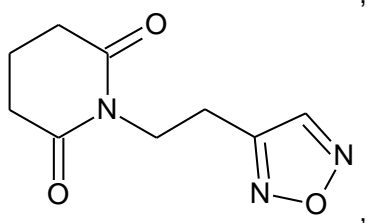
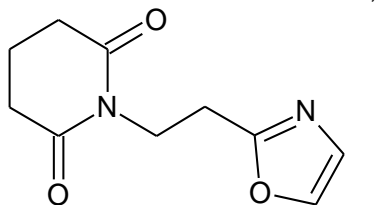
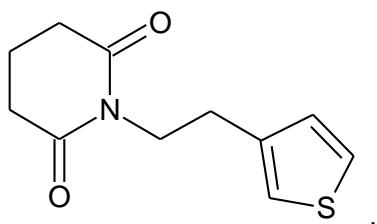


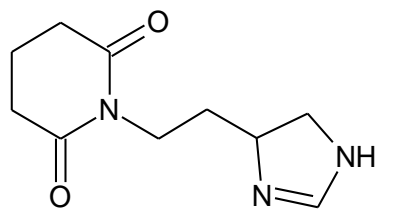
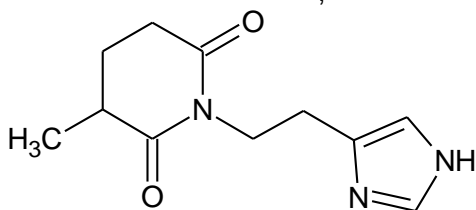
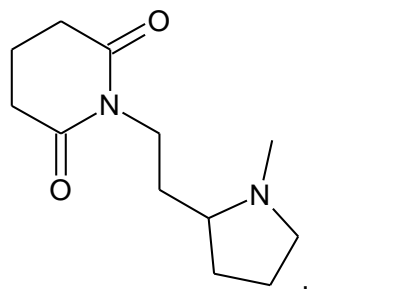
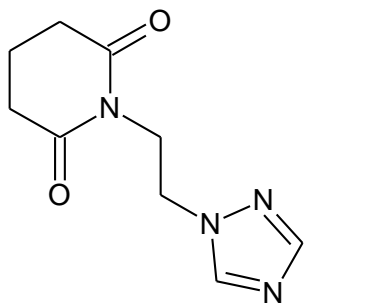
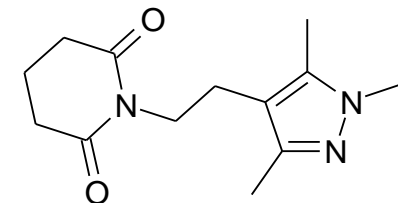
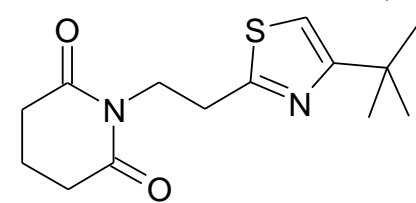
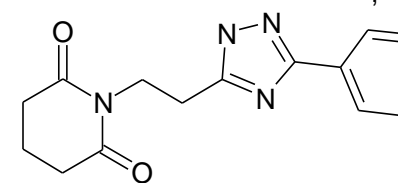
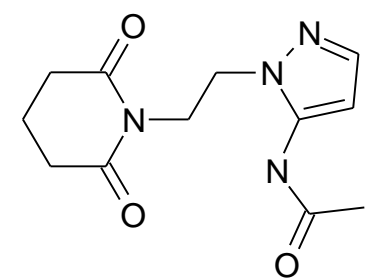
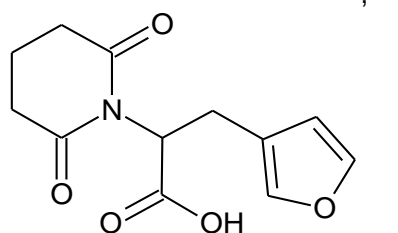
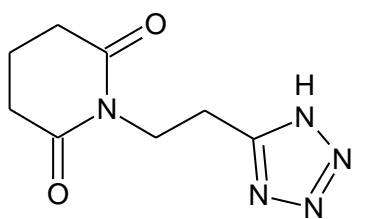
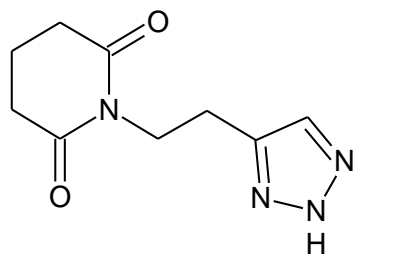
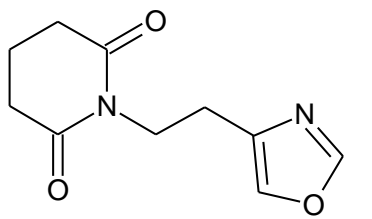
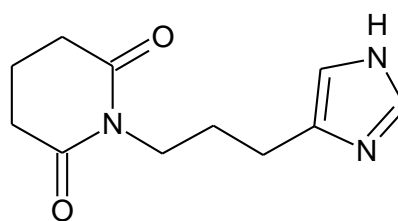
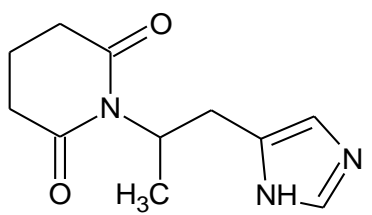


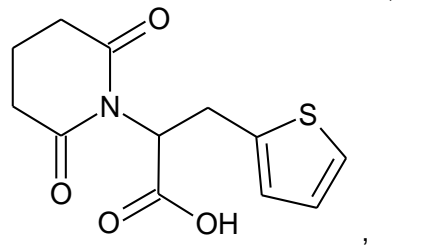
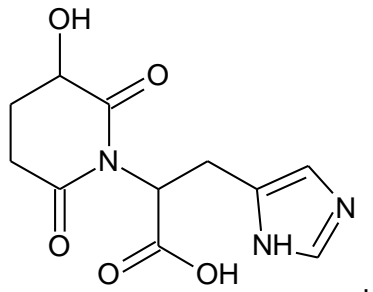
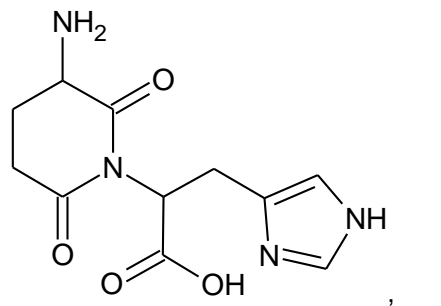
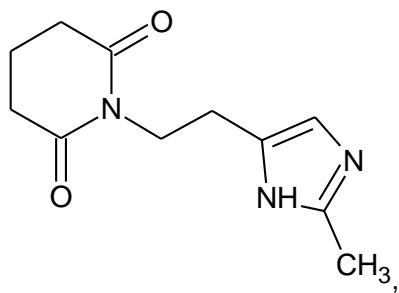
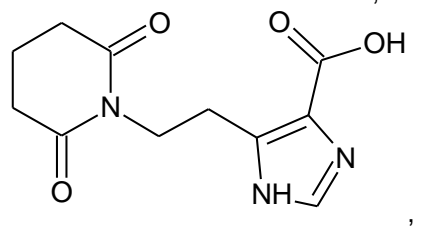
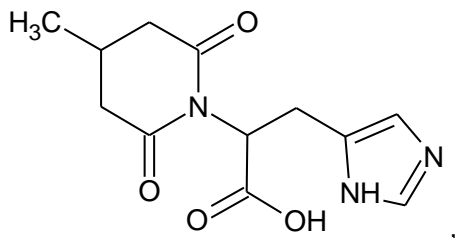
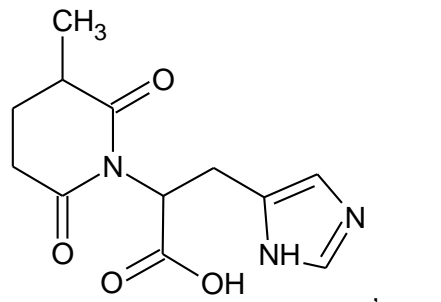
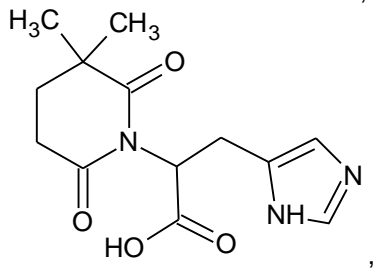
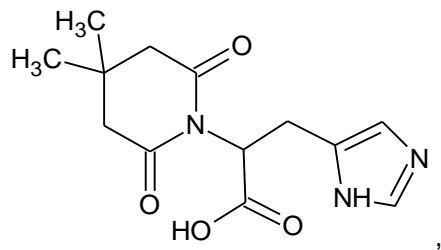
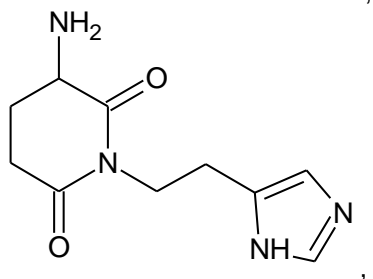
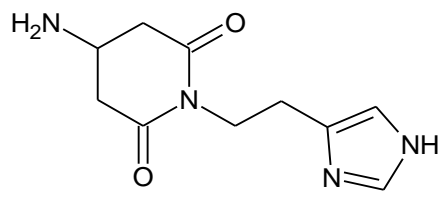
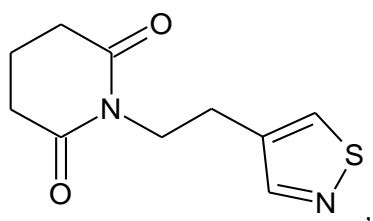
3. Сполука за п. 1, яка являє собою:

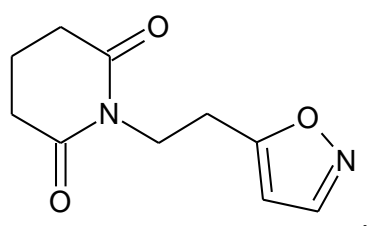
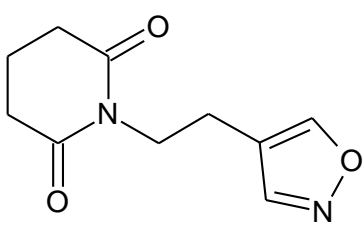
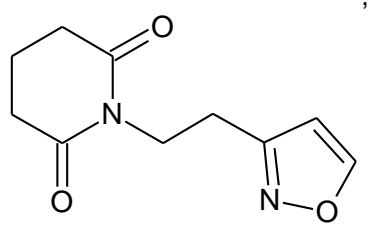
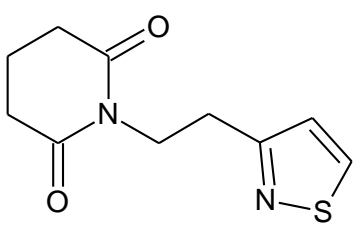
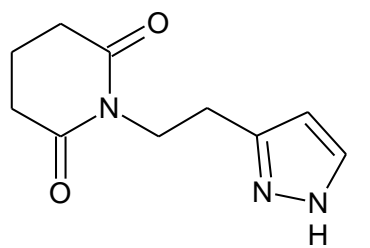
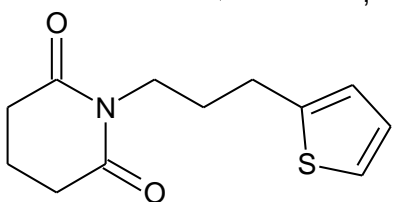
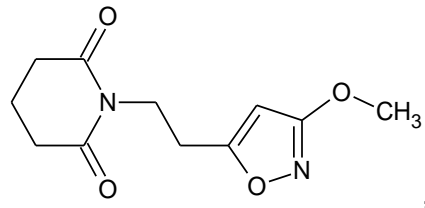
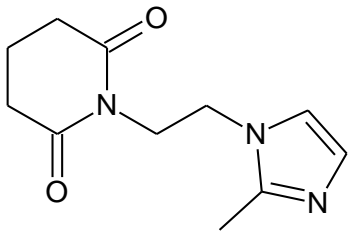
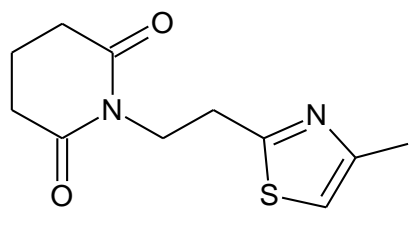
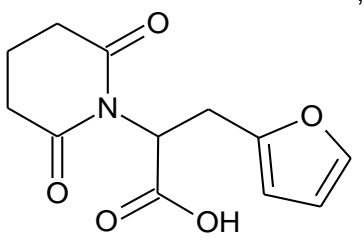
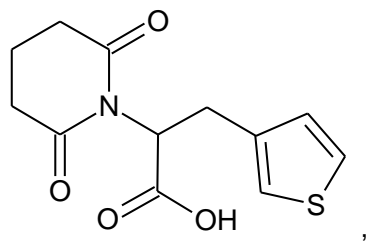
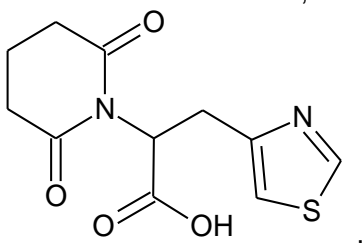
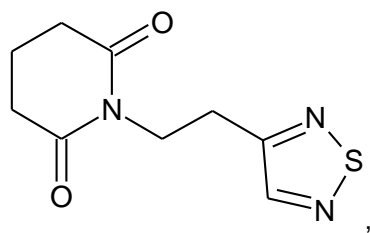
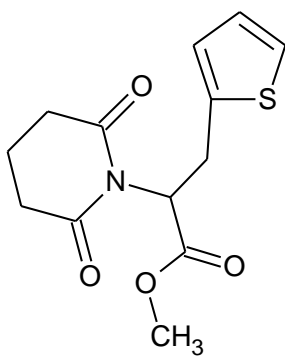
3. Сполука за п. 1, яка являє собою:

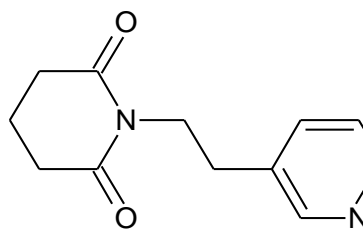
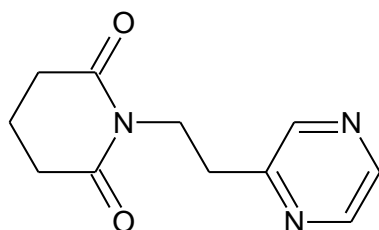
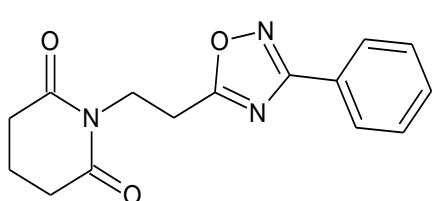
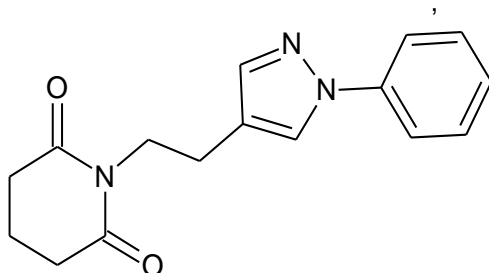
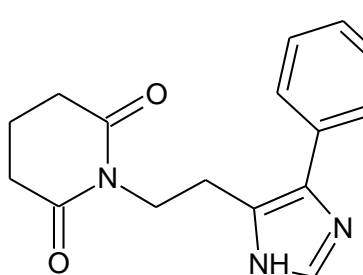
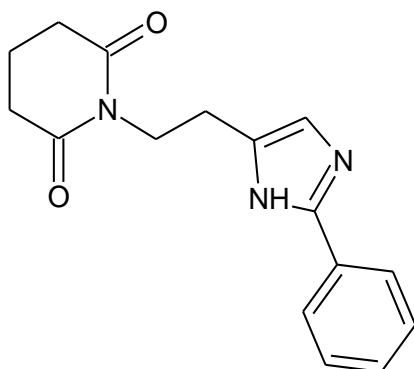
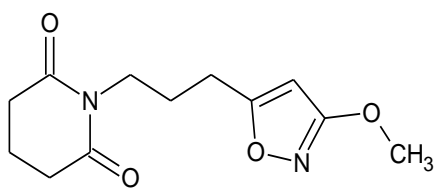
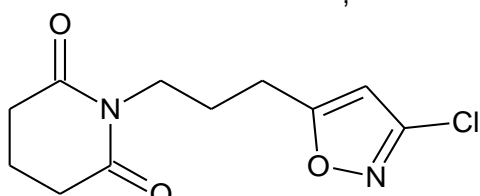
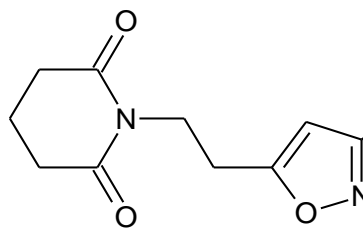
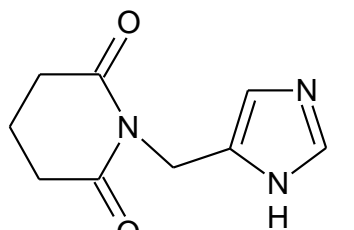
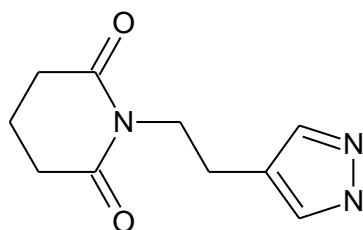
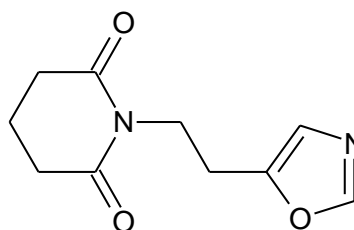
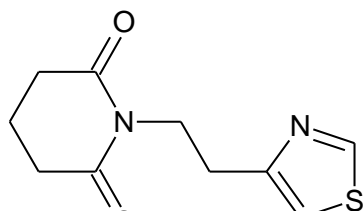
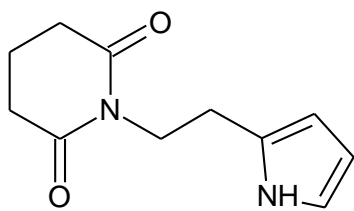


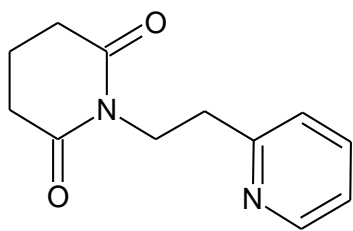




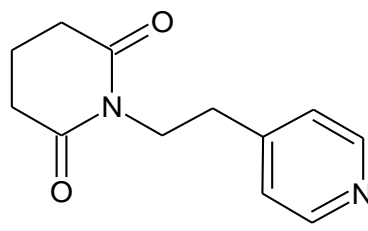




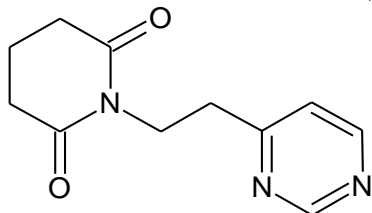




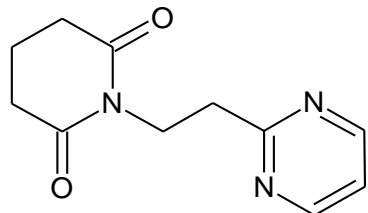
,



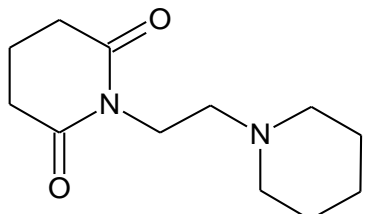
,



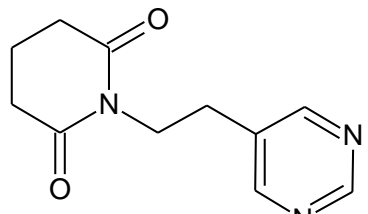
,



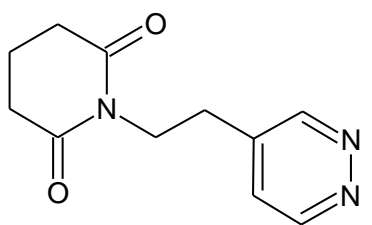
,



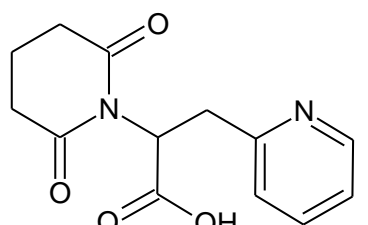
,



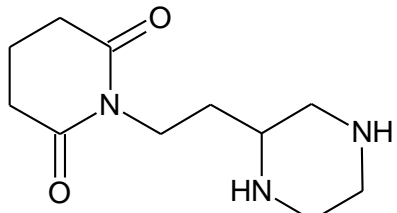
,



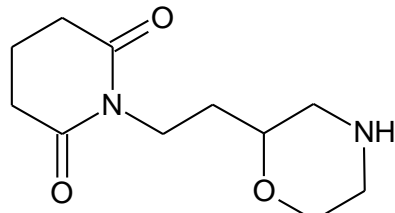
,



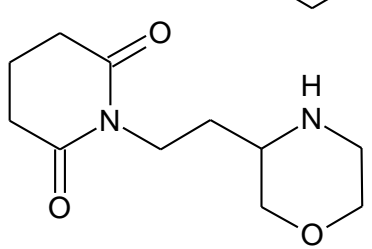
,



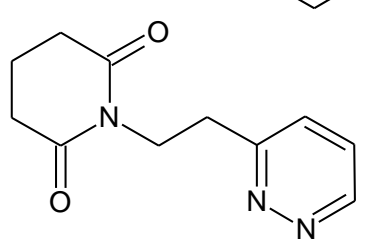
,



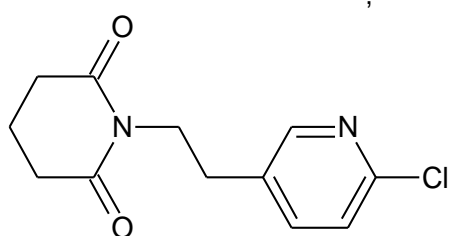
,



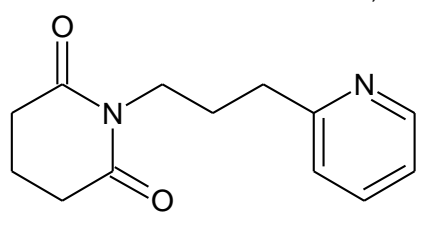
,



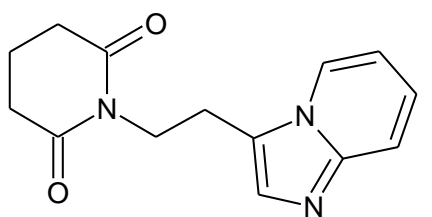
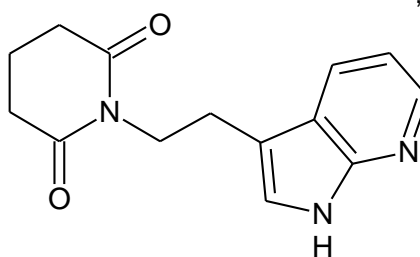
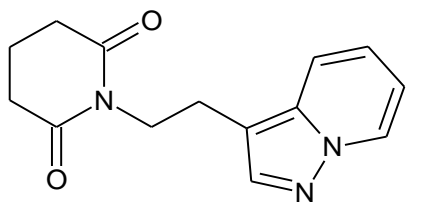
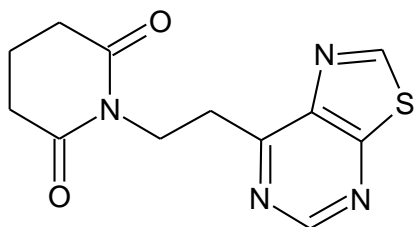
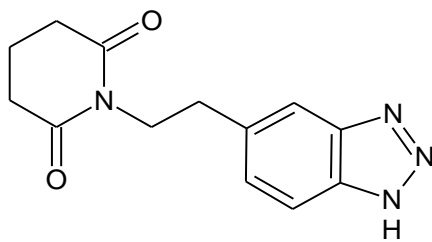
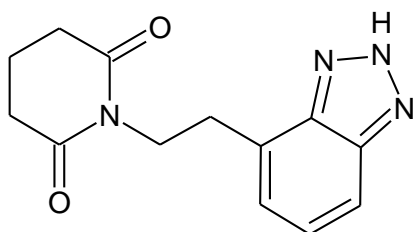
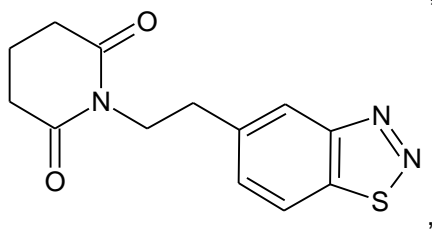
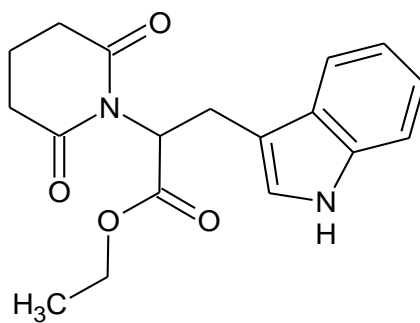
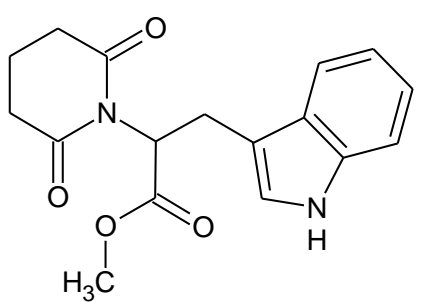
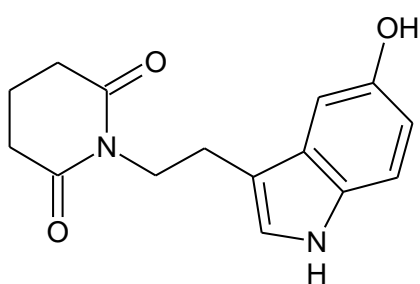
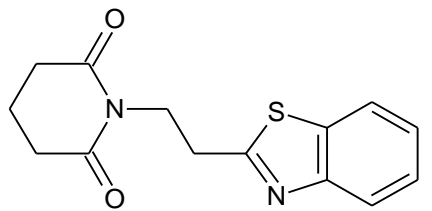
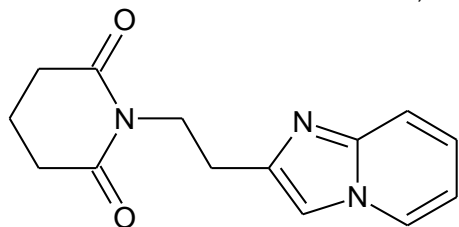
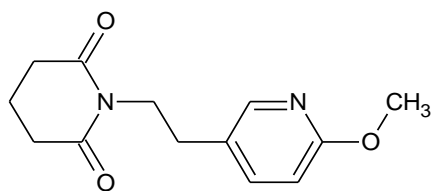
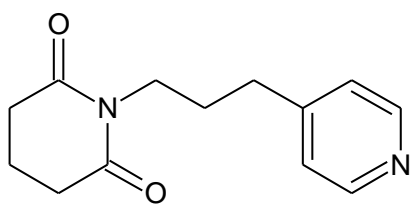
,



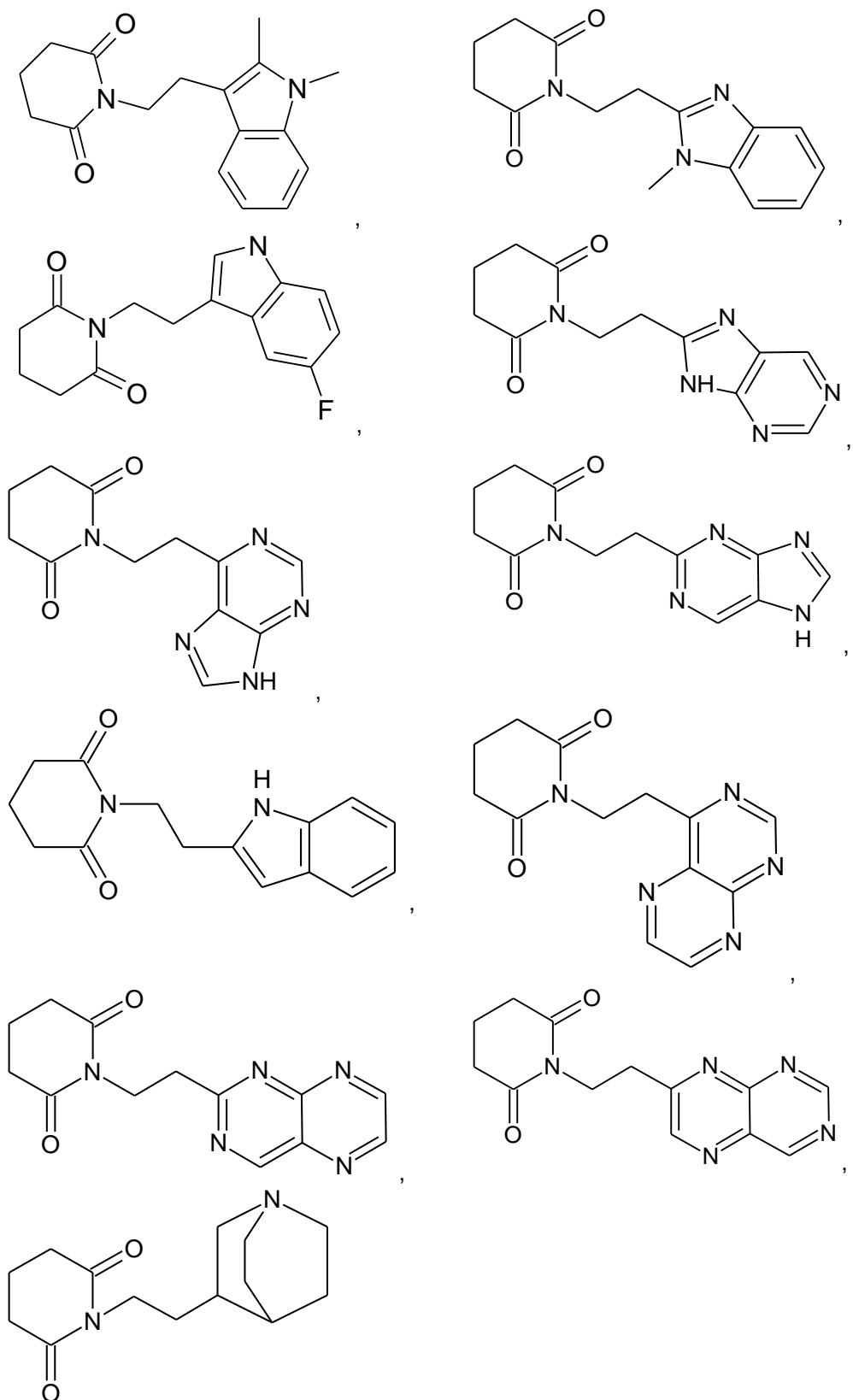
,



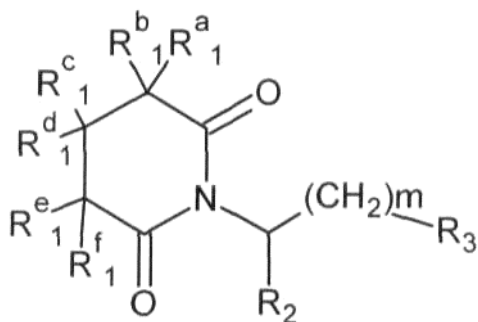
,







4. Лікарський засіб для лікування захворювань дихальних шляхів, який являє собою сполуку загальної формули (I):



де

m являє собою ціле число від 0 до 2;

R<sup>a</sup><sub>1</sub>, R<sup>b</sup><sub>1</sub>, R<sup>c</sup><sub>1</sub>, R<sup>d</sup><sub>1</sub>, R<sup>e</sup><sub>1</sub>, R<sup>f</sup><sub>1</sub>, кожен незалежно, являють собою водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, гідроксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси;

R<sub>2</sub> являє собою водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, групу -C(O)OH, -C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл;

R<sub>3</sub> являє собою:

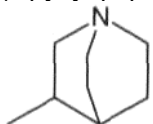
1) 5-членну насичену або ненасичену гетероциклічну групу, що містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з N, O і S, необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, групи -C(O)OH, групи -C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, групи NHC(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, фенілу або піридинілу;

2) 6-членну насичену або ненасичену гетероциклічну групу, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з N і O, необов'язково заміщену групою, вибраною з галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу;

3) 5-членну ненасичену гетероциклічну групу, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N і S, необов'язково заміщену 1 або 2 замісниками, вибраними з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, конденсовану з 6-членною ненасиченою циклічною або гетероциклічною групою, що містить атом азоту, необов'язково заміщеною одним або двома замісниками, вибраними з гідроксигрупи, галогену або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу;

4) 6-членну ненасичену циклічну або гетероциклічну групу, що містить 1 або 2 атоми N, конденсовану з 5- або 6-членною ненасиченою гетероциклічною групою, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N і S;

5) групу формули



або її фармацевтично прийнятні солі.

5. Лікарський засіб за п. 4, де сполука загальної формули (I) являє собою сполуку, визначену в будь-якому з пп. 1-3.

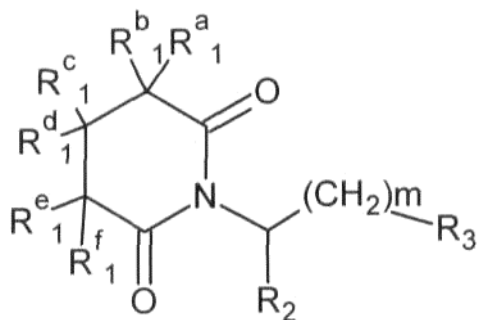
6. Лікарський засіб за п. 4 або 5, де захворювання дихальних шляхів являє собою риносинусит.

7. Лікарський засіб за п. 4 або 5, де захворювання дихальних шляхів викликане РНК-вмісними вірусами.

8. Лікарський засіб за п. 7, де вірус вибраний із групи, що складається з риновірусу, вірусу Коксакі, респіраторно-синцитіального вірусу і вірусу грипу.

9. Лікарський засіб за п. 4 або 5, де захворювання являють собою загострення астми, хронічної обструктивної хвороби легень, бронхіту і муковісцидозу, викликаних риновірусом, вірусом грипу і/або респіраторно-синцитіальним вірусом.

10. Фармацевтична композиція для лікування захворювань дихальних шляхів, яка включає ефективну кількість сполуки загальної формули (I):



де

m являє собою ціле число від 0 до 2;

R<sup>a</sup><sub>1</sub>, R<sup>b</sup><sub>1</sub>, R<sup>c</sup><sub>1</sub>, R<sup>d</sup><sub>1</sub>, R<sup>e</sup><sub>1</sub>, R<sup>f</sup><sub>1</sub>, кожен незалежно, являють собою водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, гідроксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси;

R<sub>2</sub> являє собою водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, групу -C(O)OH, -C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл;

R<sub>3</sub> являє собою:

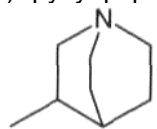
1) 5-членну насичену або ненасичену гетероциклічну групу, що містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з N, O і S, необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, групи -C(O)OH, групи -C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, групи -NHC(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, фенілу або піридинілу;

2) 6-членну насичену або ненасичену гетероциклічну групу, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з N і O, необов'язково заміщену групою, вибраною з галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу;

3) 5-членну ненасичену гетероциклічну групу, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N і S, необов'язково заміщену 1 або 2 замісниками, вибраними з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, конденсовану з 6-членною ненасиченою циклічною або гетероциклічною групою, що містить атом азоту, необов'язково заміщеною одним або двома замісниками, вибраними з гідроксигрупи, галогену або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу;

4) 6-членну ненасичену циклічну або гетероциклічну групу, що містить 1 або 2 атоми N, конденсовану з 5- або 6-членною ненасиченою гетероциклічною групою, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N і S;

5) групу формули



або її фармацевтично прийнятних солей і фармацевтично прийнятні наповнювачі.

11. Фармацевтична композиція за п. 10, де сполука загальної формули (I) являє собою сполуку, визначену в будь-якому з пп. 1-3.

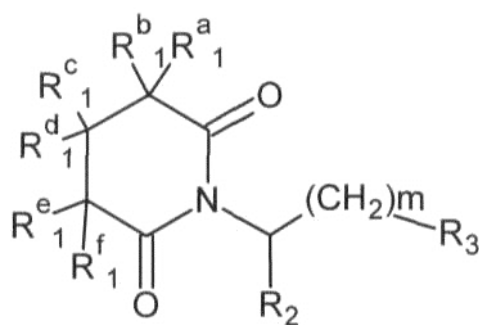
12. Фармацевтична композиція за п. 10 або 11, де захворювання дихальних шляхів являє собою риносинусит.

13. Фармацевтична композиція за п. 10 або 11, де захворювання дихальних шляхів викликане РНК-вмісними вірусами.

14. Фармацевтична композиція за п. 13, де вірус вибраний із групи, що складається з риновірусу, вірусу Коксакі, респіраторно-синцитіального вірусу і вірусу грипу.

15. Фармацевтична композиція за п. 10 або 11, де захворювання являють собою загострення астми, хронічної обструктивної хвороби легень, бронхіту і муковісцидозу, викликаних риновірусом, вірусом грипу і/або респіраторно-синцитіальним вірусом.

16. Спосіб лікування захворювань дихальних шляхів, який включає введення пацієнту ефективної кількості сполуки загальної формули (I):



де

m являє собою ціле число від 0 до 2;

5  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ , кожен незалежно, являють собою водень,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $-NH_2$ ,  $-NHC_1-C_6$ -алкіл, гідроксигрупу,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси;

$R_2$  являє собою водень,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, групу  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OC_1-C_6$ -алкіл;

$R_3$  являє собою:

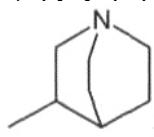
1) 5-членну насичену або ненасичену гетероциклічну групу, що містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з N, O і S, необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з галогену,  $C_1$ - $C_6$ -алкілу,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси, групи  $-C(O)OH$ , групи  $-C(O)OC_1-C_6$ -алкіл, групи  $-NHC(O)C_1-C_6$ -алкіл, фенілу або піридинілу;

2) 6-членну насичену або ненасичену гетероциклічну групу, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з N і O, необов'язково заміщену групою, вибраною з галогену,  $C_1$ - $C_6$ -алкілу;

10 3) 5-членну ненасичену гетероциклічну групу, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N і S, необов'язково заміщену 1 або 2 замісниками, вибраними з  $C_1$ - $C_6$ -алкілу, конденсовану з 6-членною ненасиченою циклічною або гетероциклічною групою, що містить атом азоту, необов'язково заміщеною одним або двома замісниками, вибраними з гідроксигрупи, галогену або  $C_1$ - $C_6$ -алкілу;

15 4) 6-членну ненасичену циклічну або гетероциклічну групу, що містить 1 або 2 атоми N, конденсовану з 5- або 6-членною ненасиченою гетероциклічною групою, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N і S;

5) групу формули



або її фармацевтично прийнятних солей.

25 17. Спосіб лікування за п. 16, де сполука загальної формули (I) являє собою сполуку, визначену в будь-якому з пп. 1-3.

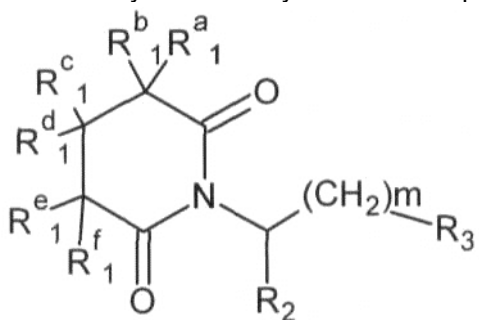
18. Спосіб за п. 16 або 17, де захворювання дихальних шляхів являє собою риносинусит.

19. Спосіб за п. 16 або 17, де захворювання дихальних шляхів викликане РНК-вмісними вірусами.

30 20. Спосіб за п. 19, де вірус вибраний із групи, що складається з риновірусу, вірусу Коксакі, респіраторно-синцитіального вірусу і вірусу грипу.

21. Спосіб за п. 16 або 17, де захворювання являють собою загострення астми, хронічної обструктивної хвороби легень, бронхіту і муковісцидозу, викликаних риновірусом, вірусом грипу і/або респіраторно-синцитіальним вірусом.

35 22. Застосування сполуки загальної формули (I):



де

m являє собою ціле число від 0 до 2;

$R^a_1$ ,  $R^b_1$ ,  $R^c_1$ ,  $R^d_1$ ,  $R^e_1$ ,  $R^f_1$ , кожен незалежно, являють собою водень,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $-NH_2$ ,  $-NHC_1-C_6$ -алкіл, гідроксигрупу,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси;

$R_2$  являє собою водень,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, групу  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OC_1-C_6$ -алкіл;

5  $R_3$  являє собою:

1) 5-членну насичену або ненасичену гетероциклічну групу, що містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з N, O і S, необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з галогену,  $C_1$ - $C_6$ -алкілу,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси, групи  $-C(O)OH$ , групи  $-C(O)OC_1-C_6$ -алкіл, групи  $-NHC(O)C_1-C_6$ -алкіл, фенілу або піридинілу;

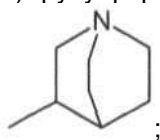
10 2) 6-членну насичену або ненасичену гетероциклічну групу, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з N і O, необов'язково заміщену групою, вибраною з галогену,  $C_1$ - $C_6$ -алкілу;

3) 5-членну ненасичену гетероциклічну групу, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N і S, необов'язково заміщену 1 або 2 замісниками, вибраними з  $C_1$ - $C_6$ -алкілу, конденсовану з 6-

15 членною ненасиченою циклічною або гетероциклічною групою, що містить атом азоту, необов'язково заміщеною одним або двома замісниками, вибраними з гідроксигрупи, галогену або  $C_1$ - $C_6$ -алкілу;

4) 6-членну ненасичену циклічну або гетероциклічну групу, що містить 1 або 2 атоми N, конденсовану з 5- або 6-членною ненасиченою гетероциклічною групою, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N і S;

20 5) групу формули



або її фармацевтично прийнятних солей для одержання лікарського засобу для лікування захворювань дихальних шляхів.

23. Застосування за п. 22, де сполука загальної формули (I) являє собою сполуку, визначену в  
25 будь-якому з пп. 1-3.

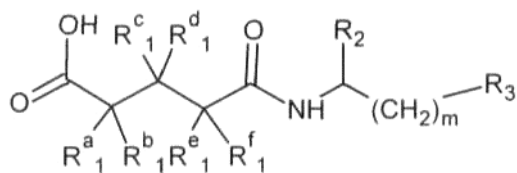
24. Застосування за п. 22 або 23, де захворювання дихальних шляхів являє собою риносинусит.

25. Застосування за п. 22 або 23, де захворювання дихальних шляхів викликане РНК-вмісними вірусами.

26. Застосування за п. 25, де вірус вибраний із групи, що складається з риновірусу, вірусу Коксакі, респіраторно-синцитіального вірусу і вірусу грипу.

30 27. Застосування за п. 22 або 23, де захворювання являють собою загострення астми, хронічної обструктивної хвороби легень, бронхіту і муковісцидозу, викликаних риновірусом, вірусом грипу і/або респіраторно-синцитіальним вірусом.

35 28. Спосіб одержання сполук загальної формули (I) за п. 1 або їх фармацевтично прийнятних солей, який включає нагрівання моноаміду дикарбонової кислоти загальної формули (II):



у якій

m являє собою ціле число від 0 до 2;

40  $R^a_1$ ,  $R^b_1$ ,  $R^c_1$ ,  $R^d_1$ ,  $R^e_1$ ,  $R^f_1$ , кожен незалежно, являють собою водень,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $-NH_2$ ,  $-NHC_1-C_6$ -алкіл, гідроксигрупу,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси;

$R_2$  являє собою водень,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, групу  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OC_1-C_6$ -алкіл;

$R_3$  являє собою:

1) 5-членну насичену або ненасичену гетероциклічну групу, що містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з N, O і S, необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з галогену,  $C_1$ - $C_6$ -алкілу,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси, групи  $-C(O)OH$ , групи  $-C(O)OC_1-C_6$ -алкіл, групи  $-NHC(O)C_1-C_6$ -алкіл, фенілу або піридинілу;

45 2) 6-членну насичену або ненасичену гетероциклічну групу, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з N і O, необов'язково заміщену групою, вибраною з галогену,  $C_1$ - $C_6$ -алкілу;

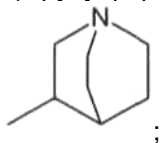
50 3) 5-членну ненасичену гетероциклічну групу, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N і S, необов'язково заміщену 1 або 2 замісниками, вибраними з  $C_1$ - $C_6$ -алкілу, конденсовану з 6-членною ненасиченою циклічною або гетероциклічною групою, що містить атом азоту,

необов'язково заміщеною одним або двома замісниками, вибраними з гідроксигрупи, галогену або  $C_1$ - $C_6$ -алкілу;

4) 6-членну ненасичену циклічну або гетероциклічну групу, що містить 1 або 2 атоми N, конденсовану з 5- або 6-членною ненасиченою гетероциклічною групою, що містить від 1 до 3

5 гетероатомів, вибраних з N і S;

5) групу формули



з водовідбираючим агентом в органічному розчиннику.

10 29. Спосіб за п. 28, де як водовідбираючий агент використовують глутаровий ангідрид, і процес ведуть при нагріванні в органічному розчиннику, переважно в диметилформаміді.

30. Спосіб за п. 28, де як водовідбираючий агент використовують пропіоновий ангідрид, і процес ведуть при нагріванні в органічному розчиннику, переважно в толуолі.

31. Спосіб за п. 30, де процес ведуть з додаванням ацетату натрію.

15 32. Спосіб за п. 28, де як водовідбираючий агент використовують оцтовий ангідрид, і процес ведуть при кип'ятінні в органічному розчиннику, переважно в діоксані.

33. Спосіб за п. 32, де процес ведуть з додаванням ацетату натрію.

34. Спосіб за п. 28, де як водовідбираючий агент використовують хлорангідрид оцтової кислоти, і процес ведуть при кип'ятінні в органічному розчиннику, переважно в оцтовій кислоті.

20 35. Спосіб за п. 28, де як водовідбираючий агент й одночасно розчинник використовують ангідрид оцтової кислоти, і процес ведуть при температурі 90-100 °C.

36. Спосіб за п. 28, де як водовідбираючий агент використовують карбонілдіімідазол.

---

Комп'ютерна верстка М. Мацело

---

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,  
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601