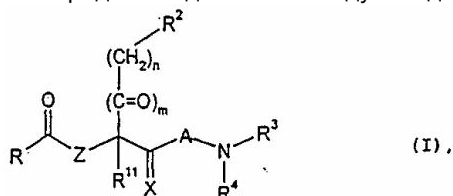


Предметом даного винаходу є модифіковані амінокислоти загальної формули



їх тауомери, їх діастереомери, їх енантіомери, їх суміші та їх солі, зокрема, їх фізіологічно прийнятні солі приєднання неорганічних чи органічних кислот або основ, лікарські засоби, що містять ці сполуки, їх застосування та спосіб їх одержання.

У наведеній вище формулі залишки мають такі значення:

R означає лінійну алкільну групу з 1-7 атомами вуглецю, яка в ω-положенні може бути заміщена циклоалкільною групою з 4-10 атомами вуглецю,

однією або двома фенільними групами, 1-нафтил-, 2-нафтил- або біфеніл-групою,

1,3-дигідро-2Н-2-оксобензімідазол-1-іл-, 2,4(1Н,3Н)-діоксохіназолін-1-іл-, 2,4(1Н,3Н)-діоксохіназолін-3-іл-, 2,4(1Н,3Н)-діоксотієно[3,4-d]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1Н)-оксотієно[3,4-d]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1Н)-оксотієно[3,4-d]піримідин-1-іл-, 3,4-дигідро-2(1Н)-оксотієно[3,2-d]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1Н)-оксотієно[3,2-d]піримідин-1-іл-, 3,4-дигідро-2(1Н)-оксохіназолін-1-іл-, 3,4-дигідро-2(1Н)-оксохіназолін-3-іл-, 2(1Н)-оксохінолін-3-іл-, 2(1Н)-оксохіноксалін-3-іл-, 1,1-діоксидо-3(4Н)-оксо-1,2,4-бензотіадіазин-2-іл-, 1,3-дигідро-2Н-2-оксоімідазопіридиніл-, 1,3-дигідро-2(2Н)-оксоімідазо[4,5-с]хінолін-3-іл-, 1,3-дигідро-2Н-2-оксоімідазол-1-іл-або 3,4-дигідро-2(1Н)-оксопіримідин-3-іл-групою, причому дві останні групи в залежності від обставин в положенні 4 та/або 5 або в положенні 5 та/або 6 можуть бути одно- або двозаміщені нижчими лінійними чи розгалуженими алкільними групами, феніл-, біфеніл-, піридиніл-, діазиніл-, фурил-, тієніл-, піроліл-, 1,3-оксазоліл-, 1,3-тіазоліл-, ізоксазоліл-, піразоліл-1-метилпіразоліл-, імідазоліл- або 1-метил-імідазоліл-групами і замісники можуть бути однаковими або різними,

зв'язаним через атом вуглецю 5-членним гетероароматичним циклом, який містить атом азоту, кисню або сірки або поряд з атомом азоту атом кисню, сірки або інший атом азоту, причому атом азоту іміногрупи може бути заміщений алкільною групою,

або зв'язаним через атом вуглецю 6-членим гетероароматичним циклом, що містить один, два або три атоми азоту,

причому як до вказаного раніше 5-членного, так і до 6-членного гетероароматичного циклу через два сусідні атоми вуглецю може бути приєднана 1,4-бутадієніленова група і утворені таким чином біциклічні гетероароматичні кільця також можуть бути з'єднані через атом вуглецю 1,4-бутадієніленової групи,

при необхідності в положенні атома азоту заміщену алкільною групою з 1-6 атомами вуглецю або фенілметильною групою лінійну алкіл аміногрупу з 1-6 атомами вуглецю, яка в ω-положенні може бути заміщена

циклоалкільною групою з 4-10 атомами вуглецю,

однією або двома фенільними групами, 1-нафтил-, 2-нафтил- або біфеніл-групою,

1Н-індол-3-іл-, 1,3-дигідро-2Н-2-оксобензімідазол-1-іл-, 2,4(1Н,3Н)-діоксохіназолін-1-іл-, 2,4(1Н,3Н)-діоксохіназолін-3-іл-, 2,4(1Н,3Н)-діоксотієно[3,4-d]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1Н)-оксотієно[3,4-d]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1Н)-оксотієно[3,4-d]піримідин-1-іл-, 3,4-дигідро-2(1Н)-оксотієно[3,2-d]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1Н)-оксотієно[3,2-d]піримідин-1-іл-, 3,4-дигідро-2(1Н)-оксохіназолін-1-іл-, 3,4-дигідро-2(1Н)-оксохіназолін-3-іл-, 2(1Н)-оксохінолін-3-іл-, 2(1Н)-оксохіноксалін-3-іл-, 1,1-діоксидо-3(4Н)-оксо-1,2,4-бензотіадіазин-2-іл-, 1,3-дигідро-4-(3-тієніл)-2Н-2-оксоімідазол-1-іл-, 1,3-дигідро-4-феніл-2Н-2-оксоімідазол-1-іл-, 1,3-дигідро-5-феніл-2Н-2-оксоімідазол-1-іл-, 1,3-дигідро-2(2Н)-оксоімідазо[4,5-с]хінолін-3-іл-, 3,4-дигідро-5-феніл-2(1Н)-оксопіримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-6-феніл-2(1Н)-оксопіримідин-3-іл-або 1,3-дигідро-2Н-2-оксоімідазо[4,5-b]піридин-3-іл-групою,

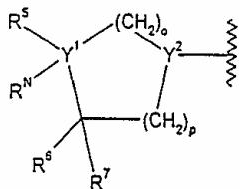
зв'язаним через атом вуглецю 5-членним гетероароматичним циклом, який містить атом азоту, кисню або сірки або поряд з атомом азоту атом кисню, сірки або інший атом азоту, причому атом азоту іміногрупи може бути заміщений алкільною групою,

зв'язаним через атом вуглецю 6-членим гетероароматичним циклом, що містить 1, 2 або 3 атоми азоту,

причому як до вказаного раніше 5-членного, так і до 6-членного гетероароматичного циклу через два сусідні атоми вуглецю може бути приєднана 1,4-бутадієніленова група і утворені таким чином біциклічні гетероароматичні кільця також можуть бути з'єднані через атом вуглецю 1,4-бутадієніленової групи,

причому вказані раніше для заміщення алкіл- і алкіламіногруп в ω-положенні феніл-, нафтил- і біфеніл-групи, а також при необхідності частково гідровані одно- і двоциклічні гетероароматичні цикли у вуглецевому каркасі додатково можуть бути одно-, дво- чи тризаміщені атомами фтору, хлору або бромом, алкільними групами, циклоалкільними групами з 3-8 атомами вуглецю, нітро-, алкокси-, феніл-, фенілалкокси-, трифторметил-, алкоксикарбоніл-, алкоксикарбонілалкіл-, карбокси-, карбоксиалкіл-, діалкіламіноалкіл-, гідрокси-, аміно-, ацетиламіно-, пропіоніл-аміно-, бензоїл-, бензоїламіно-, бензоїл метиламіно-, амінокарбоніл-, алкіламінокарбоніл-, діалкіламінокарбоніл-, (1-піролідиніл)карбоніл-, (1-піперидиніл)карбоніл-, (гексагідро-1Н-азепін-1-іл)карбоніл-, (4-метил-1-піперазиніл)-карбоніл-, (4-морфолініл)карбоніл-, алканойл-, ціан-, трифторметокси-, трифторметилтіо-, трифторметилсульфініл- або трифторметилсульфоніл-групами, причому замісники можуть бути однаковими або різними, а вказані раніше бензоїл-, бензоїламіно- і бензоїлметиламіногрупи в свою чергу в фенільній частині додатково можуть бути заміщені атомом фтору, хлору або бромом, алкіл-, трифторметил-, аміно- або ацетиламіногрупою,

або залишок формули



(II),

в якому

р означає числа 1 або 2

о означає числа 2 або 3 або, якщо Y^1 і Y^2 не означають одночасно атом азоту, також число 1,

Y^1 означає атом азоту, якщо R^5 означає вільну пару електронів, або атом вуглецю,

Y^2 означає атом азоту або групу $>CH-$,

R^5 означає вільну пару електронів, якщо Y^1 означає атом азоту, або, якщо Y^1 означає атом вуглецю, - атом водню, алкільну групу з 1-3 атомами вуглецю, гідрокси-, ціан-, амінокарбоніл-, карбокси-, алкоксикарбоніл-, амінокарбоніламіно-, фенілметил- або фенільну групу,

R^6 означає атом водню або, якщо Y^1 не є атомом азоту, також разом із залишком R^5 означає додатковий зв'язок,

R^7 означає атом водню або, якщо Y^1 не є атомом азоту, а R^5 і R^6 разом представляють додатковий зв'язок, також разом із залишком R^N означає 1,4-бутадієніленову групу,

R^N означає атом водню або алкільну групу з 1-6 атомами вуглецю, яка в ω-положенні може бути одно- чи двозаміщена

циклоалкільною групою з 5-7 атомами вуглецю, 1-нафтил-, 2-нафтил-, гідрокси-, алкокси-, аміно-, алкіламіно-, діалкіламіно-, піперидиніл-, морфолініл-, піролідиніл-, гексагідро-1H-1-азепініл-, амінокарбоніл-, алкіламінокарбоніл-, ацетиламіно-, ціан-, амінокарбоніламіно- або алкіламінокарбоніламіно-групою або феніл-, піридиніл- або діазиніл-групою, причому ці замісники можуть бути однаковими або різними,

циклоалкільну групу з 5-7 атомами вуглецю, феніл-, піридиніл-, ціан-, аміно-, бензоїламіно-, амінокарбоніл-, алкіламінокарбоніл-, алкоксикарбоніл-, фенілалкоксикарбоніл-, амінокарбоніламіно-, алкіламінокарбоніламіно-, діалкіламіно-карбоніламіно-, N-(амінокарбоніл)-N-алкіл-аміно-, N-(алкіламінокарбоніл)-N-алкіламіно-, N-(алкіламінокарбоніл)-N-феніламіно-, феніламіно-карбоніламіно-, [феніл(алкіламіно)]карбоніламіно-, N-(феніламінокарбоніл)-N-алкіламіно-, N-(феніламінокарбоніл)-N-феніламіно-, бензоїламінокарбоніламіно-, фенілаліламіно-карбоніламіно-, піридиніламінокарбоніламіно-, N-(амінокарбоніл)-N-феніл-аміно-, N-(алкіламінокарбоніл)-N-феніламіно-, N-(аміно-карбоніламінокарбоніл)-N-феніламіно-, N-(піридиніл)-N-(амінокарбоніл)аміно-, N-(піридиніл)-N-(алкіламінокарбоніл)аміно-, феніламіно-, піридиніламіно-, 4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл- або діазиніламіно-групу,

насичений, з одним або двома вільними зв'язками 5-7-членний аза-, діаза-, триаза-, оксаза-, тіаза-, тіадіаза- або S,S-діоксидо-тіадіаза-гетероцикл,

причому вказані вище гетероцикли можуть бути зв'язані через атом вуглецю або азоту і

можуть містити одну або дві карбонільні групи біля атома азоту,

в положенні одного із атомів азоту можуть бути заміщені алкіл-, алканойл-, ароїл-, гідроксикарбонілакіл-, алкоксикарбоніл-алкіл-, фенілалкокси-карбонілакіл-, фенілметил- або фенільною групою,

в положенні одного або двох атомів вуглецю можуть бути заміщені розгалуженою або лінійною алкільною групою, феніл-, фенілметил-, нафтил-, біфеніліл-, піридиніл-, діазиніл-, фурил-, тієніл-, піроліл-, 1,3-оксазоліл-, 1,3-тіазоліл-, ізоксазоліл-, піразоліл-, 1-метилпіразоліл-, імідазоліл- або 1-метилімідазоліл-групами, причому замісники можуть бути однаковими або різними,

і причому у вказаних вище гетероциклах через два сусідні атоми вуглецю додатково може бути приєднана алкіленова група з 3-6 атомами вуглецю або конденсований олефіний подвійний зв'язок одного із вказаних вище ненасичених гетероциклів з бензол-, піридин-, діазин-, 1,3-оксазол-, тіофен-, фуран-, тіазол-, пірол-, N-метил-пірол-, хінолін-, імідазол- або N-метил-імідазольним кільцем,

або, якщо Y^1 не є атомом азоту, а R^5 і R^6 разом представляють додатковий зв'язок, R^N разом із R^7 означає також 1,4-бутадієніленову групу,

або, якщо Y^1 представляє атом вуглецю, R^N разом із R^5 із залученням Y^1 також означає карбонільну групу або насичений чи із одним вільним зв'язком 5- або 6-членний 1,3-діаза-гетероцикл, який, в залежності від обставин, може містити одну чи дві карбонільні групи і, якщо він ненасичений, може бути бензоконденсований по подвійному зв'язку і в положенні одного із атомів азоту може бути заміщений метил-, аміно-карбоніл-, гідроксикарбонілакіл-, алкоксикарбонілакіл-, фенілалкокси-карбонілакіл-, фенілметил- або фенільною групою,

причому наявні у вказаних під позначеннями R^5 , R^7 і R^N залишках феніл-, піридиніл-, діазиніл-, фурил-, тієніл-, піроліл-, 1,3-оксазоліл-, 1,3-тіазоліл-, ізоксазоліл-, піразоліл-, 1-метилпіразоліл-, імідазоліл- або 1-метилімідазоліл-групи, а також бензо-, тієно-, піридо- і діазино-конденсовані гетероцикли у вуглецевому каркасі додатково можуть бути одно-, дво- чи тризаміщені атомами фтору, хлору або броду, алкільними групами, циклоалкільними групами з 3-8 атомами вуглецю, нітро-, алкокси-, алкілтіо-, алкілсульфініл-, алкілсульфоніл-, алкілсульфоніламіно-, феніл-, фенілалкокси-, трифторметил-, алкоксикарбоніл-, алкоксикарбонілакіл-, карбокси-, карбоксиалкіл-, діалкіламіноалкіл-, гідрокси-, аміно-, ацетиламіно-, пропіоніламіно-, бензоїл-, бензоїламіно-, бензоїлметиламіно-, амінокарбоніл-, алкіламінокарбоніл-, діалкіламінокарбоніл-, гідроксиалкіламінокарбоніл-, (4-морфолініл)карбоніл-, (1-піролідиніл)карбоніл-, (1-піперидиніл)карбоніл-, (гексагідро-1-азепініл)карбоніл-, (4-метил-1-піперазиніл)карбоніл-, метилендіокси-, аміно-карбоніламіно-, амінокарбоніламіноалкіл-, алкіламінокарбоніламіно-, алканойл-, ціан-, трифторметокси-, трифторметилтіо-, трифторметилсульфініл- або трифторметилсульфоніл-групами, причому замісники можуть бути однаковими або різними, а вказані раніше бензоїл-, бензоїламіно-, бензоїламіно-карбоніламіно- і бензоїл метил аміногрупи в свою чергу в фенільній частині додатково можуть

бути заміщені атомом фтору, хлору або бром, алкіл-, трифторметил-, аміно- або ацетиламіногрупою а наявні у вказаних вище залишках алкільні групи, якщо інше не вказано, можуть містити 1-5 атомів вуглецю,

X означає атом кисню або 2 атоми водню,

Z означає метиленову групу або групу $-NR^{11}$, в якій

R^1 означає атом водню, алкіл- або фенілалкільну групу,

R^{11} означає атом водню, алкільну групу 1-3 атомами вуглецю, алкоксикарбонільну групу з 2-4 атомами вуглецю або фенілметильну групу,

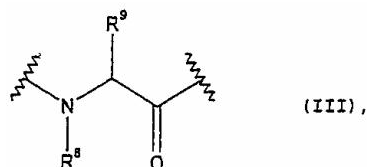
n означає числа 1 або 2 або, якщо m означає число 1, також число 0,

m означає числа 0 або 1,

R^2 означає феніл-, 1-нафтил-, 2-нафтил-, 1,2,3,4-тетрагідро-1-нафтил-, 1H-індол-3-іл-, 1-метил-1H-індол-3-іл-, 1-форміл-1H-індол-3-іл-, 1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-1H-індол-3-іл-, 4-імідазоліл-, 1-метил-4-імідазоліл-, 2-тієніл-, 3-тієніл-, тіазоліл-, 1H-індазол-3-іл-, 1-метил-1H-індазол-3-іл-, бензо[b]фур-3-іл-, бензо[b]тієн-3-іл-, піридиніл-, хінолініл- або ізохінолініл-групу,

причому вказані вище ароматичні і гетероароматичні залишки у вуглецевому каркасі додатково можуть бути одно-, дво- чи тризаміщені атомами фтору, хлору або бром, розгалуженими або лінійними алкільними групами, циклоалкільними групами з 3-8 атомами вуглецю, фенілалкільними групами, алкеніл-, алкокси-, феніл-, фенілалкокси-, трифторметил-, алкоксикарбонілалкіль-, карбоксиалкіль-, алкоксикарбоніл-, карбокси-, діалкіламіноалкіль-, діалкіламіноалкокси-, гідрокси-, нітро-, аміно-, ацетиламіно-, пропіонаміно-, бензоїл-, бензоїламіно-, бензоїлметиламіно-, метилсульфонілокси-, амінокарбоніл-, алкіл-амінокарбоніл-, діалкіламінокарбоніл-, алканойл-, ціан-, тетразоліл-, феніл-, піридиніл-, тіазоліл-, фурил-, трифторметокси-, трифторметилтіо-, трифторметилсульфініл- або трифторметилсульфоніл-групами і замісники можуть бути однаковими або різними, а вказані раніше бензоїл-, бензоїламіно- і бензоїлметиламіногрупи в свою чергу в фенільній частині додатково можуть бути заміщені атомами фтору, хлору або бром, алкіл-, трифторметил-, аміно- або ацетиламіногрупою,

A означає зв'язок або зв'язаний через $-CX$ -групу з NR^3R^4 -групою двовалентний залишок формули



в якому

R^8 і R^9 разом означають n-пропіленову групу або

R^8 означає атом водню, алкіл- або фенілалкільний залишок, а

R^9 означає атом водню або розгалужену або лінійну алкільну групу з 1-5 атомами вуглецю, яка, якщо вона лінійна, в ω -положенні може бути заміщена гідрокси-, меркапто-, аміно-, алкіламіно-, діалкіламіно-, 1-ацетидиніл-, 1-піролідиніл-, 1-піперидиніл-, гексагідро-1-азепініл-, метилтіо-, гідроксикарбоніл-, амінокарбоніл-, аміноімінометиламіно-, амінокарбоніламіно-, феніл-, 1H-індол-3-іл-, 1-метил-1H-індол-3-іл-, 1-форміл-1H-індол-3-іл-, 4-імідазоліл-, 1-метил-4-імідазоліл-, 1-нафтил-, 2-нафтил- або піридиніл-групою, причому вказані гетероцикли, феніл- і нафтил-групи в свою чергу у вуглецевому каркасі можуть бути одно-, дво- чи тризаміщені атомами фтору, хлору або бром, метил-, алкокси-, трифторметил-, гідрокси-, аміно-, ацетиламіно-, амінокарбоніл-, ціан-, трифторметокси-, метилсульфонілокси-, трифторметилтіо-, трифторметилсульфініл- або трифторметилсульфоніл-групами, причому замісники можуть бути однаковими або різними, і причому вказані при визначенні залишку R^9 гідрокси-, меркапто-, аміно-, гуанідино-, індоліл- і імідазоліл-групи можуть бути заміщені прийнятими в хімії пептидів захисними залишками, переважно ацетил-, бензипоксикарбоніл- або трет.бутилоксикарбоніл-групами,

R^3 означає атом водню,

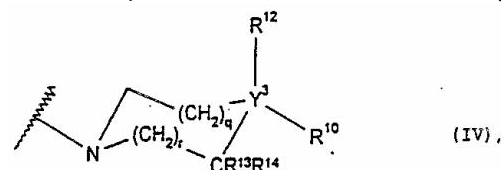
алкільну групу з 1-7 атомами вуглецю, яка в ω -положенні може бути заміщена циклогексил-, феніл-, піридиніл-, діазиніл-, гідрокси-, аміно-, алкіламіно-, діалкіламіно-, карбокси-, амінокарбоніл-, амінокарбоніламіно-, ацетиламіно-, 1-піролідиніл-, 1-піперидиніл-, 4-(1-піперидиніл)-1-піперидиніл-, 4-морфолініл-, гексагідро-1H-1-азепініл-, [біс-(2-гідроксиетил)]аміно-, 4-алкіл-1-піперазиніл- або 4-(ω -гідроксиалкіль)-1-піперазиніл-групою,

фенільну або піридинільну групу,

причому вказані вище гетероциклічні залишки і фенільні групи додатково у вуглецевому каркасі можуть бути одно-, дво- чи тризаміщені атомами фтору, хлору або бром, метил-, алкокси-, трифторметил-, гідрокси-, аміно-, ацетиламіно-, амінокарбоніл-, ціан-, метилсульфонілокси-, трифторметокси-, трифторметилтіо-, трифторметилсульфініл- або трифторметилсульфоніл-групами і замісники можуть бути однаковими або різними,

R^4 означає атом водню або при необхідності заміщену феніл- або піридиніл-групою алкіл-групу з 1-3 атомами вуглецю або

R^3 і R^4 разом із включеним атомом азоту означають залишок загальної формули



в якому

Y^3 означає атом вуглецю або, якщо R^{12} означає вільну пару електронів, також означає атом азоту,

g означає числа 0, 1 або 2,

q означає числа 0, 1 або 2,

R^{10} означає атом водню, аміно-, алкіламіно-, діалкіламіно-, алкіл-, циклоалкіл-, аміноалкіл-, алкіламіноалкіл-, діалкіламіноалкіл-, аміноімінометил-, амінокарбоніламіно-, алкіламінокарбоніламіно-, циклоалкіламінокарбоніламіно-, феніламінокарбоніламіно-, амінокарбоніалкіл-, амінокарбоніламіноалкіл-, алкоксикарбоніл-, алкоксикарбоніалкіл-, карбоксиалкіл- або карбокси-групу,

феніл-, піридиніл-, діазиніл-, 1-нафтил-, 2-нафтил-, піридинілкарбоніл- або феніл-карбоніл-групу, яка у вуглецевому каркасі може бути одно-, дво- чи тризаміщена атомом фтору, хлору або бромом, алкіл-, алкокси-, метилсульфонілокси-, трифторметил-, гідрокси-, аміно-, ацетиламіно-, амінокарбоніл-, амінокарбоніламіно-, амінокарбоніламінометил-, ціан-, карбокси-, карбалкокси-, карбоксиалкіл-, карбалкоксиалкіл-, алканойл-, ω -(діалкіламіно)алканойл-, ω -(діалкіламіно)алкіл-, ω -(діалкіламіно)гідроксиалкіл-, ω -(карбокси)-алканойл-, трифторметокси-, трифторметилтіо-, трифторметилсульфініл- або трифторметилсульфоніл-групами, причому замісники можуть бути однаковими або різними,

зв'язану через атом азоту 1,3-дигідро-2-оксо-2H-імідазоліл-, 2,4(1H,3H)-діоксопіримідиніл- або 3,4-дигідро-2(1H)-оксопіримідиніл-групу, яка може бути заміщена фенільною групою або яка по подвійному зв'язку може бути конденсована з бензольним, піридиновим або діазиновим кільцем,

1,1-діоксидо-3(4H)-оксо-1,2,4-бензотіадіазин-2-іл-групу,

4-10-членну азациклоалкілну групу, 5-10-членну оксаза-, тіаза- або діазациклоалкілну групу, або 6-10-членну азабіцклоалкілну групу,

причому вказані вище моно- і біциклічні гетероцикли з'єднані через атом азоту або вуглецю і

можуть бути заміщені алкільною групою з 1-7 атомами вуглецю, алканойл-, діалкіламіно-, фенілкарбоніл-, піридинілкарбоніл-, карбоксиалканойл-, карбоксиалкіл-, алкоксикарбоніалкіл-, алкоксикарбоніл-, амінокарбоніл-, алкіламінокарбоніл-, алкілсульфоніл-, циклоалкіл- або циклоалкілалкільною групою, при необхідності алкілзаміщеною в циклі циклоалкілкарбоніл-, азациклоалкілкарбоніл-, діазациклоалкілкарбоніл- або оксазациклоалкілкарбонільною групою,

причому наявні в цих замісниках аліциклічні частини містять 3-10 членів циклу, гетероциклічні частини містять 4-10 членів циклу, а вказані вище фенільні і піридинільні залишки в свою чергу можуть бути одно-, дво- чи тризаміщені атомами фтору, хлору або бромом, алкіл-, алкокси-, метилсульфонілокси-, трифторметил-, гідрокси-, аміно-, ацетиламіно-, амінокарбоніл-, амінокарбоніламіно-, амінокарбоніламінометил-, ціан-, карбокси-, карбалкокси-, карбоксиалкіл-, карбалкоксиалкіл-, алканойл-, ω -(діалкіламіно)алканойл-, ω -(карбокси)алканойл-, трифторметокси-, трифторметилтіо-, трифторметилсульфініл- або трифторметилсульфоніл-групами, причому замісники можуть бути однаковими або різними, або

R^{10} разом із R^{12} і Y^3 означають 4-7-членний циклоаліфатичний цикл, в якому метиленова група може бути заміщена групою -NH- або -N(алкіл)-,

причому атом водню, приєднаний до атому азоту групи R^{10} може бути заміщений захисним залишком,

R^{12} означає атом водню,

алкільний залишок з 1-4 атомами вуглецю, причому лінійний алкільний залишок в ω -положенні може бути заміщений феніл-, піридиніл-, діазиніл-, аміно-, алкіламіно-, діалкіламіно-, 1-піролідиніл-, 1-піперидиніл-, 4-метил-1-піперазиніл-, 4-морфолініл-або гексагідро-1H-1-азепініл-групою,

алкоксикарбонільну, ціан- або амінокарбонільну групу або означає вільну пару електронів, якщо Y^3 представляє атом азоту, а

R^{13} і R^{14} кожен означає атом водню або,

якщо Y^3 представляє атом вуглецю, R^{12} разом із R^{14} також означає наступний вуглецево-вуглецевий зв'язок, причому R^{10} має вказані раніше значення, а R^{13} представляє атом водню, або,

якщо Y^3 представляє атом вуглецю, R^{12} разом із R^{14} також означає наступний вуглецево-вуглецевий зв'язок, а R^{10} разом із R^{13} і задіяним подвійним зв'язком представляють частково гідрований або ароматичний 5-7-членний, моно- або біциклічний карбоцикл або гетероцикл,

причому всі названі вище алкільні і алкоксильні групи, а також наявні в інших названих залишках алкільні групи, якщо інше не вказано, можуть містити 1-7 атомів вуглецю, всі названі вище циклоалкільні групи, а також наявні в інших названих залишках циклоалкільні групи, якщо інше не вказано, можуть містити 5-10 атомів вуглецю і

причому під названим вище ароїльним залишком слід розуміти, наприклад, бензоїльний або нафтоїльний залишок.

Під вказаними у наведених вище і нижче визначеннях захисними залишками слід розуміти прийняті в хімії пептидів захисні групи, зокрема,

при необхідності заміщена у фенільному ядрі атомом галогену, нітро- або фенільною групою, однією або двома метокси- групами фенілалкоксикарбонільну групу з 1-3 атомами вуглецю в алкоксильній частині,

наприклад, бензилоксикарбоніл-, 2-нітро-бензилоксикарбоніл-, 4-нітро-бензилокси-карбоніл-, 4-метокси-бензилоксикарбоніл-, 2-хлор-бензилоксикарбоніл-, 3-хлор-бензилоксикарбоніл-, 4-хлор-бензилоксикарбоніл-, 4-біфеніліл- α , α -диметилбензилоксикарбоніл- або 3,5-диметокси- α , α -диметилбензилоксикарбонільну групу,

алкоксикарбонільну групу з 1-5 атомами вуглецю в алкільній частині,

наприклад, метоксикарбоніл-, етоксикарбоніл-, n-пропоксикарбоніл-, ізопропокси-карбоніл-, n-бутоксикарбоніл-, 1-метилпропоксикарбоніл-, 2-метилпропокси-карбоніл- або трет.бутилоксикарбонільну групу,

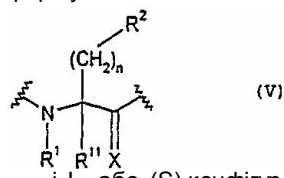
алілоксикарбонільну, 2,2,2-трихлор-(1,1-диметилетокси)карбоніл- або 9-фторенілметокси-карбонільну групу або

формільну, ацетильну або трифторацетильну групу.

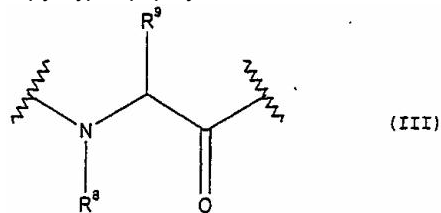
Даний винахід стосується рацематів, якщо сполуки загальної формули I містять лише один хіральний елемент. Однак, винахід охоплює також окремі діастереомерні пари антиподів або їх суміші, що утворюються в разі наявності більш, ніж одного хірального елемента в сполуках загальної формули I.

Особливу перевагу мають сполуки, що підпадають під загальну формулу I, в яких Z приймає значення

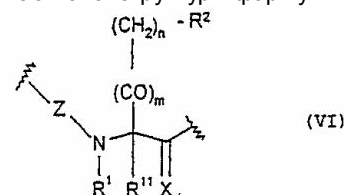
NR¹, а m приймає значення 0, D- або (R)-конфігуровані стосовно амінокислотної часткової структури формули



і L- або (S)-конфігуровані стосовно за певних обставин наявної у залишку А амінокислотної часткової структури формули



Щодо решти сполук, що підпадають під загальну формулу I, то перевагу мають ізомери, які стосовно часткової структури формули



просторово побудовані аналогічно (R)-конфігурованій частковій структурі формули V.

Сполуки загальної формули I мають цінні фармакологічні властивості, що базуються на їх селективних CGRP-антагоністичних властивостях. Наступним предметом даного винаходу є лікарські засоби, що містять ці сполуки, їх застосування та їх виготовлення.

Особливо слід відмітити підгрупу сполук загальної формули I, в яких

A, R², R³, R⁴, R¹¹, X, Z, а також m і n мають наведені вище значення, а

R означає при необхідності в положенні атома азоту заміщену алкільну групу з 1-6 атомами вуглецю або заміщену фенілметильною групою лінійну алкіламіногрупу з 1-6 атомами вуглецю, які в ω-положенні можуть бути заміщені

циклоалкільною групою з 4-10 атомами вуглецю,

однією або двома фенільними групами, 1-нафтил-, 2-нафтил- або біфеніл-групою,

1H-індол-3-іл-, 1,3-дигідро-2H-2-оксобензімідазол-1-іл-, 2,4(1H,3H)-діоксохіназолін-1-іл-, 2,4(1H,3H)-діоксохіназолін-3-іл-, 2,4(1H,3H)-діоксотієно[3,4-d]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксотієно[3,4-d]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксотієно[3,4-d]піримідин-1-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксотієно[3,2-d]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксотієно[3,2-d]піримідин-1-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-1-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл-, 2(1H)-оксохінолін-3-іл-, 2(1H)-оксохіноксалін-3-іл-, 1,1-діоксидо-3(4H)-оксо-1,2,4-бензотіадазін-2-іл-, 1,3-дигідро-4-(3-тієніл)-2H-2-оксоімідазол-1-іл-, 1,3-дигідро-4-феніл-2H-2-оксоімідазол-1-іл-, 1,3-дигідро-5-феніл-2H-2-оксоімідазол-1-іл-, 1,3-дигідро-2(2H)-оксоімідазо-[4,5-c]хінолін-3-іл-, 3,4-дигідро-5-феніл-2(1H)-оксопіримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-6-феніл-2(1H)-оксопіримідин-3-іл-або 1,3-дигідро-2H-2-оксоімідазо[4,5-b]піридин-3-іл-групою,

зв'язаним через атом вуглецю 5-членним гетероароматичним циклом, який містить атом азоту, кисню або сірки або поряд із атомом азоту містить атом кисню, атом сірки або ще один атом азоту причому атом азоту іміногрупи може бути заміщений алкільною групою, або

зв'язаним через атом вуглецю 6-членим гетероароматичним циклом, що містить 1, 2 або 3 атоми азоту, причому як до 5-членного, так і до 6-членного гетероароматичного моноциклічного кільця через два сусідні атоми вуглецю може бути приєднана 1,4-бутадієніленова група і утворені таким чином біциклічні гетероароматичні кільця також можуть бути з'єднані через атом вуглецю 1,4-бутадієніленової групи,

причому вказані раніше для заміщення алкіламіногруп в ω-положенні феніл-, нафтил- і біфеніл-групи, а також при необхідності частково гідровані одно- і двоциклічні гетероароматичні цикли у вуглецевому каркасі додатково можуть бути одно-, дво- чи тризаміщені атомами фтору, хлору або бромом, алкільними групами, циклоалкільними групами з 3-8 атомами вуглецю, нітро-, алкокси-, феніл-, фенілалкокси-, трифторметил-, алкоксикарбоніл-, алкоксикарбонілалкіл-, карбокси-, карбоксиалкіл-, діалкіламіноалкіл-, гідрокси-, аміно-, ацетиламіно-, пропіонаміно-, бензоїл-, бензоїламіно-, бензоїлметил-аміно-, амінокарбоніл-, алкіламінокарбоніл-, діалкіламінокарбоніл-, (1-піролідиніл)-карбоніл-, (1-піперидиніл)-карбоніл-, (гексагідро-1H-азепін-1-іл)-карбоніл-, (4-метил-1-піперазиніл)-карбоніл-, (4-морфолініл)-карбоніл-, алканойл-, ціан-, трифторметокси-, трифторметилтіо-, трифторметилсульфініл- або трифторметилсульфоніл-групами, причому замісники можуть бути однаковими або різними, а вказані раніше бензоїл-, бензоїламіно- і бензоїлметиламіногрупи в свою чергу в фенільній частині додатково можуть бути заміщені атомом фтору, хлору або бромом, алкіл-, трифторметил-, аміно- або ацетиламіногрупою,

причому всі вказані вище алкільні і алкоксильні групи, а також наявні в інших названих залишках алкільні групи, якщо інше не вказано, можуть містити 1-4 атоми вуглецю,

їх тауомери, їх діастереомери, їх енантіомери, їх суміші та їх солі.

Крім того, особливо слід відмітити підгрупу сполук загальної формули I, в яких

R², R³, R⁴, R¹¹, X, Z, а також m і n мають значення, вказані для наведеної вище підгрупи,

R означає лінійну алкільну групу з 1-7 атомами вуглецю, яка в ω-положенні може бути заміщена

циклоалкільною групою з 4-10 атомами вуглецю,

однією або двома фенільними групами, 1-нафтил-, 2-нафтил- або біфеніліл-групою,

1,3-дигідро-2Н-2-оксобензімідазол-1-іл-, 2,4(1Н,3Н)-діоксохіназолін-1-іл-, 2,4(1Н,3Н)-діоксохіназолін-3-іл-, 2,4(1Н,3Н)-діоксотієно[3,4-*d*]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1Н)-оксотієно[3,4-*d*]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1Н)-оксотієно[3,4-*d*]піримідин-1-іл-, 3,4-дигідро-2(1Н)-оксотієно[3,2-*d*]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1Н)-оксотієно[3,2-*d*]піримідин-1-іл-, 3,4-дигідро-2(1Н)-оксохіназолін-1-іл-, 3,4-дигідро-2(1Н)-оксохіназолін-3-іл-, 2(1Н)-оксохінолін-3-іл-, 2(1Н)-оксохіноксапін-3-іл-, 1,1-діоксидо-3(4Н)-оксо-1,2,4-бензотіадіазин-2-іл-, 1,3-дигідро-2Н-2-оксоімідазопіридиніл-, 1,3-дигідро-2(2Н)-оксоімідазо[4,5-*c*]хінолін-3-іл-, 1,3-дигідро-2Н-2-оксоімідазол-1-іл-або 3,4-дигідро-2(1Н)-оксопіримідин-3-іл-групою, причому кожна з двох останніх груп положенні 4 та/або в положенні 5 або в положенні 5 та/або 6 може бути одно- або двозаміщена лінійною чи розгалуженою алкільними групами, феніл-, біфеніліл-, піридиніл-, діазиніл-, фурил-, тієніл-, піроліл-, 1,3-оксазоліл-, 1,3-тіазоліл-, ізоксазоліл-, піразоліл-, 1-метилпіразоліл-, імідазоліл- або 1-метилімідазолільною групами і замісники можуть бути однаковими або різними,

зв'язаним через атом вуглецю 5-членним гетероароматичним циклом, який містить атом азоту, кисню або сірки або поряд з атомом азоту атом кисню, сірки або інший атом азоту, причому атом азоту іміногрупи може бути заміщений алкільною групою,

або зв'язаним через атом вуглецю 5-членним гетероароматичним циклом, що містить один, два або три атоми азоту,

причому як до вказаних вище 5-членних, так і до 6-членних гетероароматичних моноциклічних кілець через два сусідні атоми вуглецю може бути приєднана 1,4-бутадієніленова група і утворені таким чином біциклічні гетероароматичні кільця також можуть бути з'єднані через атом вуглецю 1,4-бутадієніленової групи,

причому вказані раніше для заміщення алкільних груп ω -положенні феніл-, нафтил- і біфенілілні групи, а також при необхідності частково гідровані одно- і двоциклічні гетероароматичні цикли у вуглецевому каркасі додатково можуть бути одно-, дво- чи тризаміщені атомами фтору, хлору або бром, алкільними групами, циклоалкільними групами з 3-8 атомами вуглецю, нітро-, алкокси-, феніл-, фенілалкокси-, трифторметил-, алкоксикарбоніл-, алкоксикарбонілалкіл-, карбокси-, карбоксиалкіл-, діалкіл-аміноалкіл-, гідрокси-, аміно-, ацетиламіно-, пропіоніламіно-, бензоіл-, бензоїламіно-, бензоїлметиламіно-, амінокарбоніл-, алкіламінокарбоніл-, діалкіламінокарбоніл-, (1-піролідиніл)-карбоніл-, (1-піперидиніл)-карбоніл-, (гексагідро-1Н-азепін-1-іл)-карбоніл-, (4-метил-1-піперазиніл)-карбоніл-, (4-морфолініл)-карбоніл-, алканойл-, ціан-, трифторметокси-, трифтор-метилтіо-, трифторметилсульфініл-або трифторметилсульфоніл-групами, причому замісники можуть бути однаковими або різними, а вказані раніше бензоіл-, бензоїламіно- і бензоїлметил-аміногрупи в свою чергу в фенільній частині додатково можуть бути заміщені атомом фтору, хлору або бром, алкіл-, трифторметил-, аміно- або ацетиламіногрупою, а

А означає простий зв'язок,

причому всі названі вище алкільні і алкоксильні групи, а також наявні в інших названих залишках алкільні групи, якщо інше не вказано, можуть містити 1-4 атоми вуглецю,

їх тауомери, їх діастереомери, їх енантіомери та їх солі.

Перевагу мають сполуки загальної формули I, в яких

R означає лінійну алкільну групу з 1-5 атомами вуглецю, яка в ω -положенні може бути заміщена циклоалкільною групою з 4-7 атомами вуглецю,

однією або двома фенільними групами, 1-нафтил-, 2-нафтил- або (4-біфеніліл)-групою,

1,3-дигідро-2Н-2-оксобензімідазол-1-іл-, 2,4(1Н,3Н)-діоксохіназолін-1-іл-, 2,4(1Н,3Н)-діоксохіназолін-3-іл-, 2,4(1Н,3Н)-діоксотієно[3,4-*d*]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1Н)-оксотієно[3,4-*d*]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1Н)-оксотієно[3,2-*d*]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1Н)-оксотієно[3,2-*d*]піримідин-1-іл-, 3,4-дигідро-2(1Н)-оксохіназолін-1-іл-, 3,4-дигідро-2(1Н)-оксохіназолін-3-іл-, 2(1Н)-оксохінолін-3-іл-, 2(1Н)-оксохіноксапін-3-іл-, 1,1-діоксидо-3(4Н)-оксо-1,2,4-бензотіадіазин-2-іл-, 1,3-дигідро-2Н-2-оксоімідазопіридиніл-, 1,3-дигідро-2(2Н)-оксоімідазо-[4,5-*c*]хінолін-3-іл-, 1,3-дигідро-2Н-2-оксоімідазол-1-іл-або 3,4-дигідро-2(1Н)-оксопіримідин-3-іл-групами, причому дві останні групи в залежності від обставин в положенні 4 та/або 5 або в положенні 5 та/або 6 можуть бути одно- чи двозаміщені нижчими лінійними чи розгалуженими алкільними групами, феніл-, біфеніліл-, піридиніл-, діазиніл-, фурил-, тієніл-, піроліл-, 1,3-оксазоліл-, 1,3-тіазоліл-, ізоксазоліл-, піразоліл-, 1-метилпіразоліл-, імідазоліл- або 1-метилімідазоліл-групами і замісники можуть бути однаковими або різними,

зв'язаним через атом вуглецю 5-членним гетероароматичним циклом, який містить атом азоту, кисню або сірки або поряд з атомом азоту атом кисню, сірки або інший атом азоту, причому атом азоту іміногрупи може бути заміщений алкільною групою,

зв'язаним через атом вуглецю 6-членним гетероароматичним циклом, який містить один або два атоми азоту,

причому як до 5-членного, так і до 6-членного гетероароматичного моноциклічного кільця через два сусідні атоми вуглецю може бути приєднана 1,4-бутадієніленова група і утворені таким чином біциклічні гетероароматичні кільця також можуть бути з'єднані через атом вуглецю 1,4-бутадієніленової групи,

або означає при необхідності в положенні атома азоту заміщену алкільну групу з 1-3 атомами вуглецю або заміщену феніл-метильною групою лінійну алкіламіногрупу з 1-4 атомами вуглецю, яка в ω -положенні може бути заміщена

циклоалкільною групою з 4-7 атомами вуглецю,

однією або двома фенільними групами, 1-нафтил-, 2-нафтил- або (4-біфеніліл)-групою,

1Н-індол-3-іл-, 1,3-дигідро-2Н-2-оксобензімідазол-1-іл-, 2,4(1Н,3Н)-діоксохіназолін-1-іл-, 2,4(1Н,3Н)-діоксохіназолін-3-іл-, 2,4(1Н,3Н)-діоксотієно[3,4-*d*]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1Н)-оксотієно[3,4-*d*]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1Н)-оксотієно[3,2-*d*]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1Н)-оксотієно[3,2-*d*]піримідин-1-іл-, 3,4-дигідро-2(1Н)-оксохіназолін-1-іл-, 3,4-дигідро-2(1Н)-оксохіназолін-3-іл-, 2(1Н)-оксохінолін-3-іл-, 2(1Н)-оксохіноксапін-3-іл-, 1,1-діоксидо-3(4Н)-оксо-

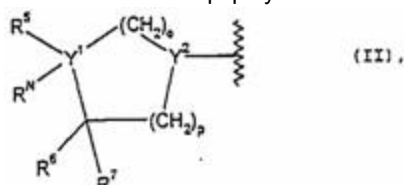
1,2,4-бензотіадіазин-2-іл-, 1,3-дигідро-4-(3-тієніл)-2Н-2-оксоімідазол-1-іл-, 1,3-дигідро-4-феніл-2Н-2-оксоімідазол-1-іл-, 1,3-дигідро-5-феніл-2Н-2-оксоімідазол-1-іл-, 1,3-дигідро-2(2Н)-оксоімідазо[4,5-с]хінолін-3-іл-, 3,4-дигідро-5-феніл-2(1Н)-оксопиримидин-3-іл-, 3,4-дигідро-6-феніл-2(1Н)-оксопиримидин-3-іл- або 1,3-дигідро-2Н-2-оксоімідазо[4,5-б]піридин-3-іл-групою,

зв'язаним через атом вуглецю 5-членним гетероароматичним циклом, який містить атом азоту, кисню або сірки або поряд з атомом азоту атом кисню, сірки або інший атом азоту, причому атом азоту іміногрупи може бути заміщений алкільною групою,

або зв'язаним через атом вуглецю 6-членим гетероароматичним циклом, який містить 1 або 2 атоми азоту, причому як до 5-членного, так і до 6-членного гетероароматичного моноциклічного кільця через два сусідні атоми вуглецю може бути приєднана 1,4-бутадієніленова група і утворені таким чином біциклічні гетероароматичні кільця також можуть бути з'єднані через атом вуглецю 1,4-бутадієніленової групи,

причому вказані раніше для заміщення алкіл-, алкіламіногрупи в ω-положенні феніл-, нафтил- і біфеніліл-групи, а також при необхідності частково гідровані одно- і двоциклічні гетероароматичні цикли у вуглецевому каркасі додатково можуть бути одно-, дво- чи тризаміщені атомами фтору, хлору або бромю, алкільними групами, циклоалкільними групами з 5-7 атомами вуглецю, нітро-, алкокси-, феніл-, фенілалкокси-, трифторметил-, алкоксикарбоніл-, алкоксикарбонілакіл-, карбокси-, карбоксиалкіл-, діалкіламіноалкіл-, гідрокси-, аміно-, ацетиламіно-, пропіоніламіно-, бензоіл-, бензоіламіно-, бензоїлметиламіно-, амінокарбоніл-, алкіламінокарбоніл-, діалкіламінокарбоніл-, (1-піролідиніл)карбоніл-, (1-піперидиніл)карбоніл-, (гексагідро-1Н-азепін-1-іл)карбоніл-, (4-метил-1-піперазиніл)карбоніл-, (4-морфолініл)карбоніл-, алканойл-, ціан-, трифторметокси-, трифторметилтіо-, трифторметилсульфініл- або трифторметилсульфоніл-групами, причому замісники можуть бути однаковими або різними, а вказані раніше бензоїл-, бензоіламіно- і бензоїлметиламіногрупи в свою чергу в фенільній частині додатково можуть бути заміщені атомом фтору, хлору або бромю, алкіл-, трифторметил-, аміно- або ацетиламіногрупою,

або залишок формули



в якому

р означає числа 1 або 2,

о означає число 2 або, якщо Y¹ і Y² не означають одночасно атом азоту, також число 1,

Y¹ означає атом азоту, якщо R⁵ представляє вільну пару електронів, або означає атом вуглецю,

Y² означає атом азоту або групу >CH-,

R⁵ означає вільну пару електронів, якщо Y¹ означає атом азоту, або атом водню, якщо Y¹ означає атом вуглецю, алкільну групу з 1-3 атомами вуглецю, гідрокси-, ціан-, амінокарбоніл-, карбокси-, алкоксикарбоніл-, амінокарбоніламіно-, фенілметил- або феніл-групу,

R⁶ означає атом водню або, якщо Y¹ не є атомом азоту, також разом із залишком R⁵ означає додатковий зв'язок,

R⁷ означає атом водню або, якщо Y¹ не є атомом азоту, а R⁵ і R⁶ разом представляють додатковий зв'язок, також разом із залишком R^N означає 1,4-бутадієніленову групу,

R^N означає атом водню або алкільну групу з 1-3 атомами вуглецю, яка в ω-положенні може бути

заміщена циклоалкільною групою з 5-7 атомами вуглецю, 1-нафтил-, 2-нафтил-, гідрокси-, алкокси-, аміно-, алкіламіно-, діалкіламіно-, піперидиніл-, морфолініл-, піролідиніл-, гексагідро-1Н-1-азепініл-, амінокарбоніл-, алкіламінокарбоніл-, ацетиламіно-, ціан-, амінокарбоніламіно- або алкіламінокарбоніламіно-групою або одно- чи двозаміщена феніл-, піридиніл або діазиніл-групами, причому ці замісники можуть бути однаковими або різними,

циклогексил-, феніл-, піридиніл-, ціан-, аміно-, бензоіламіно-, амінокарбоніл-, алкіламінокарбоніл-, алкоксикарбоніл-, фенілалкоксикарбоніл-, амінокарбоніламіно-, алкіламінокарбоніламіно-, діалкіламінокарбоніламіно-, N-(амінокарбоніл)-N-алкіламіно-, N-(алкіламінокарбоніл)-N-алкіламіно-, N-(алкіламінокарбоніл)-N-феніламіно-, феніламінокарбоніламіно-, [N-феніл(алкіламіно)]карбоніламіно-, N-(феніламінокарбоніл)-N-алкіламіно-, N-(феніл-амінокарбоніл)-N-феніламіно-, бензоіламінокарбоніламіно-, феніламінокарбоніламіно-, піридиніламінокарбоніламіно-, N-(амінокарбоніл)-N-феніламіно-, N-(алкіламінокарбоніл)-N-феніламіно-, N-(амінокарбоніламінокарбоніл)-N-феніламіно-, N-(піридиніл)-N-(амінокарбоніл)аміно-, N-(піридиніл)-N-(алкіламінокарбоніл)аміно-, феніламіно-, піридиніламіно-, діазиніламіно- або 4-[3,4-дигідро-2(1Н)-оксо-хіназолін-3-іл]-1-піперидиніл-групу,

насичений, з одним або двома вільними зв'язками 5-7-членний аза-, діаза-, триаза-, оксаза-, тіаза-, тіадіаза- або S,S-діоксидотіадіаза-гетероцикл,

причому вказані вище гетероцикли можуть бути зв'язані через атом вуглецю або азоту і

можуть містити одну або дві карбонільні групи біля атома азоту,

в положенні одного із атомів азоту можуть бути заміщені алкіл-, алканойл-, ароїл-, гідроксикарбонілакіл-, алкоксикарбоніл-алкіл-, фенілалкоксикарбоніл-алкіл-, фенілметильною або фенільною групою,

в положенні одного або двох атомів вуглецю можуть бути заміщені розгалуженою або лінійною алкільною групою, феніл-, фенілметил-, нафтил-, біфеніліл-, піридиніл-, діазиніл-, фурил-, тієніл-, піроліл-, 1,3-оксазоліл-, 1,3-тіазоліл-, ізоксазол-, піразоліл-, 1-метилпіразоліл-, імідазоліл- або 1-метилімідазоліл-групами, причому замісники можуть бути однаковими або різними,

і причому у вказаних вище гетероциклах через два сусідні атоми вуглецю додатково може бути приєднана алкіленова група з 3-4 атомами вуглецю або олефіновий подвійний зв'язок вказаних вище ненасичених гетероциклів може бути конденсований з бензол-, піридин-, діазин-, 1,3-оксазол-, тіофен-,

фуран-, тіазол-, пірол-, N-метил-пірол-, хінолін-, імідазол- або N-метил-імідазол-циклом, або, якщо Y^1 не є атомом азоту, а R^5 і R^6 разом представляють додатковий зв'язок, R^N разом із R^7 означає також 1,4-бугадієніленову групу або,

якщо Y^1 означає атом вуглецю, R^N разом із R^5 із залученням Y^1 також означає -карбонільну групу або насичений чи із одним вільним зв'язком 5- або 6-членний 1,3-діаза-гетероцикл, який біля атому азоту може містити одну або дві карбонільні групи в циклі і, якщо він ненасичений, може бути бензоконденсований по подвійному зв'язку і в положенні одного із атомів азоту може бути заміщений метил-, аміно-карбоніл-, гідроксикарбонілакіл-, алкоксикарбонілакіл-, фенілалкоксикарбоніл-алкіл-, феніл-метил- або фенілгрупою,

причому наявні у вказаних під позначеннями R^5 , R^7 і R^N залишках феніл-, піридиніл-, діазиніл-, фурил-, тієніл-, піроліл-, 1,3-оксазоліл-, 1,3-тіазоліл-, ізоксазоліл-, піразоліл-, 1-метилпіразоліл-, імідазоліл- або 1-метилімідазоліл-групи, а також бензо-, тієно-, піридо- і діазиноконденсовані гетероцикли у вуглецевому каркасі додатково можуть бути одно-, дво- чи тризаміщені атомами фтору, хлору або бром, алкільними групами, циклоалкільними групами з 4-7 атомами вуглецю, нітро-, алкокси-, алкілтіо-, алкіл-сульфініл-, алкілсульфоніл-, алкілсульфоніламіно-, феніл-, фенілалкокси-, трифторметил-, алкоксикарбоніл-, алкоксикарбонілакіл-, карбокси-, карбоксиалкіл-, діалкіл-аміноалкіл-, гідрокси-, аміно-, ацетиламіно-, пропіоніл-аміно-, бензоїл-, бензоїл аміно-, бензоїлметиламіно-, амінокарбоніл-, алкіламінокарбоніл-, діалкіламінокарбоніл-, гідроксиалкіламінокарбоніл-, (4-морфолініл)карбоніл-, (1-піролідініл)карбоніл-, (1-піперидиніл)карбоніл-, (гексагідро-1-азепініл)карбоніл-, (4-метил-1-піперазиніл)карбоніл-, метилендіокси-, аміно-карбоніламіно-, амінокарбоніламіноалкіл-, алкіламінокарбоніламіно-, алканойл-, ціан-, трифторметокси-, трифторметилтіо-, трифторметилсульфініл- або трифторметилсульфонілгрупами, причому замісники можуть бути однаковими або різними, а наявні у вказаних вище залишках алкільні групи, якщо інше не вказано, можуть містити 1-3 атоми вуглецю,

X означає атом кисню або 2 атоми водню,

Z означає метиленову групу або групу $-NR^{11}$, в якій

R^1 означає атом водню або алкільну групу з 1-3 атомами вуглецю,

R^{11} означає атом водню, алкільну групу з 1-3 атомами вуглецю або алкоксикарбонільну групу з 2-4 атомами вуглецю,

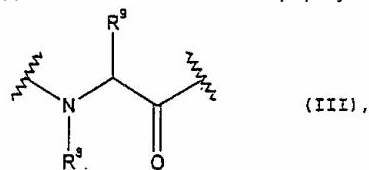
n означає числа 1 або 2 або, якщо m означає число 1, також число 0,

m означає числа 0 або 1,

R^2 означає феніл-, 1-нафтил-, 2-нафтил-, 1,2,3,4-тетрагідро-1-нафтил-, 1H-індол-3-іл-, 1-метил-1H-індол-3-іл-, 1-форміл-1H-індол-3-іл-, 1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-1H-індол-3-іл-, 4-імідазоліл-, 1-метил-4-імідазоліл-, 2-тієніл-, 3-тієніл-, тіазоліл-, 1H-індазол-3-іл-, 1-метил-1H-індазол-3-іл-, бензо[b]фур-3-іл-, бензо[b]тієн-3-іл-, піридиніл-, хінолініл- або ізохінолініл-групу,

причому вказані ароматичні і гетероароматичні залишки у вуглецевому каркасі додатково можуть бути одно-, дво- чи тризаміщені атомами фтору, хлору або бром, розгалуженими або лінійними алкільними групами, циклоалкіл-групами з 4-7 атомами вуглецю, фенілакіл-групами, алкеніл-, алкокси-, феніл-, фенілалкокси-, трифторметил-, алкоксикарбонілакіл-, карбоксиалкіл-, алкоксикарбоніл-, карбокси-, діалкіламіноалкіл-, діалкіламіноалкокси-, гідрокси-, нітро-, аміно-, ацетиламіно-, пропіоніламіно-, бензоїл-, бензоїламіно-, бензоїлметиламіно-, метилсульфонілокси-, амінокарбоніл-, алкіламінокарбоніл-, діалкіламінокарбоніл-, алканойл-, ціан-, тетразоліл-, феніл-, піридиніл-, тіазоліл-, фурил-, трифторметокси-, трифторметилтіо-, трифторметилсульфініл- або трифторметилсульфоніл-групами і замісники можуть бути однаковими або різними,

A означає зв'язок або з'єднаний через карбонільну групу з R^3R^4N -групою загальної формули (I) двовалентний залишок формули



в якому

R^8 і R^9 разом означають n-пропіленову групу або

R^8 означає атом водню або алкільну групу з 1-3 атомами вуглецю, а

R^9 означає атом водню або розгалужену чи лінійну алкільну групу з 1-4 атомами вуглецю, яка, якщо вона лінійна, в ω -положенні

може бути заміщена гідрокси-, меркапто-, аміно-, алкіламіно-, діалкіламіно-, 1-ацетидиніл-, 1-піролідініл-, 1-піперидиніл-, гексагідро-1-азепініл-, метилтіо-, гідроксикарбоніл-, амінокарбоніл-, аміноімінометиламіно-, амінокарбоніламіно-, феніл-, 1H-індол-3-іл-, 1-метил-1H-індол-3-іл-, 1-форміл-1H-індол-3-іл-, 4-імідазоліл-, 1-метил-4-імідазоліл-, 1-нафтил-, 2-нафтил- або піридиніл-групою, причому вказані гетероцикли і фенільні групи в свою чергу у вуглецевому каркасі можуть бути одно-, дво- чи тризаміщені атомами фтору, хлору або бром, метил-, алкокси-, трифторметил-, гідрокси-, аміно-, ацетиламіно-, амінокарбоніл-, ціан-, трифторметокси-, метилсульфонілокси-, трифторметилтіо-, трифторметил-сульфініл- або трифторметилсульфоніл-групами, причому замісники можуть бути однаковими або різними і причому наявні у вказаних при визначенні залишку R^9 групах гідрокси-, меркапто-, аміно-, гуанідино-, індоліл- і імідазоліл-групи можуть бути заміщені захисним залишком,

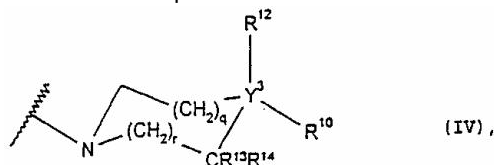
R^3 означає атом водню,

алкільну групу з 1-4 атомами вуглецю, яка в ω -положенні може бути заміщена циклогексил-, феніл-, піридиніл-, діазиніл-, гідрокси-, аміно-, алкіламіно-, діалкіламіно-, карбокси-, амінокарбоніл-, амінокарбоніламіно-, ацетиламіно-, 1-піролідініл-, 1-піперидиніл-, 4-(1-піперидиніл)-1-піперидиніл-, 4-морфолініл-, гексагідро-1H-азепін-1-іл-, [біс-(2-гідроксиетил)]аміно-, 4-метил-1-піперазиніл- або 4-(ω -гідроксиалкіл)-1-піперазиніл-групою,

фенільну або піридинільну групу, причому вказані вище гетероциклічні залишки і фенільні групи додатково у вуглецевому каркасі можуть бути одно-, дво- чи тризаміщені атомами фтору, хлору або бром, метил-, алкокси-, трифторметил-, гідрокси-, аміно-, ацетиламіно-, амінокарбоніл-, ціан-, метилсульфонілокси-, трифторметокси-, трифторметилтіо-, трифторметилсульфініл- або трифторметилсульфоніл-групами і замісники можуть бути однаковими або різними,

R^4 означає атом водню або при необхідності заміщену фенільною чи піридинільною групою метильну або етильну групу

або R^3 і R^4 разом із включеним атомом азоту означають залишок загальної формули



в якому

Y^3 означає атом вуглецю або, якщо R^{12} означає вільну пару електронів, також означає атом азоту,

r означає числа 0, 1 або 2,

q означає числа 0, 1 або 2,

R^{10} означає атом водню, аміно-, алкіламіно-, діалкіламіно-, алкіл-, циклоалкіл-, аміноалкіл-, алкіламіноалкіл-, діалкіламіноалкіл-, аміноімінометил-, амінокарбоніламіно-, алкіламінокарбоніламіно-, циклоалкіламінокарбоніламіно-, феніламінокарбоніламіно-, амінокарбоніалкіл-, амінокарбоніламіноалкіл-, алкоксикарбоніл-, алкоксикарбоніалкіл-, карбоксиалкіл- або карбокси-групу, феніл-, піридиніл-, діазиніл-, 1-нафтил-, 2-нафтил-, піридинілкарбоніл- або феніл-карбоніл-групу, кожна з яких у вуглецевому каркасі може бути одно-, дво- чи тризаміщена атомами фтору, хлору або бром, алкіл-, алкокси-, метилсульфоніл-окси-, трифторметил-, гідрокси-, аміно-, ацетиламіно-, амінокарбоніл-, амінокарбоніламіно-, амінокарбоніламінометил-, ціан-, карбокси-, карбалкокси-, карбоксиалкіл-, карбалкоксиалкіл-, алканойл-, ω -(діалкіламіно)алканойл-, ω -(діалкіламіно)алкіл-, ω -(діалкіламіно)гідроксиалкіл-, ω -(карбокси)алканойл-, трифторметокси-, трифторметилтіо-, трифторметилсульфоніл- або трифторметилсульфоніл-групами, причому замісники можуть бути однаковими або різними,

зв'язану через атом азоту 1,3-дигідро-2-оксо-2H-імідазоліл-, 2,4(1H,3H)-діоксопіримідиніл- або 3,4-дигідро-2(1H)-оксопіримідиніл-групу, кожна з яких може бути заміщена фенільною групою або по подвійному зв'язку конденсована з бензольним, піридиновим або діазиновим циклом,

1,1-діоксидо-3(4H)-оксо-1,2,4-бензотіадіазин-2-іл-групу,

4-10-членну азациклоалкілну групу, 5-10-членну оксаза-, тіаза- або діазациклоалкіл-групу або 6-10-членну азабіцклоалкіл-групу,

причому вказані вище моно- і біциклічні гетероцикли з'єднані через атом азоту або вуглецю і

можуть бути заміщені алкільною групою з 1-7 атомами вуглецю, алканойл-, діалкіламіно-, фенілкарбоніл-, піридинілкарбоніл-, карбоксиалканойл-, карбоксиалкіл-, алкоксикарбоніалкіл-, алкоксикарбоніл-, амінокарбоніл-, алкіламінокарбоніл-, алкілсульфоніл-, циклоалкіл- або циклоалкілалкіл-групою, при необхідності алкілзаміщеною в циклі циклоалкілкарбоніл-, азациклоалкілкарбоніл-, діазациклоалкілкарбоніл- або оксазациклоалкілкарбоніл-групою,

причому наявні в цих замісниках аліциклічні частини містять 3-10 членів циклу, а гетероциклічні частини містять 4-10 членів циклу кожна і

вказані вище фенільний і піридинільний залишки в свою чергу можуть бути одно-, дво- чи тризаміщені атомами фтору, хлору або бром, алкіл-, алкокси-, метилсульфонілокси-, трифторметил-, гідрокси-, аміно-, ацетиламіно-, амінокарбоніл-, амінокарбоніламіно-, амінокарбоніламінометил-, ціан-, карбокси-, карбалкокси-, карбоксиалкіл-, карбалкоксиалкіл-, алканойл-, ω -(діалкіламіно)алканойл-, ω -(карбокси)алканойл-, трифторметокси-, трифторметилтіо-, трифторметилсульфініл- або трифторметилсульфоніл-групами, причому замісники можуть бути однаковими або різними, або

R^{10} разом із R^{12} і Y^3 означає 4-7-членний циклоаліфатичний цикл, в якому метиленова група може бути заміщена групою -NH- або -N(алкіл)-,

причому атом водню, приєднаний до атома азоту групи R^{10} , може бути заміщений захисним залишком,

R^{12} означає атом водню, апікільний залишок з 1 або 2 атомами вуглецю, який в ω -положенні може бути заміщений феніл-, піридиніл-, діазиніл-, аміно-, алкіламіно-, діалкіламіно-, 1-піролідиніл-, 1-піперидиніл-, 4-метил-1-піперазиніл-, 4-морфолініл-або гексагідро-1H-азепін-1-іл-групою,

алкоксикарбоніл-, діє ціан- або амінокарбоніл-групу або означає вільну пару електронів, якщо Y^3 представляє атом азоту, а

R^{13} і R^{14} означають кожен атом водню або,

якщо Y^3 означає атом вуглецю, R^{12} разом із R^{14} також означає наступний вуглецево-вуглецевий зв'язок, причому R^{10} має вказані вище значення, а R^{13} представляє атом водню, або,

якщо Y^3 представляє атом вуглецю, R^{12} разом із R^{14} також означає наступний вуглецево-вуглецевий зв'язок, а R^{10} разом із R^{13} подвійним зв'язком представляють частково гідрований або ароматичний 5-7-членний, моно- або біциклічний карбоцикл або гетероцикл

причому всі названі вище алкільні і алкоксильні групи, а також наявні в інших названих залишках алкільні групи, якщо інше не вказано, можуть містити 1-4 атоми вуглецю, всі названі вище циклоалкілгрупи, а також наявні в інших названих залишках циклоалкіл-групи, якщо інше не вказано, можуть містити 5-7 атомів вуглецю і

причому під названим вище ароїльним залишком слід розуміти, наприклад, бензоїльний або нафтоїльний залишок,

їх тауомери, їх діастереомери, їх енантіомери та їх солі.

Особливу підгрупу переважних сполук загальної формули I становлять сполуки, в яких

A, R², R³, R⁴, R¹¹, X, Z, а також m і n мають значення, вказані вище при визначенні переважних сполук загальної формули I,

R означає при необхідності в положенні атома азоту заміщену алкільною групою з 1-3 атомами вуглецю або фенілметильною групою лінійну алкіламіногрупу з 1-4 атомами вуглецю, яка в ω-положенні може бути заміщена

циклоалкільною групою з 4-7 атомами вуглецю,

однією або двома фенільними групами, 1-нафтил-, 2-нафтил- або (4-біфеніл)-групою,

1H-індол-3-іл-, 1,3-дигідро-2H-2-оксобензімідазол-1-іл-, 2,4(1H,3H)-діоксохіназолін-1-іл-, 2,4(1H,3H)-діоксохіназолін-3-іл-, 2,4(1H,3H)-діоксотієно[3,4-d]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксотієно[3,4-d]піримідин-1-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксотієно[3,2-d]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксотієно[3,2-d]піримідин-1-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-1-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл-, 2(1H)-оксохінолін-3-іл-, 2(1H)-оксохіноксалін-3-іл-, 1,1-діоксидо-3(4H)-оксо-1,2,4-бензотіадіазин-2-іл-, 1,3-дигідро-4-(3-тієніл)-2H-2-оксоімідазол-1-іл-, 1,3-дигідро-4-феніл-2H-2-оксоімідазол-1-іл-, 1,3-дигідро-5-феніл-2H-2-оксоімідазол-1-іл-, 1,3-дигідро-2(2H)-оксоімідазо[4,5-c]хінолін-3-іл-, 3,4-дигідро-5-феніл-2(1H)-оксопіримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-6-феніл-2(1H)-оксопіримідин-3-іл- або 1,3-дигідро-2H-2-оксоімідазо[4,5-b]піридин-3-іл-групою,

зв'язаним через атом вуглецю 5-членним гетероароматичним циклом, який містить атом азоту, кисню або сірки або поряд з атомом азоту атом кисню, сірки або інший атом азоту, причому атом азоту іміногрупи може бути заміщений алкільною групою,

або зв'язаним через атом вуглецю 6-членним гетероароматичним циклом, який містить 1 або 2 атоми азоту, причому як до 5-членного, так і до 6-членного гетероароматичного моноциклічного кільця через два сусідні атоми вуглецю може бути приєднана 1,4-бутадієніленова група і утворені таким чином біциклічні гетероароматичні кільця також можуть бути з'єднані через атом вуглецю 1,4-бутадієніленової групи,

причому вказані раніше для заміщення алкіламіногрупи в ω-положенні феніл-, нафтил- і біфеніл-групи, а також при необхідності частково гідровані одно- і двоциклічні гетероароматичні цикли у вуглецевому каркасі додатково можуть бути одно-, дво- чи тризаміщені атомами фтору, хлору або бром, алкільними групами, циклоалкільними групами з 5-7 атомами вуглецю, нітро-, алкокси-, феніл-, фенілалкокси-, трифторметил-, алкоксикарбоніл-, алкоксикарбонілалкіл-, карбокси-, карбоксиалкіл-, діалкіламіноалкіл-, гідрокси-, аміно-, ацетиламіно-, пропіонаміно-, бензоїл-, бензоїламіно-, бензоїлметиламіно-, амінокарбоніл-, алкіламінокарбоніл-, діалкіламінокарбоніл-, (1-піролідиніл)карбоніл-, (1-піперидиніл)карбоніл-, (гексагідро-1H-азепін-1-іл)карбоніл-, (4-метил-1-піперазиніл)карбоніл-, (4-морфолініл)карбоніл-, алканойл-, ціан-, трифторметокси-, трифторметилтіо-, трифторметилсульфініл- або трифторметил-сульфоніл-групами, причому замісники можуть бути однаковими або різними, а вказані раніше бензоїл-, бензоїламіно- і бензоїлметил-аміногрупи в свою чергу в фенільній частині додатково можуть бути заміщені атомом фтору, хлору або бром, алкіль-, трифторметил-, аміно- або ацетиламіногрупою,

причому всі названі вище алкільні і алкоксильні групи, а також наявні в інших названих залишках алкільні групи, якщо інше не вказано, можуть містити 1-4 атоми вуглецю,

їх таутомери, їх діастереомери, їх енантіомери, їх суміші та їх солі.

Іншу особливу підгрупу переважних сполук загальної формули I становлять сполуки, в яких

R², R³, R⁴, R¹¹, X, Z, а також m і n мають значення, вказані для наведених вище переважних підгруп,

R означає лінійну алкільну групу з 1-5 атомами вуглецю, яка в ω-положенні може бути заміщена

циклоалкільною групою з 4-7 атомами вуглецю,

однією або двома фенільними групами, 1-нафтил-, 2-нафтил- або (4-біфеніл)-групою,

1,3-дигідро-2H-2-оксобензімідазол-1-іл-, 2,4(1H,3H)-діоксохіназолін-1-іл-, 2,4(1H,3H)-діоксохіназолін-3-іл-, 2,4(1H,3H)-діоксотієно[3,4-d]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксотієно[3,4-d]піримідин-1-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксотієно[3,2-d]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксотієно[3,2-d]піримідин-1-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-1-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл-, 2(1H)-оксохінолін-3-іл-, 2(1H)-оксохіноксалін-3-іл-, 1,1-діоксидо-3(4H)-оксо-1,2,4-бензотіадіазин-2-іл-, 1,3-дигідро-2H-2-оксоімідазопіридиніл-, 1,3-дигідро-2(2H)-оксоімідазо-[4,5-c]хінолін-3-іл-1,3-дигідро-2H-2-оксоімідазол-1-іл-або 3,4-дигідро-2(1H)-оксопіримідин-3-іл-групами, причому дві останні групи в залежності від обставин положенні 4- та/або 5 або в положенні 5 та/або 6 можуть бути одно- або двозаміщені нижчими лінійними чи розгалуженими алкільними групами, феніл-, біфеніл-, піридиніл-, діазиніл-, фурил-, тієніл-, піроліл-, 1,3-оксазоліл-, 1,3-тіазоліл-, ізоксазоліл-, піразоліл-, 1-метилпіразоліл-, імідазоліл- або 1-метилімідазоліл-групами і замісники можуть бути однаковими або різними,

зв'язаним через атом вуглецю 5-членним гетероароматичним циклом, який містить атом азоту, кисню або сірки або поряд із атомом азоту містить атом кисню, атом сірки чи ще один атом азоту, причому атом азоту іміногрупи може бути заміщений алкільною групою,

або зв'язаним через атом вуглецю 6-членним гетероароматичним циклом, який містить один або два атоми азоту,

причому як до 5-членного, так і до 6-членного гетероароматичного моноциклічного кільця через два сусідні атоми вуглецю може бути приєднана 1,4-бутадієніленова група і утворені таким чином біциклічні гетероароматичні кільця також можуть бути з'єднані через атом вуглецю 1,4-бутадієніленової групи,

причому вказані раніше для заміщення алкільних груп в ω-положенні фенільна, нафтильна і біфенільна групи, а також при необхідності частково гідровані одно- і двоциклічні гетероароматичні цикли у вуглецевому каркасі додатково можуть бути одно-, дво- чи тризаміщені атомами фтору, хлору або бром, алкільними групами, циклоалкільними групами з 5-7 атомами вуглецю, нітро-, алкокси-, феніл-, фенілалкокси-, трифторметил-, алкоксикарбоніл-, алкоксикарбонілалкіль-, карбокси-, карбоксиалкіль-, діалкіламіноалкіль-, гідрокси-, аміно-, ацетиламіно-, пропіонаміно-, бензоїл-, бензоїламіно-, бензоїлметиламіно-, амінокарбоніл-, алкіламінокарбоніл-, діалкіламінокарбоніл-, (1-піролідиніл)карбоніл-, (1-піперидиніл)карбоніл-, (гексагідро-1H-азепін-1-іл)карбоніл-, (4-метил-1-піперазиніл)карбоніл-, (4-морфолініл)карбоніл-, алканойл-, ціан-, трифторметокси-, трифторметилтіо-, трифторметилсульфініл- або

трифторметил-сульфоніл-групами, причому замісники можуть бути однаковими або різними, а вказані раніше бензоїл-, бензоїламіно- і бензоїлметиламіногрупи в свою чергу в фенільній частині додатково можуть бути заміщені атомом фтору, хлору або бром, алкіл-, трифторметил-, аміно- або ацетиламіногрупою, а

A означає простий зв'язок,

причому всі названі вище алкільні і алкоксильні групи, а також наявні в інших названих залишках алкільні групи, якщо інше не вказано, можуть містити 1-4 атоми вуглецю,

їх тауомери, їх діастереомери, їх енантіомери, їх суміші та їх солі.

Особливу перевагу мають сполуки загальної формули I, в яких

R означає лінійну алкільну групу з 1-3 атомами вуглецю, яка в ω -положенні може бути заміщена циклоалкільною групою з 5-7 атомами вуглецю,

однією або двома фенільними групами, 1-нафтил-, 2-нафтил- або (4-біфеніл)-групою,

1,3-дигідро-2Н-2-оксобензімідазол-1-іл-, 1,3-дигідро-2Н-2-оксоімідазол-1-іл- або 3,4-дигідро-2(1Н)-оксопіримідин-3-іл-групою, причому дві останні групи у вуглецевому каркасі можуть бути заміщені феніл-, піридиніл- або діазиніл-групою,

зв'язаним через атом вуглецю 5-членним гетероароматичним циклом, який містить атом азоту, кисню або сірки або два атоми азоту, причому атом азоту іміногрупи може бути заміщений алкільною групою,

або піридинільним залишком,

причому як до 5-членного гетероароматичного моноциклічного кільця, так і до піридинільного залишку через два сусідні атоми вуглецю може бути приєднана 1,4-бутадієніленова група і утворені таким чином біциклічні гетероароматичні кільця можуть бути з'єднані через атом вуглецю 1,4-бутадієніленової групи,

або при необхідності в положенні атома азоту заміщену метиловою або етиловою групою лінійну алкіламіногрупу з 1-4 атомами вуглецю, яка в ω -положенні може бути заміщена

циклоалкільною групою з 5-7 атомами вуглецю,

однією або двома фенільними групами, 1-нафтил-, 2-нафтил- або (4-біфеніл)-групою,

1Н-індол-3-іл-, 1,3-дигідро-2Н-2-оксобензімідазол-1-іл-, 2(1Н)-оксохінолін-3-іл-, 1,3-дигідро-4-феніл-2Н-2-оксоімідазол-1-іл-, 1,3-дигідро-5-феніл-2Н-2-оксоімідазол-1-іл-, 3,4-дигідро-5-феніл-2(1Н)-оксопіримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-6-феніл-2(1Н)-оксопіримідин-3-іл- або 1,3-дигідро-2Н-2-оксоімідазо[4,5-*b*]піридин-3-іл-групою,

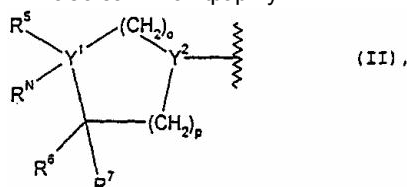
зв'язаним через атом вуглецю 5-членним гетероароматичним циклом, який містить атом азоту, кисню або сірки або два атоми азоту, причому атом азоту іміногрупи може бути заміщений алкільною групою,

або піридинільним залишком,

причому як до 5-членного гетероароматичного моноциклічного кільця, так і до піридинільного залишку через два сусідні атоми вуглецю може бути приєднана 1,4-бутадієніленова група і утворені таким чином біциклічні гетероароматичні кільця також можуть бути з'єднані через атом вуглецю 1,4-бутадієніленової групи,

причому вказані раніше для заміщення алкільної і алкіламіногрупи в ω -положенні феніл-, нафтил- і біфеніл-групи, а також при необхідності частково гідровані одно- і двоциклічні гетероароматичні цикли у вуглецевому каркасі додатково можуть бути одно- або двозаміщені атомами фтору, хлору або бром, алкіл-, нітро-, алкокси-, трифторметил-, гідрокси-, аміно-, ацетиламіно-, пропіоніламіно-, алканойл-, ціан- або трифторметокси-групами, причому замісники можуть бути однаковими або різними,

або залишок формули



в якому

p означає числа 1 або 2, o означає число 2 або, якщо Y¹ і Y² не є одночасно атомами азоту, також число 1,

Y¹ означає атом азоту, якщо R⁵ представляє вільну пару електронів, або означає атом вуглецю,

Y² означає атом азоту або групу >CH-,

R⁵ означає вільну пару електронів, якщо Y¹ означає атом азоту, або, - якщо Y¹ означає атом вуглецю, - атом водню, алкільну групу з 1-3 атомами вуглецю, гідрокси-, ціан-, амінокарбоніл-, карбокси-, алкоксикарбоніл- або аміно-карбоніламіногрупу або фенільну чи фенілметильну групу, в ароматичній частині заміщену атомом фтору, хлору або бром, метил-, метокси-, етокси-, трифторметил-, гідрокси-, аміно- або ацетиламіногрупою,

R⁶ означає атом водню або, якщо Y¹ не є атомом азоту, також разом із залишком R⁵ означає додатковий зв'язок,

R⁷ означає атом водню або, якщо Y¹ не є атомом азоту, а R⁵ і R⁶ разом представляють додатковий зв'язок, також разом із залишком R^N означає 1,4-бутадієніленову групу,

R^N означає атом водню або алкільну групу з 1-3 атомами вуглецю, яка в ω -положенні може бути

одно-заміщена циклоалкільною групою з 5-7 атомами вуглецю, 1-нафтил-, 2-нафтил-, гідрокси-, алкокси-, аміно-, алкіламіно-, діалкіламіно-, піперидиніл-, морфолініл-, піролідиніл-, гексагідро-1Н-1-азепініл-, амінокарбоніл-, метиламінокарбоніл-, ацетиламіно-, ціан-, амінокарбоніламіно- або алкіламіно-карбоніламіно-групою або одно- чи двозаміщена феніл-, піридиніл- або діазиніл-групами, причому ці замісники є однаковими або різними,

циклогексил-, феніл-, піридиніл-, ціан-, аміно-, бензоїламіно-, амінокарбоніл-, алкіламінокарбоніл-, алкоксикарбоніл-, фенілалкоксикарбоніл-, амінокарбоніламіно-, алкіламінокарбоніламіно-, діалкіламінокарбоніламіно-, N-(амінокарбоніл) -N-алкіламіно-, N-(алкіламінокарбоніл)-N-алкіламіно-, N-(алкіламінокарбоніл)-N-феніламіно-, феніламінокарбоніламіно-, [N-феніл(алкіламіно)]карбоніламіно-, N-

(феніламінокарбоніл)-N-алкіламіно-, N-(феніламінокарбоніл)-N-феніламіно-, бензоїламінокарбоніламіно-, фенілакіламінокарбоніламіно-, піридиніламінокарбоніламіно-, N-(амінокарбоніл)-феніламіно-, N-(алкіламінокарбоніл)-N-феніламіно-, N-(амінокарбоніламінокарбоніл)-N-феніламіно-, N-(піридиніл)-N-(амінокарбоніл)аміно-, N-(піридиніл)-N-(алкіламінокарбоніл)аміно-, феніламіно-, піридиніламіно-, діазиніламіно- або 4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл-групу,

насичений, з одним або двома вільними зв'язками 5-7-членний аза-, діаза-, триаза-, оксаза-, тіаза-, тіадіаза- або S,S-діоксидо-тіадіаза-гетероцикл,

причому вказані вище гетероцикли можуть бути зв'язані через атом вуглецю або азоту і біля атому азоту можуть містити одну або дві карбонільні групи,

в положенні одного із атомів азоту можуть бути заміщені алкіл-, алканол-, гідроксикарбонілакіл-, алкоксикарбонілакіл-, фенілалкоксикарбонілакіл-, фенілметил- або феніл-групою,

в положенні одного чи двох атомів вуглецю можуть бути заміщені метил-, феніл-, фенілметил-, нафтил-, біфеніл-, тієніл-, піридиніл- або діазиніл-групами, причому замісники можуть бути однаковими чи різними,

і причому у вказаних вище гетероциклах через два сусідні атоми вуглецю додатково може бути приєднана алкіленова група з 3 або 4 атомами вуглецю або олефіний зв'язок одного із вказаних вище гетероциклів може бути конденсований з тіофен-, бензол-, піридин-, хінолін- або діазиновим циклом,

або, якщо Y^1 не означає атом азоту, а R^5 і R^6 разом представляють додатковий зв'язок, R^N разом із R^7 означає також 1,4-бутадієніленову групу або,

якщо Y^1 означає атом вуглецю, R^N разом із R^5 із залученням Y^1 також означає -карбонільну групу або насичений чи із одним вільним зв'язком 5- або 6-членний 1,3-діаза-гетероцикл, який біля атому азоту може містити одну або дві карбонільні групи в циклі і, якщо він ненасичений, може бути бензоконденсований по подвійному зв'язку і в положенні одного із атомів азоту може бути заміщений метил-, амінокарбоніл-, гідроксикарбонілакіл-, алкоксикарбонілакіл-, фенілалкоксикарбонілакіл-, фенілметил- або феніл-групою,

причому наявні у вказаних під позначенням R^N залишках феніл-, піридиніл- або діазиніл-групи, а також тієно-, бензо-, піридо- і діазино-конденсовані гетероцикли у вуглецевому каркасі додатково можуть бути одно-, дво- чи тризаміщені атомами фтору, хлору або бром, метиловими групами, нітро-, метокси-, етоксид-, метилсульфоніламіно-, трифторметил-, алкоксикарбоніл-, алкоксикарбонілакіл-, карбокси-, карбоксиалкіл-, гідрокси-, аміно-, ацетиламіно-, пропіонаміно-, амінокарбоніл-, метиламінокарбоніл-, диметиламінокарбоніл-, гідроксиалкіламінокарбоніл-, (4-морфолініл)карбоніл-, (1-піролідиніл)карбоніл-, (1-піперидиніл)карбоніл-, (гексагідро-1-азепініл)карбоніл-, (4-метил-1-піперазиніл)карбоніл-, метилендіокси-, амінокарбоніламіно-, амінокарбоніламіноалкіл-, метиламінокарбоніламіно-, ацетил-, ціан- або трифторметокси-групами, причому замісники можуть бути однаковими або різними,

наявні у вказаних вище залишках алкільні групи, якщо інше не вказано, можуть містити 1-3 атоми вуглецю,

X означає атом кисню або 2 два атоми водню,

Z означає метиленову групу або групу $-NR^1$ -, в якій

R^1 означає атом водню або метилову групу,

R^{11} означає атом водню, метилову або метоксикарбонільну групу

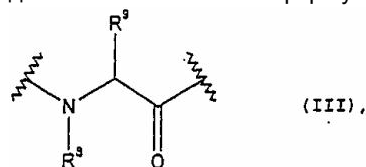
n означає числа 1 або 2 або, якщо m означає число 1, також число 0,

m означає числа 0 або 1,

R^2 означає феніл-, 1-нафтил-, 2-нафтил-, 1,2,3,4-тетрагідро-1-нафтил-, 1H-індол-3-іл-, 1-метил-1H-індол-3-іл-, 1-форміл 1H-індол-3-іл-, 1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-1H-індол-3-іл-, 4-імідазоліл-, 1-метил-4-імідазоліл-, 2-тієніл-, 3-тієніл-, тіазоліл-, піридиніл- або хінолініл-групу,

причому вказані ароматичні і гетероароматичні залишки у вуглецевому каркасі додатково можуть бути одно-, дво- чи тризаміщені атомами фтору, хлору або бром, розгалуженими або лінійними алкільними групами з 1-5 атомами вуглецю, аліл-, вініл-, метокси-, етоксид-, пропоксид-, 1-метилетоксид-, диметиламіноетоксид-, трифторметил-, гідрокси-, нітро-, аміно-, ацетиламіно-, пропіонаміно-, амінокарбоніл-, метиламінокарбоніл-, диметиламінокарбоніл-, ацетил-, ціан-, метилсульфонілокси- або трифторметокси-групи, тетразоліл-, феніл-, піридиніл-, тіазоліл- або фурил-групами і замісники можуть бути однаковими або різними,

A означає зв'язок або зв'язаний через карбонільну групу з NR^3R^4 -групою загальної формули (I) двовалентний залишок формули



в якому

R^8 і R^9 разом означають n-пропіленову групу або

R^8 означає атом водню або метилову групу, а

R^9 означає атом водню або лінійну алкільну групу з 1-4 атомами вуглецю, яка в ω -положенні

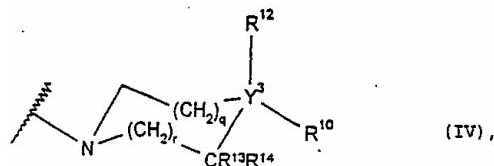
може бути заміщена гідрокси-, аміно-, метиламіно-, диметиламіно-, гідрокси-карбоніл-, амінокарбоніл-, аміноімінометиламіно-, амінокарбоніламіно-, феніл- або піридиніл-групою, причому фенільна і піридинільна групи в свою чергу у вуглецевому каркасі можуть бути заміщені атомом фтору, хлору або бром, метил-, метокси-, трифторметил-, гідрокси-, аміно-, ацетиламіно-, амінокарбоніл- або ціаногрупою і причому наявні у названих при визначенні залишків R^9 гідрокси-, аміно- і гуанідино-групи можуть бути заміщені захисним залишком, наприклад, фенілметоксикарбонільним або трет.бутилоксикарбонільним залишком,

R^3 означає атом водню,

алкільну групу з 1-4 атомами вуглецю, при необхідності заміщену в ω -положенні циклогексил-, феніл-, піридиніл-, гідрокси-, аміно-, метиламіно-, диметиламіно-, карбокси-, амінокарбоніл-, амінокарбоніламіно-, ацетиламіно-, 1-піролідиніл-, 1-піперидиніл або 4-(1-піперидиніл)-1-піперидиніл-групою,

феніл- або піридиніл-групу, причому вказані вище феніл- і піридиніл-групи додатково у вуглецевому каркасі можуть бути одно-, дво- чи тризаміщені атомом фтору, хлору або бром, метил-, метокси-, трифторметил-, гідрокси-, аміно-, ацетиламіно-, амінокарбоніл- або ціаногрупою,

R^4 означає атом водню або при необхідності заміщену фенільною чи піридинільною групою алкільну групу з 1-2 атомами вуглецю або R^3 і R^4 разом із включеним атомом азоту означають залишок загальної формули



в якому

Y^3 означає атом вуглецю або, якщо R^{12} означає вільну пару електронів, також означає атом азоту,

q означає числа 0, 1 або 2,

r означає числа 0, 1 або 2,

із застереженням, що сума $r+q$ становить 0, 1, 2 або 3,

R^{10} означає атом водню, алкіл-, циклоалкіл-, діалкіламіно-, аміноалкіл-, алкіламіноалкіл-, діалкіламіноалкіл-, феніламінокарбоніламіно-, алкоксикарбоніл-, алкоксикарбонілметил-, карбоксиметил- або карбокси-групу,

феніл-, піридиніл-, діазиніл-, піридинілкарбоніл- або фенілкарбоніл-групу, кожна з яких у вуглецевому каркасі може бути одно-, дво- чи тризаміщена атомами фтору, хлору або бром, метил-, етил-, пропіл-, метокси-, гідрокси-, ω -(діалкіламіно)алкіл-, ω -(діалкіламіно)гідроксиалкіл- або алканолільною групою, причому замісники можуть бути однаковими або різними,

зв'язану через атом азоту 1,3-дигідро-2-оксо-2H-імідазоліл-, 2,4(1H,3H)-діоксопіримідиніл- або 3,4-дигідро-2(1H)-оксопіримідиніл-групу, кожна з яких може бути заміщена фенільною групою або по подвійному зв'язку бензоконденсована з бензольним, піридиновим або діазиновим циклом,

5-7-членну азациклоалкільну групу, 4-7-членну оксаза- або діазациклоалкільну групу або 7-9-членну азабіцклоалкільну групу,

причому вказані вище моно- і біциклічні гетероцикли з'єднані через атом азоту або вуглецю і

можуть бути заміщені алкільною групою з 1-7 атомами вуглецю, алканоліль-, діалкіламіно-, фенілкарбоніл-, карбоксиалканоліль-, карбоксиалкіл-, алкокси-карбоніалкіл- або алкоксикарбонільною групою з 1-4 атомами вуглецю в алкоксильній частині, алкілсульфоніл-, циклоалкіл- або циклоалкілалкільною групою або при необхідності алкілзаміщеною в циклі азациклоалкілкарбоніл- або діазациклоалкілкарбонільною групою,

причому наявні у цих замісниках аліциклічні залишки містять 3-7 членів циклу, а гетероциклічні залишки містять 4-7 членів циклу кожен і

вказаний вище фенілкарбонільний залишок може бути заміщений атомом фтору, хлору або бром, метил-, метокси-, трифторметил-, гідрокси-, аміно- або ацетиламіногрупою, або

R^{10} разом із R^{12} і Y^3 означає 4-6-членний циклоаліфатичний цикл, в якому метиленова група може бути заміщена групою -NH- або -N(CH₃)-,

причому атом водню, приєднаний до атому азоту всередині групи R^{10} , може бути заміщений захисним залишком, наприклад, фенілметоксикарбоніл- або трет.бутилоксикарбонільним залишком,

R^{12} означає атом водню, алкільний залишок з 1 або 2 атомами вуглецю, який в ω -положенні може бути заміщений фенільною, піридиніль-, аміно-, алкіламіно-, діалкіламіно-, 1-піролідиніл-, 1-піперидиніл- або 4-метил-1-піперазинільною групою,

метоксикарбоніл- або етоксикарбоніл-, ціан- або амінокарбонільну групу або означає вільну пару електронів, якщо Y^3 представляє атом азоту, а

R^{13} і R^{14} означають атом водню кожен або,

якщо Y^3 представляє атом вуглецю, R^{12} разом із R^{14} означають також наступний вуглецево-вуглецевий зв'язок, причому R^{10} має вказані вище значення, а R^{13} представляє атом водню, або,

якщо Y^3 представляє атом вуглецю, R^{12} разом із R^{14} також означає наступний вуглецево-вуглецевий зв'язок, а R^{10} разом із R^{13} і залучений подвійний зв'язок представляють частково гідрований або ароматичний п'яти- або шести членний, моно- або біциклічний карбоцикл або гетероцикл, який містить один або два атоми азоту,

причому всі названі вище алкільні і алкоксильні групи, а також наявні в інших названих залишках алкільні групи, якщо інше не вказано, можуть містити 1-3 атоми вуглецю, а

всі названі вище циклоалкілгрупи, а також наявні в інших названих залишках циклоалкільні групи, якщо інше не вказано, можуть містити 5-7 атомів вуглецю,

їх таутомери, їх діастереомери, їх енантіомери, їх суміші та їх солі.

Особливо переважну підгрупу переважних сполук загальної формули I становлять сполуки, в яких

A, R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X, Z, а також m і n мають значення, вказані при визначенні особливо переважних сполук загальної формули I, а

R означає при необхідності в положенні атома азоту заміщену метильною або етильною групою лінійну алкіламіногрупу з 1-4 атомами вуглецю, яка в ω -положенні може бути заміщена

циклоалкільною групою з 5-7 атомами вуглецю,

однією або двома фенільними групами, 1-нафтил-, 2-нафтил- або (4-біфеніл)-групою,

1H-індол-3-іл-, 1,3-дигідро-2H-2-оксобензімідазол-1-іл-, 2(1H)-оксохінолін-3-іл-, 1,3-дигідро-4-феніл-2H-2-оксоімідазол-1-іл-, 1,3-дигідро-5-феніл-2H-2-оксоімідазол-і-іл-, 3,4-дигідро-5-феніл-2(1H)-оксопіримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-6-феніл-2(1H)-оксопіримідин-3-іл- або 1,3-дигідро-2H-2-оксоімідазо[4,5-b]піридин-3-іл-групою,

зв'язаним через атом вуглецю 5-членним гетероароматичним циклом, який містить атом азоту, атом кисню чи атом сірки або два атоми азоту, причому атом азоту іміногрупи може бути заміщений алкільною групою,

або піридинільним залишком,

причому як до 5-членного гетероароматичного моноциклічного кільця, так і до піридинільного залишку через два сусідні атоми вуглецю може бути приєднана 1,4-бутадієніленова група і утворені таким чином біциклічні гетероароматичні кільця також можуть бути з'єднані через атом вуглецю 1,4-бутадієніленової групи,

причому вказані раніше для заміщення алкіламіногрупи в ω -положенні фенільна, нафтильна і біфенілієва групи, а також при необхідності частково гідровані одно- і двоциклічні гетероароматичні цикли у вуглецевому каркасі додатково можуть бути одно-, чи двозаміщені атомами фтору, хлору або броду, алкіл-, нітро-, алкокси-, трифторметил-, гідрокси-, аміно-, ацетиламіно-, пропіоніламіно-, алканойл-, ціан- або трифторметокси-групами, причому замісники можуть бути однаковими або різними,

причому всі названі вище алкільні і алкоксильні групи, а також наявні в інших названих залишках алкільні групи, якщо інше не вказано, можуть містити 1-3 атоми вуглецю,

їх таутомери, їх діастереомери, їх енантіомери, їх суміші та їх солі.

Наступну особливо переважну підгрупу особливо переважних сполук загальної формули I становлять сполуки, в яких

$R^2, R^3, R^4, R^{11}, X, Z$, а також m і n мають значення, вказані вище при визначенні особливо переважної підгрупи,

R означає лінійну алкільну групу з 1-3 атомами вуглецю, яка в ω -положенні може бути заміщена

циклоалкільною групою з 5-7 атомами вуглецю,

однією або двома фенільними групами, 1-нафтил-, 2-нафтил- або (4-біфеніліл)-групою,

1,3-дигідро-2H-2-оксобензімідазол-1-іл-, 1,3-дигідро-2H-2-оксоімідазол-1-іл- або 3,4-дигідро-2(1H)-оксопіримідин-3-іл-групою, причому дві останні групи у вуглецевому каркасі можуть бути заміщені феніл-, піридиніл- або діазиніл-групою,

з'єднаним через атом вуглецю 5-членним гетероароматичним циклом, який містить атом азоту, кисню або сірки або два атоми азоту, причому атом азоту іміногрупи може бути заміщений алкільною групою,

або піридинільним залишком,

причому як до 5-членного гетероароматичного моноциклічного кільця, так і до піридинільного залишку через два сусідні атоми вуглецю може бути приєднана 1,4-бутадієніленова група і утворені таким чином біциклічні гетероароматичні кільця також можуть бути з'єднані через атом вуглецю 1,4-бутадієніленової групи,

причому вказані раніше для заміщення алкільних груп в ω -положенні феніл-, нафтил- і біфеніліл-групи, а також при необхідності частково гідровані моно- і біциклічні гетероароматичні кільця у вуглецевому каркасі додатково можуть бути одно- або двозаміщені атомом фтору, хлору або броду, алкіл-, нітро-, алкокси-, трифторметил-, гідрокси-, аміно-, ацетиламіно-, пропіоніламіно-, алканойл-, ціан- або трифторметокси-групами, причому замісники можуть бути однаковими або різними, а

A означає простий зв'язок,

причому всі названі вище алкільні і алкоксильні групи, а також наявні в інших названих залишках алкільні групи, якщо інше не вказано, можуть містити 1-3 атоми вуглецю,

їх таутомери, їх діастереомери, їх енантіомери та їх солі.

Цілковиту перевагу мають сполуки загальної формули I, в яких

R означає лінійну алкільну групу з 1-3 атомами вуглецю, яка в ω -положенні може бути заміщена

циклоалкільною групою з 5-7 атомами вуглецю,

однією або двома фенільними групами, 1-нафтил-, 2-нафтил- або (4-біфеніліл)-групами, причому вказані вище ароматичні залишки додатково можуть бути заміщені атомом фтору, хлору або броду, метил-, метокси-, аміно- або ацетиламіногрупою,

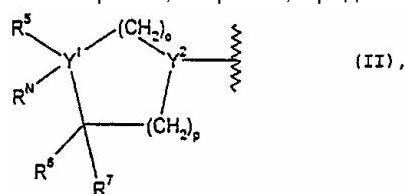
2-піроліл-, 3-піроліл-, піридиніл-, 1H-індол-3-іл-, хінолініл- або ізохінолінілою,

або означає при необхідності в положенні атома азоту додатково заміщену метильною або етильною групою лінійну алкіламіногрупу з 1-4 атомами вуглецю, яка в ω -положенні може бути заміщена

циклоалкільною групою з 5-7 атомами вуглецю,

фенільною групою, яка може бути одно- чи двозаміщена атомом фтору, хлору або броду, метил-, нітро-, метокси-, трифторметил-, гідрокси-, аміно- або ацетиламіногрупами, причому замісники можуть бути однаковими або різними,

2-піроліл-, 3-піроліл-, піридиніл-, 1H-індол-3-іл-, хінолініл- або ізохінолініл-групою, або залишок формули



в якому

p означає числа 1 або 2,

o означає число 2 або, якщо Y^1 і Y^2 не означають одночасно атоми азоту, також число 1,

Y^1 означає атом азоту, якщо R^5 означає вільну пару електронів, або означає атом вуглецю,

Y^2 означає атом азоту або групу $>CH-$,

R^5 означає вільну пару електронів, якщо Y^1 представляє атом азоту, або, якщо Y^1 представляє атом вуглецю, означає атом водню, алкільну групу з 1 або 2 атомами вуглецю, ціан- або феніл-групу,

R^6 означає атом водню або, якщо Y^1 не є атомом азоту, також разом із залишком R^5 означає додатковий зв'язок,

R^7 означає атом водню або, якщо Y^1 не є атомом азоту, а R^5 і R^6 разом представляють додатковий зв'язок, також разом із залишком R^N означає 1,4-бугадієніленову групу,

R^N означає атом водню або алкільну групу з 1-3 атомами вуглецю, яка в ©-положенні може бути заміщена

однією або двома феніл- або піридиніл-групами, причому замісники можуть бути однаковими або різними,

або гідрокси- чи метоксигрупою,

фенільну групу, одно- чи двозаміщену атомом фтору, хлору або броду, металними групами, нітро-, метокси-, етокси-, трифторметил-, гідрокси- або ціан-групами, причому замісники можуть бути однаковими або різними, або фенільну групу, заміщену метилендіокси-групою,

2-піридиніл- або 4-піридиніл-групу,

аміно-, бензоїламіно-, амінокарбоніл-, метиламінокарбоніл-, метоксикарбоніл-, етоксикарбоніл-, амінокарбоніламіно-, метиламінокарбоніламіно-, N-(амінокарбоніл)-N-метиламіно-, N-(метиламінокарбоніл)-N-метиламіно-, N-(амінокарбоніл)-N-(4-фторфеніл)аміно-, N-(метиламінокарбоніл)-N-феніламіно-, еніламінокарбоніламіно-, [N-феніл(метиламіно)]карбоніламіно-, N-феніламінокарбоніл)-N-метиламіно-, N-(феніламінокарбоніл)-N-феніламіно-, бензоїламінокарбоніламіно-, N-(амінокарбоніл)-N-феніламіно-групу або феніламіно-групу, при необхідності в фенільному циклі заміщену амінокарбоніламіно- або метилсульфоніламіно-групою,

1,3-дигідро-4-феніл-2Н-2-оксоімідазол-1-іл-, 1,3-дигідро-4-(3-тієніл)-2Н-2-оксоімідазол-1-іл-, 1,3-дигідро-5-феніл-2Н-2-оксоімідазол-1-іл-, 7,3-дигідро-2(2Н)-оксобензімідазол-1-іл-, 1,3,3а,4,5,6,7,7а-октагідро-2(2Н)-оксо-бензімідазол-1-іл-, 1Н-індол-3-іл-, 2,4(1Н,3Н)-діоксохіназолін-3-іл-, 1,3-дигідро-2(2Н)-оксоімідазо[4,5-*b*]піридин-3-іл-, 1,3(2Н)-діоксо-1Н-ізоіндол-2-іл-, 1Н-бензімідазол-1-іл-, 3,4-дигідро-2(1Н)-оксохіназолін-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1Н)-оксохіназолін-1-іл-, 2(3Н)-оксобензоксазол-3-іл-, 1,3-дигідро-2(2Н)-оксоімідазо[4,5-*d*]піримідин-3-іл-, 2,3,4,5-тетрагідро-2(1Н)-оксо-1,3-бензодіазепін-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1Н)-оксопіридо[2,3-*d*]піримідин-3-іл-, 2(1Н)-оксохінолін-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1Н)-оксохінолін-3-іл-, 2(1Н)-оксохіноксалін-3-іл-, 3,4,4а,5,6,7,8,8а-октагідро-2(1Н)-оксохіназолін-3-іл-, 1,1-діоксидо-3(4Н)-оксо-1,2,4-бензотіадіазин-2-іл-, 2,4(1Н,3Н)-діоксотієно[3,4-*d*]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1Н)-оксотієно[3,4-*d*]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1Н)-оксотієно[3,2-*d*]піримідин-3-іл-, 2,4-дигідро-5-феніл-3(3Н)-оксо-1,2,4-триазол-2-іл-, 1,3-дигідро-5-метил-4-феніл-2(2Н)-оксоімідазол-1-іл-, 2,5-діоксо-4-фенілімідазолідин-1-іл-, 2,5-діоксо-4-(фенілметил)-імідазолідин-1-іл-, 3,4-дигідро-2,2-діоксидо-2,1,3-бензотіадіазин-3-іл-, 1,3-дигідро-4-(4-біфеніліл)-2(2Н)-оксоімідазол-1-іл-, 1,3-дигідро-4-(2-нафтил)-2(2Н)-оксоімідазол-1-іл-, 1,3-дигідро-4,5-дифеніл-2(2Н)-оксоімідазол-1-іл-, 1,3-дигідро-2(2Н)-оксоімідазо[4,5-*c*]хінолін-3-іл-, 4-феніл-2(1Н)-оксопіримідин-1-іл-, 4-[3,4-дигідро-2(1Н)-оксо-хіназолін-3-іл]-1-піперидиніл-, 3,4-дигідро-2(1Н)-оксопіридо[3,4-*d*]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1Н)-оксопіридо[4,3-*d*]піримідин-3-іл- або 2,3-дигідро-4(1Н)-оксохіназолін-3-іл-групу,

причому вказані вище моно- і біциклічні гетероцикли в положенні одного із атомів азоту можуть бути заміщені метоксикарбонілметильною групою та/або

вказані вище моно- і біциклічні гетероцикли у вуглецевому каркасі та/або в наявних у цих групах фенільних групах можуть бути одно-, дво- чи тризаміщені атомами фтору, хлору або броду, метил-, трифторметил-, метокси-, гідрокси-, аміно-, нітро-, феніл-, фенілметил-, карбокси-, метоксикарбоніл-, етоксикарбоніл-, амінокарбоніл-, метиламінокарбоніл-, гідроксиметиламінокарбоніл-, (4-морфолініл)карбоніл-, (1-піперидиніл)карбоніл- або (4-метил-1-піперазиніл)-карбоніл-групами, причому замісники можуть бути однаковими або різними і багатократне заміщення останніми трьома замісниками виключено,

або, якщо Y^1 не є атомом азоту, а R^5 і R^8 разом представляють додатковий зв'язок, R^N разом із R^7 означає також 1,4-бугадієніленову групу,

або, якщо Y^1 представляє атом вуглецю, R^N разом із R^5 із залученням Y^1 також означає карбонільну групу або насичений чи з одним вільним зв'язком п'яти- або шестичленний 1,3-діаза-гетероцикл,

який поруч із атомом азоту може містити карбонільну групу в циклі,

в положенні одного із атомів азоту може бути заміщений фенільною групою

і, якщо він ненасичений, може бути бензоконденсований по подвійному зв'язку,

X означає атом кисню або 2 атоми водню,

Z означає метиленову групу або групу $-NR^{1-}$, в якій

R^1 означає атом водню або метил-групу,

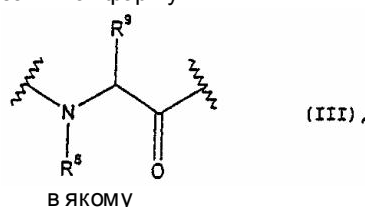
R^{11} означає атом водню, метоксикарбоніл-, етоксикарбоніл- або метил-групу,

n означає число 1, а m означає число 0 або, p означає число 0, а t означає число 1

R^2 означає феніл-, 1-нафтил-, 2-нафтил-, 1,2,3,4-тетрагідро-1-нафтил-, 1Н-індол-3-іл-, 1-метил-1Н-індол-3-іл-, 1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-1Н-індол-3-іл-, 2-тієніл-, 3-тієніл-, тіазоліл- або алкілтіазоліл-групу з 1-3 атомами вуглецю в алкільній частині, піридиніл- або хінолініл-групу,

причому вказані вище фенільні і нафтильні залишки можуть бути одно-, дво- чи тризаміщені атомом фтору, хлору або броду, розгалуженими чи лінійними алкільними групами з кількістю атомів вуглецю до 5, алкоксигрупами з 1-3 атомами вуглецю, вініл-, аліл-, трифторметил-, метилсульфонілокси-, 2-(диметиламіно)-етокси-, гідрокси-, ціан-, нітро- або аміно-групами, тетразоліл-, феніл-, піридиніл-, тіазоліл- або фурил-групами і замісники можуть бути однаковими або різними, а багатократне заміщення п'ятьма останніми замісниками виключено,

A означає зв'язок або через карбонільну групу зв'язаний з групою $-NR^3R^4$ формули (I) двовалентний залишок формули



R^8 і R^9 разом означають n-пропіленову групу або

R^8 означає атом водню або метильну групу, а

R^9 означає атом водню або лінійну алкільну групу з 1-4 атомами вуглецю,

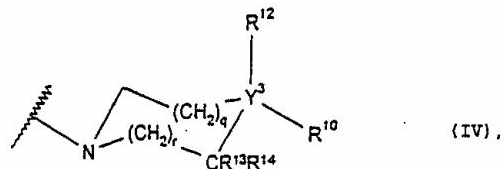
яка в ω -положенні може бути заміщена аміно-, метиламіно-, диметиламіно-, аміноімінометиламіно- або амінокарбоніламіногрупою, причому у вказаних вище замісниках зв'язаний з атомом азоту атом водню може бути заміщений захисним залишком, наприклад, фенілметоксикарбонільним або трет.бутилоксикарбонільним залишком,

R^3 означає атом водню або

алкільну групу з 1-4 атомами вуглецю, заміщену в ω -положенні аміно-, метиламіно-, диметиламіно- або 4-(1-піперидиніл)-1-піперидиніл-групою,

R^4 означає атом водню, метильну або етильну групу

або R^3 і R^4 разом із залученим атомом азоту означають залишок загальної формули



в якому

Y^3 означає атом вуглецю або, якщо R^{12} означає вільну пару електронів, також означає атом азоту,

r означає число 1,

q означає число 1,

R^{10} означає атом водню, алкіл-, діалкіламіно-, аміноалкіл-, алкіламіноалкіл-, діалкіламіноалкіл-, феніламіно-карбоніламіно-, алкоксикарбоніл-, алкоксикарбонілметил-, карбоксиметил- або карбокси-групу або циклоалкіл-групу з 4-7 атомами вуглецю в циклі,

бензоіл-, піридинілкарбоніл-, феніл-, піридиніл- або діазиніл-групу, кожна з яких у вуглецевому каркасі може бути заміщена атомом фтору, хлору або бром, ацетил-, метил-, етил- або метоксигрупою або диметиламіноалкільною групою з 1-4 атомами вуглецю, гідроксизаміщеною в алкільному залишку,

зв'язану через атом азоту 1,3-дигідро-2-оксо-2H-імідазоліл-групу, яка може бути конденсована по подвійному зв'язку з бензольним або піридиновим циклом,

1-піролідиніл-, 1-піперидиніл-, 4-(диметиламіно)-1-піперидиніл-, 4-піперидиніл- або 4-морфолінілгрупу, причому атом азоту 4-піперидинільної групи може бути заміщений алканойльною або алкільною групою з 1-7 атомами вуглецю, бензоіл-, метилсульфоніл-, 3-карбоксипропіоніл-, циклопропілметил-, алкоксикарбонілметил-або карбоксиметил-групою або може бути заміщений захисним залишком, наприклад, фенілметоксикарбонільною або трет.бутилоксикарбонільною групою, гексагідро-1H-1-азепініл-, S-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-ил-, 4-алкіл-1-піперазиніл-, гексагідро-4-алкіл-1H-1,4-діазепін-1-іл-, 1-алкіл-4-піперидинілкарбоніл-або 4-алкіл-1-піперазинілкарбоніл-групу,

або

R^{10} разом із R^{12} і Y^3 означає 5-членний циклоаліфатичний цикл, в якому метиленова група може бути заміщена групою -NH- або -N(CH₃)-,

R^{12} означає атом водню, алкільний залишок з 1 або 2 атомами вуглецю, який в ω -положенні може бути заміщений 1-піролідиніл-, 1-піперидиніл- або 4-метил-1-піперазиніл-групою,

метоксикарбоніл- або етоксикарбоніл- або ціан-групу,

означає вільну пару електронів, якщо Y^3 представляє атом азоту, а

R^{13} і R^{14} кожен означають атом водню або,

якщо Y^3 представляє атом вуглецю, R^{12} разом із R^{14} також означає наступний вуглецево-вуглецевий зв'язок, причому R^{10} має вказані раніше значення, а R^{13} представляє атом водню, або,

якщо Y^3 представляє атом вуглецю, R^{12} разом із R^{14} також означає наступний вуглецево-вуглецевий зв'язок, а R^{10} разом із R^{13} і залученим подвійним зв'язком означає конденсовану через п'ятичленний цикл індол-групу

причому всі названі вище алкільні групи, а також наявні в інших названих залишках алкільні групи, якщо інше не вказано, можуть містити 1-3 атоми вуглецю,

їх таутомери, їх діастереомери, їх енантіомери та їх солі.

Особливо переважну підгрупу цілком переважних сполук загальної формули I становлять сполуки, в яких

A, R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X, Z, а також m і n мають значення, вказані вище при визначенні цілком переважних сполук загальної формули I, а

R означає при необхідності в положенні атома азоту заміщену метильною або етильною групою лінійну алкіламіногрупу 1-4 атомами вуглецю, яка в ω -положенні заміщена

циклоалкільною групою з 5-7 атомами вуглецю,

фенільною групою, яка може бути одно- чи двозаміщена атомом фтору, хлору або бром, метил-, нітро-, метокси-, трифторметил-, гідрокси-, аміно- або ацетиламіногрупою, причому замісники можуть бути однаковими або різними, або

2-піроліл-, 3-піроліл-, піридиніл-, 1H-індол-3-іл-, хінолініл- або ізохінолініл-групою, їх таутомери, їх діастереомери, їх енантіомери, їх суміші та їх солі.

Наступну особливо переважну підгрупу цілком переважних сполук загальної формули I становлять сполуки, в яких

R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X, Z, а також m і n мають значення, наведені вище при визначенні вказаних вище особливо переважних підгруп,

R означає лінійну алкільну групу з 1-3 атомами вуглецю, яка в ω -положенні заміщена циклоалкільною групою з 5-7 атомами вуглецю,

однією або двома фенільними групами, 1-нафтил-, 2-нафтил- або (4-біфеніліл)-групою, причому вказані

вище ароматичні залишки можуть бути заміщені атомом фтору, хлору або бром, метил-, метокси-, аміно- або ацетиламіногрупою,

або 2-піроліл-, 3-піроліл-, піридиніл-, 1Н-індол-3-іл-, хінолініл- або ізохінолініл-групою,

а А означає простий зв'язок,

їх таумери, їх діастереомери, їх енантіомери, їх суміші та їх солі.

Як цілком переважні можуть бути названі, наприклад такі сполуки:

- (1) 1-[N²-[N-[[[2-(2-метоксифеніл)етил]аміно]карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин
- (2) 1-[N²-[N-[[[2-(3-метоксифеніл)етил]аміно]карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин
- (3) 1-[N²-[N-[[[2-(2,3-диметоксифеніл)етил]аміно]карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин
- (4) 1-[N²-[N-[[[2-(3-метоксифеніл)етил]аміно]карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-аргініл]-4-(4-піридиніл)-піперазин
- (5) 1-[N²-[N-[[[2-(2,3-диметоксифеніл)етил]аміно]карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин
- (6) 1-[N²-[N-[[[2-(3-метоксифеніл)етил]аміно]карбоніл]-3,5-дибром-D,L-тирозил]-D,L-лізил]-4-(1-метил-4-піридиніл)-піперазин
- (7) 1-[N²-[N-[[[2-(3-метоксифеніл)етил]аміно]карбоніл]-3,5-дибром-D,L-тирозил]-D,L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин
- (8) 1-[N²-[N-[[[2-(3,4-дигідроксифеніл)етил]аміно]карбоніл]-3,5-дибром-D,L-тирозил]-D,L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин
- (9) 1-[N²-[N-[4-(2-метоксифеніл)-1-піперазиніл]карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин
- (10) 1-[N²-[N-[4-(3-метоксифеніл)-1-піперазиніл]карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин
- (11) 1-[N²-[N-[[[2-фенілетил]аміно]карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин
- (12) 1-[N²-[N-[[[2-(4-метоксифеніл)етил]аміно]карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин
- (13) 1-[N²-[N-[[[2-(3-метоксифеніл)етил]аміно]карбоніл]-3-(1-нафтил)-D-аланіл]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин
- (14) 1-[N²-[N-[[[2-(3-гідроксифеніл)етил]аміно]карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин
- (15) 1-[N²-[N-[3-(3-метоксифеніл)-1-оксопропіл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин
- (16) 1-[N²-[N-[[[2-(3-метоксифеніл)етил]метиламіно]карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин
- (17) 1-[N²-[N-[4-феніл-1-піперазиніл]карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин
- (18) 1-[N²-[N-[4-(2-метилфеніл)-1-піперазиніл]карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин
- (19) 1-[N²-[N-[4-(1,3-дигідро-2(2Н)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин
- (20) 1-[N²-[N-[[[2-(3-метоксифеніл)етил]аміно]карбоніл]-3,5-дихлор-D,L-тирозил]-D,L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин
- (21) 1-[N²-[N-[4-(2-метоксифеніл)-1-піперазиніл]карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперидин
- (22) 1-[N²-[N-[4,4-дифеніл-1-піперидиніл]карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин
- (23) 1-[N²-[N-[4-феніл-1-піперидиніл]карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин
- (24) 1-[N²-[N-[4-(4-фторфеніл)-1-оксобутил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин
- (25) 1-[N²-[N-[4,4-дифеніл-1-оксобутил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин
- (26) 1-[N²-[N-[4-циклогексил-1-оксобутил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин
- (27) 1-[N²-[N-[4-(4-ацетиламінофеніл)-1-оксобутил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин
- (28) 1-[N²-[N-[4-(2-метоксифеніл)-1-піперазиніл]карбоніл]-3,5-дихлор-D,L-тирозил]-D,L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин
- (29) 1-[N²-[N-[4-[3-(трифторметил)феніл]-1-піперазиніл]карбоніл]-3,5-дибром-D,L-тирозил]-D,L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин
- (30) 1-[N²-[N-[4-(2-хлорфеніл)-1-піперазиніл]карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин
- (31) 1-[N²-[N-[4-(3,4-метилendioксифеніл)-1-піперазиніл]карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин
- (32) 1-[N²-[N-[4-метил-1-піперазиніл]карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин
- (33) 1-[N²-[N-[4-(2-гідроксиетил)-1-піперазиніл]карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин
- (34) 1-[N²-[N-[4-(4-піридиніл)-1-піперазиніл]карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин
- (35) 1-[N²-[N-[4-(2-піридиніл)-1-піперазиніл]карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин
- (36) 1-[N²-[N-[4-(дифенілметил)-1-піперазиніл]карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин
- (37) 1-[N²-[N-[4-(фенілметил)-1-піперазиніл]карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин
- (38) 1-[N²-[N-[4-(4-нітрофеніл)-1-піперазиніл]карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-

пiперазин
(39) 1-[N²-[N-[4-(етоксикарбонiл)-1-пiперазинiл]карбонiл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лiзил]-4-(4-пiридинiл)-
пiперазин
(40) 1-[N²-[N-[[[3-(2-метоксифенiл)пропiл]амiно]карбонiл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лiзил]-4-(4-пiридинiл)-
пiперазин
(41) 1-[N²-[N-[[[2-(3-бромфенiл)етил]амiно]карбонiл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лiзил]-4-(4-пiридинiл)-
пiперазин
(42) 1-[N²-[N-[[[2-(3-нiтрофенiл)етил]амiно]карбонiл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лiзил]-4-(4-пiридинiл)-
пiперазин
(43) 1-[N²-[N-[[[2-(3-ацетиламинофенiл)етил]амiно]карбонiл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лiзил]-4-(4-
пiридинiл)-пiперазин
(44) 1-[N²-[N-[[[2-(3-бромфенiл)етил]амiно]карбонiл]-3,5-дибром-D-тирозил]-N⁶-(1,1-
диметилетоксикарбонiл)-L-лiзил]-4-(4-пiридинiл)-пiперазин
(45) 1-[N²-[N-[(1,2,4,5-тетрагiдро-3H-3-бензазепiн-3-iл)карбонiл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лiзил]-4-(4-
пiридинiл)-пiперазин
(46) 1-[N²-[N-[[[2-(3-(трифторметил)фенiл)етил]амiно]-карбонiл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лiзил]-4-(4-
пiридинiл)-пiперазин
(47) 1-[N²-[N-[[[2-(3-фторфенiл)етил]амiно]карбонiл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лiзил]-4-(4-пiридинiл)-
пiперазин
(48) 1-[N²-[N-[4-(2-метоксифенiл)-1-пiперазинiл]карбонiл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лiзил]-4-(4-
фторфенiл)-пiперазин
(49) 1-[N²-[4-амiно-3,5-дибром-N-[[2-фенiлетил]амiно]карбонiл]-D-фенiлаланiл]-L-лiзил]-4-(4-пiридинiл)-
пiперазин
(50) 1-[N²-[N-[4-(2-метоксифенiл)-1-пiперазинiл]карбонiл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лiзил]-4-(4-
пiридинiл)-пiперазин
(51) 1-[N²-[N-[4-(3-метоксифенiл)-1,2,3,6-тетрагiдро-1-пiперазинiл]карбонiл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-
лiзил]-4-(4-пiридинiл)-пiперазин
(52) 1-[N²-[N-[4-(2-метоксифенiл)-1,2,5,6-тетрагiдро-1-пiперазинiл]карбонiл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-
лiзил]-4-(4-пiридинiл)-пiперазин
(53) 1-[N²-[N-[4-(4-бiфенiлiл)ацетил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лiзил]-4-(4-пiридинiл)-пiперазин
(54) 1-[N²-[N-[4-(4-бромфенiл)-1-оксобутил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лiзил]-4-(4-пiридинiл)-пiперазин
(55) 1-[N²-[N-[4-(1H-iндол-3-iл)-1-оксобутил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лiзил]-4-(4-пiридинiл)-пiперазин
(56) 1-[N²-[N-[4,4-дифенiл-1-пiперазинiл]карбонiл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лiзил]-4-(4-пiридинiл)-
пiперазин
(57) 1-[N²-[N-(4-оксо-1-фенiл-1,3,8-триазаспiро[4,5]дец-8-ил)карбонiл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лiзил]-4-
(4-пiридинiл)-пiперазин
(58) 1-[N²-[N-[4-(1,3-дигiдро-2(2H)-оксобензiмiдазол-1-iл)-1-пiперазинiл]карбонiл]-4-амiно-3,5-дибром-D-
фенiлаланiл]-L-лiзил]-4-(4-пiридинiл)-пiперазин
(59) 1-[N²-[N-[4-(1,3-дигiдро-2(2H)-оксобензiмiдазол-1-iл)-1-пiперазинiл]карбонiл]-4-амiно-3,5-дибром-D-
фенiлаланiл]-L-лiзил]-4-(4-пiридинiл)-пiперазин
(60) 1-[N²-[N-(4-(2-хлорфенiл)-1-пiперазинiл]карбонiл]-4-амiно-3,5-дибром-D-фенiлаланiл]-L-лiзил]-4-(4-
пiридинiл)-пiперазин
(61) 1-[N²-[N-[4-(2-хлорфенiл)-1-пiперазинiл]карбонiл]-амiно-3,5-дибром-D-фенiлаланiл]-L-лiзил]-4-(4-
пiридинiл)-пiперазин
(62) 1-[N²-[N-[4-(1,3-дигiдро-2(2H)-оксобензiмiдазол-1-iл)-1-пiперазинiл]карбонiл]-3,5-дибром-D-тирозил]-
N⁶-(1,1-диметилетоксикарбонiл)-L-лiзил]-4-(2-пiридинiл)-пiперазин
(63) 1-[N²-[N-[[[2-(2-циклогексил)етил]амiно]карбонiл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лiзил]-4-(4-пiридинiл)-
пiперазин
(64) 1-[N²-[N-[4-(2-хлорфенiл)-1-пiперазинiл]карбонiл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лiзил]-4-(4-пiридинiл)-
пiперазин
(65) 1-[N²-[N-[4-(1,3-дигiдро-2(2H)-оксобензiмiдазол-1-iл)-1-пiперазинiл]карбонiл]-3,5-дибром-D-тирозил]-
L-лiзил]-4-(4-пiридинiл)-пiперазин
(66) 1-[N²-[N-[4-(амiнокарбонiл)-1-пiперазинiл]карбонiл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лiзил]-4-(4-пiридинiл)-
пiперазин
(67) 1-[N²-[N-[[[2-(1H-и́ндо́л-3-iл)етил]амiно]карбонiл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лiзил]-4-(4-пiридинiл)-
пiперазин
(68) 1-[N²-[N-[4-(1,3-дигiдро-2(2H)-оксобензiмiдазол-1-iл)-1-пiперазинiл]карбонiл]-3,5-дибром-D-тирозил]-
L-лiзил]-4-(2-метоксифенiл)-пiперазин
(69) 1-[N²-[N-[4-(1,3-дигiдро-2(2H)-оксобензiмiдазол-1-iл)-1-пiперазинiл]карбонiл]-3,5-дибром-D-тирозил]-
L-лiзил]-4-(2-пiридинiл)-пiперазин
(70) 1-[N²-[N-(4-оксо-1-фенiл-1,3,8-триазаспiро[4,5]дец-8-ил)карбонiл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лiзил]-4-
(2-метоксифенiл)-пiперазин
(71) 1-[N²-[N-[4,4-дифенiл-1-пiперазинiл]карбонiл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лiзил]-4-(2-пiридинiл)-
пiперазин
(72) 1-[N²-[N-[4-(1,3-дигiдро-2(2H)-оксобензiмiдазол-1-iл)-1-пiперазинiл]карбонiл]-3,5-дибром-D,L-
фенiлаланiл]-L-лiзил]-4-(4-пiридинiл)-пiперазин
(73) 1-[N²-[N-[4-(1,3-дигiдро-2(2H)-оксобензiмiдазол-1-iл)-1-пiперазинiл]карбонiл]-3,5-дибром-D,L-
фенiлаланiл]-N⁶-(1,1-диметилетоксикарбонiл)-L-лiзил]-4-(4-пiридинiл)-пiперазин
(74) 1-[N²-[N-[4-(2,3-дихлорфенiл)-1-пiперазинiл]карбонiл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лiзил]-4-(4-
пiридинiл)-пiперазин
(75) 1-[N²-[N-[4-(3,5-дихлорфенiл)-1-пiперазинiл]карбонiл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лiзил]-4-(4-
пiридинiл)-пiперазин
(76) 1-[N²-[N-[4-(2-цiанфенiл)-1-пiперазинiл]карбонiл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лiзил]-4-(4-пiридинiл)-

(77) 1-[N²-[N-(4-оксо-1-феніл-1,3,8-триазаспіро[4,5]дец-8-ил)карбоніл]-3,5-дибром-D,L-фенілаланіл]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин

(79) 1-[N²-[N-[4-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-1-піперазиніл]карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лізіл]-4-(4-піридиніл)-піперазин

(81) 1-[4-аміно-3,5-дібром-N-C[4-(1,3-дигідро-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл-4-(4-піридиніл)-піперидин

(82) 1-[4-аміно-3,5-дібром-N-[[4-(1,3-дигідро-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(4-піридиніл)-піперазин

(83) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(4-піридиніл)-піперазин

(84) 1-[N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-3-(трифторметил)-D,L-фенілаланіл]-4-[1-(1-метилетил)-4-піперидиніл]-піперидин

(85) 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]-карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-фенілпіперазин

(86) 1-[4-аміно-3,5-дібром-N-[4-(1,3-дигідро-6-метил-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл-4-(4-піридиніл)-піперазин

(87) 1-[4-аміно-3,5-дібром-N-[4-(1,3-дигідро-5-метил-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(4-піридиніл)-піперазин

(88) 1-[4-аміно-3,3-дібром-N-[[4-(1,3-дигідро-5,6-дихлор-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(4-піридиніл)-піперазин

(89) 1-[4-аміно-3,5-дібром-N-[[4-[1,3-дигідро-3-(метоксикарбонілметил)-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(4-піридиніл)-піперазин

(90) 1-[3,5-дібром-N-[[4-(1,3-дигідро-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(4-піперидиніл)-піперидин

(91) 1-[4-аміно-3,5-дібром-N-[[4-(1,3,3а,4,5,6,7,7а-октагідро-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(4-піридиніл)-піперазин

(92) 1-[4-аміно-3,5-дібром-N-[[4-(бензоіламіно)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(4-піридиніл)-піперазин

(93) 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(амінокарбоніл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(4-піридиніл)-піперазин

(94) 1-[4-аміно-3,5-дібром-N-(4-оксо-1-феніл-1,3,8-триазаспіро[4,5]дец-8-ил)карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(4-піридиніл)-піперазин

(95) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(бензоїламіно)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(4-піридиніл)-піперазин

(96) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-6-метил-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]-карбоніл]-D-тирозил]-4-(4-піридиніл)-піперазин

(97) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-5-метил-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]-карбоніл]-D-тирозил]-4-(4-піридиніл)-піперазин

(99) 1-[3,5-дибром-N-[4-(1,3-дигідро-2(Н)-оксобензimidазол-1-іл)-1-піперидині]карбоніл]-D-тирозил]-4-

(100) 1-[3,5-дибром-N-[4-(1,3-дигідро-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піридиніл]-карбоніл]-D-тирозил]-метилпіперазин

4-(1-метил-4-піперидиніл)піперазин
(101) 1-[3,5-дибром-N-[4-(1,3-дигідро-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]-карбоніл]-D-тирозил]-

4-фенілпіперазин
(102) 3,5-дибром-N²-[4-(1,3-дигідро-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл-N,N-діетил-D-

тирозинамід
(103) 3,5-дибром-N²-[4-(1,3-дигідро-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-N-[(4-

(диметиламіно)бутил]-D-тирозинамід
(104) 1-[3-бром-N-[4-(1,3-дигідро-2(Н)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил-4-(4-

(105) 1-[3-бром-N-[4-(1,3-дигідро-2(1H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(4-

(106) 1-[3,5-дибром-N-[4-(1,3-дигідро-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]-карбоніл]-D-тирозил]-

4-[1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-4-піперидиніл]піперазин
(107) 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[(4-ціан-4-феніл-1-піперидиніл)карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(4-піридиніл)-

піперазин
(108) 1-[3,5-дибром-N-[(4-оксо-1-феніл-1,3,8-триазаспіро-[4,5]дец-8-ил)карбоніл]-D-тирозил]-4-(4-

(109) 1-[3,5-дибром-N-[(4-ціан-4-феніл-1-піперидиніл)карбоніл]-D-тирозил]-4-(4-піридиніл)-піперазин

(110) 1-[4-аміно-3,5-дібром-N-[[4-(1,3-дигідро-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(2-піридиніл)-піперазин

(111) 1-[4-аміно-3,5-дібром-N-[[4-(1,3-дигідро-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(2-піримідиніл)-піперазин

(112) 1-[3,5-дібром-N-[[4-(1,3-дигідро-2(Н)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]-карбоніл]-D-тирозил]-4-(2-піридиніл)-пілеразин

(113) 1-[4-аміно-3,5-дібром-N-[[4-(1,3-дигідро-2(Н)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]-карбоніл]-D-фенілаланіл]-4(піразиніл)-піперазин

- [illegible]

- [illegible]

(223) 1-[3,5-дибром-N-[[4-[5-[(4-морфолініл)карбоніл]-1,3-дигідро-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозиіл]-D-(4-піридиніл)-піперидин

(260) 1-[N-(4-аміно-3,5-дибром-N-[4-(1,3-дигідро-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-

(296) (R,S)-1-[2-(4-аміно-3,5-дібромбензоїл)-4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-4-оксобутил]-4-(1-піперидиніл)-піперидин

- [illegible]

[illegible]

- [illegible]

(407) 1-[3,5-дібром-N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохінолін-3-іл]-1-піридиніл]карбоніл]-0-тирозил]-4-(4-піридиніл)-піперазин

(408) 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигідро-4-феніл-2(Н)-оксоімідазол-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-бензілаланіл]-4-[4-(1-оксоетил)феніл]-піперазин

(409) 1-[4-аміно-3,5-дібром-N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]-карбоніл]-D-феніلالаніл]-4-[4-(1-оксоетил)феніл]-піперазин

(410) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(4-фторбензоїл)-піперидин

(411) 1-[4-аміно-3,5-дібром-N-[4-[1,3-дигідро-4-феніл-2(Н)-оксоімідазол-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл-4-ціан-4-фенілпіперидин

(412) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(4-фторфеніл)-піперидин

(413) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-[[гексагідро-1-метил-4-піридиніл]карбоніл]-піперазин

(414) 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-([4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піридиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-[3-(диметиламіно)пропіл]-піперазин

(415) 1-[4-аміно-3,5-дібром-N-[[4-[1,3-дигідро-4-феніл-2(2H)-оксоімідазол-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-феніلالаніл]-4-[3-(диметиламіно)пропіл]-піперазин

1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(4-метил-1-піперазиніл)-піперидин

(417) 1-[4-аміно-3,5-дібром-N-[[4-(1,3-дигідро-4-феніл-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-феніلالаніл]-4-(4-метил-1-піперазиніл)пiperидин

(418) 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигідро-4-[3-(трифторметил)феніл]-2(Н)-оксоімідазол-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-феніланілі]-4-(ексо-8-метил-8-азабікло[3.2.1]окт-3-іл)-піперазин

(419) 1-[N-4-[[1,3-дигідро-2(2H)-оксоімідазол-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-3-(трифторметил)-D,L-феніланілі]-4-(ексо-8-метил-8-азабікнол[3.2.1]окт-3-ил)-піперазин

(420) 1-[3,5-дібром-N-[[4-[7-(метоксикарбоніл)-3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(4-піридиніл)-піперидин

пiперидинiлкарбонiл-D-тирозинi-1-(4-пiридинил)пiперидин
(421) 1-[3,5-дибром-N-[[4-[7-(гiдроксикарбонiл)-3,4-дигiдро-2(1H)-оксoхiназолiн-3-iл]-1-
пiперидинiлкарбонiл]-D-тирозинi]-4-(4-пiридинил)пiперидин

(422) 1-[3,5-дигідром-N-[[4-[7-(метоксикарбоніл)-3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(1-піперидиніл)-піперидин

1-[3,5-дибром-N-[[4-[7-(гідроксикарбоніл)-3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(1-піперидиніл)-піперидин

(424) 1-[4-аміно-3,5-дигідрон-N-[[4-[7-(метиламінокарбоніл)-3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-феніланіл]-4-(4-піридиніл)-піперидин

(425) 1-[3,5-дигідром-N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(4-морфолініл)-піперидин

(426) 1-[4-аміно-3,5-дібром-N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]-карбоніл]-D-феніланіл]-4-(диметиламіно)-піперидин

(427) 1-[3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(1-піролідиніл)-піперидин

(428) 1-[4-аміно-3,5-дібром-N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-феніланіл]-4-(4-морфолініл)-піперидин

(429) 1-[3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(диметиламіно)-піперидин

(430) 1-[4-аміно-3,5-дібром-N-[[4-[7-[(4-метил-1-птеразинт)карбоніл]-3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(4-піридиніл)-піперидин

(431) 1-{4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(2,5-діоксо-4-фенілпідазолідин-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)-піперидин

(432) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(2,5-діоксо-4-фенілімідазолідин-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(4-піридиніл)-піперидин

(433) 1-[4-аміно-3,5-дібром-N-[[4-[2,5-діоксо-4-(фенілметил)-імідазолідин-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-феніلالаніл]-4-(4-піридиніл)-піперидин

(434) 1-[3,5-дибром-4-[[4-[2,5-діоксо-4-(фенілметил)імідазолідин-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(1-піперидиніл)-піперидин

(435) 1-[4-аміно-3,5-дібром-N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]-карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-піролідиніл)-піперидин

(436) 1-[3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(1-метил-4-піперидиніл)-піперазин

(437) 1-[4-аміно-3,5-дібром-N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]-карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-метил-4-піперидиніл)-піперазин

(438) 1-[4-аміно-3,5-дигорм-N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-циклогексилпіперазин

(439) 1-[3,5-дибром-*N*-[[4-[3,4-дигідро-2(1*H*)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-*D*-тирозил]-4-циклогексилпіперазин

(440) 1-[4-аміно-3,5-дібром-N-[[4-(3,4-дигідро-2,2-діоксидо-2,1,3-бензотіадіазин-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)-піперидин

(441) 1-[4-аміно-3,5-дібром-N-[[4-(3,4-дигідро-2,2-діоксидо-2,1,3-бензотіадіазин-3-іл)-1-піперидинілкарбоніл]-D-феніланіл]-4-(1-метил-4-піперидиніл)-піперидин

(442) 1-[4-аміно-3,5-дібром-N-[(4-(3,4-дигідро-2,2-діоксидо-2,1,3-бензотіадіазин-3-іл)-1-піперидиніл)карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(4-піридиніл)-піперидин

[illegible]

4-(екв-6-метил-6-азабіцикло[3,2,1]окт-1-ил)піперазин
(515) 1-[N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-3-метокси-D,L-феніلالаніл]-4-(1-етил-4-піперидиніл)піперазин

[illegible]

[illegible]

- [illegible]

3-метил-D,L-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)-піперидин
(626) 1-[3-бром-N-[4-[1,3-дигідро-4-[(3-(трифторметил)-феніл]-2(2H)-оксоімідазол-1-іл]-1-
піперидиніл]карбоніл]-D,L-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)-піперидин
(627) 1-[3-бром-N-[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксотієно[3,4-d]примідин-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D,L-
фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)-піперидин
(628) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксхіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[[3-(трифторметил)-
феніл]метил]-1,4-діоксибутил]-4-(1-піперидиніл)-піперидин
(629) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксхіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[[3-(трифторметил)-
феніл]метил]-1,4-діоксибутил]-4-(1-метил-4-піперидиніл)-піперазин
(630) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксхіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[[3-(трифторметил)-
феніл]метил]-1,4-діоксибутил]-4-(4-піридиніл)-піперазин
(631) (R,S)-4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксхіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-4-оксо-2-[[3-(трифторметил)
феніл]метил]-N-[2-(4-метил-1-піперазиніл)етил]-бутанамід
(632) 1-[N-[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксхіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-3-(1Н-тетразол-5-іл)-D,L
фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)-піперидин
(633) 1-[3-бром-N-[4-[1,3-дигідро-4-(3-метоксифеніл)-2(2H)-оксоімідазол-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-
D,L-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)-піперидин
(634) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксхіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[(2-нафтил)метил]-1,4-
діоксибутил]-4-(1-піперидиніл)-піперидин
(635) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксхіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[[2-
(трифторметил)феніл]метил]-1,4-діоксибутил]-4-(1-піперидиніл)-піперидин
(636) 1-[N-[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксхіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-3-нітро-D,L-фенілаланіл]-4-
(1-метил-4-піперидиніл)-піперидин
(637) (R,S)-1-[2-[(4-аміно-3,5-дибромфеніл)метил]-4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксхіназолін-3-іл)-1-
піперидиніл]-1,4-діоксибутил]-4-(1-метил-4-піперидиніл)-піперидин
(638) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксхіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[[2-
(трифторметил)феніл]метил]-1,4-діоксибутил]-4-(1-метил-4-піперидиніл)-піперидин
(639) (R,S)-1-[2-[[3,5-біс-(трифторметил)феніл]метил]-4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксхіназолін-3-іл)-1-
піперидиніл]-1,4-діоксибутил]-4-(1-метил-4-піперидиніл)-піперидин
(640) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксхіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[(3,4-диметоксифеніл)метил]-
1,4-діоксибутил]-4-(1-метил-4-піперидиніл)-піперидин
(641) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксхіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[(2-нафтил)метил]-1,4-
діоксибутил]-4-(1-метил-4-піперидиніл)-піперидин
(642) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксхіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[(3,4-диметоксифеніл)метил]-
1,4-діоксибутил]-4-(1-піперидиніл)-піперидин
(643) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксхіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[[3-
(трифторметил)феніл]метил]-1,4-діоксибутил]-4-(4-піперидиніл)-піперидин
(644) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксотієно[3,4-d]примідин-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[[3-
(трифторметил)феніл]метил]-1,4-діоксибутил]-4-(1-метил-4-піперидиніл)-піперидин
(645) (R,S)-1-[2-[[3-бромфеніл]метил]-4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксхіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-1,4-
діоксибутил]-4-(1-метил-4-піперидиніл)-піперидин
(646) (R,S)-1-[2-[[3-бромфеніл]метил]-4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксхіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-1,4-
діоксибутил]-4-(1-піперидиніл)-піперидин
(647) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксхіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[[3-(1-пропен-3-іл)феніл]метил]-
1,4-діоксибутил]-4-(1-піперидиніл)-піперидин
(648) (R,S)-1-[2-[3-(біфенілil)метил]-4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксхіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-1,4-
діоксибутил]-4-(1-піперидиніл)-піперидин
(649) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксхіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[[3-(піридиніл)феніл]метил]-1,4-
діоксибутил]-4-(1-піперидиніл)-піперидин
(650) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксхіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[[3-(2-тіазоліл)феніл]метил]-1,4-
діоксибутил]-4-(1-піперидиніл)-піперидин
(651) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксхіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[[3-(2-фурил)феніл]метил]-1,4-
діоксибутил]-4-(1-піперидиніл)-піперидин
(652) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксхіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[(3-пропілфеніл)метил]-1,4-
діоксибутил]-4-(1-піперидиніл)-піперидин
(653) (R,S)-1-[4-(2)4-дигідро-5-феніл-3(3H)-оксотріазоліл]-1-піперидиніл]-2-[[3-
(трифторметил)феніл]метил]-1,4-діоксибутил]-4-(1-метил-4-піперидиніл)-піперидин
(654) (R,S)-1-[4-[1,3-дигідро-2(2H)-оксоімідазо[4,5-s]хінолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[[3-
(трифторметил)феніл]метил]-1,4-діоксибутил]-4-(1-метил-4-піперидиніл)-піперидин
(655) (R,S)-1-[2-[(4-хінолініl)метил]-4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксхіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-1,4-
діоксибутил]-4-(1-метил-4-піперидиніл)-піперидин
(656) (R,S)-1-[2-[(4-хінолініl)метил]-4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксхіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-1,4-
діоксибутил]-4-(1-піперидиніл)-піперидин
(657) 1-[2-[(1,2,3,4-тетрагідро-1-нафтил)метил]-4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксхіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-
1,4-діоксибутил]-4-(1-метил-4-піперидиніл)-піперидин
(суміш діастереомерів)
(658) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксхіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[(3,4-дибромфеніл)метил]-1,4-
діоксибутил]-4-(1-метил-4-піперидиніл)-піперидин
(659) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксхіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[(3,4-дибромфеніл)метил]-1,4-
діоксибутал]-4-(4-метил-1-піперазініл)-піперидин
(660) (R,S)-1-[2-[(4-хінолініl)метил]-4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксхіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-1,4-
діоксибутил]-4-(4-метил-1-піперазініл)-піперидин
(661) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксхіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[(4-гідрокси-3,5-

диметилфеніл)метил]-1,4-діоксобутил]-4-(1-піперидиніл)-піперидин (662) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)метил]-1,4-діоксобутил]-4-(4-метил-1-піперазиніл)-піперидин (663) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)метил]-1,4-діоксобутил]-4-(1-метил-4-піперидиніл)-піперидин (664) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[(4-метокси-3,5-диметилфеніл)метил]-1,4-діоксобутил]-4-(1-піперидиніл)-піперидин (665) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[(4-метокси-3,5-диметилфеніл)метил]-1,4-діоксобутил]-4-(4-метил-1-піперазиніл)-піперидин (666) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[(4-метокси-3,5-диметилфеніл)метил]-1,4-діоксобутил]-4-(1-метил-4-піперидиніл)-піперидин (667) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[(1-нафтил)метил]-1,4-діоксобутил]-4-(4-метил-1-піперазиніл)-піперидин (668) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[(1-нафтил)метил]-1,4-діоксобутил]-4-(1-метилсульфоніл)-4-піперидиніл)-піперидин (669) (R,S)-1-[2-[3,5-дибром-4-метилфеніл)метил]-4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-1,4-діоксобутил]-4-[4-(4-диметиламіно)бутил)феніл]-піперазин (670) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[(4-(1,1-диметилетил)феніл)метил]-1,4-діоксобутил]-4-(1-метил-4-піперидиніл)-піперидин (671) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[(4-(1,1-диметилетил)феніл)метил]-1,4-діоксобутил]-4-(1-метил-4-піперазиніл)-піперидин (672) (R,S)-1-[2-[(3,4-дихлорфеніл)метил]-4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-1,4-діоксобутил]-4-[4-(диметиламінометил)феніл]-піперидин та їх солі.

Сполуки загальної формули I одержувалися принципово відомими методами, причому зокрема, модифікувалися прийняті у хімії пептидів способи (див., наприклад, Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2). Як амінні захисні групи можуть бути використані захисні групи, описані в Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/1, причому перевагу мають уретанові захисні групи, як, наприклад, фторенілметокси-карбонільна, фенілметоксикарбонільна або трет.-бутилоксикарбонільна групи. Можливо наявні у залишках R² та/або А сполук загальної формули I або в їх попередниках функціональні групи для запобігання побічним реакціям додатково захищаються підходящими захисними групами (див., наприклад, G.B. Fields et al., Int. J. Peptide Protein Res. 35. 161 (1990); T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis). Як захищені у бокових ланцюгах амінокислоти такого типу слід назвати, зокрема, Arg(NO₂), Arg(Mtr), Arg(di-Z), Arg(Pmc), Lys(Boc), Lys(Z), Orn(Boc), Orn(Z), Lys(C1-Z), які, як правило, є у продажу у формі похідних. При цьому слід мати на увазі, що для захисту α-аміно- або аміногруп бокових ланцюгів використовуються так звані ортогональні комбінації захисних груп, наприклад:

Захист N (бокові ланцюги)	N ^α -захист
p-толуолсульфоніл	фенілметоксикарбоніл трет.бутилоксикарбоніл
фенілметоксикарбоніл	(4-метоксифеніл)метоксикарбоніл трет. бутоксикарбоніл адамантилоксикарбоніл біфенілілізопропілокси-карбоніл ізонікотиноїлоксикарбоніл о-нітрофенілсульфеніл форміл
трет. бутоксикарбоніл	Фенілметоксикарбоніл p-толуолсульфоніл о-нітрофенілсульфеніл біфенілілізопропілокси-карбоніл 9 -фторенілметоксикарбоніл
ацетил, трифторацетил, форміл, (2-хлорфеніл)-метоксикарбоніл, (4-хлор-феніл)метоксикарбоніл, 4-(нітрофеніл)метоксикарбоніл, фталойл	трет.бутилоксикарбоніл

Замість захисту бокових аміногруп можуть бути застосовані заміщені у бокових ланцюгах нітро- або ціано-групами амінокислоти або їх похідні, що містять прекурсорні функції, наприклад, 5-ціаннорвалін.

Захист основних функцій бокових ланцюгів відсутніх у продажу α-амінокислот, що характеризуються, наприклад, (аміноімінометил)-групами, може бути здійснений таким же чином, як і захист бокових ланцюгів аргініну та його похідних (див. також M. Bodanszky, Teptide Chemistry", Springer-Verlag, 1988, S. 94-97); в якості захисних груп для (аміноімінометил)-груп особливо придатні p-толуолсульфоніл-, мезитиленсульфоніл-(Mts-), метокситриметилфенілсульфоніл-(Mtr-), 2,2,5,7,8-пентаметил-хроман-6-сульфоніл-(Pmc-), пентахлорфеноксикарбоніл- та нітро-захисні групи.

Для власне сполучення модифікуються відомі із хімії пептидів методи (див., наприклад, Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2). Переважно використовуються карбодііміди, як, наприклад, дициклогексилкарбодіімід (DCC), діізопропілкарбодіімід (DIC) або етил-(3-диметиламінопропіл)-карбодіімід, O-(1H-бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронійгексафторофосфат (HBTU) або -тетрафтороборат (TBTU) або 1H-бензотриазол-1-іл-окси-трис (диметиламіно) -фосфоній-гексафторофосфат (BOP). Додаванням 1-гідроксибензотриазолу (HOBT) або 3-гідрокси-4-оксо-3,4-дигідро-1,2,3-бензотриазину (HOObt) можна за бажанням додатково пригнічувати рацемізацію або збільшувати швидкість реакції.

Сполучення здійснюють зазвичай з еквімолярними долями сполучуваних складових і сполучного засобу

у розчиннику, такому як дихлорметан, тетрагідрофуран, ацетонітрил, диметилформамід (DMF), диметилацетамід (DMA), N-метилпіролідон (NMP) або їх суміші і при температурах від -30 до +30°C, переважно від -20 до +20°C. В разі необхідності як допоміжна основа використовується N-етил-діізопропіламін (DIEA) (основа Хюніга).

Як наступний спосіб сполучення для синтезу сполук загальної формули I застосовувався так званий «ангідридний спосіб» (див. також; M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", Springer-Verlag 1988, S. 58-59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984, S. 21-27). Перевагу має «змішаний ангідридний спосіб» у варіанті Баугана (J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem. Soc. 73, 3547 (1951)), згідно з яким із використанням ізобутилового естеру хлорвуглецевої кислоти у присутності основ, таких як 4-метилморфолін або 4-етилморфолін, одержують змішаний ангідрид із при необхідності N²-захисених α-амінокислот, що підлягають з'єднанню, і моноізобутилового естеру вуглецевої кислоти. Одержання цього змішаного ангідриду і сполучення з амінами здійснюють шляхом реакції в одному реакційному об'ємі із використанням вказаних вище розчинників при температурах від -20 до +20°C, переважно від 0 до +20°C.

Можливо наявні у бокових ланцюгах α-амінокислотних часткових структурах захисні групи після утворення N- і C-термінально заміщених похідних α-амінокислот на закінчення відщеплюються в принципі відомими із літератури реагентами, а саме арилсульфоніл- і гетарилсульфонільними захисними групами переважно ацидолітично, тобто з використанням сильних кислот, переважно трифтороцтової кислоти, нітро- і арилметокси-карбонільними захисними групами гідрогенолітично, наприклад, воднем у присутності паладію Мора і із використанням льодяної оцтової кислоти як розчинника. Якщо речовина містить чутливі до гідрогенлізу функції, наприклад, атоми галогену, такого як хлор, бром чи йод, фенілметанольну або гетарилметанольну функції або бензилгетероатомний зв'язок, зокрема, бензил-кисневий зв'язок, то відщеплення нітрогрупи здійснюють також не гідрогенолітично, наприклад, із використанням цинк/2N трифтороцтової кислоти (див. також: A. Turan, A. Patthyi S. Bajusz, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. Tom. 85 (3), 327-332 [1975]; C.A. 83, 206526y [1975]), хлориду олова(II) в 60-% водному розчині амеїзенової кислоти (див. також: SUNSTAR KK, JA-A-3271-299), цинку у присутності оцтової кислоти (див. також: A. Malabarba, P. Ferrari, G. Cietto, R. Pallanz, M. Berti, J. Antibiot 42, (12), 1800-1816 (1989)) або з використанням надлишкової кількості водного 20-процентного розчину хлориду титану(III) у водному розчині метанолу і у присутності водного амоній-ацетатного буфера при 24°C (див. також: R.M. Freidinger, R. Hirschmann, D.F. Veber, J. Org. Chem. 43, (25), 4800-4803 [1978]).

Наявні за певних умов у бокових ланцюгах α-амінокислот прекурсоры функції також на закінчення можуть бути перетворені шляхом гідрогенлізу у бажані амінофункції; при цьому нітроалкільні групи за відомих хімікам умов дають аміноалкільні групи, а ціаногрупа перетворюється у амінометильну групу.

Замість цього нітрильні функції можуть бути також відновлені наявними у молекулі критичними функціями, зокрема, аміногрупами, селективними комплексними гібридами (див. також: J. Seyden-Penne, "Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis", VCH Publishers Inc., 1991, S. 132ff.). наприклад, борогідридом натрію у метанолі та у присутності хлориду кобальту(II), борогідридом натрію у тетрагідрофурані у присутності трифтороцтової кислоти або борогідридом тетракіс-(n-бутил)-амонію у дихлорметані; відновлення аліфатичних нітрофункцій до первинних амінофункцій можливе також за допомогою борогідриду натрію у присутності хлориду олова(II) або ацетилацетонату міді(II), без втручання у наявні у сполуках типу I карбоксаміногрупи (див. також: J. Seyden-Penne, *ibid.* S. 137ff.).

Для одержання винайдених сполук загальної формули I особливо придатними є такі способи:

а) Для одержання сполук загальної формули I, в якій

R означає лінійну алкільну групу з 1-7 атомами вуглецю, яка в ω-положенні може бути заміщена циклоалкільною групою з 4-10 атомами вуглецю,

однією або двома фенільними групами, 1-нафтил-, 2-нафтил- або біфеніл-групою,

1,3-дигідро-2H-2-оксобензімідазол-1-іл-, 2,4(1H,3H)-діоксохіназолін-1-іл-, 2,4(1H,3H)-діоксохіназолін-3-іл-, 2,4(1H,3H)-діоксотієно[3,4-d]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксотієно[3,4-d]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксотієно[3,4-d]піримідин-1-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксотієно[3,2-d]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксотієно[3,2-d]піримідин-1-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-1-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл-, 2(1H)-оксохінолін-3-іл-, 2(1H)-оксохінокалін-3-іл-, 1,1-діоксидо-3(4H)-оксо-1,2,4-бензотіадіазин-2-іл-, 1,3-дигідро-2H-2-оксоімідазопіридиніл-, 1,3-дигідро-2(2H)-оксоімідазо-[4,5-c]хінолін-3-іл-, 1,3-дигідро-2H-2-оксоімідазол-1-іл-або 3,4-дигідро-2(1H)-оксопіримідин-3-іл-групою, причому дві останні групи в залежності від обставин в положенні 4- та/або 5 або в положенні 5 та/або 6 можуть бути одно- чи двозаміщені нижчими лінійними чи розгалуженими алкільними групами, феніл-, біфеніл-, піридиніл-, діазиніл-, фурил-, тісініл-, піроліл-, 1,3-оксазоліл-, 1,3-тіазоліл-, ізоксазоліл-, піразоліл-1-метилпіразоліл-, імідазоліл- або 1-метилімідазоліл-групами і замісники можуть бути однаковими або різними,

зв'язаним через атом вуглецю 5-членним гетероароматичним циклом, який містить атом азоту, кисню або сірки або поряд з атомом азоту атом кисню, сірки або інший атом азоту, причому атом азоту іміногрупи може бути заміщений алкільною групою,

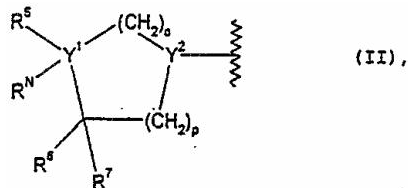
або зв'язаним через атом вуглецю 6-членним гетероароматичним циклом, який містить один, два або три атоми азоту,

причому як до вказаних вище 5-членних, так і до 6-членних гетероароматичних моноциклічних кілець через два сусідні атоми вуглецю може бути приєднана 1,4-бутадієніленова група і утворені таким чином біциклічні гетероароматичні кільця також можуть бути з'єднані через атом вуглецю 1,4-бутадієніленової групи, і

причому вказані раніше для заміщення алкільних груп в ω-положенні феніл-, нафтил- і біфеніл-групи, а також при необхідності частково гідровані моно- і біциклічні гетероароматичні кільця у вуглецевому каркасі додатково можуть бути одно-, дво- чи трізаміщені атомом фтору, хлору або бромом, алкільними групами, циклоалкільними групами з 3-8 атомами вуглецю, нітро-, алкокси-, феніл-, фенілалкокси-, трифторметил-, алкоксикарбоніл-, алкоксикарбонілалкіль-, карбокси-, карбоксиалкіль-, діалкіламіноалкіль-, гідрокси-, аміно-, ацетиламіно-, пропіонаміно-, бензоїл-, бензоїламіно-, бензоїлметиламіно-, амінокарбоніл-, алкіламінокарбоніл-, діалкіламінокарбоніл-, (1-піролідиніл)карбоніл-, (1-

піперидиніл)карбоніл-, (гексагідро-1Н-азепін-1-іл)карбоніл-, (4-метил-1-піперазиніл)карбоніл-, (4-морфолініл)карбоніл-, алканоїл-, ціан-, трифторметокси-, трифторметилтіо-, трифторметилсульфініл- або трифторметилсульфонільними групами, причому замісники можуть бути однаковими або різними, а вказані раніше бензоїл-, бензоїламіно- і бензоїлметиламіногрупи в свою чергу в фенільній частині додатково можуть бути заміщені атомом фтору, хлору або бромом, алкіл-, трифторметил-, аміно- або ацетиламіногрупою,

або залишок формули



в якому

R^5 , R^6 , R^7 , R^N , Y^1 , o і p мають наведені вище значення,

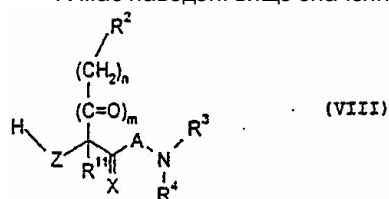
Y^2 означає групу CH , а

Z означає групу NR^1 , причому R^1 має наведені вище значення:

RCO_2H (VII)

в якій

R має наведені вище значення, сполучають зі сполуками загальної формули VIII,



в якій

R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , A , X , m і n мають наведені вище значення, а

Z означає групу NR^1 , причому R^1 має наведені вище значення,

і, в разі необхідності, здійснюють заключне відщеплення захисних груп або перетворення прекурсорних функцій описаними вище способами.

Сполучення здійснюють із застосуванням відомих із хімії пептидів і описаних вище способів, зокрема, із використанням DCC, DIC, HBTU, TBTU або BOP або змішаним ангідридним способом.

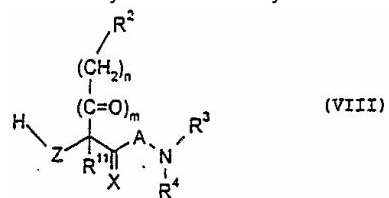
б) Для одержання сполук загальної формули I, в якій R має значення, вказані у способі а), Z означає групу NR^1 , а R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , A , X , m і n мають наведені вище значення:

сполуки загальної формули IX, (IX)

в якій R має значення, вказані у способі а), а

Nu означає відхідну групу, наприклад, атом галогену, наприклад, хлору, бромом або йоду, алкілсульфонілоксигрупу з 1-10 атомами вуглецю в алкільній частині, фенілсульфонілокси- або нафтилсульфонілоксигрупу, при необхідності одно-, дво- чи тризаміщену атомом хлору або бромом, метил- або нітрогрупою, причому замісники можуть бути однаковими або різними, 1Н-імідазол-1-ільну групу, при необхідності заміщену 1 або 2 метильними групами у вуглецевому каркасі 1Н-піразол-1-іл-, 1Н-1,2,4-триазол-1-іл-, 1Н-1,2,3-триазол-1-іл-, 1Н-1,2,3,4-тетразол-1-іл-, вініл-, пропаргіл-, р-нітрофеніл-, 2,4-динітрофеніл-, трихлорфеніл-, пентахлорфеніл-, пентафторфеніл-, піраніл- або піридиніл-, диметиламінілокси-, 2(1Н)-оксопіридин-1-ілокси-, 2,5-діоксопіролідін-1-ілокси-, фталіміділокси-, 1Н-бензотриазол-1-ілокси- або ацидну групу,

сполучають зі сполуками загальної формули VIII,



в якій

R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , A , X , m і n мають наведені вище значення, а

Z означає групу NR^1 , причому R^1 має наведені вище значення,

і, в разі необхідності, здійснюють заключне відщеплення захисних груп або перетворення прекурсорних функцій описаними вище способами.

Перетворення здійснюють в умовах реакцій Шоттен-Бауманна або Айнхорна, тобто складові вводять у реакцію у присутності щонайменше одного еквівалента допоміжної основи при температурах від $-50^\circ C$ до $+120^\circ C$, переважно від $-10^\circ C$ до $+30^\circ C$, і при необхідності в присутності розчинників. Як допоміжні основи можуть бути використані переважно гідроксиди лужних і лужноземельних металів, наприклад, гідроксид натрію, гідроксид калію або гідроксид барію, карбонати лужних металів, наприклад, карбонат натрію, карбонат калію або карбонат цезію, ацетати лужних металів, наприклад, ацетат натрію або калію, а також третинні аміни, наприклад, піридин, 2,4,6-триметилпіридин, хінолін, триетиламін, N-етил-діізопропіламін, N-етил-дициклогексиламін, 1,4-діазабіцикло[2,2,2]октан або 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен; як розчинники можуть бути використані, наприклад, дихлорметан, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, ацетонітрил,

диметилформамід, диметилацетамід, N-метил-піролідон або їх суміші; якщо як допоміжні основи використовуються гідроксиди лужних або лужноземельних металів, карбонати або ацетати лужних металів, до реакційної суміші як співрозчинник може додаватися вода.

с) Для одержання сполук загальної формули I, в якій

R означає при необхідності в положенні атома азоту заміщену алкільну групу з 1-6 атомами вуглецю або заміщену фенілметильною групою лінійну алкіламіногрупу з 1-6 атомами вуглецю, яка в ω-положенні може бути заміщена

циклоалкільною групою з 4-10 атомами вуглецю,

однією або двома фенільними групами, 1-нафтил-, 2-нафтил- або біфеніл-групою,

1H-індол-3-іл-, 1,3-дигідро-2H-2-оксобензімідазол-1-іл-, 2,4(1H,3H)-діоксохіназолін-1-іл-, 2,4(1H,3H)-діоксохіназолін-3-іл-, 2,4(1H,3H)-діоксотієно[3,4-d]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксотієно[3,4-d]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксотієно[3,2-d]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксотієно[3,2-d]піримідин-1-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-1-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл-, 2(1H)-оксохінолін-3-іл-, 2(1H)-оксохіноксалін-3-іл-, 1,1-діоксидо-3(4H)-оксо-1,2,4-бензотіадіазин-2-іл-, 1,3-дигідро-4-(3-тієніл)-2H-2-оксоімідазол-1-іл-, 1,3-дигідро-4-феніл-2H-2-оксоімідазол-1-іл-, 1,3-дигідро-5-феніл-2H-2-оксоімідазол-1-іл-, 1,3-дигідро-2(2H)-оксоімідазо[4,5-c]хінолін-3-іл-, 3,4-дигідро-5-феніл-2(1H)-оксопіримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-6-феніл-2(1H)-оксопіримидин-3-іл- або 1,3-дигідро-2H-2-оксоімідазо[4,5-b]піридин-3-іл-групою,

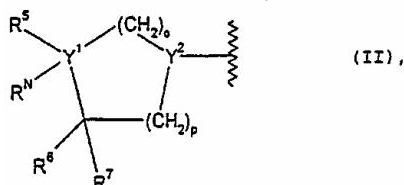
зв'язаним через атом вуглецю 5-членним гетероароматичним циклом, який містить атом азоту, кисню або сірки або поряд із атомом азоту містить атом кисню, атом сірки або ще один атом азоту, причому атом азоту іміногрупи може бути заміщений алкільною групою, або

зв'язаним через атом вуглецю 6-членним гетероароматичним циклом, що містить 1, 2 або 3 атоми азоту,

причому як до 5-членного, так і до 6-членного гетероароматичного моноциклічного кільця через два сусідні атоми вуглецю може бути приєднана 1,4-бутадієніленова група і утворені таким чином біциклічні гетероароматичні кільця також можуть бути зв'язані через атом вуглецю 1,4-бутадієніленової групи, і

причому вказані раніше для заміщення алкільної частини алкіламіногрупи в ω-положенні фенільна, нафтильна і біфенільна групи, а також при необхідності частково гідровані моно- і біциклічні гетероароматичні кільця у вуглецевому каркасі додатково можуть бути одно-, дво- чи тризаміщені атомами фтору, хлору або бром, алкільними групами, циклоалкільними групами з 3-8 атомами вуглецю, нітро-, алкокси-, феніл-, фенілалкокси-, трифторметил-, алкоксикарбоніл-, алкоксикарбонілакіл-, карбокси-, карбоксиалкіл-, діалкіл-, аміноалкіл-, гідрокси-, аміно-, ацетиламіно-, пропіоніламіно-, бензоїл-, бензоїламіно-, бензоїлметиламіно-, аміно-карбоніл-, алкіламінокарбоніл-, діалкіламінокарбоніл-, (1-піролідиніл) карбоніл-, (1-піперидиніл) карбоніл-, (гексагідро-1H-азепін-1-іл)карбоніл-, (4-метил-1-піперазиніл)-карбоніл-, (4-морфолініл)карбоніл-, алканойл-, ціан-, трифторметокси-, трифторметилтіо-, трифторметилсульфініл- або трифторметилсульфоніл-групами, причому замісники можуть бути однаковими або різними, а вказані раніше бензоїл-, бензоїламіно- і бензоїлметиламіногрупи в свою чергу в фенільній частині додатково можуть бути заміщені атомами фтору, хлору або бром, алкіл-, трифторметил-, аміно- або ацетиламіногрупою,

або залишок формули



в якому R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, Y¹, о і p мають наведені вище значення,

Y² означає атом азоту, а

Z означає групу NR¹, причому R¹ має наведені вище значення: аміни загальної формули X,

R-H (X)

в якій

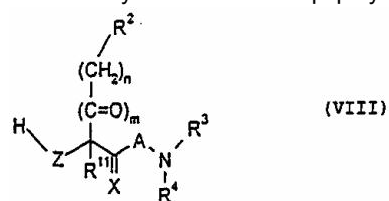
R має наведені вище значення,

перетворюють похідними вуглецевої кислоти загальної формули XI,



в якій

X1 означає нуклеофугну групу, переважно 1H-імідазол-1-іл-, 1H-1,2,4-триазол-1-іл-, трихлорметокси- або 2,5-діоксопіролідин-і-ілокси-групу, і сполуками загальної формули VIII,



в якій

R², R³, R⁴, R¹¹, A, X, m і n мають наведені вище значення, а

Z означає групу NR¹, причому R¹ має наведені вище значення,

і, в разі необхідності, здійснюють заключне відщеплення захисних груп або перетворення прекурсорних

функцій описаними вище способами.

В принципі двоступінчасті реакції проводять, як правило, в одному реакційному об'ємі, а саме: на першій стадії одну із двох складових X або VIII з еквімолярною кількістю похідної вуглецевої кислоти загальної формули XI у придатному розчиннику вводять в реакцію при нижчій температурі, а потім додають щонайменше еквімолярні кількості інших складових VIII або X і перетворення закінчують при більш високій температурі. Перетворення біс-(трихлорметил)-карбонатом здійснюють переважно в присутності щонайменше 2 еквівалентів (відносно кількості біс-(трихлорметил)-карбонату) третинної основи, наприклад, триетиламіну, N-етил-діізопропіламіну, піридину, 1,5-діазабіцикло[4,3,0]нон-5-ену, 1,4-діазабіцикло[2,2,2]октан або 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ену. Як розчинники, які мають бути безводними, можуть бути використані, наприклад, тетрагідрофуран, діоксан, диметилформамід, диметилацетамід, N-метил-2-піролідон, 1,3-диметил-2-імідазолідион або ацетонітрил, при використанні біс-(трихлорметил)-карбонату як -карбонільної складової перевагу мають безводні хлорвуглеводні, наприклад, дихлорметан, 1,2-дихлоретан або трихлоретилен. Діапазон температури реакції: для першої стадії реакції від -30 до +25°C, переважно від -5 до +10°C, для другої стадії реакції від +15°C до температури кипіння використовуваного розчинника, переважно від +20°C до +70°C (див. також: H.A. Staab, W. Rohr, "Synthesen mit heterocyclischen Amiden (Azolide)", Neuere Methoden der Präparativen Organischen Chemie, Band V, S. 53 - 93, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1967; P. Majer, R.S. Randad, J. Org. Chem. 59, 1937-1938 (1994), K. Takeda, Y. Akagi, A. Saiki, T. Sukahara, H. Ogura, Tetrahedron Letters 24 (42), 4569 - 4572 (1983)).

d) Для одержання сполук загальної формули I, в якій зв'язані з групами R і Z карбонільні групи представляють карбамід-карбонільні групи, причому карбамід-карбоніл фланкований щонайменше однією NH-групою, і в якій

R означає при необхідності в положенні атома азоту додатково заміщену алкільною групою з 1-6 атомами вуглецю або феніл метил ьною групою лінійну алкіламіногрупу з 1-6 атомами вуглецю, яка в о-положенні може бути заміщена

циклоалкільною групою з 4-10 атомами вуглецю,

однією або двома фенільними групами, 1-нафтил-, 2-нафтил- або біфеніл-групою,

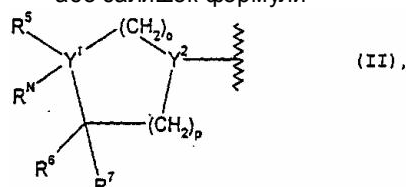
1H-індол-3-іл-, 1,3-дигідро-2H-2-оксобензімідазол-1-іл-, 2,4 (1H,3H)-діоксохіназолін-1-іл-, 2,4(1H,3H)-діоксохіназолін-3-іл-, 2,4(1H,3H)-діоксотієно[3,4-d]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксотієно[3,4-d]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксотієно[3,4-d]піримідин-1-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксотієно[3,2-d]піримідин-1-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-1-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл-, 2(1H)-оксохінолін-3-іл-, 2(1H)-оксохіноксалін-3-іл-, 1,1-діоксидо-3(4H)-оксо-1,2,4-бензотіадіазин-2-іл-, 1,3-дигідро-4-(3-тієніл)-2H-2-оксоімідазол-1-іл-, 1,3-дигідро-4-феніл-2H-2-оксоімідазол-1-іл-, 1,3-дигідро-5-феніл-2H-2-оксоімідазол-1-іл-, 1,3-дигідро-2(2H)-оксоімідазо[4,5-c]хінолін-3-іл-, 3,4-дигідро-5-феніл-2(1H)-оксопіримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-6-феніл-2(1H)-оксопіримідин-3-іл- або 1,3-дигідро-2H-2-оксоімідазо[4,5-b] піридин-3-іл-групою,

зв'язаним через атом вуглецю 5-членним гетероароматичним циклом, який містить атом азоту, кисню чи сірки або поряд із атомом азоту атом кисню, сірки або ще один атом азоту, причому атом азоту іміногрупи може бути заміщений алкільною групою, або

зв'язаним через атом вуглецю 6-членним гетероароматичним циклом, який містить 1, 2 або 3 атоми азоту, причому як до 5-членного, так і до 6-членного гетероароматичного моноциклічного кільця через два сусідні атоми вуглецю може бути приєднана 1,4-бутадієніленова група і утворені таким чином біциклічні гетероароматичні кільця також можуть бути зв'язані через атом вуглецю 1,4-бутадієніленової групи, і

причому вказані раніше для заміщення алкільної частини алкіламіногруп в оо-положенні феніл-, нафтил- і біфеніл-групи, а також при необхідності частково гідровані моно- і біциклічні гетероароматичні кільця у вуглецевому каркасі додатково можуть бути одно-, дво- чи тризаміщені атомом фтору, хлору або бромом, алкільними групами, циклоалкільними групами з 3-8 атомами вуглецю, нітро-, алкокси-, феніл-, фенілалкокси-, трифторметил-, алкоксикарбоніл -, алкоксикарбонілалкіл-, карбокси-, карбоксиалкіл-, діалкіламіноалкіл-, гідрокси-, аміно-, ацетил-аміно-, пропіоніламіно-, бензоіл-, бензоїламіно-, бензоїлметиламіно-, амінокарбоніл-, алкіламінокарбоніл-, діалкіламіно-карбоніл-, (1-піролідиніл)карбоніл-, (1-піперидиніл)карбоніл-, (гексагідро-1H-азепін-1-іл) -карбоніл-, (4-метил-1-піперазиніл) -карбоніл-, (4-морфолініл)карбоніл-, алканойл-, ціан-, трифторметокси-, трифторметилтіо-, трифторметилсульфініл- або трифторметил-сульфоніл-групами, причому замісники можуть бути однаковими або різними, а вказані раніше бензоіл-, бензоїламіно- і бензоїлметиламіногрупи в свою чергу в фенільній частині додатково можуть бути заміщені атомом фтору, хлору або бромом, алкіль-, трифторметил-, аміно- або ацетиламіногрупою,

або залишок формули



в якому

R⁵, R⁶, R⁷, R^N, Y¹, o і p мають наведені вище значення, а Y² означає атом азоту,

Z означає групу NR¹, а

R¹ означає атом водню або, якщо R означає в положенні атома азоту незаміщену і нерозгапужену, в ю-положенні при необхідності заміщену алкіламіногрупу, також алкільну або фенілалкільну групу:

аміни загальної формули X',

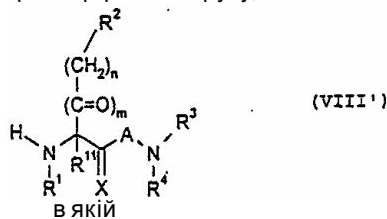
R-H (X')

в якій R має наведені вище значення,

перетворюють похідними вуглецевої кислоти загальної формули XI',



X^2 означає феноксигрупу, якщо X^3 означає (1H)-1,2,3,4-тетразол-1-ільний залишок, 4-нітрофеноксигрупу, якщо X^3 означає 4-нітрофеноксигрупу, і атом хлору, якщо X^3 означає 2,4,3-трихлорфеноксигрупу, а також сполуками загальної формули VIII',



в якій $\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^{11}, \text{X}, \text{A}, m$ і n мають наведені вище значення, а

R^1 означає атом водню або, якщо R означає в положенні атома азоту незаміщену і нерозгалужену, в со-
положенні при необхідності заміщену алкіламіногрупу, також означає алкільну або фенілалкільну групу,

і, в разі необхідності, здійснюють заключне відщеплення захисних груп або перетворення прекурсорних функцій описаними вище способами.

Перетворення в принципі двостадійні з проміжним утворенням уретанів, що можуть бути ізолювані. Однак, перетворення можуть бути здійснені також шляхом реакції в одному реакційному об'ємі. На першій стадії одну із складових X' або VIII' вводять в реакцію з еквімолярною кількістю похідних вуглецевої кислоти загальної формули XI' у підходячому розчиннику при нижчій температурі, потім додають щонайменше еквімолярні кількості інших складових X' або VIII' і закінчують реакцію при більш високій температурі. Перетворення здійснюють переважно у безводних розчинниках, таких як, наприклад, тетрагідрофуран, діоксан, диметилформамід, диметилацетамід, N-метил-2-піролідон, 1,3-диметил-2-імідазолідинон, ацетонітрил або безводні хлорвуглеводні, наприклад, дихлорметан, 1,2-дихлоретан або трихлоретилен. Температура реакції лежить в діапазоні: для першої стадії реакції від -15 до $+40^\circ\text{C}$, переважно від -10 до $+25^\circ\text{C}$, для другої стадії реакції від $+20^\circ\text{C}$ до температури кипіння використовуваного розчинника, переважно від $+20^\circ\text{C}$ до 100°C (див. також: R.W. Adamiak, J. Stawinski, Tetrahedron Letters 1977, 22, 1935-1936; A.W. Lipkowski, S.W. Tam, P.S. Portoghese, J. Med. Chem. 29, 1222 -1225 (1986); J. Izdebski, D. Pawlak, Synthesis 1989, 423 - 425).

е) Для одержання сполук загальної формули I, в якій Z означає групу NH, а

R означає при необхідності в положенні атома азоту заміщену алкільною групою з 1-6 атомами вуглецю або феніл метильною групою лінійну алкіламіногрупу з 1-6 атомами вуглецю, яка в ω -положенні може бути заміщена

циклоалкільною групою з 4-10 атомами вуглецю,

однією або двома фенільними групами, 1-нафтил-, 2-нафтил- або біфеніл-групою,

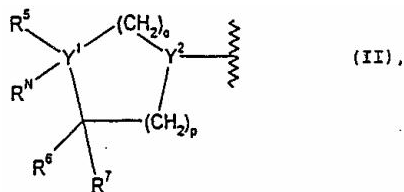
1H-індол-3-іл-, 1,3-дигідро-2H-2-оксобензімідазол-1-іл-, 2,4(1H,3H)-діоксохіназолін-1-іл-, 2,4(1H,3H)-діоксохіназолін-3-іл-, 2,4(1H,3H)-діоксотієно[3,4-d]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксотієно[3,4-d]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксотієно[3,4-d]піримідин-1-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксотієно[3,2-d]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксотієно[3,2-d]піримідин-1-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-1-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл-, 2(1H)-оксохінолін-3-іл-, 2(1H)-оксохіноксалін-3-іл-, 1,1-діоксидо-3(4H)-оксо-1,2, 4-бензотіадіазин-2-іл-, 1,3-дигідро-4-(3-тієніл)-2H-2-оксоімідазол-1-іл-, 1,3-дигідро-4-феніл-2H-2-оксоімідазол-1-іл-, 1,3-дигідро-5-феніл-2H-2-оксоімідазол-1-іл-, 1,3-дигідро-2(2H)-оксоімідазо[4,5-c]хінолін-3-іл-, 3,4-дигідро-5-феніл-2(1H)-оксопіримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-6-феніл-2(1H)-оксопіримідин-3-іл- або 1,3-дигідро-2H-2-оксоімідазо[4,5-b]піридин-3-іл-групою,

зв'язаним через атом вуглецю 5-членним гетероароматичним циклом, який містить атом азоту, кисню або сірки або поряд із атомом азоту містить атом кисню, атом сірки або ще один атом азоту, причому атом азоту іміногрупи може бути заміщений алкільною групою, або

зв'язаним через атом вуглецю 6-членним гетероароматичним циклом, що містить 1,2 або 3 атоми азоту, причому як до 5-членного, так і до 6-членного гетероароматичного моноциклічного кільця через два сусідні атоми вуглецю може бути приєднана 1,4-бутадієніленова група і утворені таким чином біциклічні гетероароматичні кільця також можуть бути з'єднані через атом вуглецю 1,4-бутадієніленової групи, і

причому вказані раніше для заміщення алкільних груп в ω -положенні феніл-, нафтил- і біфеніл-групи, а також при необхідності частково гідровані моно- і біциклічні гетероароматичні кільця у вуглецевому каркасі додатково можуть бути одно-, дво- чи тризаміщені атомами фтору, хлору або бромом, алкільними групами, циклоалкільними групами з 3-8 атомами вуглецю, нітро-, алкокси-, феніл-, фенілалкокси-, трифторметил-, алкоксикарбоніл-, алкоксикарбонілакіл-, карбокси-, карбоксиалкіл-, діалкіламіноалкіл-, гідроки-, аміно-, ацетиламіно-, пропіонаміно-, бензоїл-, бензоїламіно-, бензоїлметиламіно-, амінокарбоніл-, алкіламінокарбоніл-, діалкіламінокарбоніл-, (1-піролідиніл)карбоніл-, (1-піперидиніл)карбоніл-, (гексагідро-1H-азепін-1-іл)карбоніл-, (4-метил-1-піперазиніл)карбоніл-, (4-морфолініл)карбоніл-, алканойл-, ціан-, трифторметокси-, трифторметилтіо-, трифторметилсульфініл- або трифторметилсульфоніл-групами, причому замісники можуть бути однаковими або різними, а вказані раніше бензоїл-, бензоїламіно- і бензоїлметиламіногрупи в свою чергу в фенільній частині додатково можуть бути заміщені атомом фтору, хлору або бромом, алкіл-, трифторметил-, аміно- або ацетиламіногрупою,

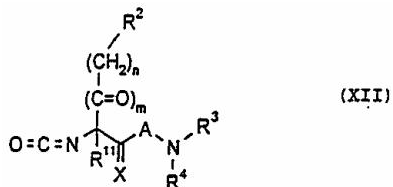
або залишок формули



(II),

в якому R^5, R^6, R^7, R^N, Y^1 , o, p мають наведені вище значення, а Y^2 означає атом азоту.

ізоціанати загальної формули XII,



(XII)

в якій $R^2, R^3, R^4, R^1, A, X, m$ і n мають наведені вище значення, перетворюють амінами загальної формули X,

(X)

в якій R має наведені вище значення,

і, в разі необхідності, здійснюють заключне відщеплення захисних груп або перетворення прекурсорних функцій описаними вище способами.

Перетворення здійснюють при температурах від 0°C до 150°C , переважно від 20°C до 100°C , при необхідності в присутності безводного розчинника, такого, наприклад, як тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, диметилформамід, диметилацетамід, N-метил-2-піролідон або 1,3-диметил-2-імідазолідон або їх суміші.

f) Для одержання сполук загальної формули I,

в якій

R означає лінійну, в положенні атома азоту незаміщену алкіламіногрупу з 1-6 атомами вуглецю, яка в ω -положенні може бути заміщена

циклоалкільною групою з 4-10 атомами вуглецю,

однією або двома фенільними групами, 1-нафтил-, 2-нафтил- або біфеніл-групою,

1H-індол-3-іл-, 1,3-дигідро-2H-2-оксобензімідазол-1-іл-, 2,4(1H,3H)-діоксохіназолін-1-іл-, 2,4(1H,3H)-діоксохіназолін-3-іл-, 2,4(1H,3H)-діоксотієно[3,4-d]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксотієно[3,4-d]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксотієно[3,4-d]піримідин-1-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксотієно[3,2-d]піримідин-1-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-1-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл-, 2(1H)-оксохінолін-3-іл-, 2(1H)-оксохінокалін-3-іл-, 1,1-діоксидо-3(4H)-оксо-1,2,4-бензотіадіазин-2-іл-, 1,3-дигідро-4-(3-тієніл)-2H-2-оксоімідазол-1-іл-, 1,3-дигідро-4-феніл-2H-2-оксоімідазол-1-іл-, 1,3-дигідро-5-феніл-2H-2-оксоімідазол-1-іл-, 1,3-дигідро-2(2H)-оксоімідазо[4,5-c]хінолін-3-іл-, 3,4-дигідро-5-феніл-2(1H)-оксопіримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-6-феніл-2(1H)-оксопіримідин-3-іл- або 1,3-дигідро-2H-2-оксоімідазо[4,5-b]піридин-3-іл-групою,

зв'язаним через атом вуглецю 5-членним гетероароматичним циклом, який містить атом азоту, кисню або сірки або поряд із атомом азоту містить атом кисню, атом сірки або ще один атом азоту, причому атом азоту іміногрупи може бути заміщений алкільною групою, або

зв'язаним через атом вуглецю 6-членним гетероароматичним циклом, що містить 1, 2 або 3 атоми азоту, причому як до 5-членного, так і до 6-членного гетероароматичного моноциклічного кільця через два сусідні атоми вуглецю може бути приєднана 1,4-бутадієніленова група і утворені таким чином біциклічні гетероароматичні кільця також можуть бути з'єднані через атом вуглецю 1,4-бутадієніленової групи, і

причому всі вказані вище для заміщення алкіламіно-групи в ω -положенні феніл-, нафтил- і біфеніл-групи, а також при необхідності частково гідровані одно- і двоциклічні гетероароматичні цикли у вуглецевому каркасі додатково можуть бути одно-, дво- чи тризаміщені атомами фтору, хлору або бромом, алкільними групами, циклоалкільними групами з 3-8 атомами вуглецю, нітро-, алкокси-, феніл-, феніл-алкокси-, трифторметил-, алкоксикарбоніл-, алкоксикарбонілакіл-, карбокси-, карбоксиалкіл-, діалкіламіноалкіл-, гідрокси-, аміно-, ацетиламіно-, пропіонаміно-, бензоїл-, бензоїламіно-, бензоїлметиламіно-, амінокарбоніл-, алкіламінокарбоніл-, діалкіламінокарбоніл-, (1-піролідиніл)-карбоніл-, (1-піперидиніл)-карбоніл-, (гексагідро-1H-азепін-1-іл)-карбоніл-, (4-метил-1-піперазиніл)-карбоніл-, (4-морфолініл)-карбоніл-, алканойл-, ціан-, трифторметокси-, трифторметилтіо-, трифторметилсульфініл- або трифторметилсульфоніл-групами, причому замісники можуть бути однаковими або різними, а вказані раніше бензоїл-, бензоїламіно- і бензоїлметиламіногрупи в свою чергу в фенільній частині додатково можуть бути заміщені атомом фтору, хлору або бромом, алкіл-, трифторметил-, аміно- або ацетиламіно-групами, а

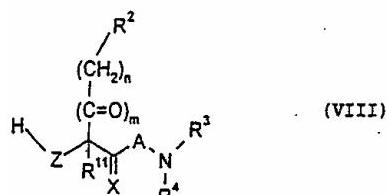
Z означає групу NR^1 , причому R^1 має наведені вище значення:

ізоціанати загальної формули XIII,

$R=C=O$

(XIII)

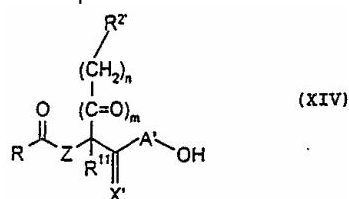
в якій R має наведені вище значення, перетворюють сполуками загальної формули VIII,



в якій R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , A , X , m і n мають наведені вище значення, а Z означає групу NR^1 , причому R^1 має наведені вище значення, і, в разі необхідності, здійснюють заключне відщеплення захисних груп або перетворення прекурсорних функцій описаними вище способами.

Перетворення здійснюють при температурах від 0 до 150°C, переважно при температурах від 20 до 100°C, і при необхідності в присутності безводного розчинника, такого як тетрагідрофур, 1,4-діоксан, диметилформамід, диметилацетамід, N-метил-2-піролідон або 1,3-диметил-2-імідазолідинон.

д) Для одержання сполук загальної формули I, в якій R , Z , R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , A , m і n мають наведені вище значення, а X має наведені вище значення, якщо A не означає зв'язок, або означає атом кисню, якщо A означає простий зв'язок: карбонові кислоти загальної формули XIV,



в якій R , Z , R^{11} , m і n мають наведені вище значення, R^2 має значення, вказані вище для залишку R^2 або означає заміщений вказаними вище захисними групами залишок R^2 ,

A' має значення, вказані вище для залишку A або, якщо A означає двовалентний залишок амінокислоти, у боковому ланцюзі містить прекурсорний залишок для залишку R^9 , наприклад, ціанпропіловий залишок,

сполучають зі сполуками загальної формули XV,

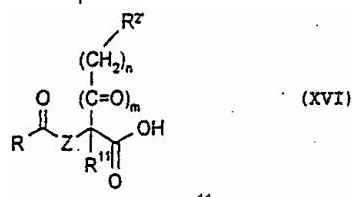


в якій R^3 і R^4 мають наведені вище значення, і, в разі необхідності, здійснюють заключне відщеплення захисних груп або перетворення прекурсорних функцій описаними вище способами.

Сполучення здійснюють із застосуванням відомих із хімії пептидів і описаних вище способів, зокрема, із використанням DCC, DIC, HBTU, TBTU або BOP або змішаним ангідридним способом.

Якщо використовується вихідна сполука XIV енантіомерно чиста, то при сполученні слід рахуватися з частковою, а при використанні триетиламіну в якості допоміжної основи і диметилформаміду, диметилацетаміду чи N-метил-піролідону в якості розчинника можливо також повною рацемізацією C-термінальної амінокислоти.

h) Для одержання сполук загальної формули I, в якій X означає атом кисню: карбонові кислоти загальної формули XVI,



в якій R , Z , R^{11} , m і n мають наведені вище значення, а R^2 має значення, вказані вище для залишку R^2 або означає заміщений вказаними вище захисними групами залишок R^2 ,

сполучають зі сполуками загальної формули XVII,



A' має значення, вказані вище для залишку A або, якщо A означає двовалентний залишок амінокислоти, у боковому ланцюзі містить прекурсорний залишок для залишку R^9 , наприклад, ціанпропіловий залишок,

R^3 і R^4 мають наведені вище значення,

і, в разі необхідності, здійснюють заключне відщеплення захисних груп або перетворення прекурсорних функцій описаними вище способами.

Сполучення здійснюють із застосуванням відомих із хімії пептидів і описаних вище способів, зокрема, із використанням DCC, DIC, HBTU, TBTU або BOP або змішаним ангідридним способом.

Якщо використовується вихідна сполука XIV енантіомерно чиста, то при сполученні слід рахуватися з частковою, а при використанні триетиламіну в якості допоміжної основи і диметилформаміду, диметилацетаміду чи N-метил-піролідону в якості розчинника можливо також повною рацемізацією C-термінальної амінокислоти.

i) Для одержання сполук загальної формули I, в якій

R при необхідності в положенні атома азоту заміщену алкільною групою з 1-6 атомами вуглецю або фенілметильною групою лінійну алкіламіногрупу з 1-6 атомами вуглецю, яка в ω-положенні може бути заміщена

циклоалкільною групою з 4-10 атомами вуглецю,

однією або двома фенільними групами, 1-нафтил-, 2-нафтил- або біфеніл-групою,

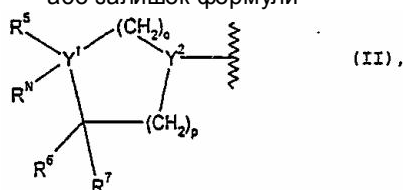
1H-індол-3-іл-, 1,3-дигідро-2H-2-оксобензімідазол-1-іл-, 2,4(1H,3H)-діоксохіназолін-1-іл-, 2,4(1H,3H)-діоксохіназолін-3-іл-, 2,4(1H,3H)-діоксотієно[3,4-d]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксотієно[3,4-d]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксотієно[3,2-d]піримідин-1-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксотієно[3,2-d]піримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксохінолін-3-іл-, 2(1H)-оксохінолін-3-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-1-іл-, 3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл-, 2(1H)-оксохінолін-3-іл-, 2(1H)-оксохінокалін-3-іл-, 1,1-діоксидо-3(4H)-оксо-1,2,4-бензотіадин-2-іл-, 1,3-дигідро-4-(3-тієніл)-2H-2-оксоімідазол-1-іл-, 1,3-дигідро-4-феніл-2H-2-оксоімідазол-1-іл-, 1,3-дигідро-5-феніл-2H-2-оксоімідазол-1-іл-, 1,3-дигідро-2(2H)-оксоімідазо[4,5-c]хінолін-3-іл-, 3,4-дигідро-5-феніл-2(1H)-оксопіримідин-3-іл-, 3,4-дигідро-6-феніл-2(1H)-оксопіримідин-3-іл- або 1,3-дигідро-2H-2-оксоімідазо[4,5-b]піридин-3-іл-групою,

зв'язаним через атом вуглецю 5-членним гетероароматичним циклом, який містить атом азоту, кисню або сірки або поряд із атомом азоту містить атом кисню, атом сірки або ще один атом азоту, причому атом азоту іміногрупи може бути заміщений алкільною групою, або

зв'язаним через атом вуглецю 6-членним гетероароматичним циклом, що містить 1, 2 або 3 атоми азоту, причому як до 5-членного, так і до 6-членного гетероароматичного моноциклічного кільця через два сусідні атоми вуглецю може бути приєднана 1,4-бутадієніленова група і утворені таким чином біциклічні гетероароматичні кільця також можуть бути з'єднані через атом вуглецю 1,4-бутадієніленової групи,

причому вказані раніше для заміщення алкільної частини алкіламіногрупи в ω-положенні феніл-, нафтил- і біфеніл-групи, а також при необхідності частково гідровані одно- і двоциклічні гетероароматичні цикли у вуглецевому каркасі додатково можуть бути одно-, дво- чи тризаміщені атомами фтору, хлору або бромом, алкільними групами, циклоалкільними групами з 3-8 атомами вуглецю, нітро-, алкокси-, феніл-, фенілалкокси-, трифторметил-, алкоксикарбоніл-, алкокси-карбонілалкіл-, карбокси-, карбоксиалкіль-, діалкіламіноалкіль-, гідрокси-, аміно-, ацетиламіно-, пропіоніламіно-, бензоїл-, бензоїламіно-, бензоїлметиламіно-, аміно-карбоніл-, алкіламінокарбоніл-, діалкіламінокарбоніл-, (1-піролідиніл)карбоніл-, (1-піперидиніл)карбоніл-, (гексагідро-1H-азепін-1-іл)карбоніл-, (4-метил-1-піперазиніл)карбоніл-, (4-морфолініл)карбоніл-, алканойл-, ціан-, трифторметокси-, трифторметилтіо-, трифторметилсульфініл- або трифторметилсульфоніл-групами, причому замісники можуть бути однаковими або різними, а вказані раніше бензоїл-, бензоїламіно- і бензоїлметиламіногрупи в свою чергу в фенільній частині додатково можуть бути заміщені атомом фтору, хлору або бромом, алкіль-, трифторметил-, аміно- або ацетиламіногрупою,

або залишок формули



в якому

R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, Y¹, а і р мають наведені вище значення, а Y² означає атом азоту,

Z означає метиленову групу,

X означає два атоми водню,

A означає простий зв'язок,

m має значення 1

n має значення 0;

карбонові кислоти загальної формули XVIII,



в якій R², R³ і R⁴ мають наведені вище значення,

сполучають з амінами загальної формули X,

R-H (X)

в якій R має наведені вище значення.

Сполучення здійснюють із застосуванням відомих із хімії пептидів і описаних вище способів, зокрема, із використанням DCC, DIC, HBTU, TBTU або BOP або змішаним ангідридним способом.

г) Для одержання сполук загальної формули I, в якій

R³ і R⁴ мають наведені вище значення за винятком атомів водню, Z означає метиленову групу, X означає два атоми водню, A означає простий зв'язок, m означає число 1, а n означає число 0:

вторинні аміни загальної формули XVa,

H-NR³R⁴ (XVa)

в якій

R³ і R⁴ мають значення, наведені вище для R³ і R⁴ за винятком атомів водню, перетворюють формальдегідом і СН-ацидними сполуками загальної формули XIX,



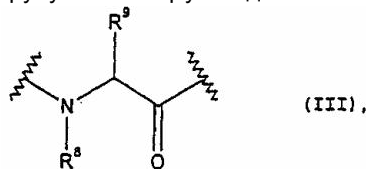
в якій R має наведені вище значення, а

R² має наведені вище значення, однак із застереженням, що наявні за певних умов кислотні функції,

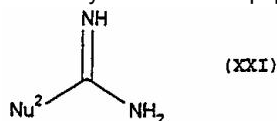
наприклад, гідроксильні групи, захищені підходящими захисними групами.

Реакцію проводять переважно у слабо кислому середовищі із використанням спиртів, наприклад, метанолу чи етанолу, або нижчих аліфатичних карбонових кислот, наприклад, оцтової кислоти, в якості розчинників при температурах від кімнатної до температури кипіння використовуваного розчинника. В переважному варіанті мінеральну сіль, наприклад гідрохлорид вторинного аміну загальної формули XVa нагрівають з параформальдегідом і кетоном загальної формули XIX у оцтовій кислоті до температури 50-80°C.

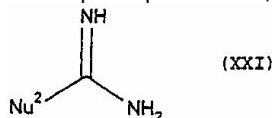
к) Для одержання сполук загальної формули I, в якій R , R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X , Z , m і n мають наведені вище значення, а A означає з'єднаний через $-CX$ груп з NR^3R^4 -групою двовалентний залишок формули III,



в якому R^3 означає атом водню, алкільний або фенілалюльний залишок, а R^9 означає лінійну алкільну групу з 1-5 атомами вуглецю, заміщену в ω -положенні аміноімінометиламіно-групою, сполуки загальної формули XX,



в якій R , R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X , Z , m і n мають наведені вище значення, R^3 означає атом водню, алкільний або фенілалюльний залишок, а R^9 означає алкільну групу з 1-5 атомами вуглецю, заміщену в ω -положенні первинною аміно-групою, перетворюють похідними вуглецевої кислоти загальної формули XXI,



в якій Nu^2 означає відхідну групу, наприклад, алкокси-, алкілтіо-, алкілсульфініл- або алкілсульфонілгрупу кожна з 1-10 атомами вуглецю в алкільній частині, наприклад, метокси-, етокси-, метилтіо-, етилтіо-, метилсульфініл-, етилсульфініл-, пропілсульфініл-, ізопропілсульфініл-, метилсульфоніл- або етилсульфонілгрупу, атом хлору, die SO_2H -, SO_3H - або $OPOCl_2$ -групу, або залишок загальної формули XXII,



в якій R^{15} і R^{16} , які можуть бути однаковими або різними, означають атоми водню або алкільні залишки з 1-3 атомами вуглецю.

При необхідності, наприклад, коди Nu^2 означає алкоксильну групу, замість сполук загальної формули XXI можуть бути використані їх мінеральні солі, наприклад, їх нейтральні сульфати або їх гідрохлориди.

Перетворення здійснюють аналогічно відомим із літератури способам (див. G.B.L Smith, J. Amer. Chem. Soc. 51, 476 [1929]; B. Rathke, Chem. Ber. 17, 297 [1884]; R. Phillips, H.T. Clarke, J. Amer. Chem. Soc. 45., 1755 [1923]; S.J. Angyal, W.K. Warburton, J. Amer. Chem. Soc. 73, 2492 [1951]; H. Lecher, F. Graf, Chem. Ber. 56. 1326 [1923]; J. Wityak, S.J. Gould, S.J. Hein, D.A. Keszler, J. Org. Chem. 52, 2179 [1987]; T. Teraji, Y. Nakai, G.J. Durant, WO-A-81/00109, Chem. Abstr. 94, 192336z [1981]; C.A. Maryanoff, R.C. Stanzione, J.N. Plampin, J.E. Mills, J. Org. Chem. 51, 1882-1884 [1986]; A.E. Miller і J.J. Bischoff, Synthesis 1986, 777; R.A.B. Bannard, A.A. Casselman, W.F. Cockburn, G.M. Brown, Can. J. Chem. 36, 1541 [1958]; Aktieselskabet Grea, Copenhagen, DE 28 26 452-C2; K. Kim. Y-T. Lin, H.S. Mosher, Tetrah. Letters, 29, 3183-3186 [1988]; H.B. Arzeno et al., Synth. Commun. 20, 3433-3437 [1990], H. Bredereck, K. Bredereck, Chem. Ber. 94, 2278 [1961]; H. Eilingsfeld, G. Neubauer, M. Seefelder, H. Weidinger, Chem. Ber. 97, 1232 [1964]; P. Pruszyński, Can. J. Chem. 65, 626 [1987]; D.F. Gavin, W.J. Schnabel, E. Kober, M.A. Robinson, J. Org. Chem. 32, 2511 [1967]; N.K. Hart, S.R. Johns, J.A. Lamberton і R.I. Willing, Aust J. Chem. 23. 1679 [1970]; CIBA Ltd., Belgisches Patent 655 403; Chem. Abstr. 64, 17481 [1966]; R.A.B. Bannard, A.A. Casselman, W.F. Cockburn, G.M. Brown, Can. J. Chem. 36, 1541 [1958]; J.P. Greenstein, J. Org. Chem. 2, 480 [1937]; F.L. Scott, J. Reilly, J. Amer. Chem. Soc. 74. 4562 [1952]; W.R. Roush, A.E. Walts, J. Amer. Chem. Soc. 106, 721 [1984], M.S. Bematowicz, Y. Wu, G.R. Matsueda, J. Org. Chem. 57, 2497-2502 [1992]; H. Tsunematsu, T. Imamura, S. Makisumi, J. Biochem. 94, 123-128 [1983]) при температурах від 0°C до +100°C, переважно від +40°C до +80°C, із використанням інертних розчинників, наприклад, дихлорметану, тетрагідрофурану, 1,4-діоксану, ацетонітрилу, диметилформаміду, диметилацетаміду, N-метил-піролідону або їх сумішей - в залежності від природи групи Nu^2 часто у присутності допоміжних основ, зокрема, карбонатів лужних металів, таких як карбонат натрію або карбонат калію, або третинні аміни, переважно N-етил-діізопропіламін або триетиламін.

Модифіковані згідно з винаходом амінокислоти загальної формули I містять щонайменше один

хіральний центр. Якщо залишок А також хіральний, тоді сполуки можуть перебувати у формі двох діастереомерних пар антиподів. Винахід охоплює як окремі ізомери, так і їх суміші.

Розділення діастереомерів здійснюють на основі їх різних фізико-хімічних властивостей: наприклад, шляхом фракціонованої кристалізації із підходячого розчинника, шляхом рідинної хроматографії під високим тиском або колонкової хроматографії із використанням хіральних або нехіральних стаціонарних фаз.

Розділення рацематів, що підпадають під загальну формулу I, здійснюють, наприклад, шляхом рідинної хроматографії під високим тиском у підходящих хіральних стаціонарних фазах (наприклад, Chiral AGP, Chiralpak AD). Рацемати, що містять основні або кислі функції, можуть бути розділені через діастереомерні, оптично активні солі, що утворюються при перетворенні оптично активною кислотою, наприклад, (+)- або (-)-винною кислотою, (+)- або (-)-діацетилвинною кислотою, (+)- або (-)-монометилтартратом або (+)-камфоросульфоновною кислотою, або оптично активними основами, наприклад, (R)-(+)-1-фенілетиламіном, (S)-(-)-1-фенілетиламіном або (S)-бруцином.

За традиційним методом розділення ізомерів рацемат сполуки загальної формули I перетворюють вказаними вище оптично активними кислотами чи основами у еквімолярній кількості в розчиннику і одержані кристалічні діастереомерні оптично активні солі розділяють з використанням їх різної розчинності. Це перетворення може бути проведене в будь-яких розчинниках, що мають достатню відмінність стосовно розчинення солей. Використовують переважно метанол, етанол або їх суміші, наприклад, у об'ємному відношенні 50:50. Після цього кожен оптично активну сіль розчиняють у воді, нейтралізують основою, такою як карбонат натрію чи карбонат калію, розчин їдкого натрію чи їдкого калію, і таким чином одержують відповідні вільні сполуки у (+)- або (-)-формі.

Лише (R)-енантіомер або суміш двох оптично активних діастереомерних сполук, що підпадають під загальну формулу I, можна одержати також шляхом здійснення описаних вище реакцій синтезу з використанням підходящої (R)-конфігурованої реакційної складової.

Вихідні матеріали, необхідні для синтезу сполук загальної формули I, загальних формул VII, IX, X, X', XI, XI', XII, XV, XVa, XVII, XXI, XXII, а також використовувані амінокислоти наявні у продажу або можуть бути одержані відомими із літератури способами.

Сполуки загальної формули VIII, в якій Z означає групу NR¹, а також сполуки загальної формули VIII', причому X означає атом кисню, можуть бути одержані відомими фахівцям із хімії пептидів способами із загальноновживаних вихідних матеріалів.

Ізоціанати загальної формули XII легко можуть бути одержані із похідних α -амінокислот загальної формули VIII', в якій R¹ означає атом водню, а решта залишків мають вказані вище значення, або із їх гідрохлоридів шляхом перетворення фосгеном, дифосгеном або трифосгеном у присутності піридину (див. також: J.S. Nowick, N.A. Powell, T.M. Nguyen, G. Noronha, J. Ora. Chem. 57, 7364-7366 [1992]).

Карбонові кислоти загальних формул XIV і XVI можуть бути одержані із відповідних естерів карбонових кислот шляхом омилення, переважно у присутності гідроксиду літію.

Карбонові кислоти загальної формули XVIII одержують шляхом омилення відповідних естерів карбонових кислот, які, в свою чергу, можуть бути одержані із підходящих вторинних амінів, естерів 4-арил-4-оксобутанової кислоти та формальдегіду шляхом реакції Манніха (Mannich).

Сполуки загальної формули XIX одержують звичайними способами із підходящих 4-оксобутанових кислот і амінів загальної формули X.

Проміжні сполуки загальної формули XX підпадають під загальну формулу I і, таким чином, під обсяг охорони даної заявки. Ці сполуки можуть бути одержані, наприклад, описаними в ній способами a)-h).

Одержані сполуки загальної формули I, зокрема для фармацевтичних застосувань, можуть бути перетворені в їх фізіологічно прийнятні солі органічних чи неорганічних кислот. Як кислоти для цього можуть бути використані, наприклад, соляна кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота, азотна кислота, сірчана кислота, метансульфонова кислота, р-толуолсульфонова кислота, оцтова кислота, фумарова кислота, бурштинова кислота, молочна кислота, мигдальна кислота, яблучна кислота, лимонна кислота, винна кислота або maleїнова кислота.

Крім того, одержані таким чином нові сполуки формули I, якщо вони містять кислотну функцію, наприклад, карбоксильну групу, при бажанні можуть бути перетворені в їх солі приєднання неорганічних чи органічних основ, зокрема, для фармацевтичного застосування - у їх фізіологічно прийнятні солі. При цьому як основи можуть бути використані, наприклад, гідроксид натрію, гідроксид калію, аміак, циклогексиламін, дициклогексиламін, етаноламін, діетаноламін і триетаноламін.

Нові сполуки загальної формули I та їх фізіологічно прийнятні солі мають CGRP-антагоністичні властивості і проявили добру спорідненість у дослідженні зв'язування CGRP-рецепторів.

Для доведення спорідненості сполук загальної формули I до CGRP-рецепторів людини та їх антагоністичних властивостей були проведені такі досліді:

А. Дослідження зв'язування з SK-N-MC-клітинами, експресуючими CGRP-рецептор людини

SK-N-MC-клітини культивували в "Dulbecco's modified Eagle Medium". Середовище конфлюентних культур видаляли. Клітини двічі промивали PBS-буфером (Gibco 041-04190 M), додаванням PBS-буфера, змішаного з 0,02% EDTA, розчиненого і ізольованого шляхом центрифугування. Після ресуспендування в 20мл "Balanced Salts Solution" [BSS (в mM): NaCl 120, KCl 5,4, NaHCO₃ 16,2, MgSO₄ 0,8, NaHPO₄ 1,0, CaCl₂ 1,8, D-глюкози 5,5, HEPES 30, pH 7,40] клітини двічі центрифугували при 100 x g і ресуспендували в BSS. Після визначення кількості клітин їх гомогенізували за допомогою Ultra-Turrax і протягом 10 хвилин центрифугували при 3000 x g. Надосадову рідину видаляли і залишок рецентрифугували і ресуспендували в тріс-буфері ((10mM тріс, 50mM NaCl, 5mM MgCl₂, 1mM EDTA, pH 7,40), збагаченому 1% альбуміну із сироватки крові великої рогатої худоби і 0,1% бацитрацину (1мл/1000000 клітин). Гомогенізовану масу заморожували при 80°C. Мембранні препарати за таких умов стабільні протягом 6 тижнів.

Після розморожування гомогенізовану масу розводили у співвідношенні 1:10 з буфером для аналізів (50mM тріс, 150mM NaCl, 5mM MgCl₂, 1mM EDTA, pH 7,40) і протягом 30 секунд гомогенізували за допомогою Ultra-Turrax. 230мкл гомогенізованої маси інкубували протягом 180 хвилин при кімнатній температурі з 50пМ ¹²⁵I-йодотирозил-Calcitonin-Gene-Related Peptide (CGRP) (Amersham) при зростаючій концентрації тест-речовини у загальному об'ємі 250мкл. Інкубування закінчували шляхом швидкого

фільтрування через оброблений поліетиленіміном (0,1%) GF/B-скловолоконний фільтр збиранням клітин. Зв'язану протеїном радіоактивність визначали за допомогою лічильника гама-часток. Неспецифічне зв'язування визначали за рівнем зв'язаної радіоактивності після присутності 1мкМ людського CGRP-альфа під час інкубування.

Аналіз кривої «концентрація-зв'язування» здійснювали за допомогою комп'ютера методом нелінійного наближення до кривої.

Сполуки загальної формули I показали в описаному тесті значення $IC_{50} \leq 10000nM$.

B. CGRP-антагонізм в SK-N-MC-клітинах

SK-N-MC-клітини (1млн. клітин) двічі промивали в 250мкл інкубаційного буфера (Hanks' HEPES, 1мМ 3-ізобутил-1-метилксантин, 1% BSA, pH 7,4) і попередньо інкубували при температурі 37°C протягом 15 хвилин. Після додавання CGRP (10мкл) як агоніста в зростаючих концентраціях (10^{-11} - $10^{-6}M$) або додатково тест-речовини в 3-4 різних концентраціях ще раз інкубували протягом 15 хвилин.

Після цього внутрішньоклітинний cAMP екстрагували додаванням 20мкл 1М HCl центрифугуванням (2000 xg, 4°C протягом 15 хвилин). Надосадову рідину заморожували рідким азотом і зберігали при -20°C.

Вміст cAMP в пробах визначали за допомогою радіоімунного аналізу (фірма Amersham), а значення pA_2 антагоністично активних речовин визначали графічно.

Сполуки загальної формули I в описаній in-vitro-тест-моделі CGRP-антагоністичні властивості в діапазоні доз 10^{-11} - $10^{-5}M$.

Таким чином, завдяки своїм фармакологічним властивостям, сполуки загальної формули I та їх солі фізіологічно прийнятних кислот чи основ придатні для лікування та профілактики головних болів, зокрема, мігрень або кластерних головних болів. Крім того, сполуки загальної формули I позитивно діють також при таких захворюваннях: ісулін-незалежний цукровий діабет, кардіоваскулярні захворювання, захворювання шкіри, зокрема, теплові та променеві uszkodження шкіри, включно з сонячними опіками, запальні захворювання, наприклад, захворювання суглобів (артрит), запалення легень, алергічний риніт, астма, захворювання, пов'язані з надмірним розширенням судин і зумовлених цим зменшенням кровотоку у тканинах, наприклад, шок і сепсис, а також несприйнятність морфіну. До того ж сполуки загальної формули I мають взагалі полегшувальну дію на болісні стани.

Дозування, необхідне для досягнення відповідного ефекту, становить при внутрішньовенному чи підшкірному введенні від 0,0001 до 3мг на кілограм ваги тіла, переважно 0,01-1мг/кг, а при оральному, назальному чи інгалятивному введенні - від 0,01 до 10мг/кг, переважно 0,1-10мг/кг, 1-3 рази на день.

До того ж, одержані згідно з винаходом сполуки загальної формули I при необхідності можуть застосовуватися в комбінації з іншими активними речовинами, такими як, наприклад, протиблювотні, прокінетичні, нейролептичні, протидепресивні, протиконвульсивні засоби, антагоністи нейнокініну, рецептора гістаміну- H_1 , протимускаринні засоби, β -блокатори, α -агоністи та α -антагоністи, ергоалкалоїди, слабкі анальгетики, нестероїдні протизапальні засоби, кортикостероїди, антагоністи кальцію, 5-HT $_{10}$ -агоністи та інші засоби проти мігрені, разом із одним або кількома інертними носіями та/або розріджувачами, такими як кукурудзяний крохмаль, лактоза, тростинний цукор, мікрокристалічна целюлоза, стеарат магнію, полівінілпіролідон, лимонна кислота, винна кислота, вода, суміші: вода/етанол, вода/гліцерин, вода/сорбіт, вода/поліетиленгліколь, пропіленгліколь, цетилстеариловий спирт, карбоксиметилцелюлоза або жиромісні речовини, такі як твердий жир, та їх суміші, у звичайних галенових формах, таких як таблетки, драже, капсули, порошки, суспензії, розчини, аерозолі або свічі.

Таким чином, для вказаних вище комбінацій в якості інших активних речовин можуть бути використані, наприклад, мелоксикам, ерготамін, дигідроерготамін, метоклопрамід, домперидон, дифенгідраміл, циклізин, прометазин, хлорпромазин, дексаметазон, флунаризин, декстропропаксифен, мелперидин, пропранолол, надолол, атенолол, клонідин, індорамін, карбамазепін, фенітоїн, вальпроат, амітриптилін, лідокаїн, дилтіазем або суматриптан та інші 5-HT $_{10}$ -агоністи, наприклад, наратриптан, зольмітрипрат, авітриптан, ризатриптан та елетриптан. При цьому доза для цих активних речовин становить від 1/5 звичайно рекомендованої мінімальної дози до 1/1 нормальної рекомендованої дози, тобто, наприклад, для суматриптану від 20 до 100мг.

Ще одним об'єктом винаходу є застосування сполук загальної формули I як цінних допоміжних засобів для одержання та очищення (афінна хроматографія) антитіл, а також - після відповідного радіоактивного маркування, наприклад, шляхом прямого маркування ізотопами ^{125}I чи ^{131}I тритіювання підхожих попередніх стадій, наприклад, шляхом заміщення атома галогену тритієм, у RIA- і ELISA-аналізах та як діагностичних чи аналітичних допоміжних засобів у дослідженні нейротрансмітерів.

Наведені нижче приклади мають детальніше пояснити винахід:

Попередні зауваження:

Для всіх сполук наведені задовільні результати елементарних аналізів - інфрачервоної (IR), ультрафіолетової (UV), 1H -ЯМР- і, як правило, також мас-спектроскопії. Якщо інше не вказано, значення R_f одержані із застосуванням готових хроматографічних пластин силікагель 60 F $_{254}$ (E. Merck, Darmstadt, артикул №5729) без насичення камери. Якщо відсутні детальніші дані щодо конфігурації, то залишається відкритим питання про те, йде мова про чистий енантіомер, чи наступила часткова або навіть повна рацемізація. Для хроматографії використовувалися такі елюенти або їх суміші (скорочення v/v=о/о означає, що наведено об'ємні співвідношення речовин):

FM1 = дихлорметан/циклогексан/метанол/аміак 7/1,5/1,5/0,2 (о/о/о/о)

FM2 = дихлорметан/метанол/аміак 7,5/2,5/0,5 (о/о/о)

FM3 = дихлорметан/метанол 8/2 (о/о)

FM4 = дихлорметан/естер оцтової кислоти/метанол/циклогексан/конц. водний розчин аміаку = 59/25/7,5/7,5/1 (о/о/о/о/о)

FM5 = естер оцтової кислоти/дихлорметан = 7/3 (о/о)

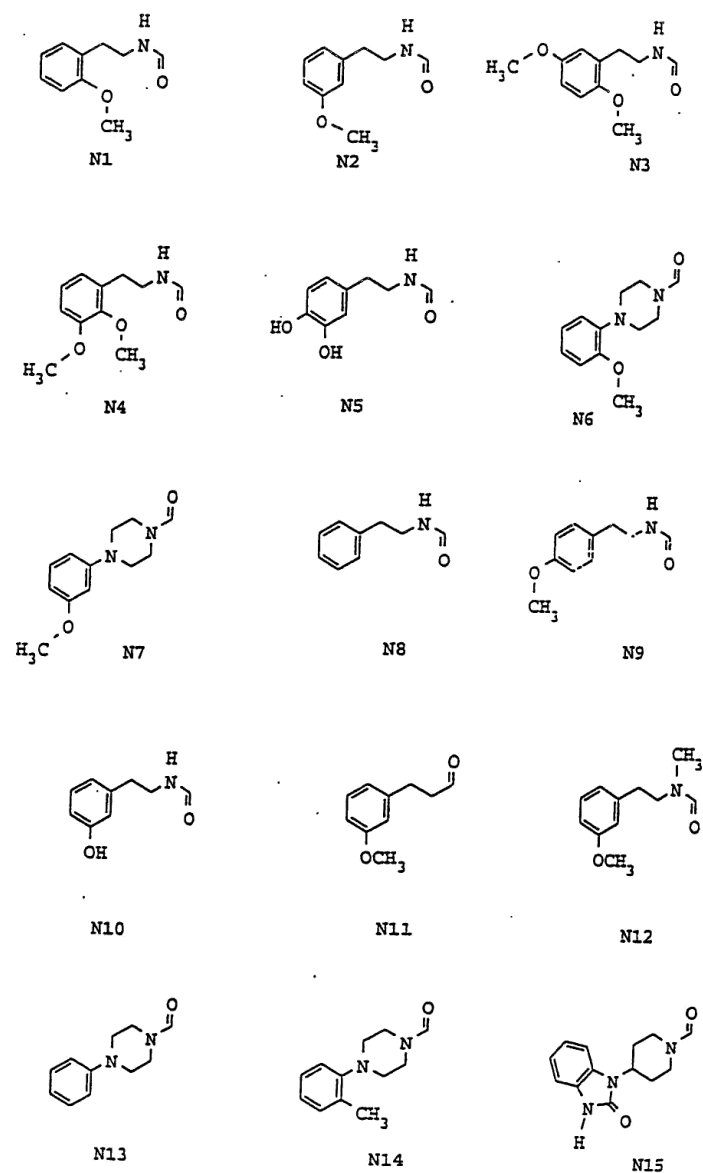
FM6 = естер оцтової кислоти/петролейний етер = 1/1 (о/о)

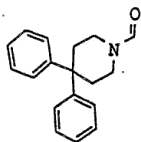
FM7 = дихлорметан/метанол/конц. водний розчин аміаку = 80/20/1 (о/о/о)

В описах дослідів використовуються такі скорочення:

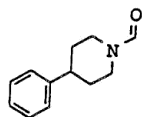
Fr:	температура плавлення, Т.пл.
(Z.):	розкладання (розкл.):
DIEA:	N,N-діізопропіл-етиламін
Woc:	1,1-диметилетокси)карбоніл
TBTU:	2-(1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроній-тетрафтороборат
HOBT:	1-гідроксibenзотриазол-гідрат
CDT:	1,1'-карбонілди(1,2,4-триазол)
THF:	тетрагідрофуран
DMF:	диметилформамід
Fmoc:	(9-фторенілметокси)карбоніл
EE:	етиловий естер оцтової кислоти
PE:	петролейний етер
LM:	розчинник
Пор. №:	порядковий номер

Значення складених із літер і чисел символів, використаних у прикладах, пояснюється у наведеному нижче огляді:

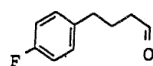




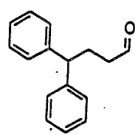
N16



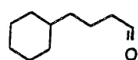
N17



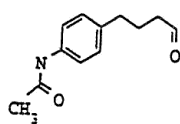
N18



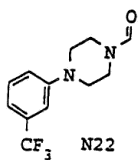
N19



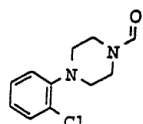
N20



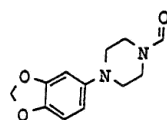
N21



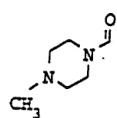
N22



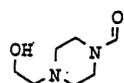
N23



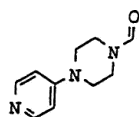
N24



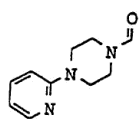
N25



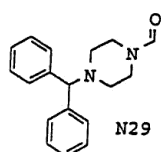
N26



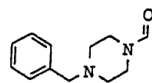
N27



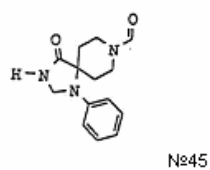
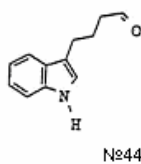
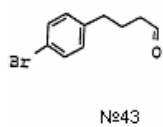
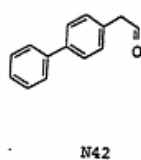
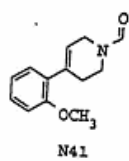
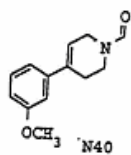
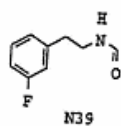
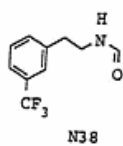
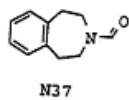
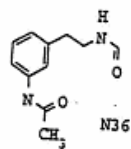
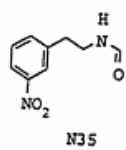
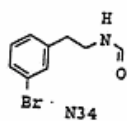
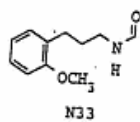
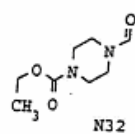
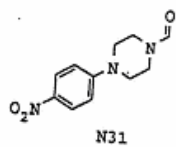
N28

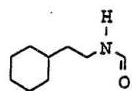


N29

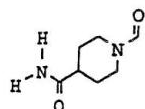


N30

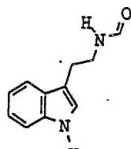




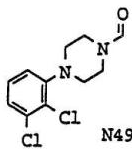
N46



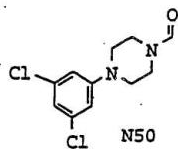
N47



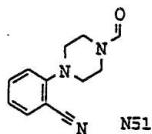
N48



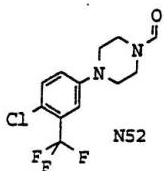
N49



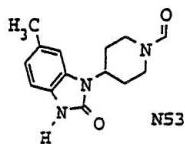
N50



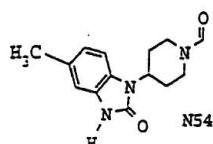
N51



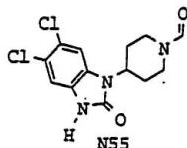
N52



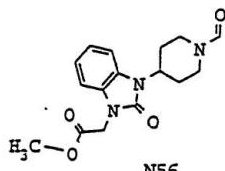
N53



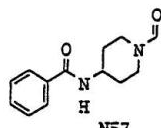
N54



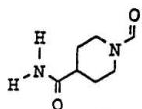
N55



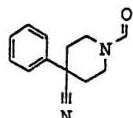
N56



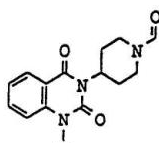
N57



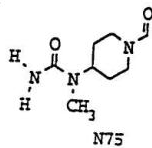
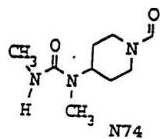
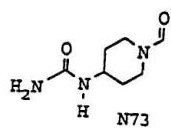
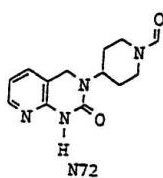
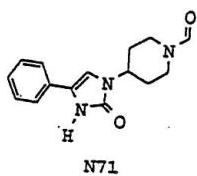
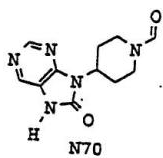
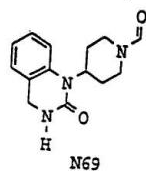
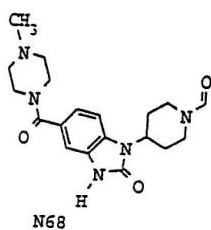
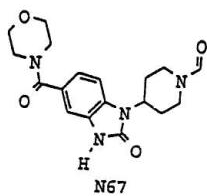
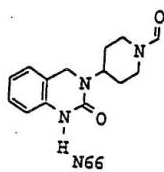
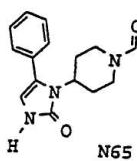
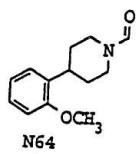
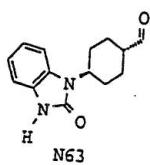
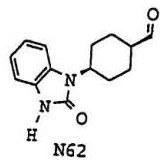
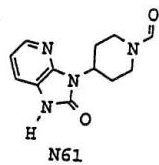
N58

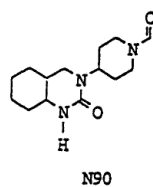
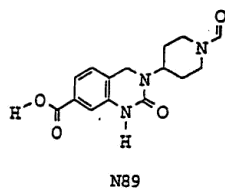
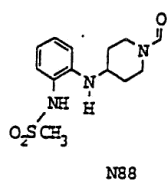
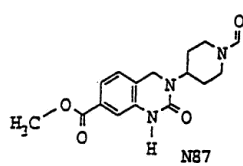
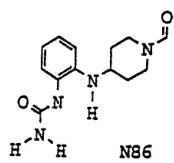
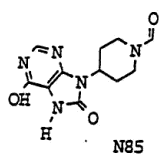
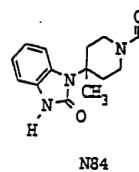
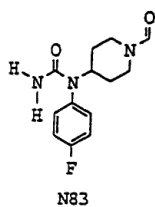
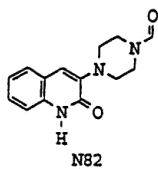
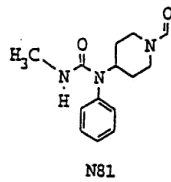
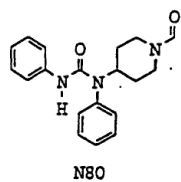
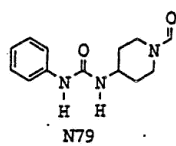
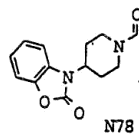
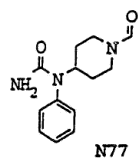
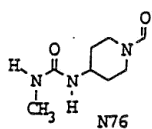


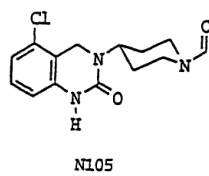
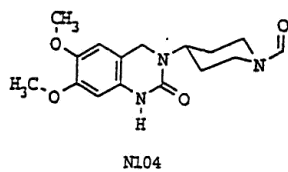
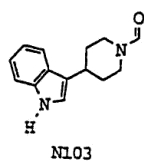
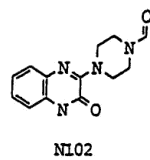
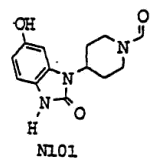
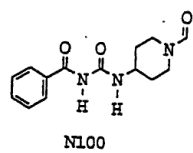
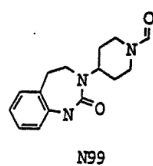
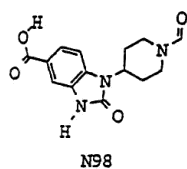
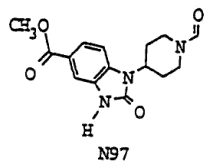
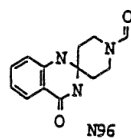
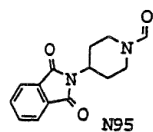
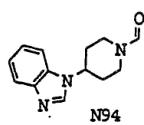
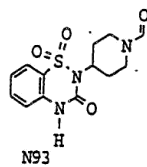
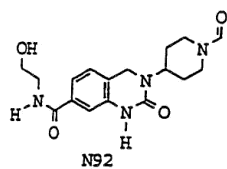
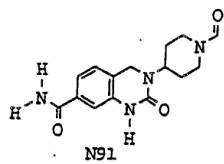
N59

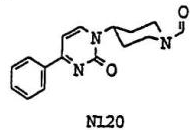
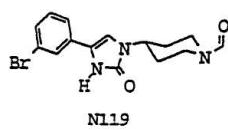
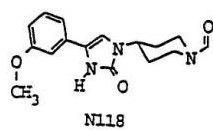
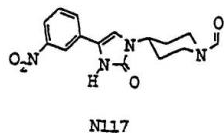
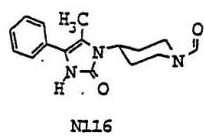
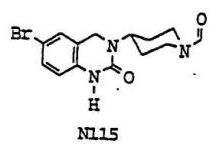
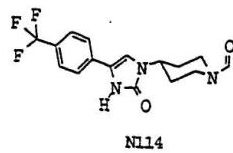
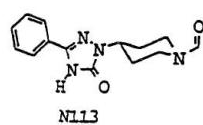
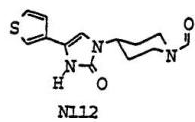
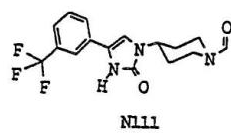
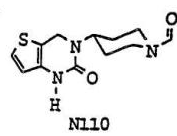
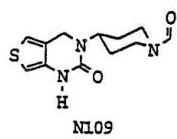
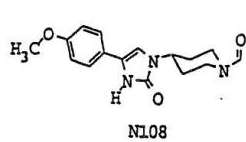
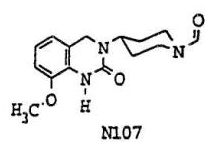
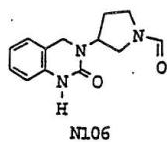


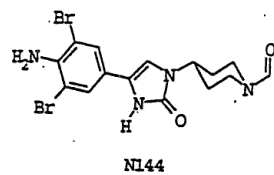
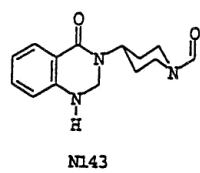
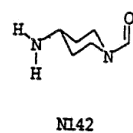
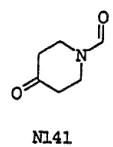
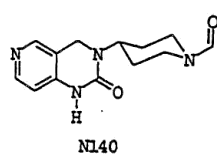
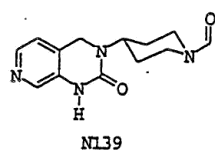
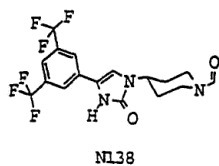
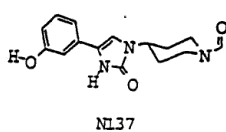
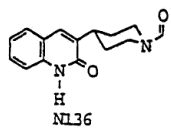
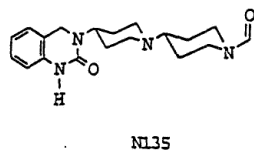
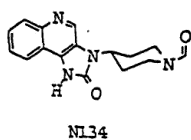
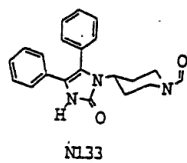
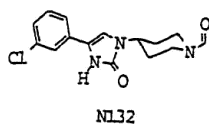
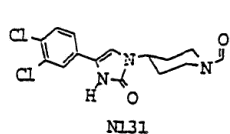
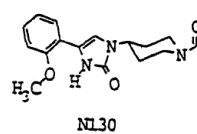
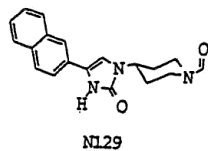
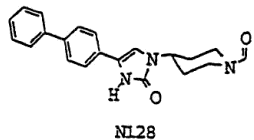
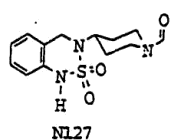
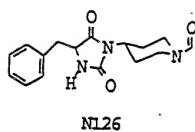
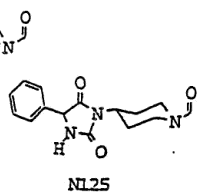
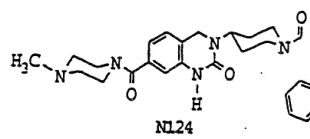
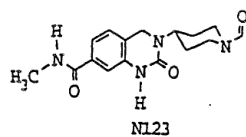
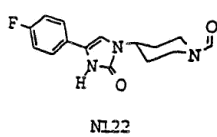
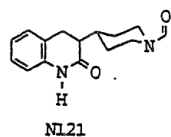
N60

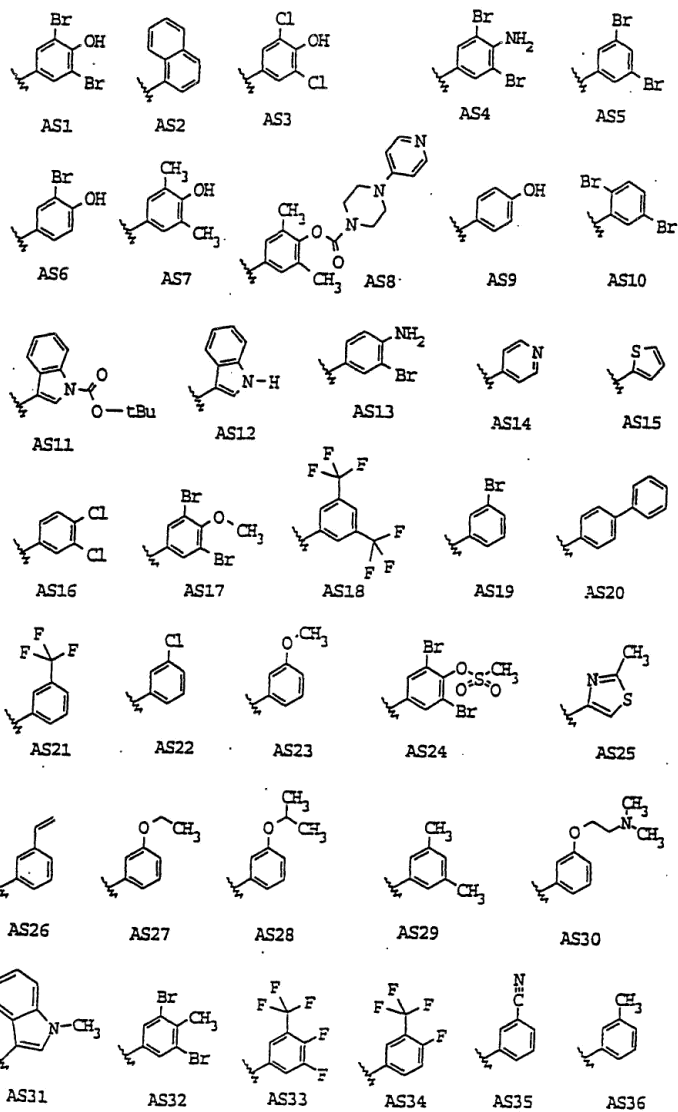


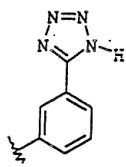




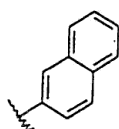




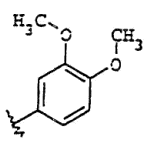




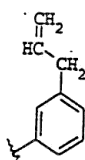
AS37



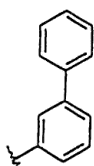
AS38



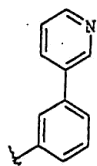
AS39



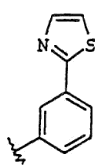
AS40



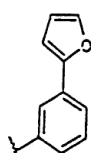
AS41



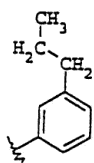
AS42



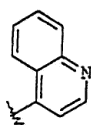
AS43



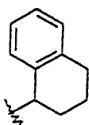
AS44



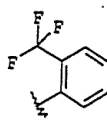
AS45



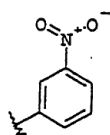
AS46



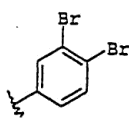
AS47



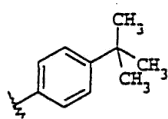
AS48



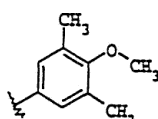
AS49



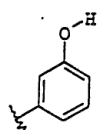
AS50



AS51



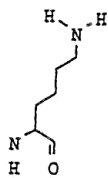
AS52



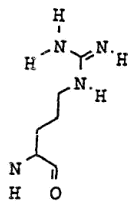
AS53

Зв'язок

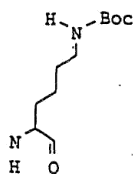
A0



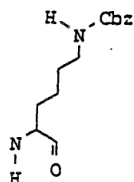
A1



A2



A3



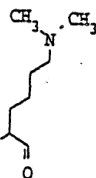
A4



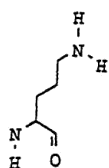
A5



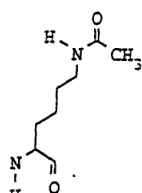
A6



A7



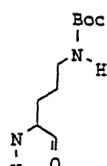
A8



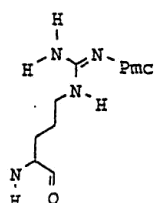
A9



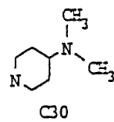
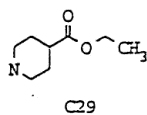
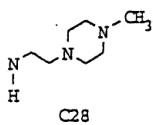
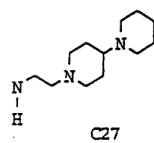
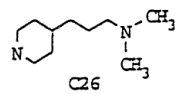
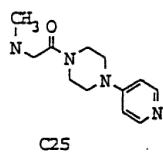
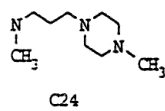
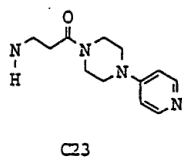
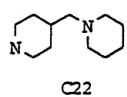
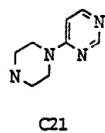
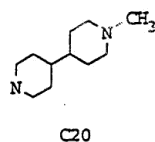
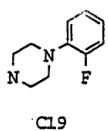
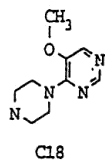
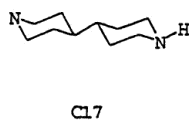
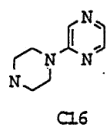
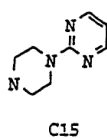
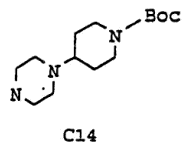
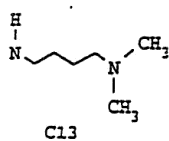
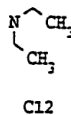
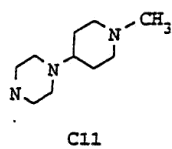
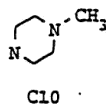
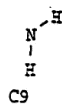
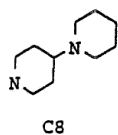
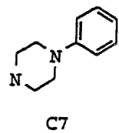
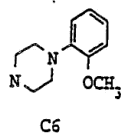
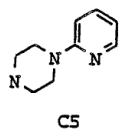
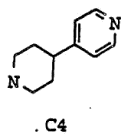
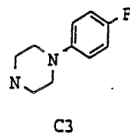
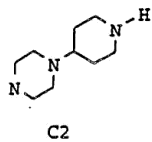
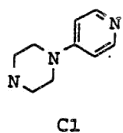
A10

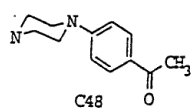
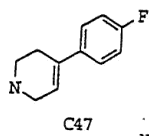
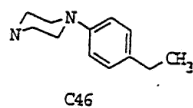
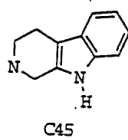
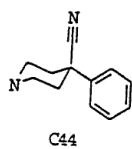
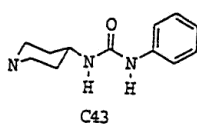
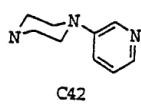
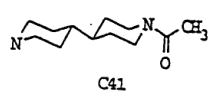
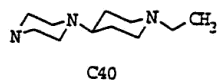
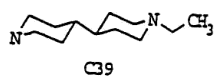
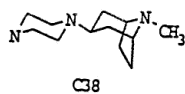
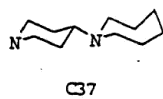
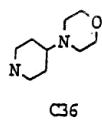
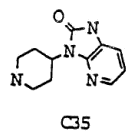
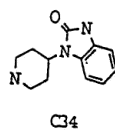
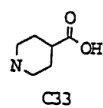
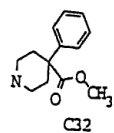
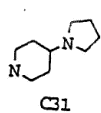


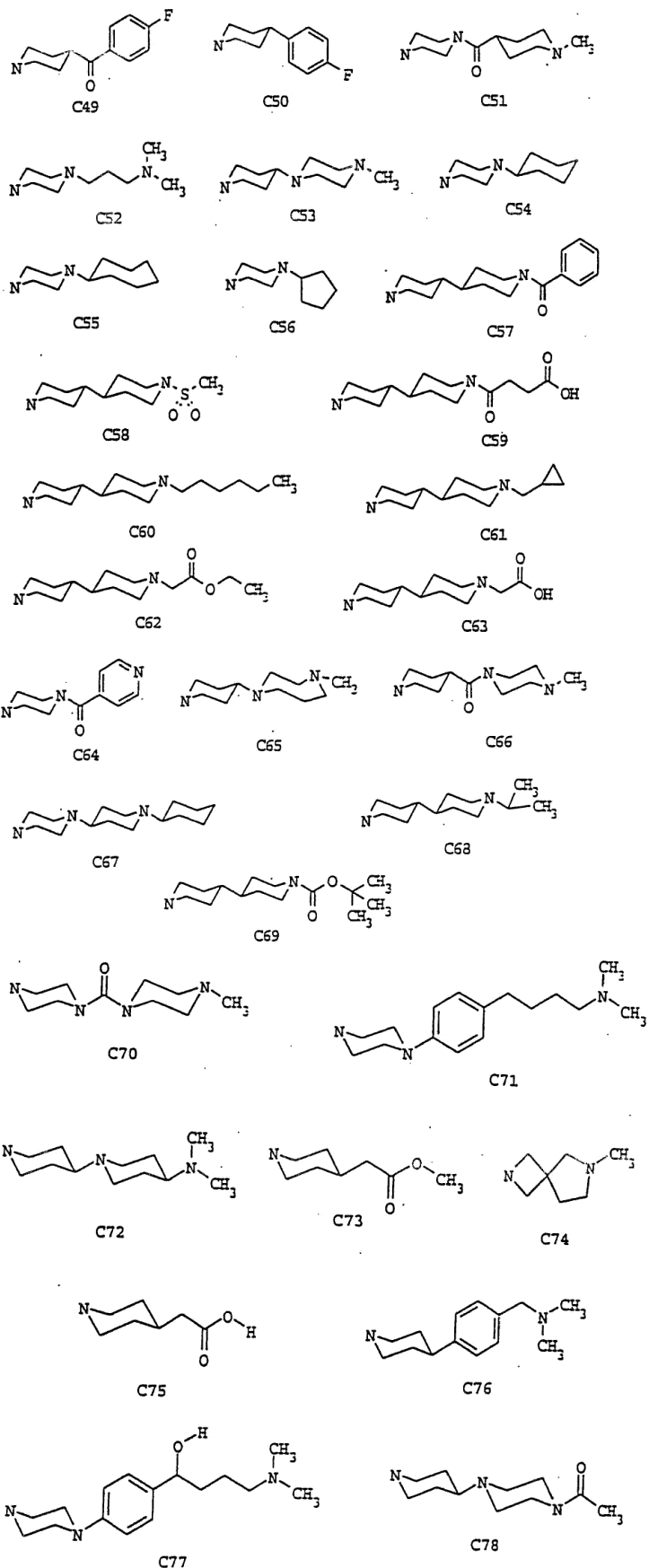
A11



A12



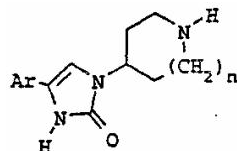




А. Одержання проміжних сполук

Приклад А1

Одержання сполук загальної структури:



1,3-дигідро-4-(3-метоксифеніл)-1-(4-піперидиніл)-2Н-імідазол-2-он

а) 4-[1,3-дигідро-4-(3-метоксифеніл)-2(2Н)-оксоімідазол-1-іл]-1-(1,1-диметилетокси-карбоніл)-піперидин

До суміші, що складається із 20,0г (0,10моль) 4-аміно-1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-піперидину, 8,2г (0,1моль) безводного ацетату натрію і 150мл дихлорметану з перемішуванням і дотриманням температури реакції від 0°C до +10°C краплями додавали розчин 25,0г (0,109моль) 3-метоксифенацилброміду в 50мл дихлорметану. Перемішували протягом 5 годин при кімнатній температурі, потім додавали 19,5г (0,296моль) ціанату натрію, 18мл льодяної оцтової кислоти і 10мл води і перемішували ще 12 годин при кімнатній температурі. Суміш перемішували з 1л льодяної води, відокремлювали дихлорметанову фазу, двічі промивали в 200мл води, 5-процентним водним розчином гідрокарбонату натрію, 20-процентним водним розчином лимонної кислоти і знову водою, сушили над сульфатом магнію і випарювали у вакуумі. Залишок розводили у метанолі. Давали постояти протягом ночі, відфільтровували викристалізований осад, ретельно промивали його трет, бутил-метиловим етером і одержували після сушіння у вакуумі 11,5г (30,8% від теоретичного) безбарвних кристалів.

MS: $M^+ = 373$

Відповідним чином були одержані:

(1) 4-[1,3-дигідро-4-феніл-2(2Н)-оксоімідазол-1-іл]-1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-піперидин

R_f: 0,51 (FM4)

(2) 4-[1,3-дигідро-4-(4-метоксифеніл)-2(2Н)-оксоімідазол-1-іл]-1-(1,1-диметилетокси-карбоніл)-піперидин

Вихід: 23,8% від теоретичного

(3) 4-[1,3-дигідро-4-[3-(трифторметил)феніл]-2(2Н)-оксоімідазол-1-іл]-1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-піперидин

IR (KBr): 1685,7cm⁻¹ (C=O)

(4) 4-[1,3-дигідро-5-метил-4-феніл-2(2Н)-оксоімідазол-1-іл]-1-(1,1-диметилетокси-карбоніл)-піперидин

R_f: 0,23 (дихлорметан/метанол 9/1 о/о)

IR (KBr): 1687,6cm⁻¹ (C=O)

MS: $M^+ = 357$

(5) 4-[1,3-дигідро-4-(3-нітрофеніл)-2(2Н)-оксоімідазол-1-іл]-1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-піперидин

Вихід: 29,1% від теоретичного

MS: $M^+ = 388$

(6) 4-[4-(3-бромфеніл)-1,3-дигідро-2(2Н)-оксоімідазол-1-іл]-1-(1,1-диметилетокси-карбоніл)-піперидин

Вихід: 13,1% від теоретичного

IR (KBr): 1685cm⁻¹ (C=O)

MS: $M^+ = 421/423$ (Br)

(7) 4-[1,3-дигідро-4,5-дифеніл-2(2Н)-оксоімідазол-1-іл]-1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-піперидин

IR (KBr): 1680,1699cm⁻¹ (C=O)

MS: $M^+ = 419$

(8) 4-[1,3-дигідро-4-(4-фторфеніл)-2(2Н)-оксоімідазол-1-іл]-1-(1,1-диметилетокси-карбоніл)-піперидин

IR (KBr): 1632cm⁻¹ (C=O)

MS: $M^+ = 388$

(9) 4-[4-(4-біфеніліл)-1,3-дигідро-2(2Н)-оксоімідазол-1-іл]-1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-піперидин

Вихід: 21,6% від теоретичного, безбарвні кристали

R_f: 0,6 (етиловий естер оцтової кислоти)

IR (KBr): 1681,8cm⁻¹ (C=O)

(10) 4-[1,3-дигідро-4-(2-нафтил)-2(2Н)-оксоімідазол-1-іл]-1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-піперидин

Вихід: 30% від теоретичного, кристали

IR (KBr): 1679,9cm⁻¹ (C=O)

(11) 4-[1,3-дигідро-4-(2-метоксифеніл)-2(2Н)-оксоімідазол-1-іл]-1-(1,1-диметилетокси-карбоніл)-піперидин

R_f: 0,86 (FM1)

(12) 4-[4-(3,4-дихлорфеніл)-1,3-дигідро-2(2Н)-оксоімідазол-1-іл]-1-(1,1-диметилетокси-карбоніл)-піперидин

Вихід: 62% від теоретичного, безбарвні кристали

R_f: 0,34 (етиловий естер оцтової кислоти)

IR (KBr): 1687cm⁻¹ (C=O)

(13) 4-[4-(3-хлорфеніл)-1,3-дигідро-2(2Н)-оксоімідазол-1-іл]-1-(1,1-диметилетокси-карбоніл)-піперидин

Вихід: 21% від теоретичного

R_f: 0,6 (етиловий естер оцтової кислоти/метанол 9/1 о/о)

(14) 4-[1,3-дигідро-4-(3-гідроксифеніл)-2(2Н)-оксоімідазол-1-іл]-1-(1,1-диметилетокси-карбоніл)-піперидин

Вихід: 60% від теоретичного

IR (KBr): 1682cm⁻¹ (C=O)

MS: $M^+ = 359$

(15) 4-[4-[3,5-біс-(трифторметил)феніл]-1,3-дигідро-2(2Н)-оксоімідазол-1-іл]-1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-піперидин

Вихід: 3,2% від теоретичного

IR (KBr): 1687,6cm⁻¹ (C=O)

R_f: 0,95 (дихлорметан/метанол 9/1 о/о)

(15) 4-[4-(4-аміно-3,5-дібромфеніл)-1,3-дигідро-2(2H)-оксоімідазол-1-іл]-1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-піперидин

Вихід: 4,6% від теоретичного

IR (KBr): 1684 cm^{-1} (C=O)

R_f: 0,48 (FM4; Macherey-Nagel POLYGRAM® SIL G/UV254 готові плівки для тонкошарової хроматографії)

b) 1,3-дигідро-4-(3-метоксифеніл)-1-(4-піперидиніл)-2H-імідазол-2-он

Розчин 11,5г (0,0308моль) 4-[1,3-дигідро-4-(3-метоксифеніл)-2(2H)-оксоімідазол-1-іл]-1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-піперидину в 150мл дихлорметану змішували з 15мл трифтороцтової кислоти, а потім протягом ночі перемішували при кімнатній температурі. Реакційну суміш згущували у вакуумі, залишок змішували з 10мл води і надавали явно аміачно-лужного характеру. Одержаний осад відфільтровували, ретельно промивали водою і протягом ночі при температурі 50°C сушили у вакуумі. Одержували 7,0г (83,1% від теоретичного) безбарвних кристалів із значенням R_f 0,62 (дихлорметан/метанол 9/1 о/о).

Відповідним чином були одержані:

(1) 1,3-дигідро-4-феніл)-1-(4-піперидиніл)-2H-імідазол-2-он

R_f: 0,22 (FM1; Macherey-Nagel POLYGRAM® SIL G/UV254 готові плівки для тонкошарової хроматографії)

IR (KBr): 1672 cm^{-1} (C=O)

(2) 1,3-дигідро-4-(4-метоксифеніл)-1-(4-піперидиніл)-2H-імідазол-2-он

IR (KBr): 1670 cm^{-1} (C=O)

MS: M⁺=273

(3) 1,3-дигідро-4-[3-(трифторметил)феніл]-1-(4-піперидиніл)-2H-імідазол-2-он

IR (KBr): 1687,6 cm^{-1} (C=O)

(4) 1,3-дигідро-5-метил-4-феніл)-1-(4-піперидиніл)-2H-імідазол-2-он

Вихід: 76,2% від теоретичного

IR (KBr): 1679,9 cm^{-1} (C=O)

MS: M⁺=257

(5) 1,3-дигідро-4-(3-нітрофеніл)-1-(4-піперидиніл)-2H-імідазол-2-он

Вихід: 94% від теоретичного

IR (KBr): 1677,8 (C=O); 1137,8, 1197,6, 1349,9 (NO₂) cm^{-1}

(6) 4-(3-бромфеніл)-1,3-дигідро-1-(4-піперидиніл)-2H-імідазол-2-он

Вихід: кількісний

IR (KBr): 1676 cm^{-1} (C=O)

(7) 1,3-дигідро-4,5-дифеніл)-1-(4-піперидиніл)-2H-імідазол-2-он

IR (KBr): 1670 cm^{-1} (C=O)

MS: M⁺=319

(8) 1,3-дигідро-4-(4-фторфеніл)-1-(4-піперидиніл)-2H-імідазол-2-он

Вихід: 30% від теоретичного

R_f: 0,2 (елюент: етиловий естер оцтової кислоти/метанол/конц. аміак 9/1/0,3 о/о/о).

IR (KBr): 1682 cm^{-1} (C=O)

(9) 4-(4-біфеніл)-1,3-дигідро-1-(4-піперидиніл)-2H-імідазол-2-он

Вихід: кількісний

IR (KBr) трифторацетату 1679,9 cm^{-1} (C=O)

(10) 1,3-дигідро-4-(2-нафтил)-1-(4-піперидиніл)-2H-імідазол-2-он

Вихід: 28,2% від теоретичного

R_f: 0,03 (FM1)

IR (KBr) трифторацетату 1678 cm^{-1} (C=O)

(11) 7-(2-метоксифеніл)-1-(4-піперидиніл)-2H-імідазол-2-он

Вихід: 18,8% від теоретичного

R_f: 0,22 (FM1)

IR (KBr) трифторацетату 1681,6 cm^{-1} (C=O)

(12) 4-(3,4-дихлорфеніл)-1,3-дигідро-1-(4-піперидиніл)-2H-імідазол-2-он

Вихід: кількісний

IR (KBr) трифторацетату 3197 (N-H); 1685 (C=O) cm^{-1}

(13) 4-(3-хлорфеніл)-1,3-дигідро-1-(4-піперидиніл)-2H-імідазол-2-он

Вихід: 98% від теоретичного

R_f: 0,25 (елюент: етиловий естер оцтової кислоти/метанол/конц. аміак 9/1/0,3 о/о/о)

(14) 1,3-дигідро-4-(3-гідроксифеніл)-1-(4-піперидиніл)-2H-імідазол-2-он

Вихід: 90% від теоретичного

R_f: 0,075 (FM1)

IR (KBr): 1670 (C=O) cm^{-1}

MS: M⁺=259

(15) 4-[3,5-біс-(трифторметил)феніл]-1,3-дигідро-1-(4-піперидиніл)-2H-імідазол-2-он

Вихід: 71% від теоретичного

R_f: 0,15 (FM1)

IR (KBr): 1701 (C=O) cm^{-1}

MS: M⁺=379

(16) 4-(4-аміно-3,5-дібромфеніл)-1,3-дигідро-1-(4-піперидиніл)-2H-імідазол-2-он

Вихід: 44% від теоретичного

R_f: 0,71 (FM1; Macherey-Nagel POLYGRAM® SIL G/UV254 готові плівки для тонкошарової хроматографії)

IR (KBr): 1676 (C=O) cm^{-1}

Приклад A2

2,4-дигідро-5-феніл)-2-(4-піперидиніл)-3H-1,2,4-триазол-3-он

а) 1-(9Н-фторен-9-ілметоксикарбоніл)-4-піперидинон-(1,1-диметилетоксикарбоніл)гідразон
Суміш, що складається із 16,0г (0,05моль) 1-(9Н-фторен-9-ілметоксикарбоніл)-4-піперидинону, 7,25г (0,055моль) трет.-бутилового естеру гідразиноамеїзенової кислоти в 250мл етанолу протягом 1 години кип'ятили зі зворотним холодильником. Розчинник відганяли у вакуумі, одержаний маслянистий залишок розтирали із діетиловим ефіром. Одержаний при цьому кристалічний осад відфільтровували промивали невеликою кількістю діетилового ефіру. Після сушіння продукту у вакуумі одержували 21,7г (99,7% від теоретичного) безбарвних кристалів з Т.пл. 156-158°C (розкл.).

б) N-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-N'-[1-(9Н-фторен-9-ілметоксикарбоніл)-4-піперидиніл]-гідразин
Розчин 21,7г (0,05моль) 1-(9Н-фторен-9-ілметоксикарбоніл)-4-піперидинон-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-гідразону в 200мл льодяної оцтової кислоти гідрували у присутності 2,0г оксиду платини(IV) при кімнатній температурі і тискові водню 3 бар до поглинання розрахованого об'єму водню. Відфільтровували від каталізатора, фільтрат згущували у вакуумі і залишок розчиняли у невеликій кількості діетилового ефіру. Осаджені після 3-годинного відстоювання при кімнатній температурі кристали відфільтровували, промивали невеликою кількістю діетилового ефіру сушили у вакуумі при кімнатній температурі. Одержували 21,8г (99,6% від теоретичного) безбарвних кристалів з Т.пл. 135-137°C і $R_f=0,235$ (FM 3).

ESI-MS: $(M+H)^+=438$

с) [1-(9Н-фторен-9-ілметоксикарбоніл)-4-піперидиніл]-гідразин-гідрохлорид
21,8г (0,0498моль) N-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-N'-[1-(9Н-фторен-9-ілметоксикарбоніл)-4-піперидиніл]-гідразину розчиняли в 100мл трифтороцтової кислоти і протягом 1 години перемішували при кімнатній температурі. Надлишкову трифтороцтову кислоту видаляли у вакуумі, залишок розчиняли в 50мл води і 10-процентним водним розчином карбонату натрію встановлювали лужний характер. Екстрагували вичерпно дихлорметаном, об'єднані екстракти сушили над сульфатом магнію і випарювали у вакуумі. Одержаний таким чином залишок розводили етиловим естером оцтової кислоти і додаванням етерного хлористоводневого розчину перетворювали в гідрохлорид. Після перекристалізації із безводного етанолу одержували 6,2г (33,3% від теоретичного) безбарвних кристалів з Т.пл. 160-162°C.

$C_{20}H_{23}N_3O_2+HCl$ (373,88)

Вел.:C 64,25 Н 6,47 N 11,24 Cl 9,48

Гел.: 64,14 6,46 10,99 9,46

д) 2,4-дигідро-5-феніл-2-[1-(9Н-фторен-9-ілметоксикарбоніл)-4-піперидиніл]-3Н-1,2,4-триазол-3-он
Розчини 5,56г (0,0165моль) [1-(9Н-фторен-9-ілметоксикарбоніл)-4-піперидиніл]-гідразину в 60мл тетрагідрофурану і 3,7г (0,0177моль) N-(етоксикарбоніл)-бензтіонамід у 30мл тетрагідрофурану об'єднували і протягом 1 години кип'ятили зі зворотним холодильником, причому вивільнявся сірководень. Розчинник відганяли у вакуумі, одержаний маслянистий залишок прокип'ячували з невеликою кількістю ацетонітрилу. Давали охолонути, додатково охолоджували ззовні льодяною водою і одержаний осад відфільтровували нутч-фільтром. Одержували 4,0г (52% від теоретичного) безбарвних кристалів з Т.пл. 142°C і $R_f=0,38$ (FM 4).

IR (KBr): $1685,7\text{см}^{-1}$ (C=O)

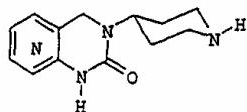
е) 2,4-дигідро-5-феніл-2-(4-піперидиніл)-3Н-1,2,4-триазол-3-он

Суміш, що складається із 9,0г (0,0193моль) 2,4-дигідро-5-феніл-2-[1-(9Н-фторен-9-ілметоксикарбоніл)-4-піперидиніл]-3Н-1,2,4-триазол-3-ону, 50мл тетрагідрофурану і 70мл діетиламіну перемішували до закінчення реакції, здійснюваної шляхом тонкошарової хроматографії при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, одержаний залишок змішували з 300мл води і протягом 30 хвилин обробляли ультразвуком. Відфільтровували нутч-фільтром від нерозчинних часток і водний фільтрат випарювали у вакуумі. Одержаний таким чином залишок прокип'ячували з невеликою кількістю метанолу після охолодження відфільтровували нутч-фільтром. Після сушіння одержували 0,58г (12,3% від теоретичного) безбарвних кристалів з Т.пл. 294°C (розкл.) і $R_f=0,1$ (FM 1).

IR (KBr): $1681,8\text{см}^{-1}$ (C=O)

Приклад АЗ

Одержання сполук загальної структури:



3,4-дигідро-3-(4-піперидиніл)-2(1Н)-піrido[2,3-d]-піримідинон

а) N-(2-піридиніл)-2,2-диметилпропанамід

До розчину 94,1г (1,0моль) 2-амінопіридину і 173мл (1,25моль) триетиламіну в 400мл дихлорметану краплями додавали із зовнішнім охолодженням льодяною водою 132,5г (1,099моль) півалоїлхлориду в 150мл дихлорметану. Перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і відфільтровували від утвореного триетиламінігідрохлориду. Фільтрат промивали водою і двічі 5-процентним водним розчином гідрокарбонату натрію, після чого сушили над сульфатом натрію. Після звичайної доводки одержували 157,5г (88,4% від теоретичного) безбарвних кристалів з Т.пл. 74-76°C.

Відповідним чином одержували:

N-(4-піридиніл)-2,2-диметилпропанамід

Вихід: 74 % від теоретичного

Т.пл. 137-140°C (діізопропіловий етер)

IR (KBr): 1687см^{-1} (C=O)

б) N-(3-форміл-2-піридиніл)-2,2-диметилпропанамід

З дотриманням температури реакції -78°C до розчину 89,1г (0,5моль) N-(2-піридиніл)-2,2-диметилпропанаміду в 300мл безводного тетрагідрофурану краплями додавали 781мл (1,25моль) 1,6-молярного розчину n-бутиллітію в n-гексані. Суміші давали повільно нагрітися до температури 0°C і перемішували протягом 3 годин при цій температурі. Потім знову охолоджували до -78°C і з

дотриманням цієї температури краплями додавали розчин 109,6г (1,5моль) диметилформаміду в 150мл безводного тетрагідрофурану. Давали нагрітися до 0°C, а потім змішували суміш із 1л льодяної води. Після цього підкислювали 12-процентним водним розчином соляної кислоти, додаванням твердого карбонату калію надавали лужного характеру і вичерпно екстрагували діетиловим етером. Об'єднані етерні витяжки сушили над сульфатом натрію і випарювали. Кристалічний залишок після перекристалізації із діізопропілового етер мав Т.пл. 83°C.

Вихід: 94,0г (91,2% від теоретичного).

Відповідним чином одержували:

(1) N-(4-форміл-3-піридиніл)-2,2-диметилпропанамід

Вихід: 52% від теоретичного

R_f: 0,5 (дихлорметан/метанол/конц. аміак 90/10/0.1 о/о/о)

IR (KBr) гідрохлориду: 1695см⁻¹ (C=O)

MS: M⁺=206

(2) N-(3-форміл-4-піридиніл)-2,2-диметилпропанамід

Одержану з кількісним виходом червонувату маслянисту рідину використовували без подальшої обробки.

с) N-[3-[[[1-(феніл метил)-піперидиніл]аміно]метил]-2-піридиніл]-2,2-диметилпропанамід

Розчин 8,2г (0,0398моль) N-(3-форміл-2-піридиніл)-2,2-диметилпропанаміду і 7,6г (0,04моль) 4-аміно-1-(фенілметил)піперидину в 80мл метанолу порціями змішували з 1,7г (0,045моль) борогідриду натрію і загалом 24 годин кип'ятили зі зворотним холодильником. Розчинник видаляли у вакуумі, залишок розподіляли між водою і етиловим естером оцтової кислоти. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію і звільняли від розчинника. Залишок розтирали з діізопропіловим етером і відфільтровували нутч-фільтром. Одержували 6,0г (39,6% від теоретичного) безбарвних кристалів з Т.пл. 138°C.

Відповідним чином одержували:

(1) N-[4-[[[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]аміно]метил]-3-піридиніл]-2,2-диметилпропанамід

Вихід: 94% від теоретичного

R_f: 0,4 (дихлорметан/метанол/конц. аміак 90/10/0.1 о/о/о)

Жовтувату маслянисту рідину використовували у наступній стадії без додаткової очистки.

(2) N-[3-[[[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]аміно]метил]-4-піридиніл]-2,2-диметилпропанамід

Вихід: 11,6% від теоретичного

IR (KBr): 1689 (C=O) см⁻¹

d) 2-аміно-3-[[[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]аміно]метил]-піридин

Суміш, що складається із 6,0г (0,0158моль) N-[3-[[[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]аміно]метил]-2-піридиніл]-2,2-диметилпропанаміду і 100мл конц. соляної кислоти протягом 3 годин кип'ятили зі зворотним холодильником. Суміш випарювали у вакуумі, одержаний залишок розчиняли у невеликій кількості води і додаванням твердого карбонату калію надавали лужного характеру. Екстрагували вичерпно етиловим естером оцтової кислоти, сушили об'єднані екстракти над сульфатом натрію і випарювали у вакуумі. Залишок ретельно розтирали з діізопропіловим етером і одержували 4,2г (89,7% від теоретичного) безбарвних кристалів з Т.пл. 114°C.

Відповідним чином одержували:

(1) 3-аміно-4-[[[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]аміно]метил]-піридин

Вихід: 96% від теоретичного

R_f: 0,42 (дихлорметан/метанол/конц. аміак 90/10/0,1 о/о/о)

Жовтувату маслянисту рідину використовували у наступній стадії без подальшої обробки

(2) 4-аміно-3-[[[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]аміно]метил]-піридин

Вихід: кількісний

Жовтувату маслянисту рідину використовували у наступній стадії без подальшої обробки

е) 3,4-дигідро-3-[1-(фенілметил)-піперидиніл]-2(1H)-піридо[2,3-d]-піримідинон

Суміш, що складається із 4,2г (0,0142моль) 2-аміно-3-[[[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]аміно]метил]-піридину, 2,4г (0,0148моль) N,N'-карбонілдіімідазолу і 50мл диметилформаміду протягом 30 хвилин нагрівали до температури 100°C. Ще теплу суміш змішували з 300мл льодяної води, одержаний осад відфільтровували нутч-фільтром і перекристалізували із ацетонітрилу. Після сушіння у вакуумі одержували 4,5г (98,3% від теоретичного) безбарвних кристалів з Т.пл. 187°C.

Відповідним чином одержували:

(1) 3,4-дигідро-3-(1-(фенілметил)-4-піперидиніл)-2(1H)-піридо[3,4-d]-піримідинон

Безбарвні кристали

Вихід: 33% від теоретичного

IR (KBr): 1676см⁻¹ (C=O) MS:

M⁺=322

(2) 3,4-дигідро-3-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-2(1H)-піридо[4,3-d]-піримідинон

Т.пл. 155°C (розкл.)

Вихід: 99% від теоретичного

IR (KBr): 1680см⁻¹ (C=O)

ф) 3,4-дигідро-3-(4-піперидиніл)-2(1H)-піридо[2,3-d]-піримідинон

Розчин 4,7г (0,0146моль) 3,4-дигідро-3-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-2(1H)-піридо[2,3-d]-піримідинон в 50мл метанолу гідрували при температурі 50°C і у присутності 2,0г 20-процентного паладію на вугіллі до закінчення поглинання водню. Після видалення каталізатора і розчинника одержували 3,3г (97,3% від теоретичного) безбарвної маслянистої рідини з R_f=0,35 (FM1).

IR (KBr): 1660,6см⁻¹ (C=O)

Відповідним чином одержували:

(1) 3,4-дигідро-3-(4-піперидиніл)-2(1H)-піридо[3,4-d]-піримідинон

Безбарвні кристали

Вихід: 95% від теоретичного

IR (KBr): 1662 cm⁻¹ (C=O)

MS: M⁺=232

(2) 3,4-дигідро-3-(4-піперидиніл)-2(1H)-піrido[4,3-d]-піримідинон

Жовтувата смола

Вихід: 97% від теоретичного

IR (KBr): 1672 cm⁻¹ (C=O)

R_f: 0,12 (FM1)

Приклад A4

метиловий естер 3,4-дигідро-3-(4-піперидиніл)-2(1H)-оксохіназолін-7-карбонової кислоти

а) (E)-1-(диметиламіно)-2-[4-(метоксикарбоніл)-нітрофеніл]-етен

Суміш, що складається із 98,3г (0,504моль) метилового естеру 4-метил-3-нітробензойної кислоти, 78,0г (0,655моль) N,N-диметилформамід-диметилацеталу та 1л диметилформаміду протягом 3 годин нагрівали до 140°C. Розчинник відганяли у вакуумі, залишок ретельно розтирали з 1л метанолу. Після сушіння у вакуумі одержували 119,5г (94,7% від теоретичного) червоної аморфної речовини, що використовувалась далі без додаткового очищення.

б) 4-(метоксикарбоніл)-2-нітробензальдегід

До суміші, що складається із 119,5г (0,478моль) (E)-1-(диметиламіно)-2-[4-(метоксикарбоніл)-2-нітрофеніл]-етену і 1,3л суміші вода/тетрагідрофуран (1/1 о/о) порціями додавали 308,0г (1,44моль) метаперіодату натрію, причому шляхом зовнішнього охолодження льодяною водою температуру реакції підтримували нижче +30°C. Перемішували суміш ще 2,5 годин при кімнатній температурі, а потім фільтрували. Осад ретельно промивали етиловим естером оцтової кислоти. Органічну фазу відокремлювали, водну вичерпно екстрагували етиловим естером оцтової кислоти. Об'єднані фази естеру оцтової кислоти сушили над сульфатом натрію і випарювали у вакуумі. Маслянисту рідину, що кристалізується через день, використовували далі без додаткового очищення. Вихід: 87г (87% від теоретичного).

с) метиловий естер 4-[[[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]аміно]метил]-3-нітробензойної кислоти

До розчину 41,0г (0,215моль) 4-аміно-1-(фенілметил)-піперидину і 45,0г (0,215моль) 4-(метоксикарбоніл)-2-нітробензальдегіду в 1л метанолу порціями додавали при кімнатній температурі 8,3г (0,22моль) борогідриду натрію і потім перемішували протягом 30 хвилин при тій же температурі. Суміш змішували з 1л льодяної води і вичерпно екстрагували трет.-бутилметиловим етером. Об'єднані екстракти сушили над сульфатом натрію і згущували у вакуумі, залишок розчиняли у якомога меншій кількості метанолу і шляхом обробки метанольним розчином хлорвуглеводню перетворювали у гідрохлорид. Кристалічну сіль відфільтровували, промивали метанолом і діетиловим етером, після чого розводили водою і за допомогою насиченого водного розчину карбонату калію надавали лужного характеру. Одержану суміш вичерпно екстрагували етиловим естером оцтової кислоти, об'єднані витяжки естеру оцтової кислоти сушили над сульфатом натрію і випарювали. Одержували 58,2г (70,6% від теоретичного) жовто-червоної маслянистої рідини, яка використовувалась далі без додаткової обробки.

д) метиловий естер 3-аміно-4-[[[фенілметил]-4-піперидиніл]аміно]метил]-бензойної кислоти

Розчин 58,0г (0,151моль) метилового естеру 4-[[[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]аміно]метил]-3-нітробензойної кислоти в 800мл метанолу гідрували у присутності 10г 5-процентного родію на вугіллі протягом 7 годин при кімнатній температурі. Каталізатор відфільтровували, фільтрат випарювали у вакуумі. Одержували 50,0г (93,7% від теоретичного) безбарвних кристалів, що використовувались далі без додаткового очищення.

е) метиловий естер 3,4-дигідро-3-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-2(1H)-оксохіназолін-7-карбонової кислоти

Одержували аналогічно прикладу A3e) із метилового естеру 3-аміно-4-[[[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]аміно]метил]-бензойної кислоти і N,N'-карбоніл-діімідазолу з виходом 66,3% від теоретичного. Жовтуваті кристали.

IR (KBr): 1714,6; 1664,5 cm⁻¹ (C=O)

ф) метиловий естер 3,4-дигідро-3-(4-піперидиніл)-2(1H)-оксохіназолін-7-карбонової кислоти

Розчин 35,5г (0,0936моль) метилового естеру 3,4-дигідро-3-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-2(1H)-оксохіназолін-7-карбонової кислоти в 400мл метанолу гідрували у присутності 5г 10-процентного паладію на вугіллі протягом 5 годин при 50°C. Каталізатор відфільтровували, фільтрат випарювали у вакуумі. Залишок розтирали з 150мл етилового естеру оцтової кислоти і відфільтровували нутч-фільтром. Після сушіння у вакуумі одержували 20,4г (75,3% від теоретичного) безбарвних кристалів, що використовувались далі без додаткового очищення.

IR (KBr): 1718,5; 1672,2 cm⁻¹ (C=O)

Аналогічно одержували:

(1) 3,4-дигідро-3-(4-піперидиніл)-2(1H)-хіназолінон

R_f: 0,3 (FM1)

IR (KBr): 1662,5 cm⁻¹ (C=O)

(2) 3,4-дигідро-8-метокси-3-(4-піперидиніл)-2(1H)-хіназолінон

R_f: 0,35 (FM1)

(3) 3,4-дигідро-6,7-диметокси-3-(4-піперидиніл)-2(1H)-хіназолінон

R_f: 0,40 (FM1)

I OS

Приклад A5

3,4-дигідро-3-(4-піперидиніл)-1H-тіено[3,4-d]піримідин-2-он-трифторацетат

а) метиловий естер 4-(етоксикарбоніламіно)-тіофен-3-карбонової кислоти

Суміш, що складається із 50,0г (0,258моль) гідрохлориду метилового естеру 4-амінотіофен-3-карбонової кислоти, 700мл толуолу, 26г (0,257моль) триетиламіну і 27мл (0,283моль) етилового естеру хлорвуглецевої кислоти протягом 5 годин кип'ятили зі зворотним холодильником. Відфільтровували від нерозчинних часток, фільтрат випарювали у вакуумі і перекристалізували залишок із петролейного етеру.

Одержували 59,0г (99,8% від теоретичного) безбарвних кристалів з Т.пл. 52°C.

Відповідним чином одержували із метилового естеру 3-амінотіофен-2-карбонової кислоти і етилового естеру хлорвуглецевої кислоти кристалічний метиловий естер 3-(етокси-карбоніламіно)-тіофен-2-карбонової кислоти з виходом 98,7% від теоретичного.

IR (KBr): 1739,7; 1622 cm^{-1} (C=O, C=C)

b) 4-(етоксикарбоніламіно)-тіофен-3-карбоксальдегід

В охолоджену льодом суспензію 12,9г (0,34моль) гідриду літійалюмінію в 800мл трет.-бутилметилового етеру при температурі близько 0°C краплями додавали розчин 59,1г метилового естеру (0,258моль) 4-(етоксикарбоніламіно)-тіофен-3-карбонової кислоти в 200мл трет.-бутил-метилового етеру і суміш перемішували ще 2 години при 10°C. Потім краплями додавали послідовно 13мл води, 13мл 2N водного розчину їдкого натру і 39мл води і перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Фільтрували, до фільтрату додавали порціями і з перемішуванням 500г активованого оксиду марганцю(IV)-оксид. Після закінчення реакції, здійснюваної шляхом тонкошарової хроматографії, ще раз фільтрували, фільтрат випарювали у вакуумі. Кристалічний залишок використовували далі без додаткового очищення. Вихід: 28,2г (54,9% від теоретичного).

Відповідним чином одержували із метилового естеру 3-(етоксикарбоніламіно)-тіофен-2-карбонової кислоти 3-(етоксикарбоніламіно)-тіофен-2-карбоксальдегід з виходом 71,9% від теоретичного.

c) 4-[[[1-1,1-диметилетоксикарбоніл]-4-піперидиніл]аміно]-метил]-3-(етоксикарбоніламіно)-тіофен

Суміш, що складається із 28,2г (0,142моль) 4-(етоксикарбоніламіно)-тіофен-3-карбоксальдегіду, 28,2г (0,141моль) 4-аміно-1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)піперидину і 300мл толуолу із застосуванням водовідділювача кип'ятили зі зворотним холодильником до закінчення утворення води. Розчинник видаляли у вакуумі, залишок розчиняли у 300мл метанолу і при кімнатній температурі порціями змішували з 5,5г (0,145моль) борогідриду натрію. Перемішували ще протягом 1 години при кімнатній температурі, потім випарювали у вакуумі і залишок розподіляли між водою і трет.-бутил-метиловим етером. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію і у вакуумі звільняли від розчинника. Маслянистий залишок використовували без подальшого очищення. Вихід: 54,0г (99,9% від теоретичного).

Відповідним чином одержували із 3-(етоксикарбоніламіно)-тіофен-2-карбоксальдегіду, 4-аміно-1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)піперидину і борогідриду натрію 2-[[[1-(1,1-диметилетокси-карбоніл)-4-піперидиніл]аміно]метил]-3-(етоксикарбоніламіно)-тіофен з виходом 100% від теоретичного.

IR (KBr): 1728,1; 1693,4 cm^{-1} (C=O)

d) 3,4-дигідро-3-[1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-4-піперидиніл]-1Н-тієно[3,4-d]піримідин-2-он

Розчин 54,0г (0,141моль) 4-[[[1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-4-піперидиніл]аміно]метил]-3-(етоксикарбоніламіно)-тіофену в 300мл диметилформаміду протягом 4 годин кип'ятили зі зворотним холодильником. Після закінчення реакції, здійснюваної шляхом тонкошарової хроматографії, ще теплу суміш змішували з 1л льодяної води. Кристалічний осад відфільтровували і сушили у вентиляційній шафі при 30°C.

Вихід: 47,5г (99,8% від теоретичного).

Відповідним чином одержували із 2-[[[1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-4-піперидиніл]аміно]метил]-3-(етоксикарбоніламіно)-тіофену 3,4-дигідро-3-[1-(1,1-диметилетокси-карбоніл)-4-піперидиніл]-1Н-тієно[3,2-d]піримідин-2-он з виходом 71% від теоретичного. Безбарвні кристали з Т.пл. 200°C (ацетонітрил).

IR (KBr): 1683,8; 1654,8 cm^{-1} (C=O)

e) 3,4-дигідро-3-(4-піперидиніл)-1Н-тієно[3,4-d]піримідин-2-он-трифторацетат

Суміш 10,0г (0,0296моль) 3,4-дигідро-3-[1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-4-піперидиніл]-1Н-тієно[3,4-d]піримідин-2-ону і 50мл трифтороцтової кислоти протягом 30 хвилин перемішували при кімнатній температурі. Одержаний після видалення надлишкової трифтороцтової кислоти залишок розтирали з діетиловим етером і відфільтровували нутч-фільтром. Одержували 5,8г (55,8% від теоретичного) безбарвних кристалів, які використовували без подальшого очищення.

IR (KBr): 1664,5 cm^{-1} (C=O)

Відповідним чином одержували із 3,4-дигідро-3-[1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-4-піперидиніл]-1Н-тієно[3,2-d]піримідин-2-ону і трифтороцтової кислоти кристалічний 3,4-дигідро-3-(4-піперидиніл)-1Н-тієно[3,2-d]піримідин-2-он-трифторацетат з виходом 100% від теоретичного.

IR (KBr): 1685,7; 1656,8 cm^{-1} (C=O)

Приклад А6

3,4-дигідро-3-(4-піперидиніл)-2(1Н)-хінолон-гідрохлорид

Суміш, що складається із 1,1г (4,949ммоль) 3-(4-піридиніл)-2(1Н)-хінолону (D.R. Bragg, .D.G. Wibbertay, J. Chem. Soc. 1961, 5074 - 5077), 100мл етанолу, 5мл (5ммоль) 1N соляної кислоти і 0,2г оксиду платини(IV) протягом 4 годин гідрували при кімнатній температурі. Каталізатор відфільтровували, фільтрат випарювали у вакуумі, залишок розтирали з ізопропанолом. Осаджені кристали відфільтровували нутч-фільтром, промивали ізопропанол і діетиловим етером і сушили у вакуумі.

Вихід: 0,64г (56,2% від теоретичного).

IR (KBr): 1666,4 cm^{-1} (C=O)

MS: M⁺=230

m/e=146, 84

Приклад А7

3-(4-піперидиніл)-2(1Н)-хінолон

Суміш, що складається із 8,6г (0,0387моль) 3-(4-піридиніл)-2(1Н)-хінолону, 1,2л етанолу, 39мл (0,039моль) 1N соляної кислоти і 3,0г 10-процентного паладію на вугіллі гідрували при температурі 40°C до поглинання близько 0,08моль водню. Суміш звільняли від каталізатора, фільтрат випарювали у вакуумі, залишок розводили у 200мл води і надавали аміачно-лужного характеру. Додавали кухонної солі до насичення і безперервно екстрагували дихлорметаном з використанням перфоратора. Дихлорметанову фазу випарювали, одержаний залишок хроматографічно відокремлювали від побічних продуктів на силікагелі з використанням FM1. Підходжі фракції об'єднували, звільняли від розчинника, розчиняли у невеликій кількості ізопропанол і етанольним розчином хлористого водню перетворювали в гідрохлорид.

Безбарвні кристали.

Вихід: 2,68г (26,2% від теоретичного).

MS: $M^+ = 228$

IR (KBr): 1651cm^{-1} (C=O)

Приклад A8

5-хлор-3,4-дигідро-3-(4-піперидиніл)-2(1H)-хіназолінон

Охолоджений льодом розчин 6,3г (0,0177моль) 5-хлор-3,4-дигідро-3-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-2(1H)-хіназолінону (одержаного аналогічно прикладу A4e)) в 50мл дихлорметану з дотриманням температури реакції 0°C краплями змішували з 3,34г (0,0234моль) α -хлоретилового естеру хлорвуглецевої кислоти, після чого давали повільно нагрітися до кімнатної температури. Реакційну суміш згущували у вакуумі, залишок розводили у 50мл метанолу і протягом 4 годин кип'ятили зі зворотним холодильником. Після охолодження відфільтровували нутч-фільтром одержаний безбарвний осад.

Вихід: 2,0 г (42,5% від теоретичного).

IR (KBr): $1666,4\text{cm}^{-1}$ (C=O)

Приклад A9

6-бром-3,4-дигідро-3-(4-піпеоидиніл)-2(1H)-хіназолінон-гідробромід

До розчину 6,16г (0,075моль) натрійацетату і 11,565г (0,05моль) 3,4-дигідро-3-(4-піперидиніл)-2(1H)-хіназолінону в суміші, що складається із 150мл льодяної оцтової кислоти і 35мл води краплями додавали з перемішуванням і дотриманням температури реакції $13-15^\circ\text{C}$ розчин 8,8г (0,055моль) безводного бром у 20мл льодяної оцтової кислоти. Фільтрували і випарювали фільтрат у вакуумі. Залишок з метою видалення неорганічних складових п'ять разів розводили в 50мл дихлорметану, фільтрували і випарювали, потім розтирали з невеликою кількістю ацетонітрилу, причому відбувалася кристалізація. Відфільтровували нутч-фільтром, промивали сумішшю ацетонітрил /діетиловий етер (1/1 о/о) і одержували після сушіння у вакуумі 5,5г безбарвних кристалів з Т.пл. 288°C (розкл.). Переробкою маточного розчину одержували ще 4,5г матеріалу такої ж якості. Загальний вихід: 10,0г (51% від теоретичного).

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}$ (391,10)

Ver.:C	39,92 H	4,38 Br	40,86 N	10,74
Gef.:	39,72	4,36	41,56	10,24

IR (KBr): $1670,3\text{cm}^{-1}$ (C=O)

Приклад A10

3-(4-піперидиніл)-2,4(1H,3H)-хіназоліндіон

а) 2-аміно-N-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-бензамід

До охолодженого льодом розчину 28мл (134ммоль) 4-аміно-1-(фенілметил)піперидину в 200мл тетрагідрофурану порціями додавали 21,9г (134ммоль) ангідриду ізатонової кислоти. Одержану суспензію перемішували протягом $2\frac{1}{2}$ годин при кімнатній температурі і $2\frac{1}{2}$ годин при температурі зворотного холодильника, після чого звільняли від розчинника. Залишок розчиняли в 100мл гарячого етанолу, одержаний розчин після додавання 5г активованого вугілля піддавали гарячому фільтруванню. Осаджений після охолодження кристалічну масу відфільтровували, промивали дізопропіловим етером і сушили у вакуумі при 50°C . Одержували 28,3г безбарвних кристалів. Із об'єднаних маточних розчинів можна ізолювати ще 3,1г продукту такої ж якості. Загальний вихід: 33,4г (80,6% від теоретичного).

IR (KBr): 1620cm^{-1} (C=O) MS:

$M^+ = 309$

б) 3-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-2,4(1H,3H)-хіназоліндіон

Одержували аналогічно прикладу A3e) із 2-аміно-N-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-бензаміду і N,N'-карбонілдіімідазолу з виходом 97,8% від теоретичного. Безбарвні кристали з Т.пл. 223°C .

IR (KBr): $1720; 1647\text{cm}^{-1}$ (C=O)

MS: $M^+ = 335$

с) 3-(4-піперидиніл)-2,4(1H,3H)-хіназоліндіон

Одержували аналогічно прикладу A3f) із 3-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-2,4(1H,3H)-хіназоліндіону шляхом гідрогенолізу у присутності паладію на вугіллі з виходом 70% від теоретичного.

Rf: 0,075 (FM1)

IR (KBr): $1703; 1657\text{cm}^{-1}$ (C=O)

Приклад A11

3,4-дигідро-3-[1-(4-піперидиніл)-4-піперидиніл]-2(1H)-хіназолінон

а) 3,4-дигідро-3-[1-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-4-піперидиніл]-2(1H)-хіназолінон

Суміш, що складається із 5,75г (0,0249моль) 3,4-дигідро-3-(4-піперидиніл)-2(1H)-хіназолінону, 4,75г (0,0251моль) 1-(фенілметил)-4-піперидинону і 100мл етанолу протягом 30 хвилин обробляли в ультразвуковій ванні, потім змішували з 9,5мл (0,031моль) ізопропілату титану(IV), причому через 10 хвилин утворювалась кристалічна маса. Потім з подальшим використанням ультразвукової ванни протягом $2\frac{1}{2}$ годин нагрівали при 35°C , охолоджували до кімнатної температури і порціями додавали 1,05г (0,0167моль) ціаноборогідриду натрію, причому за допомогою розведеного метанольного розчину соляної кислоти підтримували значення pH 5-6, і витримували протягом 24 годин при кімнатній температурі. Після цього додавали ще раз 1,05г (0,0167моль) ціаноборогідриду натрію і повторювали описане вище. Після загального часу реакції 48 годин розкладали додаванням води і обробляли звичайним чином. Одержаний сировинний продукт очищали шляхом хроматографії на силікагелі із використанням FM4. Одержували 7,05г (70% від теоретичного) безбарвної кристалічної речовини.

Відповідним чином одержували із тропінону і 1-(фенілметил)піперазину ексо-4-(8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-ил)-1-(фенілметил)піперазин з виходом 48,9% від теоретичного. Безбарвна, аморфна речовина з $R_f = 0,36$ (FM1).

б) 3,4-дигідро-3-[1-(4-піперидиніл)-4-піперидиніл]-2(1H)-хіназолінон

Одержували аналогічно прикладу A3f) із 3,4-дигідро-3-[1-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-4-піперидиніл]-2(1H)-хіназолінону шляхом гідрогенолізу, однак, із використанням каталізатора Пірлмана (Pearman), з

виходом 92% від теоретичного. Безбарвні кристали з $R_f=0,48$ (Macherey-Nagel, POLYGRAM® SIL G/254 готові плівки для DC; елюент: дихлорметан/метанол/циклогексан/конц. аміак 68/20/10/5 о/о/о/о).

IR (KBr): $1660,6\text{ см}^{-1}$ (C=O) MS:

$M^+=314$

Приклад A12

3-(4-піперидиніл)-3,4,4а,5,6,7,8,8а-октагідро-2(1H)-хіназолінон-ацетат

Розчин 5,0г (17,17ммоль) 3,4-дигідро-3-(4-піперидиніл)-2(1H)-хіназолінон-ацетату 70мл метанолу гідрували при кімнатній температурі і у присутності 1,0г каталізатора «оксид родію(III)/гідроксид платини (IV)» (46,45% родію, 20,15% платини) до закінчення поглинання водню. Звільняли від каталізатора і від розчинника, залишок розтирали з 10мл діізопропілового етеру і кількома краплями ізопропанолу і відфільтровували нутч-фільтром утворений кристаліза́т. Після сушіння у вакуумі одержували 4,4г (86,2% від теоретичного) безбарвних кристалів з $R_f=0,3$ (елюент: дихлорметан/метанол/конц. аміак 7,5/2,5/0,5 о/о/о).

IR (KBr): 1641 см^{-1} (C=O) MS:

$M^+=237$

Приклад A13

1,1-діоксидо-2-(4-піперидиніл)-3(4H)-1,2,4-бензотіадіазинон

а) амід 2-нітро-N-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-бензенсульфонової кислоти

Із зовнішнім охолодженням льодяною водою до розчину 38,0г (0,2моль) 4-аміно-1-(фенілметил)піперидину і 22,0г (0,22моль) триетиламіну в 250мл хлороформу краплями додавали розчин 44,3г (0,2моль) 2-нітробензенсульфонілхлориду в 250мл хлороформу. Після зняття охолодження ще 30 хвилин перемішували при кімнатній температурі, потім реакційну суміш двічі протрушували з водою (кожного разу по 1л). Водні витяжки ще раз екстрагували 100мл дихлорметану, після чого об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і випарювали у вакуумі. Одержану з виходом 75,0г (99,9% від теоретичного) в'язку, жовто-коричневу речовину використовували далі без додаткового очищення.

IR (KBr): 3363,7 (NH); 1541,0 (NO₂); 1365,5 (NO₂ або SO₂); 1346,2 (NO₂ або SO₂); 1168,8 (SO₂) см^{-1}

б) амід 2-аміно-N-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-бензенсульфонової кислоти

До розчину 75,0г (0,2моль) амиду 2-нітро-N-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-бензенсульфонової кислоти в 2,0л етанолу краплями додавали при кімнатній температурі розчин 174,0г (0,828моль) дитіоніт-дигідрату натрію в 700мл води. Після затухання екзотермічної реакції протягом 4,5 годин нагрівали зі зворотним холодильником, потім відганяли етанол і екстрагували одержану водну фазу дихлорметаном. Об'єднані дихлорметанові витяжки сушили над сульфатом натрію і випарювали, одержаний залишок очищали шляхом хроматографії на silicaгелі із використанням суміші дихлорметан/метанол/конц. аміак 80/20/0,25 (о/о/о). Одержували 6,5г (8,6% від теоретичного) в'язкої маслянистої рідини.

IR (KBr): 1319,2, 1153,4 см^{-1} (SO₂)

с) 1,1-діоксидо-2-[1-(фенілметил)-піперидиніл]-3(4H)-1,2,4-бензотіадіазинон

Одержували аналогічно прикладу A3e) із амиду 2-аміно-N-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-бензенсульфонової кислоти і N,N'-карбонілдіімідазолу з виходом 78% від теоретичного. Безбарвні кристали з Т.пл. 169-171°C.

IR (KBr): 1693,4 (C=O); 1359,7, 1340,4, 1188,1 (SO₂) см^{-1}

д) 1,1-діоксидо-2-(4-піперидиніл)-3(4H)-1,2,4-бензотіадіазинон

Одержували аналогічно прикладу A3f), однак, із використанням каталізатора Пірлмана замість паладію на активованому вугіллі, з виходом 90% від теоретичного. Безбарвна, аморфна речовина.

IR (KBr): 1705,0 (C=O) см^{-1}

Приклад A14

3,4-дигідро-2,2-діоксидо-3-(4-піперидиніл)-2,1,3-бензотіадіазин

а) 3,4-дигідро-2,2-діоксидо-3-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-2,1,3-бензотіадіазин

При температурі зворотного холодильника до розчину 3,4г (0,0354моль) сульфаміду в 200мл піридину протягом 1,5 годин краплями додавали розчин 11,0г (0,0372моль) 2-аміно-N-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-бензенметанаміну в 200мл піридину і потім суміш протягом 6 годин кип'ятили зі зворотним холодильником. Суміш звільняли від розчинника, залишок очищали шляхом хроматографії із використанням суміші етилового естеру оцтової кислоти/метанол 9/1 (о/о). Одержували 5,5г (43,5% від теоретичного) безбарвної аморфної речовини.

IR (KBr): 1344,3, 1186,9 см^{-1} (SO₂)

б) 3,4-дигідро-2,2-діоксидо-3-(4-піперидиніл)-2,1,3-бензотіадіазин

Одержували аналогічно прикладу A3f) із 3,4-дигідро-2,2-діоксидо-3-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-2,1,3-бензотіадіазину шляхом каталітичного гідрування у присутності паладію на вугіллі з кількісним виходом. Безбарвна, аморфна речовина.

IR (KBr): 1263,3, 1105,1 см^{-1} (SO₂)

Приклад A15

D,L-4-феніл-1-(4-піперидиніл)-імідазолідин-2,5-діон

а) N²-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-N-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-D,L-фенілгліцинамід

Суміш, що складається із 10,0г (0,0398моль) N²-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-D,L-фенілгліцину, 7,57г (0,0398моль) 4-аміно-1-(фенілметил)піперидину, 10мл триетиламіну, 12,8г (0,0399моль) TBUTU і 5,4г (0,0353моль) N-гідроксибензотриазол-гідрату в 200мл суміші THF-DMF (1/1 о/о) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Одержаний після видалення розчинника залишок розводили в етиловому естері оцтової кислоти, промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію, сушили над сульфатом натрію і випарювали у вакуумі. Одержували 14,8г (87,8% від теоретичного) безбарвної, аморфної речовини.

IR (KBr): 1701,1, 1676,0, 1652,9 см^{-1} (C=O)

Аналогічно одержували із N²-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-D,L-фенілаланіну і 4-аміно-1-(фенілметил)піперидину з виходом 85 % від теоретичного N-(1,1-диметилетокси-карбоніл)-N-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-D,L-фенілаланінамід. Безбарвна, аморфна речовина з $R_f=0,83$ (елюент: дихлорметан/циклогексан /метанол /конц. аміак = 70/15/15/2 о/о/о/о).

IR (KBr): 1683,8, 1651,0 см^{-1} (C=O)

b) N-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-D,L-Фенілглїцинамід-біс-трифторацетат
Одержували аналогічно прикладу A5e) із N²-(1,1-диметилетокси-карбоніл)-N-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-D,L-фенілглїцинамиду і трифтороцтової кислоти з кількісним виходом. Безбарвна, аморфна речовина з R_f=0,56 (FM1).

Аналогічно одержували із N²-(1,1-диметилетокси-карбоніл)-N-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-D,L-фенілаланінамиду з кількісним виходом 92% від теоретичного N-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-D,L-фенілаланінамід-біс-трифторацетат

IR (KBr): 1670,3 см⁻¹ (C=O)

c) D,L-4-феніл-1-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-імідазолідин-2,5-діон

Одержували аналогічно прикладу A3e) із N-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-D,L-фенілглїцинамиду і N,N'-карбонілдіімідазолу з виходом 57,3% від теоретичного.

Безбарвні кристали з R_f=0,68.

IR (KBr): 1774,4, 1712,7 см⁻¹ (C=O)

Аналогічно одержували із N-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-D,L-фенілаланінамиду з кількісним виходом 93% від теоретичного D,L-4-(фенілметил)-1-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-імідазолідин-2,5-діон. Безбарвні, чисті кристали з R_f=0,6 (елюент: дихлорметан/метанол/циклогексан/конц. аміак = 7/1,5/1,5/0,2 о/о/о/о).

IR (KBr): 1764,8, 1708,8 см⁻¹ (C=O)

MS: M⁺=363

d) D,L-4-феніл-1-(4-піперидиніл)-імідазолідин-2,5-діон

Одержували аналогічно прикладу A3f) із D,L-4-феніл-1-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-імідазолідин-2,5-діону шляхом гідрогенолізу у присутності паладію на вугіллі з виходом 84,3% від теоретичного. Безбарвна, аморфна речовина з R_f=0,5.

IR (KBr): 1766,7, 1706,9 см⁻¹ (C=O)

Аналогічно одержували із D,L-4-(фенілметил)-1-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-імідазолідин-2,5-діону D,L-4-(фенілметил)-1-(4-піперидиніл)-імідазолідин-2,5-діон. Безбарвні кристали з R_f=0,24 (елюент: дихлорметан/метанол/циклогексан/конц. аміак = 7/1,5/1,5/0,2 о/о/о/о).

IR (KBr): 1766,7, 1705,0 см⁻¹ (C=O)

Приклад A15

1,3-дигідро-3-(4-піперидиніл)-2(2H)-імідазо[4,5-с]хінолон

a) 1-[2-(ацетиламіно)феніл]-2-брометанол

До киплячого розчину 50,0г (0,282моль) 1-[2-(ацетиламіно)феніл]етанолу в 400мл хлороформу краплями додавали при кімнатній температурі 45,0г (0,282моль) сухого бром. Розчинник відганяли, залишок розподіляли між дихлорметаном і насиченим, охолодженим льодом розчином гідрокарбонату натрію. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію, випарювали у вакуумі, залишок розтирали з діетиловим етером і відфільтровували нугч-фільтром. Після сушіння у вакуумі одержували 35,4г (49% від теоретичного) безбарвних кристалів з R_f=0,48 (елюент: петролейний етер/етиловий естер оцтової кислоти 2/1 о/о).

IR (KBr): 1685,69, 1664,47 см⁻¹ (C=O)

MS: M⁺=255/257 (Br)

b) 4-[2-(ацетиламіно)феніл]-1,3-дигідро-1-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-2H-імідазол-2-он

До розчину 26,3г (0,138моль) 4-аміно-1-(фенілметил)-піперидину і 17,8г (0,138моль) DIEA в 300мл дихлорметану краплями додавали розчин 35,4г (0,138моль) 1-(2-(ацетил-аміно)феніл)-2-брометанолу в 150мл дихлорметану і витримували суміш ще 2 години при кімнатній температурі. Потім із зовнішнім охолодженням льодом додавали 13,5г (0,20моль) ціанату натрію і 12мл льодяної оцтової кислоти і перемішували суміш протягом ночі у льодяній бані, що розтає. Промивали водою і насиченим розчином розчином гідрокарбонату натрію, сушили над сульфатом натрію і звільняли від розчинника. Залишок розтирали з 50мл суміші етиловий естер оцтової кислоти/метанол (9/1 о/о), одержані кристали відфільтровували нугч-фільтром, промивали естером оцтової кислоти і сушили у вакуумі. Одержували 37,0г (68,7% від теоретичного) безбарвних кристалів з R_f=0,41 (елюент: дихлорметан/метанол 9/1 о/о).

IR (KBr): 1678 см⁻¹ (C=O)

MS: M⁺=390 (Br)

c) 4-(2-амінофеніл)-1,3-дигідро-1-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-2H-імідазол-2-он

Суміш 3,0г (7,68ммоль) 4-[2-(ацетиламіно)феніл]-1,3-дигідро-1-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-2H-імідазол-2-ону, 50мл 5N їдкоого натру і 25мл етанолу протягом 3 годин кип'ятили зі зворотним холодильником. Після охолодження відокремлювали органічну фазу, сушили над сульфатом натрію і випарювали у вакуумі. Одержували з кількісним виходом безбарвну аморфну речовину з R_f=0,53 (елюент: дихлорметан/метанол 9/1 о/о).

d) 1,3-дигідро-3-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-2(2H)-імідазо[4,5-с]хінолон

Розчин 2,67г (7,66ммоль) 4-(2-амінофеніл)-1,3-дигідро-1-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-2H-імідазол-2-ону в 50мл хлороформу змішували з 3,0г параформальдегіду і протягом 3,5 годин кип'ятили зі зворотним холодильником. Одержаний після випарювання розчинника залишок розводили в 100мл метанолу і за допомогою метанольного розчину соляної кислоти надавали кислого характеру. Після перемішування протягом 1 години при кімнатній температурі виливали в 300мл насиченого розчину гідрокарбонату натрію. Одержану суміш вичерпно екстрагували етиловим естером оцтової кислоти, об'єднані екстракти сушили над сульфатом натрію і випарювали у вакуумі. Залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі із використанням FM4. Із підхожих фракцій ізолювали 0,5г (18,2% від теоретичного) безбарвної, аморфної речовини з R_f=0,24 (FM4).

IR (KBr): 1689 см⁻¹ (C=O)

MS: M⁺=358 (Br)

e) 1,3-дигідро-3-(4-піперидиніл)-2(2H)-імідазо[4,5-с]хінолон

Одержували аналогічно прикладу A3f) із 1,3-дигідро-3-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-2(2H)-імідазо[4,5-с]хінолону шляхом гідрогенолізу у присутності паладію на вугіллі з виходом 98,5% від теоретичного. Безбарвні кристали з R_f=0,63 (FM1).

Приклад A17

Одержання β -(метоксикарбоніл)-аренбутанових кислот

3,5-дибром-4-гідрокси- β -(метоксикарбоніл)-бензенбутанова кислота

а) 4-(Фенілметокси)-бензальдегід

До розчину 36,6г (0,3моль) 4-гідроксибензальдегіду в 100мл етанолу краплями додавали послідовно розчин 12,0г (0,3моль) гідроксид натрію в 100мл води і розчин 36,5мл (0,307моль) бензилброміду в 100мл етанолу і витримували суміш протягом 1 години при 50°C. Етанол значною мірою відганяли, під кінець у вакуумі, одержану водну емульсію розподіляли між водою і етиловим естером оцтової кислоти. Естерну фазу сушили над сульфатом натрію і випарювали у вакуумі. Одержаний залишок кристалізували при розтиранні з петролейним етером і перекристалізували із дізопропілового етеру. Одержували 48,0г (75,4% від теоретичного) безбарвних кристалів з Т.пл. 118-122°C.

б) 3-(метоксикарбоніл)-4-[(4-фенілметокси)феніл]-3-бутенової кислоти

До свіжоприготовленого розчину 2,3г (0,1моль) натрію в 300мл безводного метанолу додавали 14,6г (0,1моль) метилового естеру бурштинової кислоти і після півгодинного перемішування краплями додавали розчин 21,2г (0,1моль) 4-(фенілметокси)-бензальдегіду в 100мл безводного метанолу. Після цього кип'ятили протягом 6 годин, відганяли метанол під нормальним тиском і одержаний зумп витримували протягом 30 хвилин при температурі 80°C. Одержану в'язку масу перемішували з 1л суміші оцтової кислоти і води (1/1 о/о), осаджену суміш вичерпно екстрагували етиловим естером оцтової кислоти. Об'єднані екстракти естеру оцтової кислоти в свою чергу екстрагували насиченим розчином карбонату калію. Екстракти карбонату калію обережно підкислювали оцтовою кислотою, а потім вичерпно екстрагували естером оцтової кислоти. Ці екстракти промивали водою, сушили над сульфатом натрію і у вакуумі звільняли від розчинника. Залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі із використанням суміші дихлорметан/петролейний етер/льодяна оцтова кислота 25/74/1 (о/о/о). Одержували безбарвну, частково кристалічну діастереомерну суміш з виходом 16,0г (49% від теоретичного). $R_f=0,68$ (елюент: етиловий естер оцтової кислоти/петролейний етер 1:2 о/о).

IR (KBr): 1899,2 cm^{-1} (C=O)

Аналогічно одержували:

(1) Із 3-(трифторметил)бензальдегіду і диметилового естеру бурштинової кислоти 3-(метоксикарбоніл)-4-[3-(трифторметил)-феніл]-3-бутенову кислоту з виходом 21% від теоретичного.

IR (KBr): 1738, 1726 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: (M-H)⁺=287

(M+H)⁺=289

(M+Na)⁺=311

(2) Із 1-нафталальдегіду і диметилового естеру бурштинової кислоти 3-(метоксикарбоніл)-4-(1-нафтил)-3-бутенову кислоту з виходом 60% від теоретичного.

Безбарвна масляниста рідина

IR (KBr): 1712 cm^{-1} (C=O)

MS: M⁺=270

(3) Із 3,5-диметил-4-фенілметоксибензальдегіду і диметилового естеру бурштинової кислоти 3-(метоксикарбоніл)-4-[3,5-диметил-4-фенілметоксифеніл]-3-бутенову кислоту з виходом 66% від теоретичного. Безбарвна масляниста рідина, що використовувалась без очищення.

(4) Із 4-аміно-3,5-дибромбензальдегіду і диметилового естеру бурштинової кислоти 4-(4-аміно-3,5-дибромфеніл)-3-(метоксикарбоніл)-3-бутенову кислоту з виходом 21% від теоретичного.

(5) Із 3-фенілметоксибензальдегіду і диметилового естеру бурштинової кислоти 3-(метоксикарбоніл)-4-(3-фенілметоксифеніл)-3-бутенову кислоту з виходом 37% від теоретичного.

с) 4-гідрокси- β -(метоксикарбоніл)-бензенбутанова кислота

Одержували аналогічно прикладу A3f) із 3-(метоксикарбоніл)-4-[(4-фенілметокси)феніл]-3-бутенової кислоти шляхом гідрогенолізу у присутності паладію на вугіллі з виходом 96% від теоретичного. Безбарвна масляниста рідина з $R_f=0,5$ (елюент: етиловий естер оцтової кислоти/петролейний етер/льодяна оцтова кислота 66,3/33,3/0,4 о/о/о).

Аналогічно одержували:

(1) Із 3-(метоксикарбоніл)-4-[3-(трифторметил)феніл]-3-бутенової кислоти β -(метоксикарбоніл)-3-(трифторметил)-бензенбутанову кислоту з виходом 80% від теоретичного. $R_f=0,59$ (елюент: етиловий естер оцтової кислоти/петролейний етер 1/1 о/о). ESI-MS: (M-H)⁺=289

(2) Із 3-(метоксикарбоніл)-4-(1-нафтил)-3-бутенової кислоти, однак, із використанням оксиду платини(IV) як каталізатора, β -(метоксикарбоніл)-нафталінбутанову кислоту з виходом 31% від теоретичного.

IR (KBr): 1734, 1711 (C=O) cm^{-1}

MS: M⁺=272

Як побічний продукт ізолювали 8,4% від теоретичного β -(метоксикарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідро-1-нафталін-бутанової кислоти.

IR (KBr): 1736, 1712 (C=O) cm^{-1}

M^S: M⁺=276

(3) Із 3-(метоксикарбоніл)-4-[3,5-диметил-4-фенілметоксифеніл]-3-бутенової кислоти 3,5-диметил-4-гідрокси- β -(метоксикарбоніл)-бензенбутанову кислоту з виходом 48% від теоретичного.

$R_f=0,11$ (FM1)

IR (KBr): 1716 (C=O) cm^{-1}

MS: M⁺=266

(4) Із 3-(метоксикарбоніл)-4-(3-фенілметоксифеніл)-3-бутенової кислоти 3-гідрокси- β -(метоксикарбоніл)-бензенбутанову кислоту з виходом 59% від теоретичного.

$R_f=0,24$ (петролейний етер/етиловий естер оцтової кислоти/льодяна оцтова кислота 6/4/0,2 о/о/о)

IR (KBr): 1714 (C=O) cm^{-1}

MS: M⁺=238

(5) Із 3-(метоксикарбоніл)-4-(4-аміно-3,5-дібромфеніл)-3-бутенової кислоти і у присутності триетиламіну 4-аміно-β-(метоксикарбоніл)-бензенбутанову кислоту з кількісним виходом $R_f=0,53$ (елюент: дихлорметан/метанол/льодяна оцтова кислота 90/10/1,5 о/о/о))

IR (KBr): $1728\text{ (C=O)}\text{ см}^{-1}$

MS: $M^+=237$

d) 3,5-дібром-4-гідрокси-β-(метоксикарбоніл)-бензенбутанова кислота

До розчину 12,0г (0,05моль) 4-гідрокси-β-(метоксикарбоніл)-бензенбутанової кислоти 200мл льодяної оцтової кислоти додавали 150мл води і 8,0г ацетату натрію, а потім краплями додавали розчин 15,58г (0,0975моль) бром у 60мл льодяної оцтової кислоти. Протягом 1 години перемішували при кімнатній температурі, потім до двох третин випарювали у вакуумі і залишок розподіляли між водою і етиловим естером оцтової кислоти. Екстракти естеру оцтової кислоти промивали водою, сушили над сульфатом натрію і випарювали у вакуумі. Після змішування з дізопропіловим етером одержували безбарвний кристалізатор. Вихід: 12,0г (62,2% від теоретичного). $R_f=0,4$ (елюент: етиловий естер оцтової кислоти/петролейний етер/льодяна оцтова кислота 49,8/49,8/0,4 о/о/о).

IR (KBr): 1724 см^{-1} (C=O)

MS: $M^+=394/396/398$ (Br₂)

Приклад A18

1-(3-піридиніл)піперазин

a) 1-(Фенілметил)-3-(3-піридиніл)піперазин

До розчину 5,0г (0,0515моль) 3-фторпіридину і 43,5мл 1-(фенілметил)піперазину в 300мл безводного діетилового етеру краплями додавали при температурі кипіння і протягом 2,5 годин 55мл (0,112моль) 2-молярного розчину феніллітію в суміші циклогексан/діетиловий етер (7/3 о/о) і потім витримували ще 4 години при температурі зворотного холодильника. Сировинний маслянистий продукт, одержаний після звичайної обробки, очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (30-60мкм) із використанням суміші FM1/циклогексан (7/3 о/о). Одержували: 12,0г (92% від теоретичного) безбарвної маслянистої рідини з R_f 0,652 (FM4; Macherey-Nagel, POLYGRAM® SIL G/U V254 попередньо покриті пластиківі пластинки для тонкошарової рідинної хроматографії).

MS: $M^+=253$

b) 1-(3-піридиніл)піперазин

Одержували аналогічно прикладу A3f) із 1-(фенілметил)-3-(3-піридиніл)піперазину шляхом гідрогенолізу у присутності паладію на вугіллі з виходом 55% від теоретичного. Безбарвна масляниста рідина з R_f 0,35 (FM1).

IR (KBr): 165269 см^{-1} (C=N)

Приклад A19

1-(1-циклогексил-4-піперидиніл)піперазин-трісфторацетат

a) 1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-4-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]піперазин

Розчин, 15,0г (0,08054моль) 1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)піперазину і 14,26мл (0,08053моль) 1-(фенілметил)-4-піперидинону в 250мл метанолу, якому краплями оцтової кислоти встановлювали значення pH між 5 і 6, порціями змішували із загальом 4,13г (0,0624моль) 95-процентним ціаноборогидриду натрію, причому краплями оцтової кислоти підтримували значення pH 5-6. Після перемішування протягом 18 годин при кімнатній температурі суміш випарювали у вакуумі, залишок надавали содо-лужного характеру і розподіляли між водою і етиловим естером оцтової кислоти. Після звичайної обробки фази естеру оцтової кислоти одержували 21,76г (75,2% від теоретичного) в'язкої безбарвної маслянистої рідини з R_f 0,66 (FM1).

b) 1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-4-(4-піперидиніл)піперазин

Одержували аналогічно прикладу A3f) із 1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-4-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]піперазину шляхом гідрогенолізу, однак, із використанням каталізатора Пірлмана замість паладію на вугіллі, з виходом 79,7% від теоретичного. Безбарвні кристали з $R_f=0,3$ (FM1).

c) 1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-4-(1-циклогексил-4-піперидиніл)піперазин

Одержували аналогічно прикладу A19a) із 1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-4-(4-піперидиніл)піперазину і циклогексанону з виходом 99% від теоретичного. Безбарвна, в'язка масляниста рідина.

MS: $M^+=251$

d) 1-(1-циклогексил-4-піперидиніл)піперазин-трісфторацетат

Одержували аналогічно прикладу A5e) із 1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-4-(1-циклогексил-4-піперидиніл)піперазину і трифтороцтової кислоти з кількісним виходом. Безбарвні кристали з $R_f=0,2$ (FM1).

Приклад A20

1-(1-етил-4-піперидиніл)піперазин-тригідрохлорид

a) 1-(1-етил-4-піперидиніл)-4-(фенілметил)піперазин

Одержували аналогічно прикладу A19a) із 1-етил-4-піперидинону і 1-(фенілметил)піперазину з виходом 71% від теоретичного. Безбарвна, аморфна речовина з $R_f=0,46$ (FM4).

b) 1-(1-етил-4-піперидиніл)піперазин-тригідрохлорид

Суміш, що складається із 36,3г (0,126моль) 1-(1-етил-4-піперидиніл)-4-(фенілметил)піперазину, 300мл 1N соляної кислоти і 200мл метанолу гідрували при кімнатній температурі і у присутності 4,0г 10-процентного паладію на вугіллі до припинення поглинання водню. Після звичайної обробки одержували 22,9г (59,3% від теоретичного) безбарвної, кристалічної речовини.

MS: $M^+=197$

Відповідним чином із ексо-4-(8-метил-8-азабіцикло-[3,2,1]окт-3-ил)-1-(фенілметил)піперазин (див. приклад A11a)) шляхом гідрогенолізу у присутності паладію на вугіллі з виходом 91% від теоретичного одержували ексо-1-(8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-ил)піперазин-тригідрохлорид

MS: $M^+=209$

Приклад A21

1-етил-4-(4-піперидиніл)піперидин

a) 1-(фенілметоксикарбоніл)-4-(4-піперидиніл)піперидин

До суміші, що складається із 72,375г (0,3моль) біпіперидин-дигідрохлориду, 1500мл метанолу, 75мл води і 100мг бромфенолу голубого краплями додавали з перемішуванням і при кімнатній температурі одночасно розчин 51,18г (0,3моль) бензилового естеру хлорвуглецевої кислоти в 75мл толуолу і 6N розчин їдкого натру (близько 80мл) таким чином, що колір індикатора постійно змінювався. По закінченні додавання, що потребує близько 4 годин, розводили 300мл води і органічний розчинник відганяли у вакуумі. Водну фазу, що залишилася, із зовнішнім охолодженням підкислювали соляною кислотою, вичерпно екстрагували діетиловим етером, а потім 50-процентним розчином їдкого калію надавали лужного характеру. Екстрагували вичерпно дихлорметаном, сушили об'єднані дихлорметанові витяжки над сульфатом магнію і випарювали їх у вакуумі. Одержану безбарвну, в'язку, маслянисту рідину, що повільно кристалізується, використовували далі без додаткового очищення. Вихід: 87,3г (96,2% від теоретичного).

IR (KBr): $1701,1\text{cm}^{-1}$ (C=O)

b) 1-етил-4-[1-(фенілметоксикарбоніл)-4-піперидиніл]піперидин

До розчину 18,14г (0,061моль) 1-(фенілметоксикарбоніл)-4-(4-піперидиніл)піперидину в 450мл суміші метанол/вода (1/1 о/о) з перемішуванням і з дотриманням температури 15-20°C додавали 10,05г (0,152моль) 95-поцентного ціаноборогідриду натрію, а також 50мг бромкрезолпурпуру. Потім краплями додавали поперемінно розчин 10,57г (0,24моль) ацетальдегіду в 50мл метанолу і 1N соляну кислоту таким чином, що колір суміші постійно змінювався від синього до жовтого. Після закінчення перетворення соляною кислотою встановлювали pH 2 і двічі екстрагували 200мл діетиловим етером. Водним фазам надавали лужного характеру і вичерпно екстрагували дихлорметаном. Об'єднані дихлорметанові витяжки сушили над сульфатом магнію і випарювали у вакуумі. Одержаний безбарвний, кристалічний залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (30-60мкм) із використанням FM1. Вихід безбарвних кристалів з Т.пл. 93-96°C: 7,9г (39,2% від теоретичного).

IR (KBr): $1699,2\text{cm}^{-1}$ (C=O)

c) 1-етил-4-(4-піперидиніл)піперидин

Розчин 7,6г (0,023моль) 1-етил-4-[1-(фенілметокси-карбоніл)-4-піперидиніл]піперидину в суміші, що складається із 70мл метанолу, 30мл води і 10мл льодяної оцтової кислоти підрували у присутності 10-процентного паладію на вугіллі при кімнатній температурі і тискові водню 3 бар до припинення поглинання водню. Після звичайної обробки одержували вказану сполуку у вигляді безбарвної маслянистої рідини з кількісним виходом.

Приклад A22

гексагідро-1-метил-4-(4-піперидиніл)-1Н-1,4-діазепін

a) гексагідро-1-метил-4-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-1Н-1,4-діазепін

Одержували аналогічно прикладу A11a) із гексагідро-1-метил-1Н-1,4-діазепіну і 1-(фенілметил)-4-піперидинону з виходом 35% від теоретичного. Безбарвна, в'язка масляниста рідина.

MS: $M^+ = 287$

Відповідним чином були одержані:

(1) 1-метил-4-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]піперазин

із 1-метилпіперазину і 1-(фенілметил)-4-піперидинону

Вихід: 39,9% від теоретичного, безбарвна, в'язка масляниста рідина

(2) 1-ацетил-4-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]піперазин

із 1-ацетилпіперазину і 1-(фенілметил)-4-піперидинону

Вихід: 24,2% від теоретичного, безбарвна, в'язка масляниста рідина

R_f: 0,46 (елюент: етиловий естер оцтової кислоти/метанол/конц. аміак 50/50/2 о/о/о)

IR (KBr): 1647cm^{-1} (C=O)

M^S : $M^+ = 301$

(3) 4-(диметиламіно)-1-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]піперидин

із 4-(диметиламіно)піперидину і 1-(фенілметил)-4-піперидинону

Вихід: 28,9% від теоретичного, безбарвна, в'язка масляниста рідина

R_f: 0,58 (елюент: етиловий естер оцтової кислоти/метанол/конц. аміак 50/50/2 о/о/о)

M^S : $M^+ = 301$

(4) 1-[1,1-диметилетоксикарбоніл)-4-[4-(фенілметил)-1-піперазиніл]піперидин

із 1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-4-піперидинону і 1-(фенілметил)піперазину

Вихід: 86,6% від теоретичного. Безбарвна, аморфна речовина

R_f: 0,58 (елюент: дихлорметан/метанол 9/1 о/о)

b) гексагідро-1-метил-4-(4-піперидиніл)-1Н-1,4-діазепін

Одержували аналогічно прикладу A3f) із гексагідро-1-метил-4-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-1Н-1,4-діазепіну шляхом гідрогенолізу, однак, із використанням каталізатора Пірлмана замість паладію на вугіллі, з кількісним виходом. Безбарвна, в'язка масляниста рідина.

MS: $M^+ = 197$

Відповідним чином були одержані:

(1) 1-метил-4-(4-піперидиніл)піперазин

із 1-метил-4-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]піперазину з кількісним виходом. Безбарвна, в'язка масляниста рідина.

MS: $M^+ = 183$

(2) 1-ацетил-4-(4-піперидиніл)піперазин

із 1-ацетил-4-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]піперазину з виходом 81,9% від теоретичного. Безбарвні кристали.

IR (KBr): 1631cm^{-1} (C=O)

(3) 4-(диметиламіно)-1-(4-піперидиніл)піперидин

із 4-(диметиламіно)-1-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]піперидину з кількісним виходом 76,8% від теоретичного. Безбарвна, аморфна речовина.

(4) 1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-4-(1-піперазиніл)піперидин-гідрохлорид

із 1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-4-[4-(фенілметил)-1-піперазиніл] піперидин-гідрохлориду. Вихід: 96%

від теоретичного. Безбарвні кристали

R_f: 0,23 (елюент: дихлорметан/метанол 9/1 о/о)

Приклад A23

4-[(4-метил-1-піперазиніл)карбоніл]-піперидин-біс-трифторацетат

а) 1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-4-піперидинкарбонова кислота

До суміші, що складається із 25,9г (0,2моль) піперидин-4-карбонової кислоти, 200мл (0,2моль) 1N розчину їдкого натру і 200мл тетрагідрофурану додавали 48,0г (0,22моль) ди-трет.-бутилового естеру піровуглецевої кислоти і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Тетрагідрофуран відганяли, на закінчення у вакуумі, і одержаний водний розчин підкислювали лимонною кислотою. Осаджені безбарвні кристали відфільтровували нутч-фільтром і сушили у вентиляційній шафі при 40°C.

Вихід: 45,5г (99,2% від теоретичного).

IR (KBr): 1733,9, 1662,5 см⁻¹ (C=O)

б) 1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-4-[(4-метил-1-піперазиніл)карбоніл]-піперидин

Одержували аналогічно прикладу A15а) із 1-(1,1-диметилетокси-карбоніл)-4-піперидинкарбонової кислоти і 1-метилпіперазину у присутності TBTU з виходом 76% від теоретичного. Безбарвна, аморфна речовина з R_f=0,64 (елюент: дихлорметан/метанол/конц. аміак 50/50/1 о/о/о).

IR (KBr): 1693, 1678 см⁻¹ (C=O)

Відповідним чином були одержані:

(1) 1-метил-4-[(4-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-1-піперазиніл)карбоніл]піперидин

із 1-метил-4-піперидинкарбонової кислоти і 1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)піперазину з виходом 97% від теоретичного. Безбарвні кристали.

IR (KBr): 1683,8, 1629,8 см⁻¹ (C=O)

(2) 1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-4-(ізонікотиноіл)піперазин

із 1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-піперазину і 4-піридинкарбонової кислоти з виходом 76,8% від теоретичного. Безбарвні кристали з Т.пл. 139,2-140,2°C і R_f=0,84 (елюент: дихлорметан/метанол/конц. аміак 90/10/1 о/о/о).

IR (KBr): 1689,5, 1625,9 см⁻¹ (C=O)

с) 4-[(4-метил-1-піперазиніл)карбоніл]-піперидин-біс-трифторацетат

Одержували аналогічно прикладу A5е) із 1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-4-[(4-метил-1-піперазиніл)карбоніл]-піперидину і трифтороцтової кислоти з виходом 89% від теоретичного. Безбарвна, аморфна речовина.

Відповідним чином були одержані:

(1) 1-метил-4-[(1-піперазиніл)карбоніл]-піперидин

із 1-метил-4-[(4-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-1-піперазиніл)карбоніл]-піперидину і трифтороцтової кислоти з виходом 57% від теоретичного. Безбарвна, аморфна речовина.

IR (KBr): 1679,9, 1645,2 см⁻¹ (C=O)

MS: M⁺=211

(2) 4-(ізонікотиноіл)піперазин-трифторацетат

із 1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-4-(ізонікотиноіл)піперазину і трифтороцтової кислоти з виходом 98,3% від теоретичного. Безбарвна, аморфна речовина.

IR (KBr): 1676,0 см⁻¹ (C=O)

Приклад A24

Одержання сполук загальної структури:

Вос — A ~ NR³R⁴

1-[N²-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-N⁶-(фенілметоксикарбоніл)-L-лізил-1-4-(4-піридиніл)піперазин

До суміші, що складається із 18,8г (0,0494моль) Вос-Lys(Z)-OH, 6,5г (0,05моль) DIEA, 16г (0,05моль) TBTU, 6,6г (0,049моль) HOBt і 100мл диметилформаміду краплями додавали з перемішуванням 8,1г (0,0494 моль) 1-(4-піридиніл)піперазину, розчиненого в 40мл DMF, і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок розводили в етиловому естері оцтової кислоти. Естерну фазу послідовно промивали тричі 70мл насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію і один раз 70мл насиченого водного розчину кухонної солі, сушили над сульфатом натрію і згущували у вакуумі. Одержували 24,2г (93,2% від теоретичного) жовтої маслянистої рідини, яку використовували без додаткового очищення.

IR (KBr): 1650, 1713 см⁻¹ (C=O)

R_f (FM1): 0,59

Аналогічно одержували:

A	NR ³ R ⁴	Примітки	% виходу	R _f	Елюент	IR [см ⁻¹]
A9	C1	THF як розчини KHSO ₄ /NaCl розч	63,2	0,4	FM1	(KBr): C=O 1705,0/1649
A4	C1		93,2	0,59	FM1	(KBr): C=O 1647,7: 1712,7
A5	C1		66	0,55	FM1	(KBr): C=O 1655/1709
A5	C8		54	0,8	FM1	(KBr): C=O 1653/1713
A6	C8		91	0,8	FM1	(KBr): C=O 1645/1710,8
A10	C1		63	0,5	FM1	(KBr): C=O 1665/1695
A10	C8		30	0,41	FM4	(KBr): C=O 1662/1699

Приклад A25

Одержання сполук загальної формули

Obz-A-NR³R⁴

1-[N²-(фенілметоксикарбоніл)-N⁶-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-і-лізил-1-4-(4-піридиніл)піперазин

До суміші, що складається із 100г (0,253моль) Z-Lys(Вос)-OH, 86,1г (0,268моль) TBTU і 36,3г

(0,263моль) НОВт в 600мл диметилформаміду з перемішуванням додавали 43,0г (0,263моль) 1-(4-піридиніл)-піперазину і 47,2мл (0,268моль) DIEA і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш згущували у вакуумі і залишок розподіляли між етиловим естером оцтової кислоти і насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Водну фазу ще двічі екстрагували сумішшю «естер оцтової кислоти/метанол» (10/1, о/о) і об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Органічну фазу після сушіння над сульфатом натрію згущували у вакуумі, залишок розводили в 750мл естеру оцтової кислоти і промивали чотири рази по 100мл води, шість разів по 100мл 1-процентного розчину гідросульфату калію, один раз 100мл води, двічі по 100мл 3-процентного водного розчину аміаку, а також двічі по 100мл води. Органічну фазу після сушіння над сульфатом натрію згущували. Одержували 120г (87% від теоретичного) цільового продукту у вигляді маслянистої рідини, який використовували для подальших перетворень без додаткового очищення.

IR (KBr): 1709 cm^{-1} (C=O)

R_f (FM1): 0,59

EI-MS: M⁺=525

Аналогічно одержували:

A	NR ³ R ⁴	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]
A3	C4		100				
A3	C3	Триетиламін як основа	100		0,8	FM1	(KBr): C=O 1643,3/1710,8
A11	C1		98,8		0,5	FM1	(KBr): C=O 1705,0/1643,3
A3	C1		81	EI; M ⁺ =525	0,59	FM1	(KBr): C=O 1708,8:
A3	C5	LC/SiO ₂ /FM4	95	EI- MS =525	0,67	FM4	
A3	C6	THF.LC/SiO ₂ /FM	92		0,82	FM4	(KBr): C=O 1710,8: 1641,3
A3	C8	Сировинн. продукт	100				

Приклад A26

Одержання сполук загальної формули:

H—A—NR³R⁴

1-[N⁶-(феніметоксикарбоніл)-L-лізил]-4-(4-піридиніл)піперазин

До суміші, що складається із 24,2г (46ммоль) 1- [N²-(1,1-диметил-етоксикарбоніл)- N⁶-(фенілметоксикарбоніл)-L-лізил]-4-(4-піридиніл)піперазину і 150мл метиленхлориду додавали 50мл трифтороцтової кислоти і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш нейтралізували додаванням насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію, органічну фазу сушили і згущували у вакуумі. Одержували 12г (62% від теоретичного) цільової сполуки у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

IR (KBr): 1648 cm^{-1} (C=O)

R_f (FM1): 0,5

Аналогічно одержували:

A	NR ³ R ⁴	Примітки	%виходу	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]
A9	C1		100	0,4	FM2	(KBr): C=O 1676,0: 1645,2
A4	C1		61,5	0,48	FM1	(KBr): C=O 1647,7: 1712,7
A5	C1		55	0,42	FM1	(KBr): C=O 1651
A5	C8	Використовують далі як сировинний продукт	100	0,19	FM1	
A6	C1		82	0,3	FM1	(KBr): C=O 1647: 1676
A6	C8	Використовують далі як сировинний продукт	100	0,23	FM1	(KBr): C=O 1674
A10	C1		38	0,55	FM1	(KBr): C=O 1643
A10	C8	Використовують далі як сировинний продукт	100	0,15	FM1	

Приклад A27

Одержання сполук загальної формули:

H—A—NR³R⁴

1-[N⁶-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-L-лізил]-4-(4-піридиніл)піперазин

Розчин 120г (0,228моль) 1-[N²-(фенілметоксикарбоніл)-N⁶-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-L-лізил]-4-(4-піридиніл)піперазину в 1000мл метанолу і 240мл 1М водного розчину гідросульфату калію гідрували в присутності 30г паладію на вугіллі (10%) при температурі 20°C і тискові водню 3 бар до припинення поглинання водню. Каталізатор відфільтровували, фільтрат випарювали у вакуумі, залишок розводили у суміші ізопропанол/метанол і додаванням концентрованого водного розчину аміаку встановлювали pH 7-8. Розчин фільтрували і випарювали до сухого стану. Одержували 87г (97% від теоретичного) маслянистої рідини.

IR (KBr): 1634, 1701 cm^{-1} (C=O)

R_f: 0,79 (естер оцтової кислоти/метанол/конц. водний розчин аміаку = 6/4/1 (о/о/о))

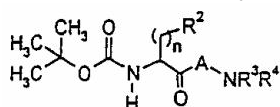
Аналогічно одержували:

A	NR ³ R ⁴	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]
---	--------------------------------	----------	----------	----	----------------	--------	------------------------

A3	C4		93	ESI: M+H=391 (M+Na=413)	0,6	FM1	(KBr): C=O 1637,5: 1706,9
A3	C3		100		0,3	FM1	(KBr): C=O 1641,3: 1705
A11	C1		78,5		0,2	FM1	(KBr): C=O 1701,1: 1641,3
A7	C1	без KHSO ₄	80,2		0,2	FM7	
A3	C1	Оцт. естер/метанол/водн. розч. аміаку	97		0,79	Оцт. естер/метанол/водн. розч. аміаку 6/4/1/(v/v/v)	(KBr): C=O 1633,6: 1701,1
A3	C5	без KHSO ₄	53		0,39	FM4	(KBr): C=O 1733,9: 1624,0
A3	C6	без KHSO ₄	89		0,38	FM4	(KBr): C=O 1706,9: 1645,2
A3	C8	Сировинний продукт	100		0,3	FM1	

Приклад A28

Одержання сполук загальної формули



1-[N²-[N-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-3,5-дибром-D-тирозил]-N⁶-(фенілметоксикарбоніл)-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин

До суміші, що складається із 2,58г (5,88ммоль) N-[(1,1-диметилетокси)-карбоніл]-3,5-дибром-D-тирози́ну, 1,03г (8ммоль) DIEA, 1,93г (6ммоль) TBTU, 0,79г (5,8ммоль) HOBt і 100мл диметилформаміду з перемішуванням краплями додавали 2,5г (5,88ммоль) 1-[N⁶-[(фенілметокси)карбоніл]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)піперазину, розчиненого в 50мл диметилформаміду. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, потім згущували у вакуумі і залишок розводили в етиловому естері оцтової кислоти. Органічну фазу промивали двічі насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і один раз насиченим водним розчином кухонної солі, сушили і згущували у вакуумі. Очищення здійснювали за допомогою колонкової хроматографії (оксид алюмінію, ступінь активності III (6% вміст води) (ICN Biomedicals), елюент: естер оцтової кислоти/метанол/аміак = 8/2/0,5 (o/o/o), потім метанол/аміак = 7/3 (o/o)). Одержували 4,0г (80% в(д теоретичного) аморфної речовини.

IR (KBr): 1643, 1709 см⁻¹ (C=O)

R_f: 0,52 (FM1)

ESI-MS: (M+H)⁺=845/847/849 (Br₂)

Аналогічно були одержані (в кожному разі n=1):

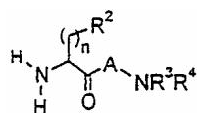
R ²	A	NR ² R ⁴	Примітки	% Виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]
AS7	A0	C4	LM: THF; Перетвор. як сиров. прод.	100				
AS1	A0	C11	Перетвор. як сиров. прод.	69				
AS4	A0	C20		59	ESI:(M+H) ⁺ = 600/2/4(Br ₂)			(KBr): C=O 1639; 1707
AS1	A0	C4		71				
AS4	A0	C11		53		0.5	FM1	
AS7	A0	C1	Перетвор. як сиров. прод.	100				(KBr): C=O 1644
AS4	A7	C1	NEt ₃ як основа Перетвор. як сиров. прод.	100		0.4	FM8	
AS1	A4	C1		80	ESI:(M+H) ⁺ = 845/7/9 (Br ₂)	0.52	FM1	(KBr): C=O 1643.3; 1708.8
AS4	A0	C5	Вос-AS4 LC/SiO ₂ /FM5	83	EI:M ⁺ = 581/3/5(Br ₂)	0.69	FM5	(KBr): C=O 1706.9; 1641.3
AS4	A0	C15	LC/SiO ₂ /FM4	86	EI:M ⁺ = 382/4/6(Br ₂)	0.83	FM4	(KBr): C=O 1706.9; 1641.3
AS1	A0	C5	LC/SiO ₂ /FM5	81		0.5	FM5	(KBr): C=O 1705.0; 1637.5
AS4	A0	C16	LC/SiO ₂ /FM4 THF	85	EI:(M+H) ⁺ = 582/4/6(Br ₂)	0.42	FM4	(KBr): C=O 1706.9; 1643.3
AS1	A0	C15	THF LC/SiO ₂ /FM4	76		0.53	FM4	(KBr): C=O 1701.1; 1637.5
AS4	A0	C3	LC/SiO ₂ /FM6	83	ESI:(M+H) ⁺ = 598/600/2(Br ₂)	0.71	FM6	(KBr): C=O 1706.9; 1641.3
AS1	A0	C16	LC/SiO ₂ /FM4	85		0.35	FM1	(KBr): C=O 1705; 1641.3
AS1	A0	C6	LC/SiO ₂ /FM6	84		0.54	FM6	(KBr): C=O 1701.1; 1635.5
AS4	A0	C18	LC/SiO ₂ /FM4	95		0.66	FM4	(KBr): C=O 1705; 1641.3
AS1	A0	C37		90		0.43	FM1	(KBr): C=O 1645; 1714.5
AS4	A0	C37		95		0.51	FM4	(KBr): C=O 1643.3; 1705

R ²	A	NR ² R ⁴	Примітки	% Виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]
AS4	A0	C22		75				(KBr): C=O 1635.5; 1708.8
AS4	A0	C21		92	M ⁺ = 582/4/6(Br ₂)	0.42	FM4	(KBr): C=O 1643; 1705
AS4	A5	C1		69	ESI:(M+H) ⁺ = 939/41/43(Br ₂)			(KBr): C=O 1653; 1709
AS4	A0	C23		85				(KBr): C=O 1645; 1709
AS4	A10	C1		65	M ⁺ : 652/4/6			(KBr): C=O 1649; 1707
AS4	A0	C24		79	M ⁺ : 589/91/93			(KBr): C=O 1643; 1707
AS4	A5	C8		76				(KBr): C=O 1643; 1713
AS4	A6	C1		95				(KBr): C=O 1645; 1710.8
AS4	A6	C8		88	M ⁺ : 657/9/61			(KBr): C=O 1628; 1713
AS4	A10	C8		46	ESI:(M+H) ⁺ = 858/60/62(Br ₂)			(KBr): C=O 1647; 1707
AS4	A0	C26		46				(KBr): C=O 1637.5; 1707
AS1	A0	C1	Перетвор. як сиров. прод.	100				
AS1	A0	C8		55		0.3	дихлорметан/ метанол 9/1	(KBr): C=O 1632
AS1	A0	C18		84	ESI:(M+H) ⁺ = 613/5/7(Br ₂)	0.4	FM4	(KBr): C=O 1641; 1707
AS1	A0	C3		81				(KBr): C=O 1638; 1701
AS1	A0	C21		70		0.28	FM4	(KBr): C=O 1643; 1707
AS4	A0	C6		47				(KBr): C=O 1639; 1707
AS4	A0	C19		90				(KBr): C=O 1639; 1707
AS9	A0	C1	Перетвор. як сиров. прод.	47				
AS1	A7	C1	NEt ₃ як основа Перетвор. як сиров. прод.	83		0.28	FM1	
AS4	A0	C38		67		0.5	FM1	
AS4	A0	C37		84				

R ²	A	NR ³ R ⁴	Примітки	% Виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]
AS4	A0	C39		100 (сирій)		0.68	FM1	
AS4	A0	C40		36				
AS1	A0	C42		90		0.43	FM1	(KBr): C=0 1645/1715
AS4	A0	C42		100		0.51	FM4	(KBr): C=0 1643/1705
AS1	A0	C43		78		0.9	EE/MeOH 95/5	(KBr): C=0 1636/ 1676/ 1659
AS1	A0	C44		47		0.9	EE/MeOH 95/5	(KBr): C=0 1638/1701
AS1	A0	C45		72	EI:M ⁺ = 591/3/5 (Br ₂)	0.9	EE/MeOH 9/1	(KBr): C=0 1638/1695
AS1	A0	C47		80	EI:M ⁺ = 596/98/600 (Br ₂)	0.95	EE/MeOH 9/1	(KBr): C=0 1636/1705
AS1	A0	C49		89		0.9	EE/MeOH 9/1	(KBr): C=0 1636/1684
AS4	A0	C44		69		0.9	EE/MeOH 9/1	(KBr): C=0 1643/1707 ; CN 2235
AS1	A0	C50		93	EI:M ⁺ = 598/600/602 (Br ₂)	0.9	EE/MeOH 9/1	(KBr): C=0 1636/1705
AS1	A0	C51		100		0.1	EE/ MeOH/ NH ₄ OH 5/5/0.1	(KBr): C=0 1638/1707
AS4	A0	C52		63		0.56	FM1	(KBr): C=0 1641/1705
AS4	A0	C53		83	EI:M ⁺ = 601/3/5 (Br ₂)			(KBr): C=0 1638/1705
AS4	A0	C64		41	ESI:(M+H) ⁺ = 610/12/14 (Br ₂)			(KBr): C=0 1639/1701
AS1	A0	C53		66		0.45	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 70/30/1	(KBr): C=0 1639/1709
AS4	A0	C51		88		0.35	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 50/50/0.5	(KBr): C=0 1641/1691
AS4	A0	C66		77	EI:M ⁺ = 629/31/33 (Br ₂)	0.75	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 9/1/0.1	(KBr): C=0 1641/1707
AS16	A0	C8		100		0.8	FM1	
AS16	A0	C1		56		0.5	EE/ MeOH/ NH ₄ OH 9/1/1	(KBr): C=0 1695
AS4	A0	C8		100				

R ²	A	NR ³ R ⁴	Примітки	% Виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]
AS1	A0	C53		70.0	EI: M ⁺ = 502/4/6 (Br ₂)	0.10	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 70/30/1	(KBr): C=0 1676
AS4	A0	C70		47.0				(KBr): C=0 1645/1707
AS1	A0	C64		31.0		0.50	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 90/10/1	(KBr): C=0 1639/1707
AS1	A0	C70		20.0				
AS4	A0	C72		50.0		0.50	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 90/10/1	
AS191	A0	C8		98.0				
AS351	A0	C8		92.0		0.70	FM1	
AS361	A0	C8		65.0				

Приклад A29
Одержання сполук загальної формули



1-(4-аміно-3,5-дібром-D-фенілаланіл)-4-(4-піридиніл)піперазин

Суміш, що складалась із 39г (0,089моль) 4-аміно-3,5-дібром-N-[(1,1-диметилетокси)-карбоніл]-D-фенілаланіну, 35,7г (0,111моль) TBUTU, 12,3г (0,089моль) HOBt, 14,5г (0,089моль) 1-(4-піридиніл)-піперазину і 19,5мл (0,111моль) DIEA в 1000мл тетрагідрофурану перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш струшували один раз з насиченим водним розчином кухонної солі і двічі з насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Об'єднані водні фази екстрагували тетрагідрофураном, а об'єднані тетрагідрофуранові фази промивали насиченим водним розчином кухонної солі. Після сушіння органічної фази сульфатом натрію згущували у вакуумі і залишок розчиняли в етиловому естері оцтової кислоти. Естерну фазу після повторного сушіння фільтрували і згущували у вакуумі. Одержували 52,5г проміжної сполуки у вигляді в'язкої маслянистої рідини, яку потім змішували з 300мл метиленхлориду і 80мл трифтороцтової кислоти і протягом ночі перемішували при кімнатній температурі. Реакційну суміш випарювали у вакуумі, одержаний залишок розтирали з етером. Одержували 45,8г (72% від теоретичного) цільового продукту у вигляді білої аморфної речовини.

IR (KBr): 1643, 1674 cm^{-1} (C=O)

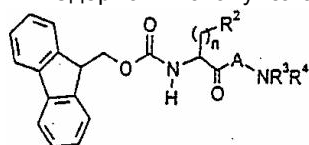
Rf: 0,36 (естер оцтової кислоти/метанол = 6/4 (o/o))

Аналогічно були одержані (в кожному разі n=1):

R*	A	NR ³ R ⁴	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm^{-1}]
AS7	A0	C8	Сиров. продукт. Відщепл. Вос чистим TFA	84				
AS4	A0	C8		63	ESI: (M+H) ⁺ = 486/88/90 (Br ₂)			(KBr): C=O 1632
AS4	A0	C4		63	ESI: (M+H) ⁺ = 481/35 (Br ₂)			(KBr): C=O 1620
AS1	A9	C1		55		0,25	FM2	(KBr): C=O 1674,1; 1643,3
AS4	A0	C8		81	ESI: (M+H) ⁺ = 486/8/90 (Br ₂)	0,6	FM2	(KBr): C=O 1629,8
AS4	A0	C1		72		0,38	Естер оцтов. к-ти/ метанол = 6/4 (v/v)	(KBr): C=O 1643,3; 1674,1
AS1	A0	C20		30				
AS4	A0	C65		41	EI: M ⁺ = 515/17/19 (Br ₂)			(KBr): C=O 1618
AS1	A0	C65		15	ESI: (M+H) ⁺ = 517/19/21 (Br ₂)	0,08	FM1	(KBr): C=O 1635
AS4	A0	C78		77,0	ESI: (M+H) ⁺ = 529/31/33 (Br ₂)	0,30	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH = 90/10/1	(KBr): C=O 1674
AS1	A0	C78		60,0	ESI: (M+H) ⁺ = 531/33/35 (Br ₂)	0,10	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH = 80/20/1	(KBr): C=O 1670
AS4	A0	C71		43,0		0,20	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH = 90/10/1	(KBr): C=O 1678
AS31	A0	C20		39,0	EI: M ⁺ = 382	0,30	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH = 80/20/1	(KBr): C=O 1678
AS31	A0	C53		83,0	EI: M ⁺ = 383			(KBr): C=O 1678

Приклад А30

Одержання сполук загальної формули



1-[N²-[N-(9-фторенілметоксикарбоніл)-3,5-дібром-D-тирозил]-N⁶-[1,1-диметилетокси-карбоніл]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)піперазин

Суміш, що складалась із 63г (0,1123моль) N-[(9-фторенілметокси)-карбоніл]-3,5-дібром-D-тирозиу, 44г (0,1123моль) 1-[N⁶-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-L-лізил]-(4-піридиніл)-піперазину, 39,7г (0,1235моль) TBUTU, 15,5г (0,1123моль) HOBt, 21,7мл (0,1235моль) DIEA і 600мл диметилформаміду протягом 20 годин перемішували при кімнатній температурі. Реакційну суміш згущували у вакуумі і залишок розподіляли між сумішню етиловий естер оцтової кислоти/метанол (10/1 o/o) і насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і після сушіння згущували у вакуумі. Залишок двічі перекристалізували із ізопропанолу (22,6г; 22% від теоретичного), маточний розчин очищали, випарювали і очищали шляхом колонкової хроматографії (MN-сілікагель 60, Macherey Nagel, 70-230 mesh ASTM; елюент: естер оцтової кислоти/ метанол = 8/2 (o/o)). Одержували ще 28,0г (26,7% від теоретичного) кінцевого продукту. Загальний вихід: 49% від теоретичного.

IR (KBr): 1641, 1705 cm^{-1} (C=O)

Rf: 0,46 (естер оцтової кислоти/метанол = 6/4 (o/o))

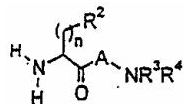
ESI-MS: (M+H)⁺=933/935/937 (Br₂)

Аналогічно одержували:

R ²	A	NR ³ R ⁴	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]
AS1	A3	C1		48	ESI: (M+H) ⁺ = 933/577 (Br ₂)	0,46	Естер оцтової кислоти/метанол = 6/4 (v/v)	(KBr): C=O 1641,3; 1705,0
AS1	A3	C5	THF/SiO2/FM4	80	ESI: (M+H) ⁺ = 933/577 (Br ₂)	0,72	FM1	(KBr): C=O 1701,1; 1635,5
AS1	A3	C6	THF	60	ESI: M ⁺ = 960/214 (Br ₂)	0,47	FM4	(KBr): C=O 1712,7; 1631,7
AS5	A3	C1	THF LC/SiO2/FM4 Діастереомери	61	ESI: (M+H) ⁺ = 917/1921 (Br ₂)	0,38	FM4	(KBr): C=O 1708,8; 1645,2
AS10	A0	C1	THF	90		0,52	FM4	
AS1	A3	C18		73		0,46	FM1	(KBr): C=O 1635,5; 1712,7
AS10	A3	C1	THF	85				(KBr): C=O 1643,3; 1708,8
AS10	A3	C4	THF	82				(KBr): C=O 1639,4; 1710,8
AS10	A3	C1	THF	85				(KBr): C=O 1643; 1709
AS4	A3	C18		94	ESI: (M+H) ⁺ = 963/577 (Br ₂)			(KBr): C=O 1633,6; 1711
AS15	A0	C8		90				(KBr): C=O 1635,5; 1617,5
AS12	A0	C8		44	ESI: (M+H) ⁺ = 577			(KBr): C=O 1630; 1714,6
AS10	A0	C4		88		0,49	FM4	(KBr): C=O 1635,5; 1716,5
AS1	A3	C1		70		0,7	FM7	

Приклад A31

Одержання сполук загальної формули



1-[N²-(3,5-дибром-D-тирозил)-N⁶-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин

До суміші, що складається із 63г (0,1123моль) N-[(9-фторенілметокси)карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозиу, 44г (0,1123моль) 1-[N⁶-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-L-лізил]-4-(4-піридиніл)піперазину, 39,7г (0,1235моль) TBUTU, 15,5г (0,1123моль) HOBt і 1500мл тетрагідрофурану повільно, краплями додавали 21,7мл (0,1235моль) DIEA, а потім реакційну суміш протягом 2 годин перемішували при кімнатній температурі. Після додавання 200мл діетиламіну знову перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з 1000мл насиченого розчину кухонної солі, добре перемішували і відокремлювали водну фазу. Після струшування водної фази тричі з 500мл тетрагідрофурану і об'єднання органічних фаз суміш промивали тричі по 500мл насиченого водного розчину кухонної солі, тричі по 200мл насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію і один раз 500мл насиченого водного розчину кухонної солі. Органічну фазу сушили і згущували у вакуумі. Залишок очищали шляхом колонкової хроматографії (MN-силікагель 60, Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM, елюент: естер оцтової кислоти/метанол/конц. водний розчин аміаку = 8/1/0,25 (o/o/o)). Одержували 40,0г (50% від теоретичного) бажаного кінцевого продукту.

IR (KBr): 1641, 1699 cm⁻¹ (C=O)

R_f: 0,2 (естер оцтової кислоти/метанол/конц. водний розчин аміаку = 6/4/1 (o/o/o))

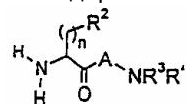
ESI-MS: (M+H)⁺=711/713/715 (Br₂)

Аналогічно були одержані (в кожному разі n=1):

R ²	A	NR ³ R ⁴	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [см ⁻¹]
AS4	A3	C8	сирий	43				
AS4	A3	C1	сирий	100		0.4	FM1	
AS4	A3	C4		79	ESI: (M+H) ⁺ = 709/11/13 (Br ₂)	0.7	FM7	(KBr): C=O 1637.5; 1705
AS4	A0	C69		82	ESI: (M+H) ⁺ = 587/9/81 (Br ₂)			(KBr): C=O 1618/ 1645/ 1690
AS4	A0	C46		38		0.55	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 90/10/1	(KBr): C=O 1614/1639
AS4	A0	C48		54	El: M ⁺ = 522/4/6 (Br ₂)	0.52	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 90/10/2	(KBr): C=O 1638
AS11	A0	C53		71.0	El: M ⁺ = 469	0.20	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 90/10/1	(KBr): C=O 1637/1732
AS11	A0	C20		45.0	El: M ⁺ =468	0.40	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 90/10/1	(KBr): C=O 1635/1732
AS31	A0	C72		100.0	El: M ⁺ = 411	0.45	FM1	(KBr): C=O 1664
AS11	A0	C72		33.0	El: M ⁺ = 497	0.30	FM1	(KBr): C=O 1630/1641

Приклад А32

Одержання сполук загальної формули



1-[N²-(3,5-дибром-D-тирозил)-N⁶-(фенілметоксикарбоніл)-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин

До суміші, що складалась із 4г (4,7ммоль) 1-[N²-[N-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-3,5-дибром-D-тирозил]-N⁶-(фенілметоксикарбоніл)-1-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазину і 80мл метиленхлориду додавали 20мл трифтороцтової кислоти і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш нейтралізували додаванням насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію, органічну фазу сушили над сульфатом натрію і згущували у вакуумі. Одержували 2,2г (64% від теоретичного) аморфної речовини.

IR (KBr): 1643, 1680 см⁻¹ (C=O)

R_f: 0,5 (FM1)

ESI-MS: (M+H)⁺=745/747/749 (Br₂)

Аналогічно були одержані (в кожному разі n=1):

R ²	A	NR ³ R ⁴	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [см ⁻¹]	Фр. (°C)
AS7	A0	C4	Сиров. продукт TFA	51		0.30	FM1		
AS1	A0	C11		95	ESI: (M+H) ⁺ = 503/5/7 (Br ₂)			(KBr): C=O 1676	
AS4	A0	C20		100	ESI: (M+H) ⁺ = 500/2/4 (Br ₂)				
AS1	A0	C4		100	ESI: (M+H) ⁺ = 481/3/5 (Br ₂)			(KBr): C=O 1678	
AS4	A0	C11		74					



R ²	A	NR ³ R ⁴	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]	Fr. (°C)
AS4	A10	C8		82	M ⁺ = 557/9/61			1651	
AS4	A0	C26		88				(KBr): C=O 1626	
AS1	A0	C1		96	ESI: (M+H) ⁺ = 483/5/7 (Br ₂)	0.18	FM1	(KBr): C=O 1680	
AS1	A0	C8	Сирий	69					
AS1	A0	C18		82		0.27	FM1	(KBr): C=O 1684	
AS1	A0	C3		100		0.38	FM1	(KBr): C=O 1682	
AS1	A0	C21		89		0.26	FM1	(KBr): C=O 1595; 1615	
AS4	A0	C3		99		0.37	FM4	(KBr): C=O 1618; 1636; 1683	
AS4	A0	C19		98	ESI: (M+H) ⁺ = 498/500/50 2 (Br ₂)	0.47	FM4	(KBr): C=O 1638; 1682	
AS9	A0	C1	Сиров.продукт	96					
AS1	A7	C1		37		0.42	FM7		
AS4	A0	C38		80		0.25	FM1		
AS4	A0	C37		86					
AS4	A0	C39		73					
AS4	A0	C40		92	EI: M ⁺ = 515/7/9			(KBr): C=O 1674	
AS1	A0	C42		100 (roh)		0.32	FM1	(KBr): C=O 1682	
AS4	A0	C42		95		0.24	FM4	(KBr): C=O 1636/1684	
AS1	A0	C43		66		0.1	FM7	(KBr): C=O 1659	
AS1	A0	C44		59		0.15	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 90/10/1	(KBr): C=O 1676	
AS1	A0	C45		82	ESI: (M+H) ⁺ = 492/4/6 (Br ₂)	0.10	EE/MeOH 9/1	(KBr): C=O 1678	
AS1	A0	C47		89		0.52	FM7	(KBr): C=O 1634/1666	
AS1	A0	C49		84		0.15	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH	(KBr): C=O 1678	
AS4	A0	C44		93	EI: M ⁺ = 504/6/8 (Br ₂)	0.45	EE/ MeOH 9/1	(KBr): C=O 1653 ; CN 2239	
AS1	A0	C50		100	EI: M ⁺ = 498/500/502 (Br ₂)	0.10	EE/ MeOH 9/1	(KBr): C=O 1636	
AS1	A0	C51		100	EI: M ⁺ = 530/2/4 (Br ₂)	0.05	EE/ MeOH/ NH ₄ OH 5/5/0.1	(KBr): C=O 1678	

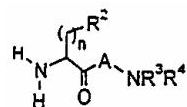
R ²	A	NR ³ R ⁴	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]	Фр. (°C)
AS4	A0	C52		97		0.15	FM1	(KBr): C=O 1620/1688	
AS4	A0	C53		58	ESI: (M+H) ⁺ = 502/4/6 (Br ₂)	0.05	EE/ MeOH/ NH ₄ OH 5/5/0.1	(KBr): C=O 1678	
AS4	A0	C64		100				(KBr): C=O 1647/1678	
AS1	A0	C53		70	EI: M ⁺ = 502/4/6 (Br ₂)	0.15	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 70/30/1	(KBr): C=O 1676	
AS4	A0	C51		100		0.05	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH	(KBr): C=O 1680	
AS4	A0	C66		100		0.27	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH		
AS16	A0	C8		76		0.40	FM1		
AS16	A0	C1		28		0.20	EE/ MeOH/ NH ₄ OH 9/1/1		
AS4	A0	C70		96		0.20	EE/MeOH /NH ₄ OH 80/20/0.5	(KBr): C=O 1676	
AS1	A0	C64		100	EI: M ⁺ = 510/1214			(KBr): C=O 1674	
AS1	A0	C70		100				(KBr): C=O 1674	
AS4	A0	C72		100	ESI: (M+H) ⁺ = 530/2/4 (Br ₂)	0.10	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 80/20/1	(KBr): C=O 1678	
AS19	A0	C8		100					
AS35	A0	C8		72		0.60	FM1		
AS36	A0	C8		80		0.52	FM1	(KBr): C=O 1674	

Приклад А33

4-(4-піридиніл)-1-[3-(4-піридиніл)-D,L-аланіл]-піперазингідрохлорид
16,4г (0,04моль) 1-[N-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-3-(4-піридиніл)-D,L-аланіл]-4-(4-піридиніл)-піперазину, розчиненого в 100мл метанолу, змішували з 20мл етерної соляної кислоти і нагрівали суміш до 40°C. Кінцева сполука кристалізувалася із реакційної суміші. Вихід: 9,2г (60% від теоретичного)
R_f: 0,1 (FM1) Т.пл.:198-200°C

Приклад А34

Одержання сполук загальної формули:



1-[N²-(3,5-дибром-D-тирозил)-N⁶-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин
Суміш 50г (53,5ммоль) 1-[N²-[N-(9-фторенілметоксикарбоніл)-3,5-дибром-D-тирозил]-N⁶-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазину і 300мл діетиламіну з перемішуванням нагрівали до 60°C. Додавали 100мл метанолу і перемішували ще 5 годин при 60°C. Реакційну суміш випарювали у вакуумі і залишок очищали шляхом колонкової хроматографії (MN-силікагель 60, Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM, елюент: естер оцтової кислоти/метанол = 6/4 (o/o)). Одержували 26г (68% від теоретичного) білої піни.

IR (KBr): 1641,1691 cm⁻¹ (CO)

R_f: 0,2 (естер оцтової кислоти/метанол/конц. водний розчин аміаку = 6/4/1 (o/o/o))

ESI- MS: (M+H)⁺=710/712/714 (Br₂)

Аналогічно одержували:

R ²	A	NR ² R ⁴	n	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]
AS1	A3	C4	1		85	ESI:M+H= 710/2/4(Br ₂)	0.2	FM1	(KBr): C=O 1635.5; 1695.3
AS1	A3	C8	1		98				(KBr): C=O 1635; 1705
AS1	A3	C1	1		68	El: M+=710/2/4 (Br ₂)	0.2	Естер оцт. к-ти/ метанол/ NH ₄ OH = 6/4/1 (v/v/v)	(KBr): C=O 1641.3; 1691.5
AS1	A3	C5	1	Розчинник - THF; хроматограф. очищення: силікагель/FM1	56	ESI:M+H= 711/3/5(Br ₂)	0.3	FM1	(KBr): C=O 1695.3; 1635.5
AS1	A3	C6	1	Розчинник - THF; хроматограф. очищення: силікагель/FM1	90	El: M+= 739/41/43 (Br ₂)	0.49	FM1	(KBr): C=O 1695.3; 1629.8
AS5	A3	C1	1	Розчинник - THF; хроматограф. очищення: силікагель/FM1 Діастереомери	93		0.25/ 0.37	FM4	(KBr): C=O 1705.0; 1643.3
AS10	A0	C1	1		71		0.5	FM1	(KBr): C=O 1641.3
AS1	A3	C18	1		94				(KBr): C=O 1647; 1722.5
AS10	A3	C1	1		49	M+= 694/6/8(Br ₂)			(KBr): C=O 1643; 1703
AS10	A3	C4	1		46	ESI:M+H= 694/6/8(Br ₂)			(KBr): C=O 1639.4; 1705
AS10	A3	C4	1		46	ESI:M+H= 694/6/8(Br ₂)			(KBr): C=O 1639.4; 1705
AS10	A3	C1	1		49	M+= 694/68/70 (Br ₂)			(KBr): C=O 1643; 1703
AS4	A3	C18	1		46	ESI:M+H= 741/3/5(Br ₂)			(KBr): C=O 1641.3; 1705
AS15	A0	C8	1		100	M+:321			(KBr): C=O 1637.5
AS12	A0	C8	1		81				(KBr): C=O 1630
AS10	A0	C4	1	Розчинник - THF	68		0.38	FM4	(KBr): C=O 1635.5
AS1	A3	C1	10	Сировинн. продукт	100		0.3	FM7	

Приклад А35

1-[N²-[N-[[2-(2-метоксифеніл)етил]аміно]карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-N⁶-(фенілметоксикарбоніл)-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин

До розчину 1,0г (1,34ммоль) 1-[N²-(-3,5-дибром-D-тирозил)-N⁶-(фенілметоксикарбоніл)-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазину в 80мл тетрагідрофурану додавали 0,28г (1,6ммоль) 2-метоксифенетилізоціанату і суміш протягом 3 днів перемішували при кімнатній температурі. Реакційну суміш згущували у вакуумі і залишок очищали шляхом колонкової хроматографії (MN-силікагель 60, Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM, елюент: метиленхлорид/метанол/циклогексан/аміак = 350/75/75/10 (o/o/o/o)). Одержували 0,5г (40% від теоретичного) безбарвної аморфної речовини.

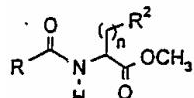
IR (KBr): 1639cm⁻¹ (C=O)

R_f: 0,49 (FM1)

ESI-MS: (M+H)⁺=922/924/926 (Br₂)

Приклад А36

Одержання сполук загальної формули:



4-аміно-3,5-дибром-N²-[[2-(фенілетил)аміно]карбоніл]-D-фенілаланілметиловийестер

Суміш, що складається із 1,27г (7,73ммоль) CDT в 150мл тетрагідрофурану при охолодженні льодом змішували з 0,72мл (5,15ммоль) триетиламіну і 2,0г (5,15ммоль) гідрохлориду 4-аміно-3,5-дибром-D-фенілаланінметилового естеру, перемішували ще 30 хвилин при охолодженні льодом і 1 годину при кімнатній температурі. Після цього додавали 0,82мл (6,44ммоль) бензенетанаміну і суміш протягом 5 годин кип'ятили зі зворотним холодильником. Реакційну суміш згущували у вакуумі, залишок розводили етиловим ефіром оцтової кислоти і промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Після сушіння органічної фази розчинник видаляли у вакуумі, залишок розтирали з етером і відфільтровували осад. Одержували 1,69г (66% від теоретичного) аморфної твердої речовини.

IR (KBr): 1632, 1732 cm⁻¹ (C=O)

R_f: 0,63 (естер оцтової кислоти)

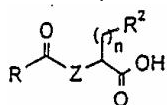
ESI-MS: (M+H)⁺=498/500/502 (Br₂)

Відповідним чином були одержані (в кожному разі n=1):

RCO	R ²	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [см ⁻¹]
N6	AS1	Сиров. продукт	100		0.60	FM1	
N15	AS6	DMF/THF = 1/1 (v/v) як розчинник	100	ESI: (M+H) ⁺ = 517/9 (Br)	0.65	FM1	(KBr): C=O 1745.5; 1676.0
N2	AS1		99		0.53	FM1	(KBr): C=O 1716.5
N8	AS4		66	ESI: (M+H) ⁺ = 498/500/50 2 (Br ₂)	0.63	Естер оцтової к-ти	(KBr): C=O 1631.7; 1732.0
N15	AS4		92		0.85	Естер оцт. к-ти/ метанол = 8/2 (v/v)	(KBr): C=O 1620.1; 1737.8
N23	AS4		95	EI: M ⁺ = 572/4/6/8 (Br ₂ , Cl)	0.86	Естер оцт. к-ти/ метанол = 8/2 (v/v)	(KBr): C=O 1732.0; 1641.3
N2	AS2		100	EI: M ⁺ = 406	0.86	FM1	(KBr): C=O 1629.8; 1722.3; 1741.6
N15	AS1	DIEA	47		0.75	FM1	
N15	AS3		38		0.60	т-бутил-метиловий естер/ петролейний етер = 9/1 (v/v)	(KBr): C=O 1695.5
N66	AS21		76		0.60	EE	(KBr): C=O 1662/ 1734
N66	AS1		100				
N66	AS4		63		0.56	FM1	
N122	AS1		95				
N122	AS4		88				
N66	AS17		22	ESI: (M+H) ⁺ = 623/5/7 (Br ₂)	0.25	FM1	(KBr): C=O 1663/1740
N66	AS18		65		0.53	EE	
N66	AS19		79		0.50	FM1	(KBr): C=O 1663/1734
N66	AS5		90	ESI: (M+H) ⁺ = 607/09/11 (Br ₂)	0.78	FM1	(KBr): C=O 1637/ 1663/ 1740
N66	AS22		68		0.74	FM1	
N66	AS23		100				(KBr): C=O 1738/1662
N66	AS25		100	ESI: (M+H) ⁺ = 472	0.52	FM1	
N66	AS49		100		0.80	FM1	

Приклад А37

Одержання сполук загальної формули:



4-аміно-3,5-дибром-N²-[4-(2-хлорфеніл)-1-піперазиніл]карбоніл]-D-фенілаланін

До розчину 2,8г (4,9ммоль) метилового естеру 4-аміно-3,5-дибром-N²-[4-(2-хлорфеніл)-1-піперазиніл]карбоніл]-D-фенілаланіну в суміші, що складається із 30мл метанолу і 20мл води додавали 0,25г (10,0ммоль) гідроксиду літію і потім суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Після додавання 2,0г (50ммоль) гідроксиду натрію розводили 50мл води. Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин в ультразвуковій ванні, потім протягом ночі при кімнатній температурі і згущували у вакуумі. Одержаний залишок змішували з 100мл води і водну фазу двічі струшували з 50мл ефіру. Додаванням 2М водного розчину соляної кислоти встановлювали рН 3-4 і тричі екстрагували естером оцтової кислоти. Об'єднані екстракти естеру оцтової кислоти промивали водою, потім сушили і згущували у вакуумі. Одержували 1,6г (58% від теоретичного) жовто-коричневої маслянистої рідини.

IR (KBr): 1616, 1724 см⁻¹ (C=O)

R_f: 0,33 (естер оцтової кислоти/метанол = 8/2 (o/o))

ESI-MS: (M+H)⁺=557/559/561/563 (Br₂, Cl)

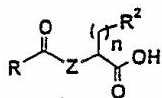
Відповідним чином були одержані (в кожному разі n=1):

RCO	Z	R ²	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]
N8	N-H	AS4		62	ESI: (M-H) ⁻ = 482/4/6 (Br ₂)	0.61	естер оцт.к-ти/ метанол = 6/4 (v/v)	(KBr): C=O 1612.4; 1724.3; OH, -NH- 3386.8; 3483.2
N15	N-H	AS4		64	ESI: (M-H) ⁻ = 578/80/82 (Br ₂); (M+H) ⁺ = 580/2/4 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 602/4/6 (Br ₂)	0.10	естер оцт.к-ти/ метанол = 8/2 (v/v)	(KBr): C=O 1703.0
N23	N-H	AS4		58	ESI: (M-H) ⁻ = 557/59/61/63 (Br ₂ , Cl)	0.33	естер оцт.к-ти/ метанол = 8/2 (v/v)	(KBr): C=O 1616.3; 1724.3
N15	N-H	AS1	без додавання гідроксиду натрію	59	ESI: (M-H) ⁻ = 579/81/83 (Br ₂)	0.72	EE/ MeOH/ NH ₄ OH = 6/4/1 (v/v/v)	(KBr): C=O 1695.3
N66	N-H	AS21		95		0.48	EE/ AcOH 10/0.02 (v/v)	(KBr): C=O 1639
N66	CH2	AS1		85		0.38	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ AcOH 9/1/0,15 (v/v/v)	
N71	CH2	AS1		66.6	ESI: (M+H) ⁺ = 606/08/10 (Br ₂)	0.38	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ AcOH 9/1/0,15 (v/v/v)	(KBr): C=O 1622/1680
N66	N-H	AS18		100	ESI: (M-H) ⁻ = 557	0.26	EE/ AcOH 9/0.01 (v/v)	
N66	N-H	AS19		98		0.22	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ AcOH 9/1/0,15 (v/v/v)	(KBr): C=O 1665/1740
N66	N-H	AS5		73	ESI: (M-H) ⁻ = 577/79/81 (Br ₂)	0.23	FM1	(KBr): C=O 1632/1705
N66	N-H	AS22		78		0.30	FM1	(KBr): C=O 1668/1739
N66	CH2	AS21		79		0.34	EE/ AcOH 9/0.01 (v/v)	(KBr): C=O 1643/1703
N66	CH2	AS1		90		0.30	EE/MeOH 9/1 (v/v)	
N15	CH2	AS1		78	ESI: (M-H) ⁻ = 578/80/82 (Br ₂)	0.30	EE/ AcOH 9/0.01 (v/v)	(KBr): C=O 1728/1672

RCO	Z	R ²	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]
N66	N-H	AS25		99				
N66	CH ₂	AS2		100				(KBr): C=O 1645/1712
N66	CH ₂	AS23		70				
N139	CH ₂	AS2		50				(KBr): C=O 1630/1662/ 1707
N66	CH ₂	AS27		93		0.20	FM1	
N66	CH ₂	AS28	LiOH	100		0.30	FM1	
N66	CH ₂	AS4		72		0.53	FM1	(KBr): C=O 1639/1701
N66	CH ₂	AS36		74	ESI: (M-H) ⁻ = 434	0.36	FM1	(KBr): C=O 1645/1701
N66	CH ₂	AS38		69				
N66	CH ₂	AS48		47	EI: M ⁺ = 489	0.30	FM1	(KBr): C=O 1645
N66	N-H	AS49		47		0.10	FM1	
N66	CH ₂	AS18		60		0.15	EE	
N66	CH ₂	AS39		96				
N109	CH ₂	AS21		81				
N113	CH ₂	AS21		76		0.20	EE/AcOH 99/1	
N134	CH ₂	AS21		89		0.15	EE/AcOH 99/1	
N66	CH ₂	AS47		100	ESI: (M+H) ⁺ = 476			(KBr): C=O 1645/1716
N66	CH ₂	AS7		60		0.20	FM1	(KBr): C=O 1649/1722
N66	CH ₂	AS52		95	ESI: (M+H) ⁺ = 480	0.15	FM1	(KBr): C=O 1643/1722

Приклад А38

Одержання сполук загальної формули:



3,5-дибром-N-[[[2-(3-метоксифеніл)етил]аміно]карбоніл]-D-тирозин

Суміш, що складається із 24г (46,3ммоль) метилового естеру 3,5-дибром-N-[[[2-(3-метоксифеніл)етил]аміно]карбоніл]-D-тирозиу і 5,0г (50ммоль) гідроксиду літію в 200мл води протягом 1 години перемішували при 60°C. Твердий продукт відсмоктували і фільтрат промивали 200мл естеру оцтової кислоти. Додаванням 1М водного розчину соляної кислоти встановлювати рН водної фази 3-4 і тричі екстрагували 150мл естеру оцтової кислоти. Об'єднані фази естеру оцтової кислоти промивали водою, сушили над сульфатом натрію і згущували у вакуумі. Залишок розтирали з ефіром. Одержували 9,1г (38% від теоретичного) безбарвної твердої речовини.

IR (KBr): 1719cm⁻¹ (C=O)

R_f: 0,57 (естер оцтової кислоти/метанол/льодяна оцтова кислота = 9,5/0,5/0,2 (o/o/o))

Відповідним чином були одержані (в кожному разі n=1):

RCO	Z	R ²	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]
N6	N-H	AS1		100		0.20	FM1	(KBr): C=O 1625.9; 1730
N15	N-H	AS6	H ₂ O/ MeOH = 1/1 (v/v) als Lösungsmittel	85	ESI: (M-H) ⁺ = 501/3 (Br)	0.53	EE/ MeOH/ AcOH = 9/1/0.1 (v/v/v)	(KBr): C=O 1695.3
N2	N-H	AS1	естер оцт.к-ти/	75		0.57	EE/ метанол/ льод. оцт.к-та =9.5/0.5/0.2 (v/v/v)	(KBr): C=O 1718.5
N2	N-H	AS2		71		0.20	FM1	(KBr): C=O 1625.9; 1693.4; 1718.5; -NH- 3357.9
N15	N-H	AS3	H ₂ O/ MeOH = 1/1 (v/v) als Lösungsmittel	57		0.30	EE/ MeOH = 1/1 (v/v)	(KBr): C=O 1693.4
N66		AS1		75		0.05	EE/MeOH 8/2	
N66		AS4		85				
N122		AS1		44				
N122		AS4		85				
N66	N-CH ₃	AS1		58	ESI: (M-H) ⁺ = 607/09/11 (Br ₂)	0.20	EE	(KBr): C=O 1607/ 1655/ 1711
N66	N-H	AS17		55		0.03	FM1	
N15	CH ₂	AS1		78	ESI: (M-H) ⁺ = 578/80/82 (Br ₂)	0.30	EE/ MeOH 9/1 (v/v)	(KBr): C=O 1672/ 1728
N66	N-H	AS23		79.0		0.22	FM1	(KBr): C=O 1738/1664

Приклад A39

метиловий естер N⁶-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-N²-[N-[[[2-(3-метоксифеніл)етил]аміно]карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лізину

До суміші, що складається із 10г (19,4ммоль) 3,5-дибром-N-[[[2-(3-метоксифеніл)етил]аміно]карбоніл]-D-тирозины, 2,6г (20ммоль) DIEA, 6,4г (20ммоль) TBUTU, 2,64г (19,5ммоль) HOBT і 200мл диметилформаміду краплями додавали з перемішуванням розчин 5,04г (19,4ммоль) H-Lys(Boc)-OMe в 50мл диметилформаміду і перемішували суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш згущували у вакуумі і залишок розводили в 250мл естеру оцтової кислоти. Потім фазу естеру оцтової кислоти промивали двічі 100мл насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, один раз 100мл 20-процентним водним розчином лимонної кислоти, а потім один раз 100мл насиченим водним розчином кухонної солі. Органічну фазу сушили сульфатом натрію, згущували у вакуумі і залишок очищали шляхом колонкової хроматографії (MN-сілікагель 60, Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM, елюент: естер оцтової кислоти/петролейний етер = 2/1 (o/o)). Після видалення розчинника у вакуумі залишок розтирали з ефіром, одержану аморфну тверду речовину (9,5г; 66% від теоретичного) відфільтровували нутч-фільтром і сушили.

IR (KBr): 1632; 1657, 1682, 1734 cm⁻¹ (C=O)

R_f: 0,64 (етилловий естер оцтової кислоти)

ESI-MS: (M+H)⁺=757/759/761 (Br₂)

(M+Na)⁺=779/781/783 (Br₂)

Приклад A40

N⁶-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-N²-[N-[[[2-(3-метоксифеніл)етил]аміно]карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лізину

Суміш, що складається із 7,75г (10,4ммоль) метилового естеру N⁶-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-N²-[N-[[[2-(3-метоксифеніл)етил]аміно]карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лізину, 3,5г (140ммоль) гідроксиду літію і 150мл води протягом ночі перемішували при кімнатній температурі. Водну фазу промивали естером оцтової кислоти, додаванням 1M водного розчину гідросульфату калію надавали кислого характеру і екстрагували естером оцтової кислоти. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію і згущували у вакуумі. Одержували 6,9г (91% від теоретичного) жовтуватої маслянистої рідини.

IR (KBr): 1653cm⁻¹ (C=O)

R_f: 0,7 (естер оцтової кислоти/метанол/льодяна оцтова кислота = 9/0,5/0,5 (o/o/o))

ESI-MS: (M-H)⁺ = 741/743/745 (Br₂)

Приклад A41

1-[N²-[N-(фенілметоксикарбоніл)-3,5-дихлор-D-тирозил]-N⁶-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин

Суміш, що складається із 5г (13,0ммоль) 3,5-дихлор-N-[(фенілметокси)карбоніл]-D-тирозины, 5,1г (13,0ммоль) 1-[N⁶-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазину, 1,81г (14ммоль) DIEA, 4,17г (13ммоль) TBUTU, 1,75г (13,0ммоль) HOBT і 200мл тетрагідрофурану перемішували при кімнатній температурі протягом ночі.

Реакційну суміш згущували у вакуумі, залишок розводили у суміші естер оцтової кислоти/метанол (95/5)

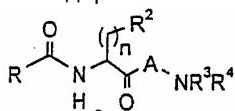
і двічі промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Органічну фазу сушили, згущували у вакуумі і очищали залишок шляхом колонкової хроматографії (MN-силікагель 60, Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM, елюент: естер оцтової кислоти/метанол = 6/4 (o/o)). Одержували 6,0г (61% від теоретичного) жовтуватої маслянистої рідини.

R_f: 0,47 (FM1)

ESI-MS: (M+H)⁺=757/759/761 (Cl₂)

Приклад A42

Одержання сполук загальної формули



1-[N²-[N-[[[2-(3-метоксифеніл)етил]аміно]карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-N⁶-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-L-лізил]-4-(1-метил-4-піперидиніл)-піперазин

До суміші, що складається із 1,1г (1,5ммоль) N⁶-[(диметилетокси)карбоніл]-N²-[[[2-(3-метоксифеніл)етил]аміно]карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лізину, 0,79г (6,1ммоль) DIEA, 0,52г (1,6ммоль) TBUTU, 0,2г (1,5ммоль) HOBT і 100мл диметилформаміду при кімнатній температурі краплями додавали розчин 0,44г (1,5ммоль) 1-(1-метил-4-піперидиніл)піперазину в 30мл диметилформаміду, після чого суміш перемішували протягом ночі і згущували у вакуумі. Залишок розводили у суміші естер оцтової кислоти/метанол (95/5), двічі промивали 70мл насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, сушили над сульфатом натрію і згущували у вакуумі. Одержували 1,1г (81% від теоретичного) безбарвної піни.

R_f: 0,34 (естер оцтової кислоти/метанол/конц. водний розчин аміаку = 7/2/1 (o/o/o))

Аналогічно одержували (n=1):

RCO	R ²	A	NR ³ R ⁴	Примітка	% виходу	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]
N15	AS1	A11	C1	Розчин KHSO ₄	70	0.40	FM3	(KBr): C=O 1697.3; 1641.3

Приклад A43

1-[N²-(3,5-дихлор-D-тирозил)-N⁶-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин

Розчин 6г (7,9ммоль) 1-[N²-[N-[(фенілметокси)карбоніл]-3,5-дихлор-D-тирозил]-N⁶-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазину в суміші, що складається із 200мл метанолу і 20мл водного 1М розчину гідросульфату калію протягом 40 хвилин гідрували у присутності 0,5г паладію Мора як каталізатора при кімнатній температурі і тискові водню 3 бар. Каталізатор відфільтровували, реакційну суміш випарювали у вакуумі до сухого стану і в залишку додаванням 2мл концентрованого водного розчину аміаку встановлювали pH близько 10. Продукт кілька разів екстрагували ізопропанолом, об'єднані ізопропанолові екстракти згущували у вакуумі і одержаний залишок очищали шляхом колонкової хроматографії (LiChroprep, Si60 розмір зерна: 20-40мкм, фірма Merck (Darmstadt); елюент: метиленхлорид/метанол/аміак = 350/75/75/10 (o/o/o/o)). Одержували 2,5г (51% від теоретичного) безбарвної, аморфної твердої речовини.

IR (KBr): 1641, 1705 cm⁻¹ (C=O)

R_f: 0,27 (FM1)

Приклад A44

Одержання сполук загальної формули:

Fmoc-A-NR³R⁴

1-[N²-[(9-фторенілметокси)карбоніл]-NG-(2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-сульфоніл)-L-аргініл]-4-піридиніл)-піперазин

До суміші, що складалася із 7,0г (10,6ммоль) Fmoc-Arg(Pmc)-OH, 1,42г (11,0ммоль) DIEA, 3,53г (11,0ммоль) TBUTU, 1,35г (11,0ммоль) HOBT і 50мл DMF за перемішуванням краплями додавали розчин 1,74г (10,6ммоль) 1-(4-піридиніл)піперазину в 20мл DMF. Реакційну суміш перемішували ще 3,5 годин при кімнатній температурі, а потім згущували при 40°C у глибокому вакуумі. Залишок розчиняли в етиловому естері оцтової кислоти, органічну фазу двічі промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, сушили над сульфатом натрію і згущували у вакуумі. Залишок розтирали з діетиловим ефіром, відфільтровували нутч-фільтром і сушили. Одержували 7,85г (96% від теоретичного) бажаного кінцевого продукту, який використовували без подальшого очищення.

R_f: 0,5 (FM1)

Аналогічно одержували:

A	NR ³ R ⁴	% виходу	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]
A3	C18	60	0.55	FM4	(KBr): C=O 1643; 1711

Приклад A45

Одержання сполук загальної формули:

H-A-NR³R⁴

1-[N⁶-(2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-сульфоніл)-L-аргініл]-4-(4-піридиніл)-піперазин

Розчин 8,5г (11,1ммоль) 1-[N²-[(9-фторенілметокси)карбоніл]-N⁶-(2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-сульфоніл)-L-аргініл]-4-(4-піридиніл)-піперазину в 100мл THF змішували з 16мл діетиламіну і протягом 2,5 годин перемішували при кімнатній температурі. Реакційну суміш згущували у вакуумі і одержаний залишок очищали шляхом колонкової хроматографії (MN-силікагель 60, Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM,

елюент: FM1). Одержували 3,3г (54% від теоретичного) аморфної твердої речовини.

R_f: 0,19(FM1)

IR (KBr): 1637cm⁻¹ (C=O)

Аналогічно одержували:

A	NR ³ R ⁴	% виходу	IR [cm ⁻¹]
A3	C18	80	(KBr): C=O 1637.5; 1705

Приклад A46

1-[N⁶,N⁶-диметил-N²-[(фенілметокси)карбоніл]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин

9,6г (18,3ммоль) 1-[N⁶-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-N²-[(фенілметокси)карбоніл]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазину протягом ночі перемішували в 200мл 5-процентного розчину трифтороцтової кислоти в дихлорметані. Потім реакційну суміш згущували у вакуумі. Одержували 13,47г (97% від теоретичного) бажаного 1-[N²-[(фенілметокси)карбоніл]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазину у вигляді трифторацетатної солі. Після цього 7,0г (9,1ммоль) сировинного продукту розчиняли в 200мл води і з охолодженням у льодяній бані додавали 4,1мл 40-процентного розчину формальдегіду (45,6ммоль). Реакційну суміш протягом 10 хвилин перемішували при кімнатній температурі, з охолодженням у льодяній бані обережно змішували з 1,5г (40ммоль) боропдриду натрію, потім із зовнішнім охолодженням льодом із 4,1мл 40-процентного розчину формальдегіду (45,6ммоль), після чого реакційну суміш ще 10 хвилин перемішували при кімнатній температурі і з охолодженням у льодяній бані змішували з 1,5г (40ммоль) боропдриду натрію. Значення pH реакційної суміші постійно контролювали під час реакції і, додаючи краплями трифтороцтову кислоту, постійно підтримували від pH 3 до pH 6. Потім суміш перемішували протягом 30 хвилин при 5°C, додаванням карбонату калію встановлювали pH 10 чотири рази екстрагували кожного разу 50мл етилового естеру оцтової кислоти. Об'єднані органічні фази сушили, згущували у вакуумі і одержаний залишок очищали шляхом колонкової хроматографії (MN-силікагель 60, Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM, елюент: естер оцтової кислоти/метанол/конц. водний розчин аміаку = 6,5/3/0,3 (o/o/o)). Одержували 2,3г (56% від теоретичного) безбарвної маслянистої рідини.

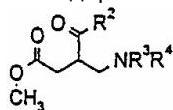
IR (KBr): 1711, 1649 cm⁻¹ (C=O)

R_f: 0,2 (FM7)

ESI-MS: (M+H)⁺=454

Приклад A47

Одержання сполук загальної формули



метиловий естер (R,S)-4-аміно-3,5-дибром-γ-оксо-β-[[4-(4-піридиніл)-1-піперидиніл]метил]-бензенбутанової кислоти

Суміш, що складалась із 10г (27ммоль) метилового естеру 4-аміно-3,5-дибром-γ-оксобензенбутанової кислоти, 5,4г (27ммоль) 4-(4-піридиніл)-піперидину і 1,5г (45ммоль) параформальдегіду суспендували в 20мл льодяної оцтової кислоти і з перемішуванням нагрівали у масляній бані (температура бані: 100°C). Через 3 години ще раз додавали 1,5г (45ммоль) параформальдегіду і суміш перемішували ще протягом 3 годин при 100°C, а потім протягом 1 години при 125°C. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок розводили у 800мл води. Водній фазі додаванням карбонату натрію надавали лужного характеру і екстрагували двічі по 500мл естеру оцтової кислоти. Об'єднані екстракти естеру оцтової кислоти сушили, згущували у вакуумі і очищали залишок шляхом колонкової хроматографії (MN-силікагель 60, Macherey Nagel, 70-230 mesh ASTM, елюент: естер оцтової кислоти/метанол = 9:1). Одержували 1,0г (6,8% від теоретичного) бажаного кінцевого продукту у вигляді маслянистої рідини.

IR (KBr): 1716,5cm⁻¹

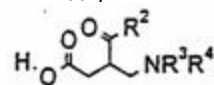
R_f: 0,7 (FM1)

Аналогічно одержували:

R2	NR ³ R ⁴	% виходу	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]
AS4	C8	35	0,68	FM1	(KBr): C=O 1672,2; 1733,9

Приклад A48

Одержання сполук загальної формули



(R,S)-4-аміно-3,5-дибром-γ-оксо-6-β-[[4-(4-піридиніл)-1-піперидиніл]метил]-бензенбутанова кислота

Суміш, що складається із 1,0г (1,9ммоль) метилового естеру (R,S)-4-аміно-3,5-дибром-γ-оксо-β-[[4-(4-піридиніл)-1-піперидиніл]метил]-фенілбутанової кислоти, 5мл 1N розчину їдкого натру і 50мл діоксану, протягом ночі перемішували при кімнатній температурі і протягом 1 години при 60°C. потім реакційну суміш нейтралізували додаванням 5мл 1N соляної кислоти, згущували у вакуумі і залишок сушили у вакуумній сушильній шафі. Одержували 0,97г (100% від теоретичного) бажаного продукту, який перетворювали далі без очищення.

R_f: 0,15 (FM1)

Аналогічно одержували:

R ²	NR ² R ⁴	% виходу	R _f	Елюент	IR [см ⁻¹]
AS4	C8	96	0.2	FM1	(KBr): C=O 1660

Приклад A49

3,5-дибром-4-гідрокси-β-(метоксикарбоніл)-бензенбутанова кислота

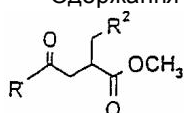
До розчину 12г (0,043моль) 4-гідрокси-(3-(метоксикарбоніл)-бензенбутанової кислоти в 200мл оцтової кислоти додавали 150мл води і 8г ацетату натрію, з перемішуванням додавали краплями розчин 5мл бром у 60мл оцтової кислоти, випарювали реакційну суміш у вакуумі і перемішували залишок з водою. Водну фазу повторно екстрагували естером оцтової кислоти, об'єднані органічні фази промивали водою. Органічні екстракти сушили, згущували у вакуумі і одержаний твердий залишок перекристалізували із діізопропілового етеру. Одержували 12г (70% від теоретичного) кінцевого продукту.

R_f: 0,4 (естер оцтової кислоти/петролейний ефір/льодяна оцтова кислота = 5/5/0,4 (о/о/о))

ESI-MS: (M+H)⁺=394/6/8 (Br₂)

Приклад A50

Одержання сполук загальної формули:



метиловий естер (R,S)-2-[(3,5-дибром-4-гідроксифеніл)метил]-4-[4-(1,3-дигідро-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]-оксо-бутанової кислоти

Розчин 2,0г (5ммоль) 3,5-дибром-4-гідрокси-(3-(метоксикарбоніл)-бензенбутанової кислоти в 80мл THF з перемішуванням змішували 1,6г (5ммоль) TBUT, 0,76г (5ммоль) HOBT, 1,25г (5ммоль) 4-(1,3-дигідро-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)піперидин і 1,03г (8ммоль) DIEA. Реакційну суміш протягом 6 годин перемішували при кімнатній температурі, а потім згущували у вакуумі. Одержаний залишок змішували з насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і кілька разів екстрагували естером оцтової кислоти. Об'єднані органічні екстракти послідовно промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і водою, сушили над сульфатом натрію і згущували у вакуумі. Одержували 3,0г (50% від теоретичного) цільового продукту, який перетворювали далі без очищення.

IR (KBr): 1714,8см⁻¹ (C=O)

R_f: 0,7 (естер оцтової кислоти/петролейний ефір = 7/3 (о/о/о))

Аналогічно одержували:

RCO	R ²	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [см ⁻¹]
N66	AS1	98		0.66	FM1	
N66	AS2	100		0.77	FM1	(KBr): C=O 1664/1734
N139	AS2	100	El: M ⁺ = 486	0.30	FM1	(KBr): C=O 1643 / 1672 / 1732
N66	AS4	28	El: M ⁺ = 606/08/10 (Br ₂)	0.33	FM4	(KBr): C=O 1666/1734
N66	AS36	63		0.56	FM4	
N66	AS38	92				
N66	AS48	100		0.68	FM1	
N66	AS18	22				
N66	AS39	100				
N109	AS21	39		0.35	EE	(KBr): C=O 1639/1734
N113	AS21	57		0.15	EE/PE 95/5	
N134	AS21	80		0.15	EE	
N66	AS7	100		0.75	FM1	
N66	AS53	40				

Приклад A51

(R)-1-[2-аміно-3-(3,5-дибром-4-гідроксифеніл)пропіл]-4-(1-піперидиніл)-піперидин

До суспензії, що складається із 3,8г (100ммоль) гідриду літійалюмінію в 400мл THF з перемішуванням при кімнатній температурі протягом 30 хвилин порціями додавали 14,4г (20ммоль) 1-(3,5-дибром-4-тирозил)-4-(1-піперидиніл)-піперидин. Реакційну суміш кип'ятили протягом 30 хвилин при кімнатній температурі і протягом 2 годин зі зворотним холодильником, а потім нейтралізували обережним додаванням 1мл води і 5,1мл концентрованого водного розчину соляної кислоти. Після додавання 100мл метанолу відсмоктували твердий осад і фільтрат згущували у вакуумі. Одержаний залишок очищали шляхом колонкової хроматографії (MN-силикагель 60, Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM, елюент: метиленхлорид/метанол/конц. водний розчин аміаку = 8/2/0,2 (о/о/о)). Одержували 5,4г (57% від теоретичного) цільового продукту у вигляді аморфної твердої речовини.

IR (KBr): 3420см⁻¹ (NH₂)

R_f: 0,4 (FM2)

ESI-MS: $M^+ = 473/475/477$ (Br_2)

Аналогічно одержували:

Із 1-(4-аміно-3,5-дібром-D-фенілаланіл)-4-(1-піперидиніл)-піперидину з кількісним виходом 56,5% від теоретичного (R)-1-[2-аміно-3-(4-аміно-3,5-дібромфеніл)пропіл]-4-(1-піперидиніл)-піперидин з R_f 0,12 (елюент: дихлорметан/метанол/циклогексан/конц. аміак 7/1,5/1,5/0,2 (o/o/o/o)).

Приклад A52

(R)-1-[3-(4-аміно-3,5-дібромфеніл)-2-[N-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]аміно]пропіл]-4-(1-піперидиніл)-піперидин

До розчину 10г (0,017моль) 1-[4-аміно-3,5-дібром-N-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)-піперидину в 350мл діоксану додавали 3,1г (0,082моль) борогідриду натрію і охолоджували реакційну суміш до 5°C. Потім з перемішуванням краплями додавали розчин 4,92г (0,082моль) оцтової кислоти в 100мл діоксану. Реакційну суміш перемішували ще одну годину при кімнатній температурі і протягом 3 годин при 85°C. Після цього змішували з льодяною водою, органічний розчинник видаляли у вакуумі і одержаний водний залишок знову екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні фази сушили, згущували у вакуумі і одержаний залишок очищали шляхом колонкової хроматографії (MN-силікагель 60, Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM, елюент: метиленхлорид/метанол/циклогексан/конц. водний аміак = 3600/150/150/20 (o/o/o/o)). Одержували 4,1г (42% від теоретичного) безбарвної піни.

IR (KBr): 1705cm^{-1} (C=O)

Приклад A53

(R)-1-[2-аміно-3-(4-аміно-3,5-дібромфеніл)пропіл]-4-(1-піперидиніл)-піперидин

До суміші, що складалась із 4г (7ммоль) (R)-1-[3-(4-аміно-3,5-дібромфеніл)-2-[N-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]аміно]-пропіл]-4-(1-піперидиніл)-піперидину і 100мл метиленхлориду з перемішуванням при 10°C повільно, краплями додавали 40мл трифтороцтової кислоти. Реакційну суміш протягом 2 годин перемішували при кімнатній температурі, а потім згущували у вакуумі. Одержаний залишок змішували з льодяною водою, додаванням концентрованого водного розчину аміаку надавали основного характеру і екстрагували тричі по 200мл діетилового етеру. Об'єднані екстракти сушили і згущували у вакуумі. Одержували 3,4г (100% від теоретичного) аморфної твердої речовини.

IR (KBr): 1683,8, 1616,3 (C=O)

R_f : 0,02 (FM4)

Приклад A54

метиловий естер (R,S)-4-[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]-4-оксо-2-[[3-(трифторметил)феніл]метил]-бутанової кислоти

Одержували аналогічно прикладу A15a) із метилового естеру (R,S)-3-карбокси-2-[[3-(трифторметил)феніл]метил]-пропанової кислоти і 3,4-дигідро-3-(4-піперидиніл)-2(1H)-хіназолінону з виходом 27,3% від теоретичного. Безбарвна, аморфна речовина з R_f 0,25 (елюент: етиловий естер оцтової кислоти).

MS: $M^+ = 503$

Відповідно одержували:

Із метилового естеру (R,S)-3-карбокси-2-[[3,5-дібром-4-гідроксифеніл]метил]-пропанової кислоти і 3,4-дигідро-3-(4-піперидиніл)-2(1H) хіназолінону з виходом 98% від теоретичного метиловий естер (R,S)-4-[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]-4-оксо-2-[[3,5-дібром-4-гідроксифеніл]метил]-бутанової кислоти з R_f 0,66 (елюент: дихлорметан/циклогексан/ метанол/конц. аміак 7/1,5/1,5/0,2 (o/o/o/o)).

Приклад A55

(R,S)-4-[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-піперидиніл]-оксо-2-[[3,5-дібром-4-гідроксифеніл]метил]-бутанова кислота

Суміш, що складається із 3,0г (4,92ммоль) метилового естеру (R,S)-4-[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]-4-оксо-2-[[3,5-дібром-4-гідроксифеніл]метил]-бутанової кислоти, 30мл (30ммоль) 1N їдкоого натру і 20мл метанолу протягом 3 годин перемішували при кімнатній температурі, потім розводили 100мл води і краплями змішували з 30мл 1N соляної кислоти. Осад відфільтровували і при 50°C сушили у вентиляційній шафі. Безбарвна, аморфна речовина з R_f 0,38 (елюент: дихлорметан/метанол/льодяна оцтова кислота 9/1/0,15 (o/o/o)). Вихід: 2,5г (85,4% від теоретичного).

Відповідно одержували:

Із метилового естеру (R,S)-4-[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]-4-оксо-2-[[3-(трифторметил)феніл]метил]-бутанової кислоти з виходом 79% від теоретичного (R,S)-4-[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]-4-оксо-2-[[3-(трифторметил)феніл]метил]-бутанову кислоту з R_f 0,34 (елюент: етиловий естер оцтової кислоти/льодяна оцтова кислота 99,8/0,2 (o/o)).

IR (KBr): $1703, 1643\text{cm}^{-1}$ (C=O)

Приклад A56

метиловий естер 3,5-дібром-N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]-карбоніл]-N-метил-D-тирозину

а) 1-(хлоркарбоніл)-4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]піперидин

До суміші, що складається із 7,0мл (близько 14ммоль) 20-процентного розчину фосгену в толуолі і 2,02г (20ммоль) триетиламіну в 300мл тетрагідрофурану порціями додавали з дотриманням температури реакції близько 0°C суспензію 1,5г (5,60ммоль) 4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]піперидингідрохлориду в 100мл тетрагідрофурану. Перемішували ще одну годину при температурі від 0°C до +5°C, відфільтровували від утвореного триетиламін-гідрохлориду і звільняли фільтрат від розчинника. Одержаний залишок розтирали з діізопропіловим етером і відфільтровували нутч-фільтром. Після сушіння у вакуумі одержували 0,7г (42,6% від теоретичного) безбарвних кристалів з R_f 0,17 (елюент: дихлорметан/ацетон 9,5/0,5 (o/o)), що використовувались далі без додаткового очищення.

б) метиловий естер 3,5-дібром-N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]-карбоніл]-N-метил-D-тирозину

До розчину 4,9г (13,3ммоль) метилового естеру 3,5-дібром-N-метил-D-тирозину і 4,04г (40ммоль) триетиламіну в 500мл тетрагідрофурану краплями додавали при кімнатній температурі протягом 3 годин

розчин 3,92г (13,34ммоль) 1-(хлоркарбоніл)-4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл] піперидину в 1л тетрагідрофурану. Потім протягом 12 годин нагрівали при температурі зворотного холодильника, охолоджували і відфільтровували від осажденного триетиламіну. Фільтрат випарювали, залишок розподіляли між етиловим естером оцтової кислоти і 20-процентним водним розчином лимонної кислоти. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію, знову випарювали у вакуумі, залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі із використанням суміші «етиловий естер оцтової кислоти/петролейний етер» 9/1 (о/о). Переробка підхожих фракцій дає 3,2г (38,5% від теоретичного) безбарвної, аморфної речовини з $R_f=0,45$ (елюент: етиловий естер оцтової кислоти).

IR (KBr): 1739,7, 1660,6 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(M+H)^+=623/625/627$ (Br_2)
 $(M+Na)^+=645/647/649$ (Br_2)
 $(M+K)^+=661/663/665$ (Br_2)

Приклад A57

метиловий естер 3,5-дибром-4-метокси-D-фенілаланіну

До суміші, що складається із 5,5г (14,12ммоль) 3,5-дибром-4-метокси-D-фенілаланін-гідрохлориду і 55мл метанолу додавали 150мл насиченого метанольного розчину соляної кислоти і перемішували протягом 20 годин при кімнатній температурі. Одержаний після відгонки розчинника залишок розмішували з 50мл води і насиченим розчином гідрокарбонату натрію встановлювали рН 8. Осад відфільтровували, перемішували з 10мл ізопропанолу і відстоювали протягом ночі. Фільтрували нерозчинні складові і фільтрат випарювали у вакуумі. Залишок використовували в подальших реакціях як сировинний продукт.

Вихід: 1,0г (28,7% від теоретичного) безбарвної маслянистої рідини з $R_f=0,55$ (елюент: дихлорметан/етиловий естер оцтової кислоти/циклогексан/метанол/конц. аміак = 300/80/25/25/3 (о/о/о/о/в)).

Приклад A58

1-(4-аміно-3,5-дибром-D-фенілаланіл)-4-(4-піримідиніл)піперазин

а) 1-(2-хлор-4-піримідиніл)-4-(фенілметил)піперазин

Суміш, що складається із 9,9г (0,0664ммоль) 2,4-дихлорпіримідину, 200мл води і 11,7мл (0,0673ммоль) 1-(фенілметил)піперазину протягом 2 годин нагрівали в ультразвуковій ванні при 40°C. Після охолодження карбонатом калію встановлювали лужний характер і вичерпно екстрагували етиловим естером оцтової кислоти. Одержаний після звичайної обробки сировинний продукт очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (30-60мкм) із використанням одного із елюентів FM2 і FM4 (2/1 о/о). Переробка підхожих фракцій дає 7,4г (38,6% від теоретичного) безбарвної маслянистої рідини з $R_f=0,51$ (FM4; Macherey-Nagel POLYGRAM® SIL G/U V₂₅₄, готові плівки для тонкошарової хроматографії).

MS: $M^+=288/290$ (Cl)

б) 1-(4-піримідиніл)піперазин

Розчин 7,4г (0,0256ммоль) 1-(2-хлор-4-піримідиніл)-4-(фенілметил)піперазину в 100мл етанолу у присутності 2г 10-процентного паладію на вугіллі гідрували протягом 4 годин при 40°C і тискові водню 5 бар. Одержаний після звичайної обробки сировинний продукт очищали шляхом хроматографії на силікагелі (30-60мкм) із використанням суміші FM1/циклогексан 9/1 (о/о). Безбарвні кристали з $R_f=0,3$

(FM1/циклогексан 9/1 (о/о)); Macherey-Nagel POLYGRAM® SIL G/UV₂₅₄, готові плівки для тонкошарової хроматографії).

Вихід: 1,7г (40,7% від теоретичного).

с) 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-D-фенілаланіл]-4-(4-піримідиніл)піперазин

Одержували аналогічно прикладу A15а) із 4-аміно-3,5-дибром-N-(1,1-диметилетокси-карбоніл)-D-фенілаланіну і 1-(4-піримідиніл)піперазин у присутності TBTU з виходом 92% від теоретичного. Безбарвна, аморфна речовина з $R_f=0,42$

(FM4; Macherey-Nagel POLYGRAM® SIL G/UV₂₅₄, готові плівки для тонкошарової хроматографії).

IR (KBr): 1705,0, 1643,3 cm^{-1} (C=O)

MS: $M^+=582/584/586$ (Br_2)

д) 1-(4-аміно-3,5-дибром-D-фенілаланіл)-4-(4-піримідиніл)-піперазин

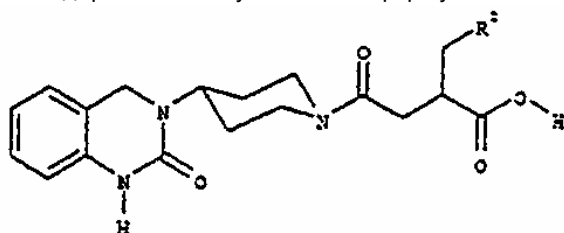
Одержували аналогічно прикладу A1б) із 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-(1,1-диметилетокси-карбоніл)-D-фенілаланіл]-4-(4-піримідиніл)-піперазину з виходом 52% від теоретичного. Безбарвна, аморфна речовина з $R_f=0,55$ (FM1; Macherey-Nagel POLYGRAM® SIL G/UV₂₅₄, готові плівки для тонкошарової хроматографії).

IR (KBr): 1681,8 cm^{-1} (C=O)

MS: $M^+=482/484/486$ (Br_2)

Приклад A59

Одержання сполук загальної формули:



(R,S)-4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[[4-(1,1-диметилетил)феніл]метил]-4-оксобутанова кислота

Суміш, що складається із 4,8г (8,3ммоль) етилового естеру 4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[[4-(1,1-диметил-етил)феніл]метил]-2-(етокси-карбоніл)-4-оксобутанової кислоти, 200мл етанолу і 41,5мл 1N їдкого натру протягом 3 годин кип'ятили зі зворотним холодильником.

Етанол видаляли у вакуумі, залишок розводили 50мл води і 1N водним розчином соляної кислоти встановлювали рН 3. Осаджену речовину відфільтровували, ґрунтовно промивали водою і сушили у вакуумі. Одержували 3,8г (96% від теоретичного) безбарвних кристалів з Т.пл. 139-141°C і $R_f=0,65$ (елюент:

EE/MeOH/льодяна оцтова кислота 90/10/1 о/о/о).

IR (KBr): 1724, 1647 cm^{-1} (C=O)

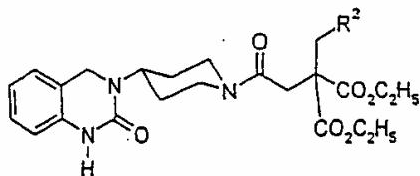
MS: відсутній M^+ , $m/e = 246, 231, 147$

Аналогічно одержували:

R ²	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm^{-1}]
AS29		100				
AS16		17	ESI: (M+H) ⁺ = 488/90/92 (Cl ₂)	0.30	EE / MeOH / AcOH 80/10/1	
AS5		62		0.60	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 90/10/1	
AS32		100	ESI: (M+Na) ⁺ = 614/6/8 (Br ₂)	0.67	EE / MeOH / AcOH 90/10/1	(KBr): C=O 1645/1728
AS33		90	El: M ⁺ = 525	0.20	EE / MeOH / AcOH 90/10/1	(KBr): C=O 1643/1701
AS31		100		0.20	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 80/20/1	
AS17		100	ESI: (M+H) ⁺ = 608/10/12 (Br ₂)	0.50	EE / MeOH / AcOH 90/10/1	(KBr): C=O 1643
AS34		76	ESI: (M-H) ⁻ = 506	0.65	EE / MeOH / AcOH 90/10/1	
AS19		70		0.46	EE / MeOH / AcOH 9/1/0.5	(KBr): C=O 1643/1701
AS46		78	ESI: (M-H) ⁻ = 471	0.20	FM1	(KBr): C=O 1647
AS50		97		0.05	EE	
AS2	LiOH замість NaOH	86	ESI: (M+H) ⁺ = 472			(KBr): C=O 1643/1705
AS29		100	ESI: (M-H) ⁻ = 448			(KBr): C=O 1645/1705
AS31		87				

Приклад A60

Одержання сполук загальної формули:



етиловий

естер

4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[[4-(1,1-диметилетил)феніл]метил]-2-(етоксикарбоніл)-4-оксобутанової кислоти

Суміш, що складається із 2,31г (10ммоль) 4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-піперидину, 3,64г (10ммоль) (3, (3-біс-(етокси-карбоніл)-4-(1,1-диметилетил)-бензенбутанової кислоти, 5мл триетиламіну, 3,5г (11ммоль) TBTU, 200мл тетрагідрофурану і 20мл диметилформаміду протягом 5 годин перемішували при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, залишок розводили у дихлорметані, одержаний розчин сушили над сульфатом натрію і звільняли від розчинника. Після очищення шляхом колонкової хроматографії на 400г силікагелю (Amicon, 35-70мкм, етиловий естер оцтової кислоти як елюент) одержували 4,8г (83% від теоретичного) безбарвної, аморфної речовини з R_f=0,63 (елюент: EE).

IR (KBr): 1734, 1668, 1653 cm^{-1} (C=O)

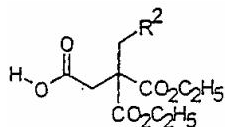
MS: M⁺=577 (Br₂)

Аналогічно одержували:

R2	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]
AS29	75		0.8	FM1	
AS16	59		0.5	EE	
AS5	65	El: M ⁺ = 677/79/81 (Br ₂)	0.7	FM4	(KBr): C=O 1649 / 1668 / 1734
AS32	74		0.5	FM4	(KBr): C=O 1647 / 1668 / 1734
AS33	85		0.5	EE	(KBr): C=O 1649/1734
AS31	82	El: M ⁺ = 574	0.5	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 90/10/1	(KBr): C=O 1658/1741
AS17	93	El: M ⁺ = 707/09/11 (Br ₂)	0.5	EE	(KBr): C=O 1645 / 1666 / 1736 / 1759
AS34	75	El: M ⁺ = 607	0.8	EE	(KBr): C=O 1649 / 1666 / 1736
AS19	67		0.8	FM1	(KBr): C=O 1647 / 1668 / 1734
AS46	80	El: M ⁺ = 572	0.8	FM1	(KBr): C=O 1737
AS50	78	El: M ⁺ = 677/9/81 (Br ₂)	0.6	EE	(KBr): C=O 1645 / 1666 / 1730
AS2	51				

Приклад А61

Одержання сполук загальної формули



β,β-біс-(етоксикарбоніл)-1-метил-1Н-індол-3-бутанова кислота

Одержували аналогічно прикладу А1b) із трет.-бутилового естеру (3, (3-біс-(етокси-карбоніл)-1-метил-1Н-індол-3-бутанової кислоти шляхом перетворення трифтороцтовою кислотою у диізопропіловий етер).

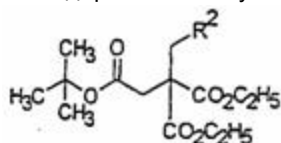
IR (KBr): 1738, 1712 см⁻¹ (C=O)

Аналогічно одержували:

R ²	% виходу :	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]
AS29	100				
AS16	100		0.7	EE / MeOH / AcOH 97.5/2.2/0.25	
AS5	100		0.5	PE/EE 2/1	
AS32	100		0.58	PE/EE 2/1	(KBr): C=O 1759/1711
AS33	100				(KBr): C=O 1736
AS17	52				(KBr): C=O 1707 / 1726 / 1755
AS34	90		0.8	EE / MeOH / AcOH 97.5/2.5/0.25	(KBr): C=O 1705/1743
AS19	100		0.76	PE / EE / AcOH 6/3/1	(KBr): C=O 1738
AS46	92		0.35	FM1	(KBr): C=O 1732
AS50	71				(KBr): C=O 1712 / 1734 / 1759
AS2	31	El: M ⁺ = 272	0.42	PE / EE / AcOH 6/4/0.2	(KBr): C=O 1711/1734

Приклад А62

Одержання сполук загальної формули:



трет.-бутиловий естер β,β-біс-(етоксикарбоніл)-3,5-диметилбензенбутанової кислоти

До розчину 13,8г (50,2ммоль) діетилового естеру [(1,1-диметилетоксикарбоніл)метил]-малонової кислоти в 400мл безводного тетрагідрофурану додавали із зовнішнім охолодженням льодяною водою 2,3г (52,7ммоль) гідриду натрію. Після перемішування протягом півгодини краплями додавали з дотриманням температури реакції від 0 до +5°С розчин 10,0г (50,2ммоль) 3,5-диметил бензил броміду в 80мл тетрагідрофурану, після чого давали суміші протягом 14 годин нагрітисся до кімнатної температури. Реакційну суміш у вакуумі звільняли від розчинника, залишок змішували з 200мл 10-процентною лимонною кислотою і вичерпно екстрагували етиловим естером оцтової кислоти. Об'єднані екстракти після звичайної обробки давали 19,7г (100% від теоретичного) безбарвної маслянистої рідини з R_f=0,67 (елюент: дихлорметан), яку без очищення використовували в наступних стадіях.

Аналогічно одержували:

R ²	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [см ⁻¹]
AS29		100				
AS16		62		0.6	CH ₂ Cl ₂	
AS5		91	ESI: (M+H) ⁺ = 521/3/5 (Br ₂)	0.8	PE/EE 2/1	(KBr): C=O 1734
AS32		96		0.76	PE/EE 2/1	(KBr): C=O 1734
AS33		78		0.55	CH ₂ Cl ₂	(KBr): C=O 1736
AS31	Із використанням 3-(Dimethylaminomethyl)-1-methyl-1H-indol-methiodid	74	EI: M ⁺ = 417	0.7	Toluol / t-BME 4/1	(KBr): C=O 1734
AS17		70	ESI: M ⁺ = 550/52/54 (Br ₂)	0.5	CH ₂ Cl ₂	(KBr): C=O 1734
AS34		93	EI: M ⁺ = 450	0.5	CH ₂ Cl ₂ /PE 1/1	(KBr): C=O 1736
AS19		87		0.89	CH ₂ Cl ₂	(KBr): C=O 1736
AS46		54	EI: M ⁺ = 415	0.7	FM4	
AS50		60	EI: M ⁺ = 520/22/24 (Br ₂)	0.7	CH ₂ Cl ₂	(KBr): C=O 1734

Приклад A63

(фенілметил)-естер β,β-біс-(етоксикарбоніл)-4-(1,1-диметилетил)-бензенбутанової кислоти

Одержували аналогічно прикладу A62 із діетилового естеру [(фенілметоксикарбоніл)-метил]-малонової кислоти і 4-(1,1-диметилетил)-бензилброміду у присутності гідриду натрію з виходом 53% від теоретичного. Безбарвна масляниста рідина з R_f=0,21 (елюент: дихлорметан/петролейний етер 2/1 о/о).

IR (KBr): 1738 см⁻¹ (C=O)

Приклад A64

метиловий естер 4-[4-(3,4-дигідро-2 (1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[[3-(1-метилетокси)феніл]метил]-4-оксобутанової кислоти

До розчину 2,0г (4,43ммоль) метилового естеру 4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[[3-(гідроксифеніл)метил]-4-оксобутанової кислоти в 30мл безводного диметилформаміду додавали 0,2г (4,4ммоль) 55-процентної суспензії гідриду натрію в парафіновому маслі. Після 30-хвилинного перемішування при кімнатній температурі краплями додавали 0,5мл (4,8ммоль) ізопропілйодид і витримували по дві години при кімнатній температурі і при 70°C. Одержаний після видалення летких складових залишок розподіляли між водою і етиловим естером оцтової кислоти. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію і знову випарювали. Сировинний продукт очищали шляхом хроматографії на силікагелі (60мкм) із використанням спочатку дихлорметану, потім суміші метанол/конц. аміак (9/1 о/о). Одержували 0,9г (42% від теоретичного) безбарвної, аморфної речовини з R_f=0,32 (FM4).

IR (KBr): 1734, 1668 см⁻¹ (C=O)

MS: M⁺=493

Відповідним чином одержували із метилового естеру 4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[[3-(гідроксифеніл)метил]-4-оксобутанової кислоти і етильйодиду метиловий естер 4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[[3-(етоксифеніл)-метил]-4-оксобутанової кислоти з виходом 67% від теоретичного. Безбарвна, аморфна речовина з R_f=0,29 (FM4).

IR (KBr): 1734, 1666 см⁻¹ (C=O)

MS: M⁺=479

Приклад A65

β,β-біс-(етоксикарбоніл)-4-(1,1-диметилетил)-бензенбутанова кислота

Одержували аналогічно прикладу A58b) із фенілметилового естеру β,β-біс-(етоксикарбоніл)-4-(1,1-диметилетил)-бензенбутанової кислоти шляхом каталітичного гідролізу у присутності паладію на вугіллі з виходом 95% від теоретичного. Безбарвна, в'язка масляниста рідина з R_f=0,16 (елюент: дихлорметан).

IR (KBr): 1739 см⁻¹ (C=O)

Приклад A66

1-метил-4-[(1-піперазиніл)карбоніл]-піперазин-біс-(трифторацетат)

а) 4-[4-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-1-піперазиніл]карбоніл]-1-метилпіперазин

До розчину 1,1г трифосгену (3,7ммоль) в 20мл дихлорметану протягом 30 хвилин краплями додавали при кімнатній температурі суміш із 1,2г (10ммоль) 1-метилпіперазину, 0,38мл (22ммоль) DIEA і 35мл дихлорметану і потім додавали розчин 1,9г (10ммоль) 1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-піперазину і 0,38мл DIEA в 20мл дихлорметану. Після перемішування протягом години при кімнатній температурі відфільтровували нерозчинні складові і фільтрат випарювали у вакуумі. Після очищення сировинного продукту шляхом хроматографії на силікагелі (Amicon, 35-70мкм) із використанням дихлорметан/метанол/конц. аміак (80/20/1 о/о/о) одержували 700мг (22% від теоретичного) безбарвних кристалів з Т.пл. 130°C.

IR (KBr): 1691, 1641 см⁻¹ (C=O)

б) 1-метил-4-[(1-піперазиніл)карбоніл]-піперазин-біс-(трифторацетат)

Одержували аналогічно прикладу A1b), однак, без обробки водним розчином аміаку, із 4-[[4-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-1-піперазиніл]карбоніл]-1-метилпіперазину і трифтороцтової кислоти з виходом 99,6% від теоретичного. Безбарвна, аморфна речовина з $R_f=0,17$ (елюент: дихлорметан/метанол/конц. аміак 50/50/0,5).

IR (KBr): 1678 cm^{-1} (C=O)

MS: $M^+=212$

Приклад A67

1-[4-[4-(диметиламіно)бутил]феніл]-піперазин-дигідрохлорид

а) амід N,N-диметил-4-фтор-γ-оксобензенбутанової кислоти

До розчину 30,5г (0,155моль) 4-фтор-γ-оксобензенбутанової кислоти в 470мл тетрагідрофурану з перемішуванням і при кімнатній температурі додавали 35,0г (0,216моль) N,N'-карбонілдіімідазол і витримували ще 2,5 години при кімнатній температурі. При інтенсивному зовнішньому охолодженні льодо-етанольною сумішшю вводили 13,7г (0,304моль) диметиламіну. Після 12-годинного витримування при кімнатній температурі розчинник видаляли у вакуумі, залишок розподіляли між дихлорметаном і 10-процентним водним розчином лимонної кислоти, органічну фазу сушили над сульфатом натрію і ще раз випарювали у вакуумі. Після очищення сировинного продукту шляхом хроматографії на силікагелі одержували 30,22г (87% від теоретичного) безбарвних кристалів з $R_f=0,31$ (елюент: етиловий естер оцтової кислоти/льодяна оцтова кислота 99,99/0,01).

IR (KBr): $1680, 1647\text{ cm}^{-1}$ (C=O)

б) амід N,N-диметил-γ-оксо-4-[4-(фенілметил)-1-піперазиніл]-бензенбутанової кислоти

Суміш, що складається із 33,48г (0,15моль) амиду N,N-диметил-4-фтор-γ-оксобензенбутанової кислоти, 29,6г (0,168моль) 1-(феніл-метил)піперазину і 6мл DIEA, протягом 6 годин кип'ятили зі зворотним холодильником. Додавали ще раз 30г (0,17моль) (фенілметил)піперазин і витримували ще 7 годин при температурі зворотного холодильника. Суміш розчиняли у невеликій кількості дихлорметану і очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі із використанням суміші дихлорметан/метанол/конц. аміак (99/1/0,5). Одержаний із підхожих фракцій залишок змішували з діізопропіловим етером, одержані кристали перекристалізували із етанолу. Одержували 42,22г (74% від теоретичного) безбарвних кристалів з $R_f=0,69$ (елюент: дихлорметан/метанол/конц. аміак 95/5/0,5 о/о/о).

IR (KBr): $1662, 1643\text{ cm}^{-1}$ (C=O)

с) 4-[4-[4-(диметиламіно)-1-гідроксибутил]феніл]-1-(феніл-метил)піперазин

Одержували аналогічно прикладу A51 із амиду N,N-диметил-γ-оксо-4-[4-(фенілметил)-1-піперазиніл]-бензенбутанової кислоти шляхом відновлення гідридом літіюалюмінію з виходом 61% від теоретичного. Безбарвна, аморфна речовина з $R_f=0,62$ (елюент: етиловий естер оцтової кислоти/метанол 1/1 о/о/о).

MS: $M^+=367$

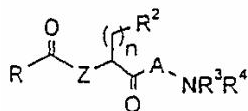
д) 1-[4-[4-(диметиламіно)бутил]феніл]-піперазин-дигідрохлорид

Одержували аналогічно прикладу A20b) із 4-[4-[4-(диметиламіно)-1-гідроксибутил]феніл]-1-(фенілметил)піперазину шляхом каталітичного гідрування у присутності паладію на вугіллі і соляної кислоти з кількісним виходом. Безбарвна, аморфна речовина з $R_f=0,37$ (елюент: етиловий естер оцтової кислоти/метанол 50/50/0,5 о/о/о).

В. Одержання кінцевих сполук

Приклад 1

Одержання сполук загальної формули:



1-[N-[4-(1,3-дигідро-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-4-(4-піридиніл)-піперазин (Порядковий №. 83)

Суміш, що складалась із 2г (3,44ммоль) 3,5-дибром-N²-[4-(1,3-дигідро-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тироzinу, 0,59г (3,6ммоль) 1-(4-піридиніл)-піперазину, 1,27г (3,96ммоль) TBUTU, 0,47г (3,44ммоль) HOBT, 0,7мл (3,96ммоль) DIEA і 100мл тетрагідрофурану перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш протрушували один раз з насиченим водним розчином кухонної солі, двічі з насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і знову з насиченим водним розчином кухонної солі. Органічну фазу сушили, згущували у вакуумі і сировинний продукт очищали шляхом колонкової хроматографії (MN-силікагель 60, Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM, елюент: естер оцтової кислоти/метанол = 9/1 {о/о}). Одержували 550мг (22% від теоретичного) аморфного твердого продукту.

IR (KBr): 1601, 1636. 1696 cm^{-1} (C=O)

R_f : 0,67 (FM2)

ESI-MS: $(M+H)^+$ - /26/728/730 (Br₂)

Аналогічно були одержані (в кожному разі n=1):

Пор. №	RCO	Z	R ²	A	NR ² R ⁴	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]
	N6	N-H	AS1	A3	C4		88	ESI: (M+H) ⁺ = 928/30/32 (Br ₂)	0.8	FM1	(KBr): C=O 1629.8; 1708.8
193	N15	N-H	AS6	A0	C7	DMF як розчинник	26	ESI: (M+H) ⁺ = 647/9 (Br)	0.9	EE/ MeOH/ AcOH 75/23/2 v/v/v	(KBr): C=O 1693.4; 1622.0
194	N66	N-H	AS1	A0	C67		49	ESI: (M+H) ⁺ = 828/30/32 (Br ₂)	0.33	FM1	(KBr): C=O 1622/1664
202	N15	N-H	AS1	A0	C36	DMF як розчинник DIEA	9	ESI: (M+H) ⁺ = 733/5/7 (Br ₂)	0.49	FM1	(KBr): C=O 1695.3; 1622.0 NH 3417.7
203	N15	N-H	AS1	A0	C29	DMF як розчинник DIEA	41	ESI: (M+H) ⁺ = 718/20/ 22 (Br ₂)	0.36	EE/MeOH 9/1 v/v	(KBr): C=O 1695.3
204	N15	N-H	AS1	A0	C30	DMF як розчинник DIEA	27	ESI: (M+H) ⁺ = 691/3/5 (Br ₂)	0.1	FM1	(KBr): C=O 1695.3; 1624.0
205	N15	N-H	AS6	A0	C8	DMF як розчинник DIEA	23	ESI: (M+H) ⁺ = 653/5 (Br)	0.46	FM1	(KBr): C=O 1695.3; 1622.0
206	N15	N-H	AS1	A0	C31	DMF як розчинник DIEA	33	ESI: (M+H) ⁺ = 717/19/21 (Br ₂)	0.25	FM1	(KBr): C=O 1695.3; 1624.0
207	N15	N-H	AS1	A0	C32	DMF як розчинник DIEA	55	ESI: (M+H) ⁺ = 780/2/4 (Br ₂)	0.46	FM1	(KBr): C=O 1690; 1650
212	N15	N-H	AS1	A7	C1	DMF як розчинник DIEA	37	ESI: (M+H) ⁺ = 882/4/6 (Br ₂)	0.27	FM1	(KBr): C=O 1697.3; 1639.4 NH 3423.4
217	N15	N-H	AS6	A3	C1		51		0.9	FM1	(KBr): C=O 1693.4; 1641.3
222	N15	N-H	AS1	A0	C27	THF/DMF 1/1 як розчинник NEt ₃ як основа	10	ESI: (M+H) ⁺ = 774/6/8 (Br ₂)	0.35	FM1	(KBr): C=O 1695.3
286	N15	N-H	AS1	A0	C28	THF/DMF 1/1 як розчинник NEt ₃ як основа	9	ESI: (M+H) ⁺ = 706/8/10 (Br ₂)	0.4	FM1	(KBr): C=O 1699.2
81	N15	N-H	AS4	A0	C4		64	ESI: (M+H) ⁺ = 724/6/8 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 746/48/50 (Br ₂)	0.75	FM1	(KBr): C=O 1618.2; 1703.0

Пор. №	RCO	Z	R ²	A	NR ² R ⁴	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]
82	N15	N-H	AS4	A0	C1		53	ESI: (M+H) ⁺ = 725/7/9 (Br ₂)	0.55	FM3	(KBr): C=O 1620.1; 1703.0
84	N66	N-H	AS21	A0	C68		31	ESI: (M+H) ⁺ = 683	0.52	FM1	(KBr): C=O 1608/ 1628/ 1666
85	N15	N-H	AS4	A0	C7		42	ESI: (M+H) ⁺ = 724/6/8 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 746/48/50 (Br ₂)	0.8	FM1	(KBr): C=O 1618.2; 1697.3; -NH- -NH ₂ 3379.1
90	N15	N-H	AS1	A0	C8		40	ESI: (M+H) ⁺ = 731/3/5 (Br ₂)	0.78	FM2	(KBr): C=O 1624.0; 1697.3
	N2	N-H	AS2	A3	C1	DMF як розчинник DIEA	73	ESI: (M+H) ⁺ = 766	0.42	FM1	(KBr): C=O 1654.2; 1708.8
354	N15	N-H	AS1	A0	C4		21	ESI: (M+H) ⁺ = 725/7/9 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 747/49/51 (Br ₂)	0.76	FM2	(KBr): C=O 1622.0; 1695.3; -OH, NH- 3417.7
98	N15	N-H	AS1	A0	C9		60	ESI: (M+H) ⁺ = 580/2/4 (Br ₂); (M-H) ⁺ = 578/80/82 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 602/4/6 (Br ₂)	0.41	FM2	(KBr): C=O 1624.0; 1685.7; -OH, -NH- 3421.5
102	N15	N-H	AS1	A0	C12		43	ESI: (M+H) ⁺ = 636/38/40 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 658/60/62 (Br ₂)	0.76	FM2	(KBr): C=O 1622.0; 1695.3;
99	N15	N-H	AS1	A0	C10		54	ESI: (M+H) ⁺ = 663/5/7 (Br ₂)	0.61	FM2	(KBr): C=O 1622.9; 1700.9; -OH, NH- 3421.5
100	N15	N-H	AS1	A0	C11		54	ESI: (M+H) ⁺ = 746/48/50 (Br ₂)	0.5	FM2	(KBr): C=O 1624.0; 1695.3; -NH- -OH 3423.4;
101	N15	N-H	AS1	A0	C7		62	ESI: (M+H) ⁺ = 725/7/9 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 747/49/51 (Br ₂)	0.82	FM2	(KBr): C=O 1622.0; 1695.3; -OH, NH- 3253.7

Пор. №	RCO	Z	R ²	A (NR ³ R ⁴)	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]
103	N15	N-H	AS1	A0 : C13		37	ESI: (M+H) ⁺ = 679/81/83 (Br ₂)	0.72	FM2	(KBr): C=O 1625.9; 1693.4; 1666.4: -OH, NH- 3409.9
106	N15	N-H	AS1	A0 : C14		72	ESI: (M+H) ⁺ = 832/4/6 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 854/6/8 (Br ₂);	0.66	FM1	(KBr): C=O 1674.1; 1689.5
104	N15	N-H	AS6	A0 : C4		36	ESI: (M+H) ⁺ = 647/9 (Br); (M+Na) ⁺ = 669/71 (Br);	0.71	FM1	(KBr): C=O 1695.3
105	N15	N-H	AS6	A0 : C1		25	ESI: (M+H) ⁺ = 648/50 (Br)	0.25	FM3	(KBr): C=O 1695.3
	N2	N-H	AS1	A12 : C1	DMF як розчинник DIEA	72	ESI: (M+H) ⁺ = 1082/4/6 (Br ₂)	0.4	FM1	KBr: C=O 1641
199	N15	N-H	AS3	A0 : C8	THF/DMF = 9/1 (v/v) як розчинник	86	ESI: (M+H) ⁺ = 643/5/7 (Br ₂)	0.37	Essigester/ Methanol/ Petroleumether = 1/2/1 (v/v/v)	KBr: C=O 1697; 1624
200	N15	N-H	AS3	A0 : C1		40	ESI: (M+H) ⁺ = 638/40/42 (Br ₂)	0.45	Essigester/ Methanol/ Petroleumether = 1/2/1 (v/v/v)	KBr: C=O 1695; 1636
419	N66	N-H	AS21	A0 : C38		28	ESI: (M+H) ⁺ = 682	0.1	FM1	(KBr): C=O 1628/1662
425	N66	N-H	AS1	A0 : C36		42	ESI: (M+H) ⁺ = 747/49/51 (Br ₂)	0.4	FM1	(KBr): C=O 1624/1657
426	N66	N-H	AS4	A0 : C30		66	ESI: (M+H) ⁺ = 704/6/8 (Br ₂)	0.45	FM1	(KBr): C=O 1618/1663
427	N66	N-H	AS1	A0 : C31		38	ESI: (M+H) ⁺ = 731/3/5 (Br ₂)	0.2	FM1	(KBr): C=O 1630/1653
428	N66	N-H	AS4	A0 : C36		40	ESI: (M+H) ⁺ = 746/48/50 (Br ₂)	0.6	FM1	(KBr): C=O 1618/1662
429	N66	N-H	AS1	A0 : C30		47	ESI: (M+H) ⁺ = 705/7/9 (Br ₂)	0.15	FM1	(KBr): C=O 1635/1653
435	N66	N-H	AS4	A0 : C31		20	ESI: (M+H) ⁺ = 730/2/4 (Br ₂)	0.55	FM1	(KBr): C=O 1608/1631

Пор. №	RCO	Z	R ²	A	i NR ³ R ⁴	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]
436	N66	N-H	AS1	A0	C11		15	ESI: (M+H) ⁺ = 760/2/4 (Br ₂)	0.1	FM1	(KBr): C=0 1624/1653
437	N66	N-H	AS4	A0	C11		25	ESI: (M+H) ⁺ = 759/61/63 (Br ₂)	0.5	FM1	(KBr): C=0 1622/1661
438	N66	N-H	AS4	A0	C54		13	ESI: (M+H) ⁺ = 744/6/8 (Br ₂)	0.7	FM1	(KBr): C=0 1620/1660
439	N66	N-H	AS1	A0	C54		31	ESI: (M+H) ⁺ = 745/7/9 (Br ₂)	0.5	FM1	(KBr): C=0 1626/1661
439	N66	N-H	AS1	A0	C54		31	ESI: (M+H) ⁺ = 745/7/9 (Br ₂)	0.5	FM1	(KBr): C=0 1626/1661
443	N122	N-H	AS1	A0	C11		44	ESI: (M+H) ⁺ = 790/2/4 (Br ₂)	0.1	FM1	(KBr): C=0 1624/1680
444	N122	N-H	AS1	A0	C8		62	ESI: (M+H) ⁺ = 775/7/9 (Br ₂)	0.18	FM1	(KBr): C=0 1624/1678
445	N122	N-H	AS1	A0	C1		60	ESI: (M+H) ⁺ = 770/2/4 (Br ₂)	0.2	FM1	(KBr): C=0 1630/1680
446	N122	N-H	AS1	A0	C20		59	ESI: (M+H) ⁺ = 789/91/93 (Br ₂)	0.15	FM1	(KBr): C=0 1622/1680
447	N122	N-H	AS4	A0	C1		54	ESI: (M+H) ⁺ = 769/71/73 (Br ₂)	0.6	FM1	(KBr): C=0 1622/1682
448	N122	N-H	AS4	A0	C20		68	ESI: (M+H) ⁺ = 788/90/92 (Br ₂)	0.5	FM1	(KBr): C=0 1620/1682
449	N122	N-H	AS4	A0	C8		59	ESI: (M+H) ⁺ = 774/6/8 (Br ₂)	0.58	FM1	(KBr): C=0 1620/1682
450	N66	N-CH ₃	AS1	A0	C4		36	ESI: (M+H) ⁺ = 753/5/7 (Br ₂)	0.39	FM1	(KBr): C=0 1653
451	N66	CH ₂	AS1	A0	C1		20	ESI: (M+H) ⁺ = 739/41/43 (Br ₂)	0.3	FM1	(KBr): C=0 1638
452	N71	CH ₂	AS1	A0	C1		16	ESI: (M+H) ⁺ = 751/53/55 (Br ₂)	0.4	FM1	(KBr): C=0 1638/1680
453	N66	CH ₂	AS1	A0	C11		17	ESI: (M+H) ⁺ = 758/60/62 (Br ₂)	0.13	FM1	(KBr): C=0 1636
454	N66	CH ₂	AS1	A0	C20		33	ESI: (M+H) ⁺ = 757/59/61 (Br ₂)	0.23	FM1	(KBr): C=0 1632
455	N71	CH ₂	AS1	A0	C8		35	ESI: M ⁺ = 755/7/9 (Br ₂)	0.42	FM1	(KBr): C=0 1624/1684

Пор. №	RCO	Z	R ²	A	NR ³ R ⁴	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]
457	N71	CH ₂	AS1	A0	C4		49	ESI: (M+H) ⁺ = 750/2/4 (Br ₂)	0.77	FM1	(KBr): C=O 1626/1682
458	N71	CH ₂	AS1	A0	C37		25	ESI: (M+H) ⁺ = 769/71/73 (Br ₂)	0.2	FM1	(KBr): C=O 1638/1682
459	N66	CH ₂	AS1	A0	C37		50	El: M ⁺ = 757/59/61 (Br ₂)	0.2	FM1	(KBr): C=O 1636
460	N66	N-H	AS1	A0	C55		72	ESI: (M+H) ⁺ = 759/61/63 (Br ₂)	0.27	EE/ MeOH/ NH ₄ OH = 8/1.5/0.1 v/v/v	(KBr): C=O 1626/1661
461	N66	N-H	AS1	A0	C56		77	ESI: (M+H) ⁺ = 731/3/5 (Br ₂)	0.77	FM1	(KBr): C=O 1626/1661
462	N66	N-H	AS17	A0	C8		51	ESI: (M+H) ⁺ = 759/61/63 (Br ₂)	0.44	FM1	(KBr): C=O 1628/1663
463	N66	N-H	AS18	A0	C1		59	ESI: (M+H) ⁺ = 704	0.7	FM1	(KBr): C=O 1661
464	N66	N-H	AS18	A0	C8		51	ESI: (M+H) ⁺ = 709	0.76	FM1	(KBr): C=O 1628/1663
465	N66	N-H	AS18	A0	C37		73	ESI: (M+H) ⁺ = 723	0.7	FM1	(KBr): C=O 1628/1663
469	N66	N-H	AS19	A0	C8		34	ESI: (M+H) ⁺ = 651/53 (Br)	0.34	FM1	(KBr): C=O 1626/1664
471	N66	N-H	AS20	A0	C8		41	ESI: (M+H) ⁺ = 649	0.68	FM1	(KBr): C=O 1624/1684
472	N66	N-H	AS5	A0	C8		26	ESI: (M+H) ⁺ = 729/31/33 (Br ₂)	0.73	FM1	(KBr): C=O 1626/1664
475	N66	N-H	AS18	A0	C20		58	ESI: (M+H) ⁺ = 723	0.22	FM1	(KBr): C=O 1628/1664
476	N66	N-H	AS18	A0	C11		44	ESI: (M+H) ⁺ = 724	0.27	MeOH	(KBr): C=O 1630/1662
478	N66	N-H	AS19	A0	C37		62	ESI: (M+H) ⁺ = 665/7 (Br)	0.8	FM1	(KBr): C=O 1626/1662
479	N66	N-H	AS19	A0	C20		55	ESI: (M+H) ⁺ = 665/7 (Br)	0.64	FM1	(KBr): C=O 1664
480	N66	N-H	AS19	A0	C4		55	ESI: (M+H) ⁺ = 645/7 (Br)	0.77	FM1	(KBr): C=O 1628/1662
506	N66	N-H	AS21	A0	C20		46	ESI: (M+H) ⁺ = 655	0.75	FM1	(KBr): C=O 1626/1664
507	N66	N-H	AS22	A0	C8		65	ESI: (M+H) ⁺ = 607/9 (Cl)	0.78	FM1	(KBr): C=O 1624/1664
508	N66	CH ₂	AS21	A0	C20		15	ESI: (M+H) ⁺ = 654	0.15	MeOH	(KBr): C=O 1639/1670
246	N15	CH ₂	AS1	A0	C8		19	ESI: (M+H) ⁺ = 730/2/4 (Br ₂)	0.35	EE/ MeOH/ NH ₄ OH 9/1/0.5 v/v/v	(KBr): C=O 1635/1707

Пор. №	RCO	Z	R ²	A i NR ³ R ⁴	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]
285	N15	CH ₂	AS1 : A0	C4		42	ESI: (M+H) ⁺ = 724/6/8 (Br ₂)	0,45	EE/ MeOH/ NH ₄ OH 9/1/0.5 v/v/v	(KBr): C=0 1684/1711
289	N66	CH ₂	AS1 : A0	C8		40	ESI: (M+H) ⁺ = 744/6/8 (Br ₂)	0,38	EE/ MeOH/ NH ₄ OH 9/1/0.5 v/v/v	(KBr): C=0 1635/1668
290	N66	CH ₂	AS1 : A0	C4		30	ESI: (M+H) ⁺ = 738/40/42 (Br ₂)	0,45	EE/ MeOH/ NH ₄ OH 9/1/0.5 v/v/v	(KBr): C=0 1634/1664
511	N66	N-H	AS23 : A0	C8	DMF	80	ESI: (M+H) ⁺ = 603	0,57	FM1	(KBr): C=0 1664/1626
512	N66	N-H	AS23 : A0	C11	DMF	60	ESI: (M+H) ⁺ = 618	0,30	FM1	(KBr): C=0 1645
513	N66	N-H	AS23 : A0	C1	DMF	54	ESI: (M+H) ⁺ = 598	0,50	FM1	(KBr): C=0 1662/1712
514	N66	N-H	AS23 : A0	C38	DMF	65	ESI: (M+H) ⁺ = 644	0,20	FM1	1664 / 1626 / 1712
515	N66	N-H	AS23 : A0	C40	DMF	7	ESI: (M+H) ⁺ = 632	0,40	FM1	(KBr): C=0 1630/1662
527	N66	N-H	AS25 : A0	C8		49	ESI: (M+H) ⁺ = 594	0,48	FM1	(KBr): C=0 1647
528	N66	N-H	AS25 : A0	C1		29	ESI: (M+H) ⁺ = 589	0,48	FM1	(KBr): C=0 1646
529	N66	CH ₂	AS2 : A0	C8		27	ESI: (M+H) ⁺ = 622	0,50	FM1	(KBr): C=0 1635 / 1668 / 1716
530	N66	CH ₂	AS2 : A0	C20		5	EI: M ⁺ = 635	0,49	FM1	(KBr): C=0 1637 / 1668 / 1714
531	N66	CH ₂	AS23 : A0	C8		30	EI: M ⁺ = 601	0,50	FM1	
	N66	CH ₂	AS23 :			95				
538	N139	CH ₂	AS2 : A0	C20		49	EI: M ⁺ = 636	0,30	FM1	(KBr): C=0 1635/1674
539	N139	CH ₂	AS2 : A0	C53		52	EI: M ⁺ = 637	0,30	FM1	(KBr): C=0 1637/1674
540	N139	CH ₂	AS2 : A0	C8		60		0,37	FM1	(KBr): C=0 1635/1674
541	N66	CH ₂	AS27 : A0	C53		32	EI: M ⁺ = 630	0,65	FM1	(KBr): C=0 1639/1670
542	N66	CH ₂	AS27 : A0	C8		32	EI: M ⁺ = 615	0,80	FM1	(KBr): C=0 1639/1670
543	N66	CH ₂	AS27 : A0	C20		21	EI: M ⁺ = 629	0,59	FM1	(KBr): C=0 1639/1672
544	N66	CH ₂	AS28 : A0	C20		35	EI: M ⁺ = 643	0,50	FM1	(KBr): C=0 1641/1670
545	N66	CH ₂	AS28 : A0	C53		54	EI: M ⁺ = 644	0,50	FM1	(KBr): C=0 1639/1670
546	N66	CH ₂	AS28 : A0	C8		53	EI: M ⁺ = 629	0,60	FM1	(KBr): C=0 1639/1672

Пор. №	RCO	Z	R ²	A	NR ³ R ⁴	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]
547	N66	CH ₂	AS29	A0	C8		14	El: M ⁺ = 599	0.53	FM1	(KBr): C=O 1630
548	N66	CH ₂	AS29	A0	C53		12	El: M ⁺ = 614	0.48	FM1	
549	N66	CH ₂	AS29	A0	C20		15	El: M ⁺ = 613	0.48	FM1	(KBr): C=O 1637/1668
550	N66	CH ₂	AS30	A0	C53		4		0.48	FM1	
574	N66	CH ₂	AS16	A0	C20		55	El: M ⁺ = 653/5/7 (Cl ₂)	0.80	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 80/20/1	(KBr): C=O 1635/1670
575	N66	CH ₂	AS16	A0	C53		54	El: M ⁺ = 654/6/8 (Cl ₂)	0.20	EE / MeOH / NH ₄ OH 70/30/3	(KBr): C=O 1635/1668
578	N66	CH ₂	AS5	A0	C53		32	El: M ⁺ = 742/4/6 (Br ₂)			(KBr): C=O 1637/1670
579	N66	CH ₂	AS5	A0	C20		37	El: M ⁺ = 741/3/5 (Br ₂)	0.50	FM5	(KBr): C=O 1635/1670
589	N66	CH ₂	AS32	A0	C53		49	El: M ⁺ = 756/58/60 (Br ₂)	0.33	FM5	(KBr): C=O 1639/1670
590	N66	CH ₂	AS32	A0	C20		36	El: M ⁺ = 755/7/9 (Br ₂)	0.47	FM5	(KBr): C=O 1658/1672
591	N66	CH ₂	AS33	A0	C20		43	El: M ⁺ = 689	0.40	EE / MeOH / NH ₄ OH 50/50/0.5	(KBr): C=O 1637/1670
592	N66	CH ₂	AS33	A0	C53		52	El: M ⁺ = 690	0.20	EE / MeOH / NH ₄ OH 70/30/5	(KBr): C=O 1633/1668
593	N66	CH ₂	AS16	A0	C29		11	El: M ⁺ = 628/30/32 (Cl ₂)	0.65	EE/MeOH 9/1	(KBr): C=O 1606 / 1637 / 1668 / 1728
594	N66	CH ₂	AS16	A0	C73		48	El: M ⁺ = 628/30/32 (Cl ₂)	0.50	EE/MeOH 9/1	(KBr): C=O 1637/ 1668 / 1736
595	N66	CH ₂	AS16	A0	C74		10	El: M ⁺ = 597/99/601 (Cl ₂)	0.30	EE / MeOH / NH ₄ OH 50/50/0.5	
597	N66	CH ₂	AS31	A0	C53		25	El: M ⁺ = 639	0.30	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 90/10/1	(KBr): C=O 1635/1668
598	N66	CH ₂	AS31	A0	C20		31	El: M ⁺ = 638	0.10	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 90/10/0.3	(KBr): C=O 1635/1668

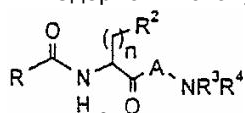
Пор. №	RCO	Z	R ²	A	NR ³ R ⁴	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]
600	N73	CH ₂	AS31	A0	C20		10	ESI: (M+H) ⁺ = 551	0.15	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 90/10/1	(KBr): C=O 1628
602	N66	CH ₂	AS17	A0	C53		56	El: M ⁺ = 772/4/6 (Br ₂)	0.25	EE / MeOH / NH ₄ OH 50/50/0.5	(KBr): C=O 1637/1668
603	N66	CH ₂	AS16	A0	C33			El: M ⁺ = 600/02/04 (Br ₂)	0.75	EE / MeOH / AcOH 70/30/1	(KBr): C=O 1635/1715
604	N66	CH ₂	AS17	A0	C20		47	El: M ⁺ = 771/3/5 (Br ₂)	0.20	EE / MeOH / NH ₄ OH 50/50/0.5	(KBr): C=O 1635/1668
605	N66	CH ₂	AS34	A0	C53		70	El: M ⁺ = 672	0.25	EE / MeOH / NH ₄ OH 50/50/0.5	(KBr): C=O 1633/1665
606	N66	CH ₂	AS34	A0	C20		45	El: M ⁺ = 671	0.15	EE / MeOH / NH ₄ OH 50/50/0.5	(KBr): C=O 1635/1668
607	N66	N-H	AS21	A0	C40		27	ESI: (M+H) ⁺ = 670	0.65	FM1	(KBr): C=O 1608 / 1628 / 1664
608	N66	N-H	AS21	A0	C11		34	ESI: (M+H) ⁺ = 656	0.50	FM1	(KBr): C=O 1606 / 1628 / 1664
609	N66	N-H	AS21	A0	C8		30	ESI: (M+H) ⁺ = 641	0.80	FM1	(KBr): C=O 1626/1664
610	N66	N-H	AS21	A0	C1		55	ESI: (M+H) ⁺ = 636	0.80	FM1	(KBr): C=O 1635/1662
611	N66	N-H	AS21	A0	C4		80	ESI: (M+H) ⁺ = 635	0.70	FM1	(KBr): C=O 1606 / 1628 / 1664
612	N66	CH ₂	AS4	A0	C8		43	El: M ⁺ = 742/4/6 (Br ₂)	0.85	FM1	(KBr): C=O 1668 / 1631 / 1606
613	N66	N-H	AS22	A0	C20		62	ESI: (M+H) ⁺ = 621/23(Cl)	0.73	FM1	(KBr): C=O 1626/1664
614	N66	N-H	AS22	A0	C37		55	ESI: (M+H) ⁺ = 621/23 (Cl)	0.68	FM1	(KBr): C=O 1626/1664
615	N66	N-H	AS22	A0	C56		77	ESI: (M+H) ⁺ = 593	0.76	FM1	(KBr): C=O 1628/1664

Пор. №	RCO	Z	R ²	A (NR ³ R ⁴)	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]
616	N66	CH ₂	AS36	A0: C8		32	ESI: (M+H) ⁺ = 585	0,76	FM1	(KBr): C=O 1637/1668
617	N66	CH ₂	AS21	A0: C37		15	El: M ⁺ = 653	0,15	MeOH	(KBr): C=O 1639/1670
618	N66	CH ₂	AS21	A0: C38		24	El: M ⁺ = 680	0,10	MeOH	(KBr): C=O 1639/1670
628	N66	CH ₂	AS21	A0: C8		31	El: M ⁺ = 639	0,25	MeOH	(KBr): C=O 1639/1670
629	N66	CH ₂	AS21	A0: C11		43	El: M ⁺ = 654	0,10	MeOH	(KBr): C=O 1641/1668
630	N66	CH ₂	AS21	A0: C1		74	El: M ⁺ = 634	0,10	MeOH	(KBr): C=O 1641/1668
631	N66	CH ₂	AS21	A0: C28		63	El: M ⁺ = 614	0,30	MeOH	(KBr): C=O 1666
634	N66	CH ₂	AS38	A0: C8		35	ESI: (M+H) ⁺ = 622	0,25	MeOH	(KBr): C=O 1635/1668
635	N66	CH ₂	AS48	A0: C8		40	El: M ⁺ = 639	0,68	FM1	(KBr): C=O 1643/1670
636	N66	N-H	AS49	A0: C20		25	ESI: (M+H) ⁺ = 632	0,40	EE / MeOH / NH ₄ OH 9/1/0.5	(KBr): C=O 1664
637	N66	CH ₂	AS4	A0: C20		11	ESI: (M+H) ⁺ = 757/59/61 (Br ₂)	0,60	FM1	(KBr): C=O 1635/1668
638	N66	CH ₂	AS48	A0: C20		11	ESI: (M+H) ⁺ = 654	0,66	FM1	(KBr): C=O 1641/1668
639	N66	CH ₂	AS18	A0: C20		4	El: M ⁺ = 721	0,10	MeOH	(KBr): C=O 1637/1670
640	N66	CH ₂	AS39	A0: C20		38	El: M ⁺ = 645	0,80	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 8/2/0.3	(KBr): C=O 1635/1670
641	N66	CH ₂	AS38	A0: C20		49	El: M ⁺ = 635	0,80	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 8/2/0.3	(KBr): C=O 1635/1668
642	N66	CH ₂	AS39	A0: C8		45	El: M ⁺ = 631	0,10	EE / MeOH / NH ₄ OH 9/1/0.3	(KBr): C=O 1635/1670
	N66	CH ₂	AS21	A0: C69		70	El: M ⁺ = 739			(KBr): C=O 1684
644	N109	CH ₂	AS21	A0: C20		46	ESI: (M+H) ⁺ = 659	0,10	MeOH	(KBr): C=O 1643
645	N66	CH ₂	AS19	A0: C20		21	El: M ⁺ = 763/5 (Br)	0,53	FM1	(KBr): C=O 1669/1634
646	N66	CH ₂	AS19	A0: C8		45	El: M ⁺ = 649/651 (Br)	0,60	FM1	(KBr): C=O 1637/1668
653	N113	CH ₂	AS21	A0: C20		55	El: M ⁺ = 666	0,60	FM1	(KBr): C=O 1630/1701

Пор. №	RCO	Z	R ²	A	NR ³ R ⁴	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]
654	N134	CH ₂	AS21	A0	C20		22	El: M ⁺ = 690	0,60	FM1	(KBr): C=O 1714
655	N66	CH ₂	AS46	A0	C20		43	El: M ⁺ = 636	0,50	FM1	(KBr): C=O 1630/1664
656	N66	CH ₂	AS46	A0	C8		71	El: M ⁺ = 622	0,60	FM1	(KBr): C=O 1635
657	N66	CH ₂	AS47	A0	C20		63	El: M ⁺ = 639	0,50	FM1	(KBr): C=O 1635 / 1663 / 1716
658	N66	CH ₂	AS50	A0	C20		70	ESI: (M+H) ⁺ = 741/3/5 (Br ₂)	EE / MeOH / NH ₄ OH 0,20: 50/50/0,5		(KBr): C=O 1635/1668
659	N66	CH ₂	AS50	A0	C53		60	ESI: (M+H) ⁺ = 741/3/5 (Br ₂)	EE / MeOH / NH ₄ OH 0,20: 50/50/0,5		(KBr): C=O 1635/1668
660	N66	CH ₂	AS46	A0	C53		41	El: M ⁺ = 637	0,65	FM1	(KBr): C=O 1630
661	N66	CH ₂	AS7	A0	C8		75	El: M ⁺ = 615	0,70	FM1	(KBr): C=O 1626/1660
662	N66	CH ₂	AS7	A0	C53		41	El: M ⁺ = 630	0,55	FM1	(KBr): C=O 1628/1662
663	N66	CH ₂	AS7	A0	C20		78	El: M ⁺ = 629	0,60	FM1	(KBr): C=O 1628/1662
664	N66	CH ₂	AS52	A0	C8		66	El: M ⁺ = 629	0,75	FM1	(KBr): C=O 1635
665	N66	CH ₂	AS52	A0	C53		37	El: M ⁺ = 644	0,70	FM1	(KBr): C=O 1633/1664
666	N66	CH ₂	AS52	A0	C20		61	El: M ⁺ = 643	0,80	FM1	(KBr): C=O 1635/1664
667	N66	CH ₂	AS2	A0	C53		47	El: M ⁺ = 636	0,60	FM1	(KBr): C=O 1630/1664
	N66	CH ₂	AS2	A0	C69		78		0,75	FM1	
669	N66	CH ₂	AS32	A0	C71		44	El: M ⁺ = 834/6/8 (Br ₂)	EE / MeOH / NH ₄ OH 0,20: 50/50/0,5		(KBr): C=O 1641/1670
670	N66	CH ₂	AS51	A0	C20	Попередні стадії: особливі випадки:	47	El: M ⁺ = 641	EE / MeOH / NH ₄ OH 0,15: 50/50/0,5		(KBr): C=O 1635/1664
671	N66	CH ₂	AS51	A0	C53		45	El: M ⁺ = 642	EE / MeOH / NH ₄ OH 0,15: 50/50/0,5		(KBr): C=O 1637/1670
672	N66	CH ₂	AS16	A0	C76		55	El: M ⁺ = 689/91/93 (Cl ₂)	0,66	FM1	(KBr): C=O 1635

Приклад 2

Одержання сполук загальної формули:



1-[N²-[4-аміно-N-[[4-(2-хлорфеніл)-1-піперазиніл]карбоніл]-3,5-дибром-D-фенілаланіл]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)піперазин-біс-(трифторацетат) (Пор. № 51)

Суміш, що складається із 0,56г (1,0ммоль) 4-аміно-N²-[[4-(2-хлорфеніл)-1-піперазиніл]карбоніл]-3,5-дибром-D-фенілаланіну, 0,41г (1,05ммоль) 1-[N⁶-(1,1-диметилетокси-карбоніл)-L-лізил]-4-(4-піридиніл)піперазину, 0,35г (1,10ммоль) TBTU, 0,14г (1,0ммоль) HOBt, 0,2мл (1,10ммоль) DIEA і 100мл диметилформаміду перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш згущували у вакуумі і розподіляли між метиленхлоридом і насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Органічну фазу протрушували по одному разу з насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і з водою, сушили і згущували у вакуумі. Сировинний продукт очищали шляхом колонкової хроматографії (MN-силікагель 60, Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM, елюент: естер оцтової кислоти/метанол = 8/2 (o/o)), розводили в 30мл метиленхлориду і протягом 3 годин при кімнатній температурі перемішували з 3мл трифтороцтової кислоти. Реакційну суміш випарювали у вакуумі, залишок розтирали з ефіром і відсмоктували осажену аморфну речовину (0,43г, 37% від теоретичного).

IR (KBr):, 1643, 1678 cm⁻¹ (C=O)

R_f: 0,6 (FM1)

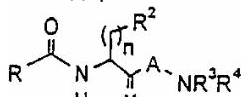
ESI-MS: (M+H)⁺=832/834/836/838 (Br₂, Cl)

Аналогічно були одержані (в кожному разі n=1):

Пор. №	RCO	R ²	A	NR ³ R ⁴	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]
48	N6	AS1	A1	C3	79	ESI: M+H= 946/48/50 (Br ₂)	0,3	FM1	(KBr): C=O 1652.9; 1674.1
213	N15	AS6	A1	C8	14.7	ESI: M+H=781/3 (Br)	0.45	FM2	(KBr): C=O 1691.5; 1699.8
49	N8	AS4	A1	C1	57.14	ESI: M+H= 757/59/61 (Br ₂)	0.5	FM1	(KBr): C=O 1643.3; 1676.0
58	N15	AS4	A1	C4	21	ESI: M+H= 852/4/6 (Br ₂)	0.57	FM1	(KBr): C=O 1635.5; 1655.3
59	N15	AS4	A1	C1	45.6	ESI: M+H= 853/5/7 (Br ₂)	0.44	FM1	(KBr): C=O 1635.5; 1695.3
60	N23	AS4	A1	C4	19.2	ESI: M+H= 831/3/5/7 (Br ₂ , Cl)	0.65	FM1	(KBr): C=O 1633.6
61	N23	AS4	A1	C1	36.6	ESI: M+H= 832/4/6/8 (Br ₂ , Cl)	0.6	FM1	(KBr): C=O 1643.3; 1678.0

Приклад 3

Одержання сполук загальної формули:



1-[N²-(3,5-дибром-N-[[[(2-метоксифеніл)метил]аміно]карбоніл]-D,L-тирозил]-N⁶-(фенілметоксикарбоніл)-L-лізил]-(4-піридиніл)-піперазину

Розчин 1,0г (1,34ммоль) 1-[N²-(3,5-дибром-D-тирозил)-N⁶-(фенілметоксикарбоніл)-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазину в 50мл тетрагідрофурану протягом 40 хвилин краплями додавали до охолодженого до температури -10°C і розмішаної суспензії 0,33г (2,01ммоль) CDT в 50мл тетрагідрофурану. Потім реакційну суміш протягом 2 годин перемішували при кімнатній температурі і змішували з 0,22мл (1,675ммоль) 2-метоксibenzenметанаміну. Після цього суміш протягом 2 годин кип'ятили зі зворотним холодильником і протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш згущували у вакуумі, залишок розтирали з ефіром і осаджену тверду речовину (1,1г; 90% від теоретичного) відфільтровували нутч-фільтром і сушили.

IR (KBr): 1641, 1717 cm⁻¹ (C=O)

ES-MS: (M+H)⁺=908/910/912 (Br₂)

(M+H+Na)⁺⁺=466,7 (Br₂)

Аналогічно одержували:

Пор. №	RCO	R ²	n	X	A	NR ² R ⁴	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]	Fp. (°C)
195	N15	AS1	1	O	A3	C8		21	ESI: (M+H) ⁺ = 959/61/63 (Br ₂)	0.8	FM7	(KBr): C=O 1699.2; 1635.5	-
196	N51	AS1	1	O	A3	C8		26;1	ESI: (M+H) ⁺ = 929/31/33 (Br ₂)	0.85	FM7	(KBr): C=O 1710; CN 2219.8	
201	N101	AS4	1	O	A0	C8	DIEA	34	ESI: (M+H) ⁺ = 746/8/50 (Br ₂)	0.58	FM1	(KBr): C=O 1693.4; 1618.2	
215	N15	AS1	1	O	A0	C34	NEt ₃ як основа	92	ESI: (M-H) ⁺ = 778/80/ 82 (Br ₂)	0.36	FM1	(KBr): C=O 1695.3	
216	N15	AS1	1	O	A0	C35	NEt ₃ як основа	69	ESI: (M H) ⁺ = 779/81/ 82 (Br ₂)	0.3	FM1	(KBr): C=O 1701.1	
221	N15	AS4	1	O	A7	C1	NEt ₃ як основа	39	ESI: (M+H) ⁺ = 881/3/5 (Br ₂)	0.38	FM1	(KBr): C=O 1697.3; 1637.5	
288	N85	AS1	1	O	A0	C8	THF/DMF як розчинник NEt ₃ як основа	30	ESI: (M+H) ⁺ = 749/51/53 (Br ₂)	0.3	MeOH	(KBr): C=O 1683.8; 1624.0; OH 3429.2	
293	N66	AS1	1	O	A9	C1	DIEA	11	ESI: (M+H) ⁺ = 910/2/4 (Br ₂)	0.4	FM1	(KBr): C=O 1645.2	
295	N66	AS1	1	O	A7	C1	NEt ₃ як основа	70	ESI: (M+H) ⁺ = 896/8/ 900 (Br ₂)	0.45	FM1	(KBr): C=O 1716.5; 1647.1	
303	N86	AS4	1	O	A0	C8	DIEA	20	ESI: (M+H) ⁺ = 747/9/ 51 (Br ₂)	0.7	FM 2	(KBr): C=O 1618.2	
304	N87	AS4	1	O	A0	C8	THF як розчинник NEt ₃ як основа	30	ESI: (M+H) ⁺ = 802/4/6 (Br ₂)	0.75	FM1	(KBr): C=O 1720.4; 1668.3; 1620.1; NH,NH2 3431.2; 3379.1	
305	N88	AS4	1	O	A0	C8	DIEA	45	ESI: (M+H) ⁺ = 782/4/6 (Br ₂)	0.6	FM1	(KBr): C=O 1616; SO2 1323.1; 1151.4	
308	N90	AS4	1	O	A0	C8	DIEA	27	ESI: (M+H) ⁺ = 750/2/4 (Br ₂)	0.5	FM1	(KBr): C=O 1637.5	
90	N15	AS1	1	O	A3	C1		62	ESI: (M+H) ⁺ = 954/6/8 (Br ₂)	0.8	FM2	(KBr): C=O 1697.3; 1639.4	
	N8	AS1	1	O	A3	C1		66	ESI: (M+H) ⁺ = 858/60/62 (Br ₂)	0.22	Ест. оцт. к-ти/ метанол = 6/4 (v/v)	(KBr): C=O 1641.3	
	N9	AS1	1	O	A3	C1		59	ESI: (M+H) ⁺ = 888/90/92 (Br ₂)	0.22	Ест. оцт. к-ти/ метанол = 6/4 (v/v)	(KBr): C=O 1652.9	

Пор. №	R ^{CO}	R ²	n	X	A	NR ³ R ⁴	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]	Фр. (°C)
N2	AS1	1	O	A4	C1			40	ESI: (M+H) ⁺ = : 922/4/6 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 944/6/8 (Br ₂)	0.45	FM1	(KBr): C=O 1641.3; 1710.8; OH, NH 3396.4	
N4	AS1	1	O	A4	C1			73	ESI: (M+H) ⁺ = : 952/4/6 (Br ₂)	0.13	FM1	(KBr): C=O 1641.3; 1714.6	
62 : N15	AS1	1	O	A3	C5			65	ESI: (M+H) ⁺ = : 1003/5/7 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 1025/7/9 (Br ₂)	0.27	FM1	(KBr): C=O 1685.7; 1635.5; OH, NH, 3419.6	
N15	AS1	1	O	A3	C6		хроматогр. очищення силикагель/ FM4	86	ESI: (M+H) ⁺ = : 983/5/7 (Br ₂)	0.45	FM1	(KBr): C=O 1695.3; 1633.6	
73 : N15	AS5	1	O	A3	C1		хроматогр. очищення силикагель/ FM4 Диа- стереомери	64	ESI: (M+H) ⁺ = : 938/40/42 (Br ₂)	0.75	FM1	(KBr): C=O 1699.2; 1641.3	
78 : N45	AS5	1	O	A3	C1		хроматогр. очищення силикагель/ FM4 Диа- стереомери	44	ESI: (M+H) ⁺ = : 952/4/6 (Br ₂)	0.73	FM1	(KBr): C=O : 1712.7, 1637.5; -NH- 3300.0	
110 : N15	AS4	1	O	A0	C5		хроматогр. очищення силикагель/ FM4	82	ESI: (M+H) ⁺ = : 725/7/9 (Br ₂)	0.79	FM1	(KBr): C=O : 1620.1; 1514.0	
111 : N15	AS4	1	O	A0	C15		хроматогр. очищення силикагель/ FM4	58	ESI: M ⁺ = : 726/28/30 (Br ₂)	0.77	FM1	(KBr): C=O : 1697.3; 1620.1	
114 : N45	AS4	1	O	A0	C5		хроматогр. очищення силикагель/ FM4	75	ESI: (M+H) ⁺ = : 739/41/43 (Br ₂)	0.78	FM1	(KBr): C=O : 1710.8; 1620.1	
112 : N15	AS1	1	O	A0	C5		хроматогр. очищення силикагель/ FM4	45	ESI: (M+H) ⁺ = : 726/28/30 (Br ₂)	0.33	FM1	(KBr): C=O : 1695.3; 1624.0	

Пор. №	RCO	R ²	n	X	A	NR ³ R ⁴	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]	Фр. (°C)
115	N45	AS1	1	O	A01	C5	хроматограф очищення силікагель/ FM4	28	ESI (M+H) ⁺ = 740/2/4 (Br ₂)	0.35	FM1	(KBr): C=O : 1710.8; 1622.	
113	N15	AS4	1	O	A01	C16	хроматограф очищення силікагель/ FM4	56	ESI: (M+H) ⁺ = 726/8/30 (Br ₂)	0.68	FM1	(KBr): C=O 1699.2; 1618.2	173-176
119	N45	AS4	1	O	A01	C16	хроматограф очищення силікагель/ FM4	81	ESI (M+H) ⁺ = 762/4/6 (Br ₂)	0.69	FM1	(KBr): C=O : 1710.8; 1618.2	148-152
120	N15	AS1	1	O	A01	C15	хроматограф очищення силікагель/ FM4	27	ESI (M+H) ⁺ = 749/51/53 (Br ₂)	0.31	FM1	(KBr): C=O 1695.3	173-175
128	N15	AS4	1	O	A01	C3	хроматограф очищення силікагель/ FM4	61	ESI: (M+Na) ⁺ = 764/6/8 (Br ₂)	0.72	FM1	(KBr): C=O : 1699.2; 1618.2	174-177
130	N15	AS4	1	O	A01	C6	хроматограф очищення силікагель/ FM4	60	ESI (M+H) ⁺ = 754/6/8 (Br ₂)	0.7	FM1	(KBr): C=O : 1703; 1620.1	150-154
129	N15	AS1	1	O	A01	C16	хроматограф очищення силікагель/ FM4	18	ESI: (M-H) ⁻ = 725/7/9 (Br ₂)	0.27	FM1	(KBr): C=O 1693.4; 1627.3	173-176
131	N45	AS4	1	O	A01	C6	хроматограф очищення силікагель/ FM4	69	ESI: (M+H) ⁺ = 768/70/72 (Br ₂)	0.73	FM1	(KBr): C=O : 1712.7; 1620.1	159-162
132	N45	AS4	1	O	A01	C3	хроматограф очищення силікагель/ FM4	27	ESI (M+Na) ⁺ = 778/80/2 (Br ₂)	0.72	FM1	(KBr): C=O : 1712.7; 1618.2	142-146
133	N15	AS1	1	O	A01	C6	хроматограф очищення силікагель/ FM4	24	ESI (M+H) ⁺ = 755/7/9 (Br ₂)	0.33	FM1	(KBr): C=O : 1697.3; 1624.0	161-164
134	N15	AS4	1	O	A01	C18	хроматограф очищення силікагель/ FM4	69	ESI (M+H) ⁺ = 756/8/60 (Br ₂)	0.59	FM1	(KBr): C=O : 1699.2; 1618.2	171-174



Пор. №	RCD	R ²	n	X	A	NR ³ R ⁴	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]	Фр. (°C)
338 : N109	AS4	1	H2	A0	C8	DIEA/DMF		38	ESI: (M+H) ⁺ = 736/8/40 (Br ₂)	0.44	FM1	(KBr): C=0 1653	
339 : N110	AS4	1	H2	A0	C8	DIEA/DMF		39	ESI: (M+H) ⁺ = 736/8/40 (Br ₂)	0.44	FM1	(KBr): C=0 1653	
340 : N66	AS1	1	O	A0	C20	DIEA/DMF		33	ESI: (M+H) ⁺ = 759/61/63 (Br ₂)	0.12	FM1	(KBr): C=0 1618/1657	
341 : N71	AS1	1	O	A0	C20	DIEA/DMF		31	ESI: (M+H) ⁺ = 771/3/5 (Br ₂)	0.1	FM1	(KBr): C=0 1620/1680	
342 : N112	AS4	1	O	A0	C20	DIEA/DMF		27	ESI: (M+H) ⁺ = 776/8/80 (Br ₂)	0.47	FM1	(KBr): C=0 1618/1682	
343 : N112	AS1	1	O	A0	C20	DIEA/DMF		26	ESI: (M+H) ⁺ = 777/9/81 (Br ₂)	0.11	FM1	(KBr): C=0 1624/1678	
344 : N71	AS1	1	O	A0	C37	DIEA/DMF		52	ESI: (M+H) ⁺ = 771/3/5 (Br ₂)	0.65	FM1	(KBr): C=0 1622/1680	
345 : N66	AS1	1	O	A0	C37	DIEA/DMF		50	ESI: (M+H) ⁺ = 759/61/63 (Br ₂)	0.7	FM1	(KBr): C=0 1653	
346 : N71	AS4	1	O	A0	C37	DIEA/DMF		37	ESI: (M+H) ⁺ = 770/72/74 (Br ₂)	0.75	FM1	(KBr): C=0 1620/1682	
347 : N6	AS4	1	O	A0	C37	DIEA/DMF		45	ESI: (M+H) ⁺ = 758/60/62 (Br ₂)	0.8	FM1	(KBr): C=0 1620/1663	
348 : N113	AS4	1	O	A0	C20	DIEA/DMF		24	ESI: (M+H) ⁺ = 771/3/5 (Br ₂)	0.8	FM1	(KBr): C=0 1616/1701	
349 : N113	AS4	1	O	A0	C8	DIEA/DMF		40	ESI: (M+H) ⁺ = 757/59/61 (Br ₂)	0.8	FM1	(KBr): C=0 1616/1699	
350 : N111	AS4	1	O	A0	C20			33	ESI: (M+H) ⁺ = 838/40/42 (Br ₂)	0.63	FM1	(KBr): C=0 1620/1688	
351 : N111	AS4	1	O	A0	C8			39	ESI: (M+H) ⁺ = 824/6/8 (Br ₂)	0.64	FM1	(KBr): C=0 1620/1688	
352 : N111	AS1	1	O	A0	C8			36	ESI: (M+H) ⁺ = 825/7/9 (Br ₂)	0.37	FM1	(KBr): C=0 1644/1688	
353 : N112	AS1	1	O	A0	C8			24	ESI: (M+H) ⁺ = 763/5/7 (Br ₂)	0.28	FM1	(KBr): C=0 1624/1684	
355 : N113	AS4	1	O	A0	C11	DIEA/DMF		6	ESI: (M+H) ⁺ = 772/4/6 (Br ₂)	0.5	FM1	(KBr): C=0 1620/1697	
356 : N66	AS4	1	O	A0	C38	DIEA/DMF		31	ESI: (M+H) ⁺ = 785/7/9 (Br ₂)	0.23	FM1	(KBr): C=0 1624/1664	
357 : N112	AS4	1	O	A0	C11	DIEA/DMF		5	ESI: (M+H) ⁺ = 777/79/81 (Br ₂)	0.37	FM1		
358 : N111	AS1	1	O	A0	C11	DIEA/DMF		13	ESI: (M+H) ⁺ = 840/42/44 (Br ₂)	0.09	FM1	(KBr): C=0 1624/1686	
359 : N111	AS4	1	O	A0	C11	DIEA/DMF		24		0.39	FM1	(KBr): C=0 1622/1686	
360 : N109	AS4	1	O	A0	C8	DIEA/DMF		25	ESI: (M+H) ⁺ = 750/52/54 (Br ₂)	0.7	FM1	(KBr): C=0 1618/1657	
361 : N110	AS4	1	O	A0	C11	DIEA/DMF		35	ESI: (M+H) ⁺ = 750/52/54 (Br ₂)	0.5	FM1	(KBr): C=0 1622/1649	

Пор. №	RCO	R ²	n	X	A	NR ³ R ⁴	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]	Фр. (°C)
362	N110	AS4	1	O	A0	C3	DIEA/DMF	24	ESI: (M+H) ⁺ = 750/52/54 (Br ₂) _i	0.5	FM1	(KBr): C=O 1649	
363	N111	AS4	1	O	A0	C37	DIEA/DMF	25		0.53	FM1	(KBr): C=O 1622/1688	
364	N111	AS1	1	O	A0	C37	DIEA/DMF	24	ESI: (M+H) ⁺ = 839/41/43 (Br ₂) _i	0.3	FM1	(KBr): C=O 1624/1686	
366	N66	AS4	1	O	A0	C39		67	ESI: (M+H) ⁺ = 772/4/6 (Br ₂) _i	0.53	FM1	(KBr): C=O 1618/1665	
367	N71	AS4	1	O	A0	C39	DIEA/DMF	12	ESI: (M+H) ⁺ = 784/6/8 (Br ₂) _i	0.52	FM1	(KBr): C=O 1618/1684	
368	N111	AS4	1	O	A0	C39	DIEA/DMF	37	ESI: (M+H) ⁺ = 852/4/6 (Br ₂) _i	0.8	FM1	(KBr): C=O 1618/1686	
369	N114	AS4	1	O	A0	C8		15	ESI: (M+H) ⁺ = 824/6/8 (Br ₂) _i	0.58	FM1	(KBr): C=O 1618/1686	
370	N66	AS4	1	O	A0	C40	DIEA/DMF	35	ESI: (M+H) ⁺ = 773/5/7 (Br ₂) _i	0.44	FM1	(KBr): C=O 1622/1687	
371	N111	AS4	1	O	A0	C40	DIEA/DMF	58	ESI: (M+H) ⁺ = 853/5/7 (Br ₂) _i	0.44	FM1	(KBr): C=O 1622/1687	
373	N115	AS4	1	O	A0	C8	DIEA/DMF	43	ESI: (M+H) ⁺ = 822/4/6/8 (Br ₂) _i	0.7	FM1	(KBr): C=O 1620/1670	
374	N116	AS4	1	O	A0	C20		27	ESI: (M+H) ⁺ = 784/6/8 (Br)	0.53	FM1	(KBr): C=O 1618/1680	
375	N117	AS4	1	O	A0	C20		23	ESI: (M+H) ⁺ = 815/7/9 (Br)	0.52	FM1	(KBr): C=O 1620/1687	
376	N118	AS4	1	O	A0	C20		30		0.56	FM1	(KBr): C=O 1620/1684	
377	N119	AS4	1	O	A0	C20		74	ESI: (M+H) ⁺ = 848/50/52/54 (Br ₂) _i	0.61	FM1	(KBr): C=O 1616/1685	
418	N111	AS4	1	O	A0	C38	DIEA/DMF	23	ESI: (M+H) ⁺ = 865/7/9 (Br)	0.27	FM1	(KBr): C=O 1622/1687	
490	N113	AS1	1	O	A0	C20	DIEA/DMF	37	ESI: (M+H) ⁺ = 772/4/6 (Br ₂) _i	0.1	FM1	(KBr): C=O 1622/1699	
491	N113	AS1	1	O	A0	C8	DIEA/DMF	94	ESI: (M+H) ⁺ = 758/60/62 (Br ₂) _i	0.37	FM1	(KBr): C=O 1624/1691	
492	N113	AS1	1	O	A0	C11	DIEA/DMF	42	ESI: (M+H) ⁺ = 773/5/7 (Br ₂) _i	0.1	FM1	(KBr): C=O 1678	
495	N133	AS4	1	O	A0	C20		45	ESI: (M+H) ⁺ = 846/48/50 (Br ₂) _i	0.5	FM1	(KBr): C=O 1620/1682	
379	N71	AS1	1	O	A0	C3		39	ESI: (M+H) ⁺ = 769/71/73 (Br ₂) _i	0.41	FM4	(KBr): C=O 1680	
380	N71	AS4	1	O	A0	C3		40	ESI: (M+H) ⁺ = 768/70/72 (Br ₂) _i	0.47	FM4	(KBr): C=O 1618/1682	
381	N71	AS1	1	O	A0	C42		11	ESI: (M+H) ⁺ = 752/54/56 (Br ₂) _i	0.53	FM1	(KBr): C=O 1624/1682	
382	N66	AS1	1	O	A0	C42		18	ESI: (M+H) ⁺ = 740/42/44 (Br ₂) _i	0.16	FM4	(KBr): C=O 1630/1653	

Пор. №	RCO	R ²	n	X	A	NR ³ R ⁴	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]	Fp. (°C)
383	N66	AS4	1	O	A0	C42		47	ESI: (M+H) ⁺ = 739/41/43 (Br ₂) ₁	0.25	FM4	(KBr): C=O 1626/1659	
384	N93	AS1	1	O	A0	C1		11	ESI: (M+H) ⁺ = 790/92/94 (Br ₂) ₁	0.2	FM7	(KBr): C=O 1636/1705	
385	N71	AS4	1	O	A0	C42		37	ESI: (M+H) ⁺ = 751/53/55 (Br ₂) ₁	0.3	FM4	(KBr): C=O 1620/1680	
386	N71	AS4	1	O	A0	C18		26	ESI: (M+H) ⁺ = 782/4/6 (Br ₂) ₁	0.27	FM4	(KBr): C=O 1620/1682	
387	N66	AS4	1	O	A0	C5		62	ESI: (M+H) ⁺ = 739/41/43 (Br ₂) ₁	0.38	FM4	(KBr): C=O 1626/1663	
388	N71	AS4	1	O	A0	C5		55	ESI: (M+H) ⁺ = 751/3/5 (Br ₂) ₁	0.39	FM4	(KBr): C=O 1618/1684	
389	N66	AS1	1	O	A0	C43		59	ESI: (M+H) ⁺ = 796/98/800 (Br ₂) ₁	0.32	MeOH/ NH ₄ OH 9/1/0.1	(KBr): C=O 1653	
390	N135	AS4	1	O	A0	C18		5	ESI: (M+H) ⁺ = 853/5/7 (Br ₂) ₁	0.71	FM1	(KBr): C=O 1622/1653	
391	N135	AS1	1	O	A0	C18		6	ESI: (M+H) ⁺ = 854/6/8 (Br ₂) ₁	0.54	FM1	(KBr): C=O 1659	
392	N120	AS1	1	O	A0	C4		12	ESI: (M+H) ⁺ = 763/5/7 (Br ₂) ₁	0.41	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 9/1/0.1	(KBr): C=O 1618/1639	
393	N66	AS1	1	O	A0	C44		28	ESI: (M+H) ⁺ = 763/5/7 (Br ₂) ₁	0.5	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 9/1/0.1	(KBr): C=O 1659	
394	N66	AS4	1	O	A0	C21		37	ESI: (M+H) ⁺ = 740/42/44 (Br ₂) ₁	0.35	EE/ MeOH/ AcOH 75/25/0.5	(KBr): C=O 1659	
396	N71	AS1	1	O	A0	C21		49	ESI: (M+H) ⁺ = 753/5/7 (Br ₂) ₁	0.3	EE/ MeOH/ AcOH 75/25/0.5	(KBr): C=O 1622/1678	
397	N66	AS1	1	O	A0	C21		62	ESI: (M+H) ⁺ = 741/3/5 (Br ₂) ₁	0.35	EE/ MeOH/ AcOH 75/25/0.5	(KBr): C=O 1649	
398	N121	AS4	1	O	A0	C8		80	ESI: (M+H) ⁺ = 743/5/7 (Br ₂) ₁	0.55	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 9/1/0.1	(KBr): C=O 1618/1668	
399	N122	AS4	1	O	A0	C18		40	ESI: (M+H) ⁺ = 800/2/4 (Br ₂) ₁	0.62	FM1	(KBr): C=O 1622/1682	
400	N136	AS4	1	O	A0	C8		11	ESI: (M+H) ⁺ = 741/3/5 (Br ₂) ₁	0.65	FM1	(KBr): C=O 1622/1653	
401	N66	AS1	1	O	A0	C45		19	ESI: (M+H) ⁺ = 743/51/53 (Br ₂) ₁	0.65	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 9/1/0.1	(KBr): C=O 1659	
402	N136	AS4	1	O	A0	C1		10	ESI: (M+H) ⁺ = 736/8/40 (Br ₂) ₁	0.42	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 9/1/0.1	(KBr): C=O 1649	

Пор. №	RCO	R ²	n	X	A	NR ³ R ⁴	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]	Фр. (°C)
403	N121	AS4	1	O	A0	C1		25	ESI: (M+H) ⁺ = 738/40/42 (Br ₂)	0.43	CH ₂ Cl ₂ /MeOH/NH ₄ OH 9/1/0.1	(KBr): C=O 1626/1676	
404	N66	AS4	1	O	A0	C46		58	ESI: (M+H) ⁺ = 766/8/70 (Br ₂)	0.29	CH ₂ Cl ₂ /MeOH/NH ₄ OH 9/1/0.1	(KBr): C=O 1624/1663	
405	N66	AS1	1	O	A0	C47		40	ESI: (M+H) ⁺ = 752/4/6 (Br ₂)	0.3	EE/ MeOH 9/1	(KBr): C=O 1659	
406	N136	AS1	1	O	A0	C1		16	ESI: (M+H) ⁺ = 737/39/41 (Br ₂)	0.34	FM7	(KBr): C=O 1645	
407	N121	AS1	1	O	A0	C1		15	ESI: (M+H) ⁺ = 739/41/43 (Br ₂)	0.36	FM7	(KBr): C=O 1638	
408	N71	AS4	1	O	A0	C48		47	ESI: (M+H) ⁺ = 792/4/6 (Br ₂)	0.17	CH ₂ Cl ₂ /MeOH/NH ₄ OH 9/1/0.1	(KBr): C=O 1620/1680	
409	N66	AS4	1	O	A0	C48		31	ESI: (M+H) ⁺ = 780/2/4 (Br ₂)	0.43	CH ₂ Cl ₂ /MeOH/NH ₄ OH 9/1/0.1	(KBr): C=O 1665/1736	
410	N66	AS1	1	O	A0	C49		51		0.24	EE/ MeOH 9/1	(KBr): C=O 1661	
411	N71	AS4	1	O	A0	C44		45	ESI: (M+Na) ⁺ = 796/98/800 (Br ₂)	0.35	EE/ MeOH 9/1	(KBr): C=O 1728	
412	N66	AS1	1	O	A0	C50		58	ESI: (M+H) ⁺ = 756/58/60 (Br ₂)	0.47	EE/ MeOH 9/1	(KBr): C=O 1642/1661	
413	N66	AS1	1	O	A0	C51		16	ESI: (M+H) ⁺ = 788/90/92 (Br ₂)	0.47	EE/ MeOH/NH ₄ OH 5/5/0.1	(KBr): C=O 1631	
414	N66	AS4	1	O	A0	C52		34	ESI: (M+H) ⁺ = 747/49/51 (Br ₂)	0.54	FM1	(KBr): C=O 1622/1662	
415	N71	AS4	1	O	A0	C52		35	ESI: (M+H) ⁺ = 759/61/63 (Br ₂)	0.52	FM1	(KBr): C=O 1620/1682	
416	N66	AS4	1	O	A0	C53		53	ESI: (M+H) ⁺ = 759/61/63 (Br ₂)	0.45	CH ₂ Cl ₂ /MeOH/NH ₄ OH 9/1/0.1	(KBr): C=O 1620/1664	
417	N71	AS4	1	O	A0	C53		39	ESI: (M+H) ⁺ = 771/3/5 (Br ₂)	0.43		(KBr): C=O 1620/1684	
496	N66	AS4	1	O	A0	C64		57		0.5	CH ₂ Cl ₂ /MeOH/NH ₄ OH 9/1/0.1	(KBr): C=O 1635	
497	N66	AS1	1	O	A0	C53		60	ESI: (M+H) ⁺ = 760/2/4 (Br ₂)	0.31	CH ₂ Cl ₂ /MeOH/NH ₄ OH 50/50/0.5	(KBr): C=O 1676	
498	N66	AS4	1	O	A0	C65		60	ESI: (M+H) ⁺ = 760/2/4 (Br ₂)	0.39	FM1	(KBr): C=O 1676	

Пор. №	RCO	R ²	n	X	A	NR ³ R ⁴	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]	Фр. (°C)
499	N71	AS4	1	O	A0	C65		53	ESI: (M+H) ⁺ = 785/7/9 (Br ₂)	0.39	FM1	(KBr): C=O 1618/1684	
500	N66	AS4	1	O	A0	C51		71	ESI: (M+H) ⁺ = 787/89/91 (Br ₂)	0.15	CH ₂ Cl ₂ /MeOH/NH ₄ OH 9/1/0.1	(KBr): C=O 1628	
501	N71	AS1	1	O	A0	C53		71	ESI: (M+H) ⁺ = 772/4/6 (Br ₂)	0.25	CH ₂ Cl ₂ /MeOH/NH ₄ OH 50/50/0.5	(KBr): C=O 1676	
502	N66	AS1	1	O	A0	C65		42	ESI: (M+H) ⁺ = 774/6/8 (Br ₂)	0.15	FM1	(KBr): C=O 1626/1657	
503	N71	AS1	1	O	A0	C65		48	ESI: (M+H) ⁺ = 786/88/90 (Br ₂)	0.12	FM1	(KBr): C=O 1620/1682	
504	N66	AS4	1	O	A0	C66		67	ESI: (M+H) ⁺ = 787/89/91 (Br ₂)	0.65	CH ₂ Cl ₂ /MeOH/NH ₄ OH 50/50/0.5	(KBr): C=O 1624	
297	N71	AS4	1	H2	A0	C8		9	ESI: (M+H) ⁺ = 742/4/6 (Br ₂)	0.2	FM1	(KBr): C=O 1684	
298	N71	AS13	1	H2	A0	C8		6	ESI: (M+H) ⁺ = 664/6 (Br)	0.16	FM1	(KBr): C=O 1622/1682	
299	N66	AS4	1	H2	A0	C8		21	ESI: (M+H) ⁺ = 730/2/4 (Br ₂)	0.25	FM1	(KBr): C=O 1666	
300	N66	AS13	1	H2	A0	C8		14	ESI: (M+H) ⁺ = 652/4 (Br)	0.19	FM1	(KBr): C=O 1666	
301	N71	AS1	1	H2	A0	C8		26	ESI: (M+H) ⁺ = 743/5/7 (Br ₂)	0.2	FM1	(KBr): C=O 1682	
420	N87	AS1	1	O	A0	C4		45	ESI: (M+H) ⁺ = 797/99/801 (Br ₂)	0.5	FM1	(KBr): C=O 1624/1665/1719	
422	N87	AS1	1	O	A0	C8		35	ESI: (M+H) ⁺ = 805/7/9 (Br ₂)	0.54	FM1	(KBr): C=O 1628/1668/1720	
431	N125	AS4	1	O	A0	C8		89	ESI: (M+H) ⁺ = 772/4/6 (Br ₂)	0.75	FM1	(KBr): C=O 1713/1773	
432	N125	AS1	1	O	A0	C4		59	ESI: (M+H) ⁺ = 767/69/71 (Br ₂)	0.65	FM1	(KBr): C=O 1622/1711/1773	
433	N126	AS4	1	O	A0	C4		33	ESI: (M+H) ⁺ = 780/2/4 (Br ₂)	0.65	FM1	(KBr): C=O 1709/1769	
434	N126	AS1	1	O	A0	C8		53	ESI: (M+H) ⁺ = 787/89/91 (Br ₂)	0.53	FM1	(KBr): C=O 1626/1707	
440	N127	AS4	1	O	A0	C8		67	ESI: (M+H) ⁺ = 780/2/4 (Br ₂)	0.67	FM1	(KBr): C=O 1618	
441	N127	AS4	1	O	A0	C20		89	ESI: (M+H) ⁺ = 794/6/8 (Br ₂)	0.24	EE/MeOH/NH ₄ OH 8/1.5/0.3	(KBr): C=O 1618	
442	N127	AS4	1	O	A0	C4		83	ESI: (M+H) ⁺ = 774/6/8 (Br ₂)	0.37	EE/MeOH/NH ₄ OH 8/1.5/0.3	(KBr): C=O 1616/1732	
456	N66	AS16	1	O	A0	C8		83	ESI: (M+H) ⁺ = 641/3/5 (Cl ₂)	0.32	EE/MeOH/NH ₄ OH 8/1.5/0.1	(KBr): C=O 1624/1665	
466	N128	AS4	1	O	A0	C8		13	ESI: (M+H) ⁺ = 832/4/6 (Br ₂)	0.63	FM1	(KBr): C=O 1684	

Пор. №	RCO	R ²	n	X	A	NR ³ R ⁴	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]	Фр. (°C)
467 : N129	AS4	1	O	A0	C8			16	ESI: (M+H) ⁺ = 806/08/10 (Br ₂)	0,63	FM1	(KBr): C=O 1618/1682	
468 : N129	AS1	1	O	A0	C8			28	ESI: (M+H) ⁺ = 807/09/11 (Br ₂)	0,29	FM1	(KBr): C=O 1630/1680	
470 : N128	AS1	1	O	A0	C8			81	ESI: (M+H) ⁺ = 835/7/9 (Br ₂)	0,63	FM1	(KBr): C=O 1684	
473 : N130	AS1	1	O	A0	C8			40	ESI: (M+H) ⁺ = 787/89/91 (Br ₂)	0,51	FM1	(KBr): C=O 1624/1678	
474 : N130	AS4	1	O	A0	C8			17	ESI: (M+H) ⁺ = 786/88/90 (Br ₂)	0,71	FM1	(KBr): C=O 1618/1684	
477 : N66	AS16	1	O	A0	C1			33	ESI: (M+H) ⁺ = 636/38/40 (Cl ₂)	0,53	EE/ MeOH/ NH ₄ OH 9/1/1 (v/v/v)	(KBr): C=O 1661	
481 : N131	AS4	1	O	A0	C37			30	ESI: (M+H) ⁺ = 838/40/42/44 (Br ₂ ; Cl ₂)	0,15	CH ₂ Cl ₂ / MeOH 7/3 (v/v)	(KBr): C=O 1618/1685	
482 : N131	AS4	1	O	A0	C20			24	ESI: (M+H) ⁺ = 838/40/42/44 (Br ₂ ; Cl ₂)	0,15	CH ₂ Cl ₂ / MeOH 7/3 (v/v)	(KBr): C=O 1618/1685	
483 : N132	AS4	1	O	A0	C20			62	ESI: (M+H) ⁺ = 804/6/8/10 (Br ₂ ; Cl)	0,55	FM1	(KBr): C=O 1684	
484 : N132	AS4	1	O	A0	C37			85	ESI: (M+H) ⁺ = 804/6/8/10 (Br ₂ ; Cl)	0,60	FM1	(KBr): C=O 1616/1686	
505 : N134	AS4	1	O	A0	C8			81	ESI: (M+H) ⁺ = 781/3/5 (Br ₂)	0,74	FM1	(KBr): C=O 1616/1714	
292 : N66	AS1	1	H2	A0	C8			6	ESI: (M+H) ⁺ = 731/3/5 (Br ₂)	0,25	FM1	(KBr): C=O 1607/1664	
245 : N72	AS4	1	H2	A0	C8			19	ESI: (M+H) ⁺ = 731/3/5 (Br ₂)	0,30	FM1	(KBr): C=O 1668	
220 : N15	AS1	1	H2	A0	C8			6	ESI: (M+H) ⁺ = 717/19/21 (Br ₂)	0,30	FM1	(KBr): C=O 1697,3	
307 : N87	AS4	1	O	A0	C4			27	ESI: (M+H) ⁺ = 796/98/800 (Br ₂)	0,50	FM1	(KBr): C=O 1618/ 1670/ 1718	
178 : N74	AS1	1	O	A0	C4			33	ESI: (M+H) ⁺ = 679/81/83 (Br ₂)	0,60	EE/ MeOH/ AcOH 50/50/1 (v/v/v)	(KBr): C=O 1624	
395 : N71	AS4	1	O	A0	C21			22	ESI: (M+H) ⁺ = 752/4/6 (Br ₂)	0,25	EE/ MeOH/ AcOH 50/25/0,5 (v/v/v)		
509 : N119	AS4	1	O	A0	C38	DMF		45	ESI: (M+H) ⁺ = 875/7/9/81 (Br ₃)	0,2	FM1	(KBr): C=O 1687/1618	
510 : N118	AS4	1	O	A0	C38	DMF		34	ESI: (M+H) ⁺ = 827/29/31 (Br ₂)	0,4	FM1	(KBr): C=O 1682/1620	
519 : N137	AS4	1	O	A0	C20	THF/DMF		62	ESI: (M+H) ⁺ = 786/88/90 (Br ₂)	0,1	FM1	(KBr): C=O 1618/1678	

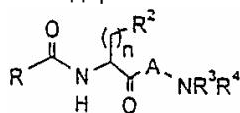
Пор. №	RCO	R ²	n	X	A	NR ² R ⁺	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]	Фр. (°C)
520	N138	AS4	1	O	A0	C20	THF/DMF	31	ESI: (M+H) ⁺ = 906/08/10 (Br ₂)	0.45	FM1	(KBr): C=O 1693	
	N66	AS4	1	O	A0	C69	DMF	100					
533	N139	AS1	1	O	A0	C8		44	ESI: (M+H) ⁺ = 746/48/50 (Br ₂)	0.1	FM5	(KBr): C=O 1628	
534	N139	AS4	1	O	A0	C20		60	ESI: (M+H) ⁺ = 759/61/63 (Br ₂)	0.2	FM5	(KBr): C=O 1618/1672	
535	N139	AS1	1	O	A0	C53		34	ESI: (M+H) ⁺ = 761/63/65 (Br ₂)	0.1	FM5	(KBr): C=O 1624/1670	
536	N140	AS4	1	O	A0	C8		40	ESI: (M+H) ⁺ = 745/77/9 (Br ₂)	0.37	FM1	(KBr): C=O 1616/1676	
537	N140	AS1	1	O	A0	C8		33	ESI: (M+H) ⁺ = 745/48/50 (Br ₂)		FM1	(KBr): C=O 1614/1672	
551	N66	AS1	1	O	A0	C66		41	ESI: (M+H) ⁺ = 788/90/92 (Br ₂)	0.3	EE / MeOH / NH ₄ OH 50/50/0.5	(KBr): C=O 1628	
552	N66	AS4	1	O	A0	C78		83	ESI: (M+H) ⁺ = 787/89/91 (Br ₂)	0.6	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 80/20/1	(KBr): C=O 1620	
553	N66	AS1	1	O	A0	C78		30	ESI: (M+H) ⁺ = 788/90/92 (Br ₂)	0.5	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 80/20/1	(KBr): C=O 1626	
554	N71	AS4	1	O	A0	C78		67	ESI: (M+H) ⁺ = 799/801/803 (Br ₂)	0.5	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 80/20/1	(KBr): C=O 1622/1684	
555	N71	AS1	1	O	A0	C78		26	ESI: (M+H) ⁺ = 800/02/04 (Br ₂)	0.5	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 80/20/1	(KBr): C=O 1624/1684	
556	N66	AS4	1	O	A0	C70		71	ESI: (M+H) ⁺ = 788/90/92 (Br ₂)	0.6	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 50/50/0.5	(KBr): C=O 1653	
557	N71	AS4	1	O	A0	C70		27	ESI: (M+H) ⁺ = 800/02/04 (Br ₂)	0.8	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 50/50/0.5		
558	N66	AS1	1	O	A0	C64		61	ESI: (M+H) ⁺ = 790/92/94 (Br ₂)	0.3	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 90/10/1	(KBr): C=O 1635	
559	N141	AS4	1	O	A0	C20		80	ESI: (M+H) ⁺ = 626/28/30 (Br ₂)	0.3	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 90/10/1	(KBr): C=O 1618/1714	
560	N66	AS4	1	O	A0	C71		59	ESI: (M+H) ⁺ = 837/39/41 (Br ₂)	0.3	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 90/10/1	(KBr): C=O 1628/62	

Пор. №	RCO	R ²	n	X	A	NR ² R ¹	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]	Фр. (°C)
561 : N71	AS4	1:O	A0	C71				56	ESI: (M+H) ⁺ = 849/51/53 (Br ₂)	0.2	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 90/10/1	(KBr): C=O 1618/1684	
562 : N66	AS1	1:O	A0	C70				15	ESI: (M+H) ⁺ = 789/91/93 (Br ₂)	0.6	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 50/50/0.5	(KBr): C=O 1676	
563 : N71	AS1	1:O	A0	C70				27	ESI: (M+H) ⁺ = 801/31/5 (Br ₂)	0.6	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 70/30/1	(KBr): C=O 1678	
565 : N66	AS4	1:O	A0	C72				51	ESI: (M+H) ⁺ = 787/89/91 (Br ₂)	0.2	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 80/20/1	(KBr): C=O 1622/1658	
566 : N71	AS4	1:O	A0	C72				65	ESI: (M+H) ⁺ = 799/801/803 (Br ₂)	0.2	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 80/20/1	(KBr): C=O 1620/1682	
567 : N136	AS4	1:O	A0	C53				65	ESI: (M+H) ⁺ = 756/58/60 (Br ₂)	0.5	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 80/20/1	(KBr): C=O 1641	
568 : N136	AS4	1:O	A0	C72				76	ESI: (M+H) ⁺ = 784/6/8 (Br ₂)	0.2	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 80/20/1	(KBr): C=O 1637	
569 : N136	AS1	1:O	A0	C53				63	ESI: (M+H) ⁺ = 757/59/61 (Br ₂)	0.4	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 80/20/1	(KBr): C=O 1643	
570 : N66	AS31	1:O	A0	C20				88	ESI: (M+H) ⁺ = 640	0.6	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 80/20/1	(KBr): C=O 1622/1664	
571 : N66	AS31	1:O	A0	C53				82	ESI: (M+H) ⁺ = 641	0.8	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 80/20/1	(KBr): C=O 1664	
572 : N71	AS31	1:O	A0	C20				100	ESI: (M+H) ⁺ = 652	0.4	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 80/20/1	(KBr): C=O 1620/1684	
573 : N71	AS31	1:O	A0	C53				48	ESI: (M+H) ⁺ = 653	0.4	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 80/20/1	(KBr): C=O 1622/1684	
576 : N66	AS11	1:O	A0	C53				35	ESI: (M+H) ⁺ = 727	0.65	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 80/20/1	(KBr): C=O 1664/1732	
577 : N71	AS1111	O	A0	C53				73	ESI: (M+H) ⁺ = 739	0.18	EE / MeOH / NH ₄ OH 50/50/0.5	(KBr): C=O 1684/1734	

Пор. №	RCO	R ²	n	X	A	NR ³ R ⁴	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]	Фр. (°C)
580	N66	AS11	1	O	A0	C20		65	ESI: (M+H) ⁺ = 706	0.5	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 80/20/1	(KBr): C=O 1664/1732	
581	N71	AS11	1	O	A0	C20		38	ESI: (M+H) ⁺ = 738	0.2	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 90/10/1	(KBr): C=O 1684/1734	
582	N143	AS4	1	O	A0	C20		61	ESI: (M+H) ⁺ = 758/60/62	0.5	MeOH / NH ₄ OH 90/10/1	(KBr): C=O 1615	
583	N66	AS31	1	O	A0	C72		50	ESI: (M+H) ⁺ = 669	0.35	FM1	(KBr): C=O 1664	
584	N71	AS31	1	O	A0	C72		68	ESI: (M+H) ⁺ = 681	0.35	FM1	(KBr): C=O 1622/1684	
585	N144	AS4	1	O	A0	C8		50	ESI: (M+H) ⁺ = 927/29/31/33 (Br ₄)	0.43	FM5	(KBr): C=O 1616/1684	
586	N144	AS4	1	O	A0	C53		85	ESI: (M+H) ⁺ = 942/4/6/8 (Br ₄)	0.67	FM1	(KBr): C=O 1680	
587	N66	AS11	1	O	A0	C72		37	ESI: (M+H) ⁺ = 755	0.35	FM1	(KBr): C=O 1622/1658/1732	
588	N71	AS11	1	O	A0	C72		81	ESI: (M+H) ⁺ = 767	0.5	FM1	(KBr): C=O 1684/1732	
619	N71	AS19	1	O	A0	C8		27.9		0.3	EE / MeOH / NH ₄ OH 9/1/0.3	(KBr): C=O 1622/1684	
620	N66	AS35	1	O	A0	C8		36	ESI: (M-H) ⁻ = 598	0.25	MeOH	(KBr): C=O 1628/1664	
621	N66	AS36	1	O	A0	C8		32	ESI: (M-H) ⁻ = 587	0.56	FM1	(KBr): C=O 1626/1666	
622	N71	AS36	1	O	A0	C8		32	ESI: (M-H) ⁻ = 599	0.44	FM1	(KBr): C=O 1622/1684	
623	N109	AS36	1	O	A0	C8		37	ESI: (M-H) ⁻ = 593	0.6	FM1	(KBr): C=O 1626/1649	
624	N118	AS36	1	O	A0	C8		55	ESI: (M-H) ⁻ = 629	0.6	FM1	(KBr): C=O 1622/1684	
625	N111	AS36	1	O	A0	C8		47	ESI: (M-H) ⁻ = 667	0.61	FM1	(KBr): C=O 1624/1687	
626	N111	AS19	1	O	A0	C8		20	ESI: (M-H) ⁻ = 731/3(Br)	0.28	EE / MeOH / NH ₄ OH 9/1/0.3	(KBr): C=O 1624/1687	
627	N109	AS19	1	O	A0	C8		16	ESI: (M-H) ⁻ = 657/9(Br)	0.28	EE / MeOH / NH ₄ OH 9/1/0.3	(KBr): C=O 1653	
633	N118	AS19	1	O	A0	C8		20	ESI: (M+H) ⁺ = 693/5 (Br)	0.18	EE / MeOH / NH ₄ OH 9/1/0.3	(KBr): C=O 1622/1684	
	N66	AS1	1	O	A0	C69		100		0.3	FM4	(KBr): C=O 1668	

Приклад 4

Одержання сполук загальної формули:



1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[4-(1,3,3а,4,5,6,7,7а-октагідро-2(2Н)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(4-піридиніл)-піперазин (Пор. № 91)

Суміш 0,35г (2,1ммоль) CDT, 1,0г (1,4ммоль) 4-(1,3,3а,4,5,6,7,7а-октагідро-2(2Н)-оксобензімідазол-1-іл)-піперидину, 0,5мл (2,8ммоль) DIEA і 100мл тетрагідрофурану перемішували протягом 1 години з охолодженням льодом, а потім 30 хвилин при кімнатній температурі. З перемішуванням додавали 0,46г (1,75ммоль) 1-(4-аміно-3,5-дибром-D-фенілаланіл)-4-(4-піридиніл)піперазину і 0,32мл (1,8ммоль) DIEA і протягом 3 годин кип'ятили зі зворотним холодильником. Реакційну суміш розводили 100мл естеру оцтової кислоти і органічну фазу двічі промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Об'єднані водні фази екстрагували сумішшю естер оцтової кислоти/тетрагідрофуран = 1/1 (о/о) і двічі об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином кухонної солі. Після сушіння органічної фази і видалення розчинника у вакуумі залишок очищали шляхом колонкової хроматографії (MN-сілікагель 60, Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM, елюент: естер оцтової кислоти/метанол = 9/1 (о/о)). Одержували 120мг

(12 % від теоретичного) безбарвної піни.

IR (KBr): 1626, 1686 cm^{-1} (C=O)

R_f: 0,62 (FM3)

ESI-MS: (M+H)⁺=731/733/735 (Br₂)

(M+H+Na)⁺⁺=377/378/379 (Br₂)

Аналогічно були одержані (в кожному разі n=1):

Пор. №	R _{CO}	R ²	A	NR ³ R ⁴	n	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]	Fp. (°C)
	N16	AS1	A3	C1	1	Триетипамін як основа	31	ESI: (M+H) ⁺ = 974/6/8 (Br ₂)	0.2	FM1	(KBr): C=0 1641.3; 1695.3	
86	N53	AS4	A0	C1	1	DMF як розчинник	23	ESI: (M+H) ⁺ = 739/41/43 (Br ₂)	0.5	FM1	(KBr): C=0 1641.3; 1697.3	
87	N54	AS4	A0	C1	1	DMF як розчинник	81	ESI: (M+H) ⁺ = 739/41/43 (Br ₂)	0.5	FM1	(KBr): C=0 1620.1; 1697.3	
92	N57	AS4	A0	C1	1	DMF як розчинник	60	ESI: (M+H) ⁺ = 712/4/6 (Br ₂)	0.6	FM1	(KBr): C=0 1597; 1635.5	
93	N47	AS4	A0	C1	1		23	ESI: (M+H) ⁺ = 636/8/40 (Br ₂)	0.4	FM1	(KBr): C=0 1622; 1675	
94	N45	AS4	A0	C1	1		45	ESI: (M+H) ⁺ = 739/41/43 (Br ₂)	0.6	FM1	(KBr): C=0 1598.9; 1620.1	
95	N57	AS1	A0	C1	1	DMF як розчинник	13	ESI: (M+H) ⁺ = 713/5/7 (Br ₂)	0.2	FM 1	(KBr): C=0 1637.5	
96	N53	AS1	A0	C1	1	DMF як розчинник	15	ESI: (M+H) ⁺ = 740/2/4 (Br ₂)	0.2	FM 1	(KBr): C=0 1633.6; 1687.6	
97	N54	AS1	A0	C1	1	DMF як розчинник	31	ESI: (M+H) ⁺ = 740/2/4 (Br ₂)	0.2	FM 1	(KBr): C=0 1635.5; 1695.3	
107	N59	AS4	A0	C1	1		76	ESI: (M+H) ⁺ = 694/6/8 (Br ₂)	0.7	FM 1	(KBr): C=0 1597; 1635.5	
108	N45	AS1	A0	C1	1		37	ESI: (M+H) ⁺ = 740/2/4 (Br ₂)	0.3	FM 1	(KBr): C=0 1633.6; 1708.8	
109	N59	AS1	A0	C1	1		30	ESI: (M+H) ⁺ = 695/7/9 (Br ₂)	0.3	FM 1	(KBr): C=0 1647.4	
116	N60	AS4	A0	C1	1	DMF як розчинник	80	ESI: (M+H) ⁺ = 753/5/7 (Br ₂)	0.6	FM 1	(KBr): C=0 1623.7; 1676.1; 1712.7	
117	N60	AS1	A0	C1	1	DMF як розчинник	50	ESI: (M+H) ⁺ = 754/6/8 (Br ₂)	0.4	FM 1	(KBr): C=0 1617; 1650; 1670; 1712.7	
118	N47	AS1	A0	C1	1		29	ESI: (M+H) ⁺ = 637/9/41 (Br ₂)	0.1	FM 1	(KBr): C=0 1639.4	
121	N61	AS1	A0	C1	1		12.4	ESI: (M+H) ⁺ = 727/9/31 (Br ₂)	0.2	FM 1	(KBr): C=0 1635.5; 1705	
122	N61	AS4	A0	C1	1		42	ESI: (M+H) ⁺ = 726/8/30 (Br ₂)	0.6	FM 1	(KBr): C=0 1620.1; 1706.9	
125	N15	AS7	A0	C1	1	NEt ₃ як основа	4.4	ESI: (M+H) ⁺ = 598	0.6	FM 1	(KBr): C=0 1708.8	
126	N15	AS7	A0	C4	1	NEt ₃ як основа	57	ESI: (M+H) ⁺ = 597	0.6	FM 1	(KBr): C=0 1622; 1708.8	188.0

Пор №	RCO	R ²	A	NR ³ R ⁴	n	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]	Фр. (°C)
127	N15	AS7	A0	C8	1	NEt ₃ як основа	16	ESI: (M+H) ⁺ = 603	0.6	FM 1	(KBr): C=0 1622; 1697 3	168-170
137	N94	AS4	A0	C4	1		42	ESI: (M+H) ⁺ = 708/10/12 (Br ₂)	0.8	FM1	(KBr): C=0 1618	
138	N95	AS4	A0	C8	1	NEt ₃ як основа	29	ESI: (M+H) ⁺ = 743/5/7 (Br ₂)	0.8	FM1	(KBr): C=0 1713	
139	N61	AS1	A3	C1	1		41	ESI: (M+H) ⁺ = 955/7/9 (Br ₂)	0.4	FM1	(KBr): C=0 1640; 1709	
140	N60	AS1	A3	C1	1		66	ESI: (M+H) ⁺ = 982/4/6 (Br ₂)	0.5	FM1	(KBr): C=0 1645; 1712	
143	N66	AS1	A0	C4	1	DMF як розчинник	69	ESI: (M+H) ⁺ = 739/41/43 (Br ₂)	0.4	FM1	(KBr): C=0 1624; 1659	
144	N96	AS1	A0	C4	1		54	ESI: (M+H) ⁺ = 725/7/9 (Br ₂)	0.54	FM1	(KBr): C=0 1616	
145	N61	AS1	A0	C4	1		48	ESI: (M+H) ⁺ = 724/6/8 (Br ₂)	0.6	FM1	(KBr): C=0 1624; 1709	
146	N15	AS14	A0	C1	1	DMF як розчинник	53	ESI: (M+H) ⁺ = 555	0.15	FM1	(KBr): C=0 1636; 1701	
147	N61	AS4	A0	C11	1		30	ESI: (M+H) ⁺ = 746/48/50 (Br ₂)	0.7	FM1	(KBr): C=0 1620; 1713	
148	N66	AS1	A0	C8	1	THF/DMF як розчинник	58	ESI: (M+H) ⁺ = 745/7/9 (Br ₂)	0.68	FM1	(KBr): C=0 1628; 1663	
149	N69	AS1	A0	C4	1	THF/DMF як розчинник	61	ESI: (M+H) ⁺ = 739/41/43 (Br ₂)	0.68	FM1	(KBr): C=0 1624; 1675	
150	N97	AS1	A0	C4	1	THF/DMSO як розчинник	32	ESI: (M+H) ⁺ = 783/85/87 (Br ₂)	0.4	FM1	(KBr): C=0 1709	
152	N71	AS1	A0	C4	1		40	ESI: (M+H) ⁺ = 751/53/55 (Br ₂)	0.68	FM1	(KBr): C=0 1622; 1684	
153	N65	AS1	A0	C4	1		51	ESI: (M+H) ⁺ = 751/53/55 (Br ₂)	0.68	FM1	(KBr): C=0 1626; 1678	
	N66	AS1	A3	C1	1		37					
225	N66	AS1	A0	C1	1	THF/DMF як розчинник	48	ESI: (M+H) ⁺ = 740/42/44 (Br ₂)	0.35	FM1	(KBr): C=0 1650; 1670	
226	N66	AS4	A0	C8	1	THF/DMF як розчинник	88	ESI: (M+H) ⁺ = 744/6/8 (Br ₂)	0.6	FM1	(KBr): C=0 1618; 1661	
227	N69	AS4	A0	C8	1	THF/DMF як розчинник	72	ESI: (M+H) ⁺ = 744/6/8 (Br ₂)	0.6	FM1	(KBr): C=0 1618; 1680	
228	N69	AS1	A0	C8	1	THF/DMF як розчинник	69	ESI: (M+H) ⁺ = 745/7/9 (Br ₂)	0.45	FM1	(KBr): C=0 1628	
229	N70	AS1	A0	C4	1	THF/DMF як розчинник	39	ESI: (M+H) ⁺ = 727/29/31 (Br ₂)	0.3	FM1	(KBr): C=0 1730	

Пор. №	RCO	R ²	A	NR ³ R ⁴	n	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]	Fp. (°C)
230	N66	AS4	A0	C20	1		49	ESI: (M+H) ⁺ = 758/60/62 (Br ₂)	0.55	FM1	(KBr): C=O 1614	
231	N99	AS4	A0	C8	1	THF/DMF як розчинник	68	ESI: (M+H) ⁺ = 758/60/62 (Br ₂)	0.6	FM1	(KBr): C=O 1624	
239	N71	AS1	A0	C8	1	THF/DMF як розчинник	59	ESI: (M+H) ⁺ = 757/59/61 (Br ₂)	0.45	FM1	(KBr): C=O 1626; 1680	
240	N71	AS4	A0	C11	1		35	ESI: (M+H) ⁺ = 771/3/5 (Br ₂)	0.68	FM1	(KBr): C=O 1615; 1684	
241	N71	AS4	A0	C8	1		88	ESI: (M+H) ⁺ = 756/58/60 (Br ₂)	0.68	FM1	(KBr): C=O 1620; 1682	
242	N71	AS4	A0	C1	1		40	ESI: (M+H) ⁺ = 751/3/5 (Br ₂)	0.64	FM1	(KBr): C=O 1615; 1684	
243	N71	AS4	A0	C20	1		38	ESI: (M+H) ⁺ = 770/2/4 (Br ₂)	0.65	FM1	(KBr): C=O 1618; 1684	
244	N71	AS1	A0	C11	1	NEt ₃ як основа	36	ESI: (M+H) ⁺ = 772/4/6 (Br ₂)	0.35	FM1	(KBr): C=O 1622; 1684	
	N5	AS1	A3	C1	1	NEt ₃ як основа	24	ESI: (M+H) ⁺ = 890/2/4 (Br ₂)	0.06	FM1	(KBr): C=O 1641.3	
	N10	AS1	A3	C1	1	NEt ₃ як основа	55	ESI: (M+H) ⁺ = 874/6/8 (Br ₂)	0.38	FM1	(KBr): C=O 1641.3	
	N12	AS1	A3	C1	1	NEt ₃ як основа	35480	ESI: (M+H) ⁺ = 902/4/6 (Br ₂)	0.43	FM1	(KBr): C=O 1639.4	
	N22	AS1	A3	C1	1	NEt ₃ як основа	35.5		0.5	FM1		
	N23	AS1	A3	C1	1	NEt ₃ як основа	31		0.5	FM1		
	N24	AS1	A3	C1	1	NEt ₃ як основа	35607		0.5	FM1		
	N46	AS1	A3	C1	1	NEt ₃ як основа	36.2		0.5	FM1	(KBr): C=O 1641.3	
83	N15	AS1	A0	C1	1		36.7	ESI: (M+H) ⁺ = 726/28/30 (Br ₂)	0.62	FM2	(KBr): C=O 1641.3; 1695.3	
84	N15	AS1	A0	C4	1		36.3	ESI: (M+H) ⁺ = 725/7/9 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 747/49/51 (Br ₂)	0.69	FM2	(KBr): C=O 1624.0; 1699.2	
88	N55	AS4	A0	C1	1		93.6	ESI: (M+H) ⁺ = 793/5/7/9 (Br ₂ ; Cl ₂)	0.75	FM3	(KBr): C=O 1641.3; 1708.8	
89	N56	AS4	A0	C1	1		30	ESI: (M+H) ⁺ = 797/799/801 (Br ₂)	0.81	FM1	(KBr): C=O 1641.3; 1697.3; 1749.3	

Пор. №	RCO	R ²	A	NR ³ R ⁴	n	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]	Fp. (°C)
136	N15	AS9	A0	C1	1		14.6	ESI: (M+H) ⁺ = 570	0.55	FM3	(KBr): C=O 1635.5; 1701.1	
91	N64	AS4	A0	C1	1		11.7	ESI: (M+H) ⁺ = 731/733/735	0.62	FM3	(KBr): C=O 1625.9; 1685.7	
	N16	AS1	A3	C5	1	Хроматогр. очищення: силікагель/ FM4	74	ESI: (M+H) ⁺ = 974/976/978 (Br ₂)	0.48	FM4	(KBr): C=O 1685.7; 1635.5	
155	N15	AS1	A0	C3	1		34	ESI: (M+H) ⁺ = 743/745/747 (Br ₂)	0.45	FM1	(KBr): C=O 1626; 1695	165-9
156	N15	AS1	A0	C19	1		40	ESI: (M+H) ⁺ = 743/5/7 (Br ₂)	0.47	FM1	(KBr): C=O 1624; 1695	155-9
157	N15	AS4	A0	C19	1		54	ESI: (M+H) ⁺ = 742/4/6 (Br ₂)	0.79	FM1	(KBr): C=O 1616; 1697	151-4
158	N79	AS4	A0	C1	1		15	ESI: (M+H) ⁺ = 727/729/731 (Br ₂)	0.63	FM1	(KBr): C=O 1616; 1695; 1732	132-5
159	N77	AS4	A0	C8	1		34	ESI: (M+H) ⁺ = 732/4/6 (Br ₂)	0.63	FM1	(KBr): C=O 1632	
160	N73	AS1	A0	C4	1		12	ESI: (M-H) ⁻ = 649/651/653 (Br ₂)	0.14	FM1	(KBr): C=O 1626	
170	N15	AS4	A0	C37	1		62	ESI: (M-H) ⁻ = 725/7/9 (Br ₂)	0.45	FM1	(KBr): C=O 1620; 1701	165-70
171	N79	AS1	A0	C1	1		60	ESI: (M+H) ⁺ = 728/30/32 (Br ₂)	0.21	FM1	(KBr): C=O 1637.5	193-7
172	N79	AS1	A0	C8	1		27	ESI: (M+H) ⁺ = 733/5/7 (Br ₂)	0.32	FM1	(KBr): C=O 1622	163-9
185	N77	AS4	A0	C4	1		66	ESI: (M+H) ⁺ = 726/28/30 (Br ₂)	0.49	FM1	(KBr): C=O 1624	
186	N77	AS4	A0	C1	1		76	ESI: (M+H) ⁺ = 727/29/31 (Br ₂)	0.63	FM1	(KBr): C=O 1635.5	
187	N77	AS1	A0	C4	1		67	ESI: (M+H) ⁺ = 727/29/31 (Br ₂)	0.33	FM1	(KBr): C=O 1627.8	
188	N78	AS1	A3	C1	1		63	ESI: (M+H) ⁺ = 955/7/9 (Br ₂)	0.45	FM1	(KBr): C=O 1637.5; 1774.4; 1701	
189	N103	AS4	A0	C8	1		50	ESI: (M+H) ⁺ = 713/5/7 (Br ₂)	0.71	FM1	(KBr): C=O 1616.3	
192	N77	AS1	A0	C1	1		47	ESI: (M+H) ⁺ = 728/30/32 (Br ₂)	0.2	FM1	(KBr): C=O 1643.3	
247	N15	AS10	A3	C4	1		60	ESI: (M+H) ⁺ = 937/39/41 (Br ₂)	0.6	FM1	(KBr): C=O 1639.4; 1701	

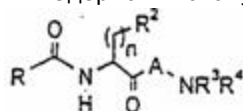
Пор. №	RCO	R ²	A	NR ³ R ⁴	n	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]	Fr. (°C)
249	N15	AS4	A0	C22	1		52	ESI: (M+H) ⁺ = 744/6/8 (Br ₂)	0.59	FM1	(KBr): C=O 1695.3	
161	N15	AS4	A0	C21	1		32	ESI: (M+H) ⁺ = 726/28/30 (Br ₂)	0.61	FM1	(KBr): C=O 1622; 1701	163-7
162	N78	AS1	A0	C4	1		15	ESI: (M+H) ⁺ = 726/28/30 (Br ₂)	0.48	FM1	(KBr): C=O 1624; 1772.5	
163	N73	AS1	A0	C1	1		43	ESI: (M+H) ⁺ = 752/4/6 (Br ₂)	0.07	FM1	(KBr): C=O 1637.5	
164	N79	AS4	A0	C8	1		48	ESI: (M+H) ⁺ = 732/4/6 (Br ₂)	0.6	FM1	(KBr): C=O 1616.3	127-32
165	N15	AS1	A0	C21	1		27	ESI: (M+H) ⁺ = 727/29/31 (Br ₂)	0.26	FM1	(KBr): C=O 1697.3	184-9
166	N76	AS1	A0	C4	1		17	ESI: (M+H) ⁺ = 665/7/9 (Br ₂)	0.23	FM1	(KBr): C=O 1616; 1734	
167	N75	AS1	A0	C4	1		20	ESI: (M+H) ⁺ = 665/7/9 (Br ₂)	0.18	FM1	(KBr): C=O 1624	
168	N73	AS1	A3	C4	1		39	ESI: (M+H) ⁺ = 879/81/83 (Br ₂)	0.15	FM1	(KBr): C=O 1631.7	
169	N15	AS1	A0	C37	1		17	ESI: (M+H) ⁺ = 726/28/30 (Br ₂)	0.31	FM1	(KBr): C=O 1627.8; 1697.3	156-61
173	N15	AS10	A0	C4	1		66	ESI: (M+H) ⁺ = 709/11/13 (Br ₂)	0.68	FM1	(KBr): C=O 1627.8; 1656.8; 1695.3	283-4
174	N15	AS10	A0	C1	1		42	ESI: (M+H) ⁺ = 710/2/4 (Br ₂)	0.61	FM1	(KBr): C=O 1706.9	266-9
175	N77	AS1	A0	C8	1		36	ESI: (M+H) ⁺ = 733/5/7 (Br ₂)	0.24	FM1	(KBr): C=O 1641.3	
176	N76	AS1	A3	C4	1		47	ESI: (M+H) ⁺ = 893/5/7 (Br ₂)	0.21	FM1	(KBr): C=O 1635.5	
177	N75	AS1	A3	C4	1		53	ESI: (M+H) ⁺ = 893/5/7 (Br ₂)	0.14	FM1	(KBr): C=O 1637.5	
180	N74	AS1	A3	C4	1		44	ESI: (M+H) ⁺ = 907/9/11 (Br ₂)	0.26	FM1	(KBr): C=O 1631.7; 1689.5	
190	N15	AS1	A3	C18	1		44	ESI: (M+H) ⁺ = 985/7/9 (Br ₂)	0.38	FM1	(KBr): C=O 1635.5; 1695.3	
191	N15	AS10	A3	C1	1		64	ESI: (M+H) ⁺ = 938/40/42 (Br ₂)	0.56	FM1	(KBr): C=O 1645.2; 1701	
	N15	AS10	A3	C4	1		91	ESI: (M+H) ⁺ = 937/39/41 (Br ₂)			(KBr): C=O 1643.3; 1701	
	N15	AS10	A3	C1	1		64	ESI: (M+H) ⁺ = 938/40/42 (Br ₂)			(KBr): C=O 1645; 1701	
254	N77	AS1	A3	C1	1		37	ESI: (M+H) ⁺ = 956/8/60 (Br ₂)	0.3	FM1	(KBr): C=O 1641	

Пор. №	RCO	R ²	A	NR ² R ⁴	n	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]	Fp. (°C)
	N15	AS4	A3	C18	1		90	ESI: (M+H) ⁺ = 984/6/8 (Br ₂)			(KBr): C=O 1641.3; 1699	
257	N15	AS4	A5	C1	1		17	ESI: (M+H) ⁺ = 782/4/6 (Br ₂)	0.53	FM1	(KBr): C=O 1643; 1697	
258	N100	AS4	A0	C1	1		69	ESI: (M+H) ⁺ = 755/7/9 (Br ₂)	0.54	FM1	(KBr): C=O 1627.8; 1705	
259	N100	AS4	A0	C8	1		70	ESI: (M+H) ⁺ = 760/2/4 (Br ₂)	0.54	FM1	(KBr): C=O 1695	
260	N15	AS4	A0	C23	1		39	ESI: (M+H) ⁺ = 796/798/800 (Br ₂)	0.36	FM1	(KBr): C=O 1635.5; 1699	
261	N15	AS4	A10	C1	1		26	ESI: (M+H) ⁺ = 796/798/800 (Br ₂)	0.38	FM1	(KBr): C=O 1631.4; 1701	
265	N15	AS4	A5	C8	1		20	ESI: (M+H) ⁺ = 787/9/91 (Br ₂)	0.41	FM1	(KBr): C=O 1635.5; 1697	
266	N15	AS4	A6	C1	1		24	ESI: (M+H) ⁺ = 796/798/800 (Br ₂)	0.43	FM1	(KBr): C=O 1647; 1689,5	
262	N80	AS4	A0	C1	1		25	ESI: (M+H) ⁺ = 803/5/7 (Br ₂)	0.54	FM1	(KBr): C=O 1637.5	
263	N15	AS15	A0	C8	1		64	ESI: (M+H) ⁺ = 565	0.43	FM1	(KBr): C=O 1627.8; 1707	
264	N15	AS4	A0	C24	1		62	ESI: (M+H) ⁺ = 733/5/7 (Br ₂)	0.4	FM1	(KBr): C=O 1622; 1701	
267	N81	AS4	A3	C8	1		46	ESI: (M+H) ⁺ = 974/6/8 (Br ₂)	0.55	FM1	(KBr): C=O 1641; 1707	
268	N15	AS4	A6	C8	1		27	ESI: (M+H) ⁺ = 801/3/5 (Br ₂)	0.5	FM1	(KBr): C=O 1633.6; 1697	
269	N82	AS4	A0	C8	1		86	ESI: (M+H) ⁺ = 742/4/6 (Br ₂)	0.66	FM1	(KBr): C=O 1620; 1649	
270	N82	AS4	A0	C1	1		56	ESI: (M+H) ⁺ = 737/39/41 (Br ₂)	0.59	FM1	(KBr): C=O 1641	
272	N15	AS11	A0	C8	1		76	ESI: (M+H) ⁺ = 698	0.6	FM1	(KBr): C=O 1627.8; 1714.6	
273	N15	AS4	A10	C8	1		68	ESI: (M+H) ⁺ = 801/3/5 (Br ₂)	0.52	FM1	(KBr): C=O 1637.5; 1701	
274	N102	AS4	A0	C1	1		76	ESI: (M+H) ⁺ = 738/40/42 (Br ₂)	0.56	FM1	(KBr): C=O 1664.5	
275	N102	AS4	A0	C8	1		55	ESI: (M+H) ⁺ = 743/5/7 (Br ₂)	0.59	FM1	(KBr): C=O 1618; 1664.5	
276	N83	AS4	A0	C1	1		30	ESI: (M+H) ⁺ = 745/7/9 (Br ₂)	0.48	FM1	(KBr): C=O 1633.6	
277	N84	AS4	A0	C8	1		63	ESI: (M+H) ⁺ = 744/6/8 (Br ₂)	0.54	FM1	(KBr): C=O 1616; 1691.5	

Пор. №	RCO	R ²	A	NR ³ R ⁴	n	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]	Фр. (°C)
278	N84	AS4	A3	C4	1		88	ESI: (M+H) ⁺ = 966/870 (Br ₂)	0.53	FM1	(KBr): C=O 1633.6; (KBr): C=O ?	
279	N15	AS4	A0	C26	1		75	ESI: (M+H) ⁺ = 732/4/6 (Br ₂)	0.44	FM1	(KBr): C=O 1618; 1709	
281	N15	AS12	A0	C8	1		21	ESI: (M+H) ⁺ = 598	0.42	FM1	(KBr): C=O 1697	
282	N66	AS1	A0	C18	1		19	ESI: (M+H) ⁺ = 770/2/4 (Br ₂)	0.51	FM1	(KBr): C=O 1624; 1660.6; 1734	
284	N66	AS1	A0	C18	1		29	ESI: (M+H) ⁺ = 771/3/5 (Br ₂)	0.3	FM1	(KBr): C=O 1630; 1655	
314	N93	AS4	A0	C8	1		61	ESI: (M+H) ⁺ = 794/6/8 (Br ₂)	0.5	FM1	(KBr): C=O 1618; 1701	
315	N93	AS4	A0	C1	1		77	ESI: (M+H) ⁺ = 789/91/93 (Br ₂)	0.49	FM1	(KBr): C=O 1627.6; 1705	
316	N85	AS1	A0	C18	1		15	ESI: (M+H) ⁺ = 783/5/7 (Br ₂)	0.3	FM1	(KBr): C=O 1624; 1681.8	
317	N66	AS4	A0	C3	1		51	ESI: (M+H) ⁺ = 778/80/82 (Br ₂)	0.62	FM1	(KBr): C=O 1627.6; 1662.5	
318	N66	AS1	A0	C3	1		40	ESI: (M+H) ⁺ = 557/559/561 (Br ₂)	0.41	FM1	(KBr): C=O 1659	
319	N66	AS4	A0	C19	1		55	ESI: (M+H) ⁺ = 778/780/782 (Br ₂)	0.68	FM1	(KBr): C=O 1664.5	
320	N65	AS4	A0	C19	1		61	ESI: (M+H) ⁺ = 768/770/772 (Br ₂)	0.62	FM1	(KBr): C=O 1618; 1682	
321	N93	AS1	A0	C4	1		29	ESI: (M+H) ⁺ = 789/91/93 (Br ₂)	0.35	FM1	(KBr): C=O 1622; 1705	
	N15	AS1	A3	C5	1		47		0.32	FM1		
	N19	AS1	A3	C1	1		80	ESI: (M+H) ⁺ = 933/5/7 (Br ₂)			(KBr): C=O 1641.3	

Приклад 5

Одержання сполук загальної формули:



1-[N²-[N-(4-феніл-1-піперазиніл)карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-1-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин (Пор. №. 17)

До розчину 800мг (0,86ммоль) 1-[N²-[N-(4-феніл-1-піперазиніл)карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-N⁶-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазину в метанолі додавали 2мл насиченого хлористим воднем метанолу і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш до повного осадження гідрохлориду змішували з естером оцтової кислоти і одержаний осад відфільтровували. Після промивання осаду ефіром очищали шляхом хроматографії (MN-сілікагель 60, Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM, елюент: естер оцтової кислоти/метанол/конц. водний розчин аміаку = 5/5/0,5 (o/o/o)). Одержували 0,38г (55% від теоретичного) аморфної твердої речовини.

IR (KBr): 1639cm⁻¹ (CO)

R_f: 0,55 (FM2)

ESI-MS: (M+H)⁺=799/801/803 (Br₂)

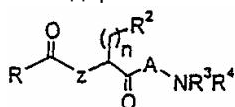
(M+2H)⁺⁺=400/401/402 (Br₂)

Аналогічно були одержані (в кожному разі n=1):

Пор. №	RCO	R ²	A	NR ³ R ⁴	n	% виходу	MS	R _f	елюент	IR [cm ⁻¹]
11	N8	AS1	A1	C1	1	70	ESI: (M+H) ⁺ = 758/60/62 (Br ₂)	0.43	FM2	(KBr): C=O 1656.8
12	N9	AS1	A1	C1	1	60	ESI: (M+H) ⁺ = 788/90/92 (Br ₂)	0.46	FM2	(KBr): C=O 1643.3
8	N5	AS1	A1	C1	1	53.7	ESI: (M+H) ⁺ = 790/2/4 (Br ₂)	0.2	Метанол/ льод.отц.к-та/ вода = 9/1/1 (v/v/v)	(KBr): C=O 1641.3
15	N11	AS1	A1	C1	1	56	ESI: (M+H) ⁺ = 773/5/7 (Br ₂)	0.4	FM2	
6	N2	AS1	A1	C11	1	66.4	ESI: (M+H) ⁺ = 808/10/12 (Br ₂)	0.39	FM2	(KBr): C=O 1656.8
7	N2	AS1	A1	C2	1	46.2	ESI: (M+H) ⁺ = 794/6/8 (Br ₂)	0.13	FM2	(KBr): C=O 1637.5
13	N2	AS2	A1	C1	1	84.7	ESI: (M+H) ⁺ = 666	0.46	FM2	(KBr): C=O 1641.3

Приклад 6

Одержання сполук загальної формули:



1-[4-аміно-3,5-дибром-N²-[N-[4-(2-хлорфеніл)-1-піперазиніл]-карбоніл]-D-фенілаланіл]-L-лізил-4-(4-піридиніл)-піперазин-біс-(трифторацетат) (Пор. №. 61)

До суміші, що складалась із 0,42г (0,45ммоль) 1-[4-аміно-3,5-дибром-N²-[N-[4-(2-хлорфеніл)-1-піперазиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-N⁶-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-L-лізил-4-(4-піридиніл)-піперазину в 30мл метиленхлориду додавали 3мл трифтороцтової кислоти. Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі, а потім згущували у вакуумі. Одержаний залишок розтирали з ефіром і одержану аморфну речовину (0,43г; 37% від теоретичного) відфільтровували нугч-фільтром.

IR (KBr): 1643,1678 см⁻¹ (C=O) R_f: 0,6 (FM1)

ESI-MS: (M+H)⁺=832/834/836/838 (Br₂, Cl)

Аналогічно одержували:

Пор. №	RCO	Z	R ²	A	NR ³ R ⁴	n	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]
21	N6	N-H	AS1	A1	C4	1		65	ESI: (M+H) ⁺ = 828/30/32 (Br ₂)	0.3	FM1	(KBr): C=O 1635.5
22	N16	N-H	AS1	A1	C1	1		98	ESI: (M+H) ⁺ = 874/6/8 (Br ₂)	0.2	FM1	(KBr): C=O 1643.3; 1676
141	N61	N-H	AS1	A1	C1	1		46	ESI: (M+H) ⁺ = 855/7/9 (Br ₂)	0.1	FM1	(KBr): C=O 1634; 1705
142	N60	N-H	AS1	A1	C1	1		50	ESI: (M+H) ⁺ = 882/4/6 (Br ₂)	0.1	FM1	(KBr): C=O 1643; 1711
154	N66	N-H	AS1	A1	C1	1		60	ESI: (M+H) ⁺ = 868/70/72 (Br ₂)	0.1	FM1	(KBr): C=O 1645; 1653
197	N15	N-H	AS1	A1	C8	1		21	ESI: (M+H) ⁺ = 859/61/63 (Br ₂)	0.18	FM7	(KBr): C=O 1678; 1201.6; CF3 1180.4; 1134.1
198	N51	N-H	AS1	A1	C8	1		27	ESI: (M+H) ⁺ = 829/31/33 (Br ₂)	0.22	FM7	(KBr): C=O 1676; CN 2221.9; CF3 1203.5; 1180.4; 1132
218	N15	N-H	AS6	A1	C1	1		25.7	ESI: (M+H) ⁺ = 776/8 (Br)	0.45	FM1	(KBr): C=O 1695.3; 1635.5
287	N15	N-H	AS1	A8	C1	1		36.5	ESI: (M+H) ⁺ = 840/2/4 (Br ₂)	0.5	FM2	(KBr): C=O 1695.3; 1637.5
19	N15	N-H	AS1	A1	C1	1		44	ESI: (M+H) ⁺ = 854/6/8 (Br ₂)	0.43	FM2	(KBr): C=O 1695.3; 1637.5

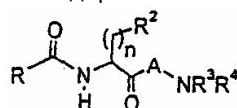
Пор. №	RCD	Z	R ²	A	NR ² R ⁴	n	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [см ⁻¹]
14	N10	N-H	AS1	A1	C1	1		25.5	ESI: (M+H) ⁺ = 774/6/8 (Br ₂)	0.33	FM2	(KBr): C=O 1683.8
16	N12	N-H	AS1	A1	C1	1		64.4	ESI: (M+H) ⁺ = 802/4/6 (Br ₂)	0.55	FM2	(KBr): C=O 1639.4
29	N22	N-H	AS1	A1	C1	1		91.2	ESI: (M+H) ⁺ = 867/69/71 (Br ₂)	0.5	FM2	(KBr): -NH- 3427.3; C=O 1643.3; 1678.0
30	N23	N-H	AS1	A1	C1	1		83.3	ESI: (M+H) ⁺ = 833/5/7/9 (Br ₂ , Cl)	0.5	FM2	(KBr): C=O 1643.3; 1676.0
31	N24	N-H	AS1	A1	C1	1		100	ESI: (M+H) ⁺ = 843/5/7 (Br ₂)	0.51	FM2	(KBr): C=O 1645.2; 1676.0
63	N46	N-H	AS1	A1	C1	1		100	ESI: (M+H) ⁺ = 764/6/8 (Br ₂)	0.58	FM2	(KBr): C=O 1643.3; 1676.0
68	N15	N-H	AS1	A1	C6	1		80	ESI: (M+H) ⁺ = 833/5/7 (Br ₂)	0.18	FM1	(KBr): C=O 1683.8
69	N15	N-H	AS1	A1	C5	1		74	ESI: (M+H) ⁺ = 854/6/8 (Br ₂)	0.18	FM1	(KBr): C=O 1683.8; 1639.4
70	N45	N-H	AS1	A1	C6	1		89	ESI: (M+H) ⁺ = 897/9/901 (Br ₂)	0.2	FM1	(KBr): C=O 1695.3; 1676.0
71	N16	N-H	AS1	A1	C5	1		82	ESI: (M+H) ⁺ = 874/6/8 (Br ₂)	0.22	FM1	(KBr): C=O 1678.0; 1639.4
72	N15	N-H	AS5	A1	C1	1		97	ESI: (M+H) ⁺ = 838/40/42 (Br ₂)	0.16/0.2	FM1	(KBr): C=O 1685.7; 1643.3
77	N45	N-H	AS5	A1	C1	1		66	ESI: (M+H) ⁺ = 852/4/6 (Br ₂)	0.33/0.4	FM1	(KBr): C=O 1683.8; 1645.2 NH ₃ 3427.3
24	N18	N-H	AS1	A1	C1	1		94	ESI: (M+H) ⁺ = 775/7/9 (Br ₂)	0.11	FM1	(KBr): C=O 1676.0; 1643.3
25	N19	N-H	AS1	A1	C1	1		92	ESI: (M+H) ⁺ = 833/5/7 (Br ₂)	0.13	FM1	(KBr): C=O 1676.0; 1643.3
26	N20	N-H	AS1	A1	C1	1		98	EI: M ⁺ = 762/4/6 (Br ₂)	0.11	FM1	(KBr): C=O 1676.0; 1643.3
27	N21	N-H	AS1	A1	C1	1		98	ESI: (M+H) ⁺ = 814/6/8 (Br ₂)	0.04	FM1	(KBr): C=O 1676.0; 1645.2
41	N34	N-H	AS1	A1	C1	1		97	ESI: (M+H) ⁺ = 835/38/40/42 (Br ₂)	0.08	FM1	(KBr): C=O 1676.0; 1643.3
42	N35	N-H	AS1	A1	C1	1		83	ESI: (M+H) ⁺ = 803/5/7 (Br ₂)	0.09	FM1	(KBr): C=O 1676.0; 1643.3
43	N36	N-H	AS1	A1	C1	1		87	ESI: (M+H) ⁺ = 815/7/9 (Br ₂)	0.04	FM1	(KBr): C=O 1676.0; 1645.2
53	N42	N-H	AS1	A1	C1	1		89	ESI: (M+H) ⁺ = 805/7/9 (Br ₂)	0.11	FM1	(KBr): C=O 1676.0; 1634.3

Пор. №	RCO	Z	R ²	A	NR ² R ⁴	n	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]
54	N43	N-H	AS1	A1	C1	1		84	ESI: (M+H) ⁺ = 835/719/41 (Br ₂)	0.11	FM1	(KBr): C=O 1678.0; 1643.3
55	N44	N-H	AS1	A1	C1	1		95	ESI: (M+H) ⁺ = 796/818/00 (Br ₂)	0.07	FM1	(KBr): C=O 1676.0; 1643.3
67	N48	N-H	AS1	A1	C1	1		90	ESI: (M+H) ⁺ = 797/99/801 (Br ₂)	0.06	FM1	(KBr): C=O 1682.9; 1643.3
184	N77	N-H	AS1	A1	C4	1		88	ESI: (M+H) ⁺ = 855/719 (Br ₂)	0.11	FM1	(KBr): C=O 1637.5; 1676
248	N78	N-H	AS1	A1	C1	1		97	ESI: (M+H) ⁺ = 855/719 (Br ₂)	0.14	FM1	(KBr): C=O 1643.3; 1676; 1772.5
181	N75	N-H	AS1	A1	C4	1		95	ESI: (M+H) ⁺ = 793/517 (Br ₂)	0.04	FM1	(KBr): C=O 1637.5; 1676
182	N76	N-H	AS1	A1	C4	1		93	ESI: (M+H) ⁺ = 793/517 (Br ₂)	0.04	FM1	(KBr): C=O 1637.5; 1678
183	N74	N-H	AS1	A1	C4	1		91	ESI: (M+H) ⁺ = 807/911 (Br ₂)	0.08	FM1	(KBr): C=O 1535.5; 1678
250	N15	N-H	AS1	A1	C18	1		98	ESI: (M+H) ⁺ = 885/719 (Br ₂)	0.14	FM1	(KBr): C=O 1633.6; 1680
251	N15	N-H	AS10	A1	C4	1		84	ESI: (M+H) ⁺ = 837/39/41 (Br ₂)	0.27	FM1	(KBr): C=O 1635.5; 1693.4
252	N15	N-H	AS10	A1	C4	1		87	ESI: (M+H) ⁺ = 837/39/41 (Br ₂)	0.31	FM1	(KBr): C=O 1637.5; 1685.7
253	N15	N-H	AS10	A1	C1	1		82	ESI: (M+H) ⁺ = 838/40/42 (Br ₂)	0.18	FM1	(KBr): C=O 1690
255	N77	N-H	AS1	A1	C1	1		94	ESI: (M+H) ⁺ = 856/816/0 (Br ₂)	0.08	FM1	(KBr): C=O 1645; 1676
256	N15	N-H	AS4	A1	C18	1		74	ESI: (M+H) ⁺ = 884/618 (Br ₂)	0.28	FM1	(KBr): C=O 1633.6; 1683.8
271	N81	N-H	AS4	A1	C8	1		76	ESI: (M+H) ⁺ = 874/618 (Br ₂)	0.2	FM1	(KBr): C=O 1674
280	N84	N-H	AS4	A1	C4	1		66	ESI: (M+H) ⁺ = 866/817/0 (Br ₂)	0.26	FM1	(KBr): C=O 1635.5; 1685.7
	N15	N-H	AS1	A1	C1	0		98	ESI: (M+H) ⁺ = 840/214 (Br ₂)	0.2	ButOH/ AcOH/ H ₂ O = 4/1/1 (v/v/v)	(KBr): C=O 1643; 1680
179	N73	N-H	AS1	A1	C4	1		86	ESI: (M+H) ⁺ = 779/81/83 (Br ₂)	0.03	FM1	(KBr): C=O 1642.8; 1676
	N66	N-H	AS4	A0		1		75	ESI: (M+H) ⁺ = 744/618 (Br ₂)	0.3	FM1	(KBr): C=O 1620/1666
516	N66	N-H	AS1	A1	C1	1	Ізомери до пор. № (154)	82		0.1	FM1	
517	N66	N-H	AS1	A1	C1	1	Ізомери до пор. № (154)	80		0.1	FM1	
518	N66	N-H	AS1	A1	C1	1	Ізомери до пор. № (154)	89		0.1	FM1	

Пор. №	RCO	Z	R ²	A	NR ² R ⁴	n	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]
521	N66	N-H	AS4	A0	C17	1	THF/DMF	75	ESI: (M+H) ⁺ = 744/618 (Br ₂)	0.15	FM1	(KBr): C=O 1666/1620
522	N66	N-H	AS1	A0	C17	1	THF/DMF	100	ESI: (M+H) ⁺ = 745/719 (Br ₂)	0.15	FM1	(KBr): C=O 1624/1655
643	N66	CH ₂	AS21	A0	C17	1		53	ESI: (M+H) ⁺ = 640	0.35	FM1	(KBr): C=O 1635/1668
	N66	CH ₂	AS2	A0	C17	1		100	El: M ⁺ = 621	0.35	FM1	(KBr): C=O 1670

Приклад 7

Одержання сполук загальної формули



1-[N-[N-[[[(2-метоксифеніл)метил]аміно]карбоніл]-3,5-дибром-D,L-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин

Суміш, що складається із 910мг (1,0ммоль) 1-[N²-[N-[[[(2-метоксифеніл)метил]аміно]карбоніл]-3,5-дибром-D,L-тирозил]-N⁶-[(фенілметокси)карбоніл]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазину, 50мл льодяної оцтової кислоти, 25мл 33-процентного розчину бромистого водню в оцтовій кислоті і 2мл анізолу, перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш змішували з діетиловим ефіром і одержаний клейкий осад відфільтровували нутч-фільтром. Сировинний продукт очищали шляхом колонкової хроматографії (MN-силікагель 60, Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM, елюент: естер оцтової кислоти/метанолконц. водний розчин аміаку = 8/2/0,2 (о/о/о)). Одержували 0,37г (48% від теоретичного) аморфної твердої речовини.

IR (KBr): 1630cm⁻¹ (C=O)

ESI-MS: (M+H)⁺=774/776/778 (Br₂)

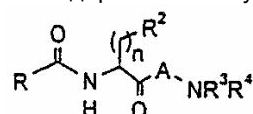
(M+2H)⁺=387,7/388,7/389,7 (Br₂)

Аналогічно були одержані (в кожному разі n=1):

Пор. №	RCO	R ²	A	NR ³ R ⁴	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]
1	N1	AS1	A1	C1	46.9	ESI: (M+H) ⁺ = 788/90/92 (Br ₂)	0.36	FM1	(KBr): C=O 1627.8
2	N2	AS1	A1	C1	100	ESI: (M+H) ⁺ = 788/90/92 (Br ₂)	0.48	FM2	(KBr): C=O 1641.3; NH, NH ⁺ 3419.6
4	N4	AS1	A1	C1	2.8	ESI: (M+H) ⁺ = 818/20/22 (Br ₂)	0.52	FM2	

Приклад 8

Одержання сполук загальної формули



1-[N²-[N-Г4-(4-фторфеніл)-1-оксобутил]-3,5-дибром-D-тирозил]-N⁶-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин

До розчину 0,18г (0,001моль) 4-(4-фторфеніл)-бутанової кислоти в суміші, що складається із 4мл диметилформаміду і 10мл тетрагідрофурану, з перемішуванням додавали суміш із 0,71г (0,001моль) 1-[N²-(3,5-дибром-D-тирозил)-N⁶-[(фенілметокси)карбоніл]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазину, 0,32г (0,001моль) TBTU і 0,13г (0,001моль) DIEA і суміш протягом 2 днів перемішували в атмосфері азоту. Потім реакційну суміш згущували у вакуумі і одержаний залишок розводили в дихлорметані. Органічну фазу протрушували з 20-процентним водним розчином лимонної кислоти, а потім з 10-процентним водним розчином гідрокарбонату натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і згущували у вакуумі. Після змішування залишку з ефіром одержували 0,68г (77% від теоретичного) цільового продукту у вигляді аморфної речовини.

IR (KBr): 1641, 1676 cm⁻¹ (C=O)

R_f: 0,65 (FM2)

ESI-MS: (M+H)⁺=875/877/879 (Br₂)

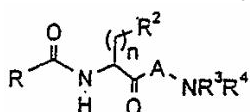
(M+H+Na)⁺⁺=449/450/451 (Br₂)

Аналогічно були одержані (в кожному разі n=1):

Пор. №	RCO	R ²	A	NR ³ R ⁴	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [см ⁻¹]
123	N62	AS1	A0	C1	DMF/THF як розчинник	20	ESI: (M+H) ⁺ = 725/7/9 (Br ₂)	0.3	FM 1	(KBr): C=O 1641.3; 1691.5
124	N63	AS1	A0	C1	DMF/THF як розчинник	53	ESI: (M+H) ⁺ = 725/7/9 (Br ₂)	0.2	FM 1	(KBr): C=O 1641.3; 1691.5
322	N63	AS1	A0	C8	DMF/THF як розчинник	19	EI: M ⁺ = 729/31/33 (Br ₂)	0.3	FM 1	(KBr): C=O 1629.8; 1695.3
	N11	AS1	A3	C1		46	ESI: (M+H) ⁺ = 873/5/7 (Br ₂)			(KBr): C=O 1625.9; 1645.2
	N18	AS1	A3	C1	THF/DMF як розчинник	77	ESI: (M+H) ⁺ = 875/7/9 (Br ₂)	0.78	FM7	(KBr): C=O 1641.3
	N20	AS1	A3	C1	THF/DMF як розчинник	88	ESI: (M+H) ⁺ = 863/5/7 (Br ₂)	0.67	FM7	(KBr): C=O 1643.3
	N21	AS1	A3	C1	THF/DMF як розчинник	78	ESI: (M+H) ⁺ = 917/6/8 (Br ₂)	0.47	FM7	(KBr): C=O 1643.3
	N46	AS1	A3	C1	THF/DMF як розчинник	80	ESI: (M+H) ⁺ = 905/7/9 (Br ₂)	0.65	FM7	(KBr): C=O 1643.3
	N43	AS1	A3	C1	THF/DMF як розчинник	75		0.75	FM7	(KBr): C=O 1645.2
	N44	AS1	A3	C1	THF/DMF як розчинник	79	ESI: (M+H) ⁺ = 896/98/900 (Br ₂)	0.65	FM7	(KBr): C=O 1629.8

Приклад 9

Одержання сполук загальної формули



1-[N²-[N-[[[(3-метоксибеніл)етиліаміно]карбоніл]-3,5-дихлор-D-тирозилі-L-лізілі-4-(4-піридиніл)-піперазин-біс-(трифторацетат)] Шор. №. 20)

До охолодженої до температури -10°C суспензії 0,33г (2ммоль) CDT і 1мл триетиламіну в близько 30мл тетрагідрофурану з перемішуванням протягом 60 хвилин краплями додавали розчин 1,0г (1,6ммоль) 1-[N²-(3,5-дихлор-D-тирозил)-N⁶-[(1,1-диметилетокси)-карбоніл]-L-лізілі]-4-(4-піридиніл)-піперазину в 50мл тетрагідрофурану. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 0°C, а потім 2 годин при кімнатній температурі, змішували з розчином 0,24г (1,6ммоль) (3-метоксибеніл)-етанаміну в тетрагідрофурані, протягом 3 годин кип'ятили зі зворотним холодильником і протягом ночі перемішували при кімнатній температурі. Після видалення розчинника у вакуумі залишок очищали шляхом колонкової хроматографії (MN-Kieselgel 50, Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM, елюент: FM1). Одержану таким чином проміжну сполуку протягом ночі перемішували в суміші 5мл трифтороцтової кислоти і 80мл дихлорметану, розчинник видаляли в вакуумі і залишок розтирали з ефіром. Одержували 709мг (43% від теоретичного) бажаної сполуки у вигляді аморфної твердої речовини.

IR (KBr): 1643,1676 см⁻¹ (CO)

R_f: 0,41 (FM2)

ESI-MS: (M+H)⁺=700/702/704 (Br₂)

(M+2H)⁺⁺=350,7/351,7/352,7 (Br₂)

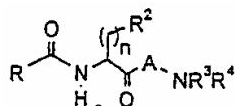
Відповідним чином були одержані (в кожному разі n=1):

Пор. №	RCO	R ²	A	NR ² R ¹	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]
23	N17	AS1	A1	C1	NEt ₃ як основа	55	ESI: (M+H) ⁺ = 798/800/802 (Br ₂)	0.2	FM1	(KBr): C=O 1643.3; 1676
47	N39	AS1	A1	C1	NEt ₃ як основа	69.4	ESI: (M+H) ⁺ = 676/778/80 (Br ₂)	0.1	FM1	(KBr): C=O 1645.2; 1676
50	N64	AS1	A1	C1	NEt ₃ як основа	76	ESI: (M+H) ⁺ = 828/830/832 (Br ₂)	0.2	FM1	(KBr): C=O 1643.3; 1678
51	N40	AS1	A1	C1	NEt ₃ як основа Dehydratisierung	79.7	ESI: (M+H) ⁺ = 826/828/30 (Br ₂)	0.2	FM1	(KBr): C=O 1643.3; 1678
52	N41	AS1	A1	C1	NEt ₃ як основа дегідратизація	21.8	ESI: (M+H) ⁺ = 826/828/30 (Br ₂)	0.2	FM1	(KBr): C=O 1645.2; 1679.9
56	N18	AS1	A1	C4	NEt ₃ як основа	5	ESI: (M+H) ⁺ = 873/75/77 (Br ₂)	0.3	FM1	(KBr): C=O 1637.5; 1676
57	N45	AS1	A1	C4	NEt ₃ як основа	32	ESI: (M+H) ⁺ = 867/9/71 (Br ₂)	0.2	FM1	(KBr): C=O 1635.5; 1678
66	N47	AS1	A1	C4	NEt ₃ як основа	28.4	ESI: (M+H) ⁺ = 764/6/8 (Br ₂)	0.1	FM1	(KBr): C=O 1635.5; 1676
46	N38	AS1	A1	C1	NEt ₃ як основа	86	ESI: (M+H) ⁺ = 826/28/30 (Br ₂)	0.35	FM1	(KBr): C=O 1645.2; 1684
232	N66	AS4	A1	C8		69	ESI: (M+H) ⁺ = 872/4/6 (Br ₂)	0.33	FM1	(KBr): C=O 1645
233	N66	AS4	A1	C1	THF / DMF як розчинник	16	ESI: (M+H) ⁺ = 867/69/71 (Br ₂)	0.32	FM1	(KBr): C=O 1653
234	N66	AS4	A1	C4		68	ESI: (M+H) ⁺ = 867/69/71 (Br ₂)	0.42	FM1	(KBr): C=O 1645
235	N66	AS1	A1	C8		26	ESI: (M+H) ⁺ = 873/5/7 (Br ₂)	0.27	FM1	(KBr): C=O 1645
236	N71	AS1	A1	C1		30	ESI: (M+H) ⁺ = 880/2/4 (Br ₂)	0.22	FM1	(KBr): C=O 1636; 1678
237	N71	AS4	A1	C8		28	ESI: (M+H) ⁺ = 884/6/8 (Br ₂)	0.25	FM1	
238	N71	AS4	A1	C1		20	ESI: (M+H) ⁺ = 879/81/83 (Br ₂)	0.3	FM1	(KBr): C=O 1641; 1682

Пор. №	RCO	R ²	A	NR ² R ¹	Примітки	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]
18	N14	AS1	A1	C1	Відщеплення Вос- захисної групи метанольним розчином HCl	26.3	ESI: (M+H) ⁺ = 813/5/7 (Br ₂)	0.55	FM2	(KBr): C=O 1641.3; 1716.5
17	N13	AS1	A1	C1	Відщеплення Вос- захисної групи метанольним розчином HCl	55.2	ESI: (M+H) ⁺ = 799/801/803 (Br ₂)	0.55	FM2	(KBr): C=O 1639.4
9	N6	AS1	A1	C1	Відщеплення Вос- захисної групи метанольним розчином HCl	41.3	ESI: (M+H) ⁺ = 829/31/33 (Br ₂)	0.44	FM2	(KBr): C=O 1639.4
10	N7	AS1	A1	C1	Відщеплення Вос- захисної групи метанольним розчином HCl	57.6	ESI: (M+H) ⁺ = 829/31/33 (Br ₂)	0.32	FM2	(KBr): C=O 1639.4
20	N2	AS3	A1	C1		43	ESI: (M+H) ⁺ = 700/2/4 (Br ₂)	0.41	FM2	(KBr): C=O 1643.3; 1676.0
283	N102	AS4	A3	C4	NEt ₃ як основа	65	ESI: (M+H) ⁺ = 864/6/8 (Br ₂)	0.24	FM1	(KBr): C=O 1637.5; 1676

Приклад 10

Одержання сполук загальної формули:



1-[N²-[N-[4-(2,3-дихлорфеніл)-1-піперазиніл]карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазин-трис(трифторацетат) (Пор. №. 74)

До розчину 0,35г (2,1ммоль) CDT в 50мл тетрагідрофурану додавали з охолодженням (0°C) і перемішуванням 1,0г (1,4ммоль) 1-[N²-(3,5-дибром-D-тирозил)-N⁶-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазину і перемішували 30 хвилин при 0°C і ще 30 хвилин при кімнатній температурі. Після додавання 0,47г (1,75ммоль) 1-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-гідрохлориду і 0,25мл триетиламіну реакційну суміш протягом 5 годин кип'ятили зі зворотним холодильником і після охолодження змішували з 70мл насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Органічну фазу відокремлювали, водну фазу двічі протрушували в 50мл тетрагідрофурану. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином кухонної солі, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і згущували у вакуумі. Залишок розтирали з ефіром, відфільтровували нутч-фільтром, а потім протягом 2 годин перемішували в суміші 50мл дихлорметану і 5мл трифтороцтової кислоти. Після згущення реакційної суміші у вакуумі і розтирання залишку з ефіром одержували 0,8г (47% від теоретичного) аморфної твердої речовини.

IR (KBr): 1643,3, 1676 см⁻¹ (CO)

R_f: 0,78 (FM7)

ESI-MS: (M+H)⁺=867/869/871/873/875 (Br₂)

(Cl₂)

(M+2H)⁺⁺=434/435/436/437 (Br₂) (Cl₂)

Відповідним чином були одержані (в кожному разі n=1):

Пор. №	RCO	R ²	A	NR ³ R ⁴	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]
36	N29	AS1	A1	C1	17.3	ESI : (M+H) ⁺ = 889/91/93 (Br ₂)	0.35	MeOH/NH ₄ OH = 9/1 (v/v)	(KBr): C=O 1643.3; 1674.1
208	N15	AS1	A1	C1	53.5	ESI : (M+H) ⁺ = 854/6/8 (Br ₂)	0.43	FM2	(KBr): C=O 1691.5; 1635.5
209	N15	AS1	A1	C1	47.7	ESI : (M+H) ⁺ = 854/6/8 (Br ₂)	0.55	FM2	(KBr): C=O 1695.3; 1637.5
210	N15	AS1	A1	C1	28	ESI : (M+H) ⁺ = 854/6/8 (Br ₂)	0.48	FM2	(KBr): C=O 1689.5; 1639.4
75	N50	AS1	A1	C1	16.5	ESI : (M+H) ⁺ = 867/69/71/73/75 (Br ₂ , Cl ₂)	0.63	FM2	(KBr): C=O 1643.3; 1676.0;
74	N49	AS1	A1	C1	47	ESI : (M+H) ⁺ = 867/69/71/73/75 (Br ₂ , Cl ₂)	0.65	FM2	(KBr): C=O 1643.3; 1676.0
76	N51	AS1	A1	C1	13.4	ESI : (M+H) ⁺ = 824/6/8 (Br ₂)	0.58	FM2	(KBr): C=O 1643.3; 1676.0; CN 2219.9
79	N52	AS1	A1	C1	11.4	ESI : (M+H) ⁺ = 901/3/5/7 (Br ₂ , Cl)	0.59	FM2	(KBr): C=O 1645.2; 1676.3
45	N37	AS1	A1	C1	43	ESI : (M+H) ⁺ = 784/6/8 (Br ₂)	0.6	FM2	(KBr): C=O 1643.3; 1678.0
39	N32	AS1	A1	C1	48.3	ESI : (M+H) ⁺ = 795/7/9 (Br ₂)	0.57	FM2	(KBr): C=O 1643.3; 1678.0
38	N31	AS1	A1	C1	54.1	ESI : (M+H) ⁺ = 844/6/8 (Br ₂)	0.6	FM2	(KBr): C=O 1643.3; 1678.0; NO ₂ 1543.0
37	N30	AS1	A1	C1	61.6	ESI : (M+H) ⁺ = 813/5/7 (Br ₂)	0.6	FM2	(KBr): C=O 1643.3; 1676.0
35	N28	AS1	A1	C1	74.8	ESI : (M+H) ⁺ = 800/2/4 (Br ₂)	0.55	FM2	(KBr): C=O 1639.4;
34	N27	AS1	A1	C1	36.8	ESI : (M+H) ⁺ = 800/2/4 (Br ₂)	0.43	FM2	(KBr): C=O 1641.3; 1714.6; NH ⁺ 3409.9
32	N25	AS1	A1	C1	50.0	ESI : (M+H) ⁺ = 737/39/41 (Br ₂)	0.44	FM2	(KBr): C=O 1645.2; 1678.3
33	N26	AS1	A1	C1	42	ESI : (M+H) ⁺ = 767/69/71 (Br ₂)	0.33	FM2	(KBr): C=O 1676.0
40	N33	AS1	A1	C1	14.5	ESI : (M+H) ⁺ = 802/4/6 (Br ₂)	0.58	FM2	(KBr): C=O 1643.3; 1676.0

Пор. №	RCO	R ²	A	NR ³ R ⁴	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [cm ⁻¹]
28	N6	AS3	A1	C1	67.2	ESI : (M+H) ⁺ = 741/3/5 (Cl ₂)	0.43	FM2	(KBr): C=O 1641.3; 1716.5
64	N23	AS1	A1	C4	39	ESI : (M+H) ⁺ = 832/4/6/8 (Br ₂ , Cl)	0.68	FM2	(KBr): C=O 1627.8; 1678.0
65	N15	AS1	A1	C4	41	ESI : (M+H) ⁺ = 853/5/7 (Br ₂)	0.61	FM2	(KBr): C=O 1631.7; 1695.3
365	N111	AS1	A1	C1	36.9	ESI : (M+H) ⁺ = 839/41/43 (Br ₂)	0.09	FM1	(KBr): C=O 1626/1676

Приклад 11

1-[N²-[N-[[[2-(2,5-диметоксифеніл)етил]аміно]карбоніл]-3,5-дібром-D,L-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-

піперазин (Пор. № 3)

Суміш, що складається із 0,8г (0,84ммоль) 1-[N²-[N-[[[2-(2,5-диметоксифеніл)етил]аміно]карбоніл]-3,5-дибром-D,L-тирозил]-N⁶-[(фенілметокси)карбоніл]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)-піперазину, 50мл льодяної оцтової кислоти, 25мл 33-процентного розчину бромистого водню в оцтовій кислоті і 2мл анізолу, протягом 12 годин перемішували при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з діетиловим етером і одержаний осад фільтрували нутч-фільтром. Твердий залишок очищали шляхом хроматографії (MN-силікагель 60, Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM, елюент: естер оцтової кислоти/метанол/конц. водний розчин аміаку = 8/2/0,2 (о/о/о)). Одержували 0,3г (44% від теоретичного) цільового продукту у вигляді аморфної твердої речовини.

IR (KBr): 1643,3см⁻¹ (C=O)

R_f: 0.17 (естер оцтової кислоти/метанол/конц. водний розчин аміаку = 6/4/1)

ESI-MS: (M+H)⁺=818/820/822 (Br₂)

(M+2H)⁺⁺=409,5/410,5/411,5 (Br₂)

Приклад 12

1-[N²-[3,5-дибром-N-[[[2-(3-метоксифеніл)етил]аміно]карбоніл]-D-тирозил]-L-аргініл]-4-(4-піридиніл)-піперазин-біс-(трифторацетат) (Пор. № 4)

Суміш, що складалася із 20мл трифтороцтової кислоти, 1,3мл анізолу і 0,9мл етандитіолу при охолодженні льодом змішували з 2,1г (1,9ммоль) твердого 1-[N²-[3,5-дибром-N-[[[2-(3-метоксифеніл)етил]аміно]карбоніл]-D-тирозил]-N⁶-(2,2,5,7,8-пентаметил-хроман-6-сульфоніл)-L-аргініл]-4-(4-піридиніл)-піперазину і перемішували ще 45 хвилин з охолодженням льодом, а потім протягом 3 годин при кімнатній температурі. Одержаний осад відфільтровували і видаляли, фільтрат згущували у вакуумі, одержаний залишок змішували з толуолом і ще раз випарювали у вакуумі. Одержаний таким чином твердий залишок розмішували у суміші діетилового ефіру і ацетону, утворену білу тверду речовину відфільтровували нутч-фільтром і сушили. Одержували 1,7г (65% від теоретичного) цільової сполуки.

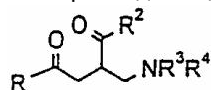
IR (KBr): 1674, 1645 см⁻¹ (C=O)

R_f: 0,15 (FM: BuOH/AcOH/H₂O 4/1/1 (о/о/о))

ESI-MS: (M+H)⁺=816/818/820 (Br₂)

(M+2H)⁺⁺=408,6/409,6/410,6 (Br₂)

Приклад 13 Одержання сполук загальної формули:



(R,S)-1-[2-(4-аміно-3,5-дибромбензоїл)-4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-4-оксобутил]-4-(4-піридиніл)-піперидин (Пор. № 291)

Суміш, що складається із 0,97г (1,8ммоль) (R,S)-4-аміно-3,5-дибром-γ-оксо-β-[[[4-(4-піридиніл)-1-піперидиніл]метил]-бензенбутанової кислоти, 0,48г (1,8ммоль) 4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-піперидину, 2мл триетиламіну, 0,58г (1,8ммоль) TBUT, 0,24г (1,8ммоль) HOBT, 25мл THF і 25мл DMF, протягом 4 годин перемішували при кімнатній температурі. Реакційну суміш згущували у вакуумі, залишок розводили в суміші етилового естеру оцтової кислоти і метанолу (95/5 (о/о)) і промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Органічну фазу сушили і згущували у вакуумі. Залишок очищали шляхом хроматографії (MN-силікагель 60, Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM, елюент: естер оцтової кислоти/метанол = 9/1 (о/о), потім MN-силікагель 60, Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM, елюент: метиленхлорид/етанол = 9/1 (о/о)). Одержували 0,2г (15% від теоретичного) цільового продукту у вигляді білої аморфної твердої речовини.

IR (KBr): 1668,3см⁻¹ (C=O)

R_f: 0,5 (FM2)

ESI-MS: (M+H)⁺=737/739/741 (Br₂)

(M+Na)⁺=759/761/763 (Br₂)

Аналогічно одержували:

Пор. №	RCO	R ²	NR ³ R ⁴	% виходу	MS	R _f	Елюент	IR [см ⁻¹]
291	N66	AS4	C4	15	ESI: (M+H) ⁺ = 737/39/41 (Br ₂)	0.36	CH ₂ Cl ₂ /EtOH	(KBr): C=O 1668
296	N66	AS4	C8	14	ESI: (M+H) ⁺ = 743/5/7 (Br ₂)	0.66	FM1	(KBr): C=O 1668
302	N71	AS4	C8	19	ESI: (M+H) ⁺ = 755/7/9 (Br ₂)	0.54	FM1	(KBr): C=O 1682

Приклад 14

1-[4-аміно-N-[[[4-(7-амінокарбоніл)-3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]-карбоніл]-3,5-дибром-D-фенілаланіл]-4-(4-піридиніл)-піперидин (Пор. № 312)

а) 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[[4-[3,4-дигідро-7-(метоксикарбоніл)-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(4-піридиніл)-піперидин (Пор. № 307)

Одержували аналогічно прикладу 3 із метилового естеру 3,4-дигідро-3-(4-піперидиніл)-2(1H)-оксохіназолін-7-карбонової кислоти, 1-[4-аміно-3,5-дибром-D-фенілаланіл]-4-(4-піридиніл)-піперидину і CDT з виходом 27,2% від теоретичного. Безбарвна, аморфна речовина р R_f 0,5 (елюент: дихлорметан/циклогексан/метанол/ конц. аміак = 7/1,5/1,5/0,2 (о/о/о/о)).

IR (KBr): 1718,5, 1670,3, 1618,2 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: (M+H)⁺=796/798/800 (Br₂)

(M+Na)⁺=818/820/822 (Br₂)

Відповідним чином були одержані:

Із метилового естеру 3,4-дигідро-3-(4-піперидиніл)-2(1H)-оксохіназолін-7-карбонової кислоти, 1-[4-аміно-3,5-дибром-D-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)-піперидину і CDT з виходом 30,3% від теоретичного 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигідро-7-(метоксикарбоніл)-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)-піперидин (Пор. №. 304) з R_f 0,75 (FM1).

IR (KBr): 1720,4, 1668,3, 1620,1 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: (M+H)⁺=802/804/806 (Br₂)

(M+Na)⁺=824/826/828 (Br₂)

Із метилового естеру 3,4-дигідро-3-(4-піперидиніл)-2(1H)-оксохіназолін-7-карбонової кислоти, 1-(3,5-дибром-D-тирозил)-4-(1-піперидиніл)-піперидину і CDT з виходом 35% від теоретичного 1-[3,5-дибром-N-[[4-[7-(метоксикарбоніл)-3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(1-піперидиніл)-піперидин (Пор. №. 422) з R_f 0,54 (елюент: дихлорметан/циклогексан/метанол/ конц. аміак = 7/1,5/1,5/0,2 (o/o/o/o)).

IR (KBr): 172064, 166863, 162763 cm^{-1} (C=O)

ESI	-MS:	(M+H) ⁺	= 803/805/807	(Br ₂)
		(M+Na) ⁺	= 825/827/829	(Br ₂)

Із метилового естеру 3,4-дигідро-3-(4-піперидиніл)-2(1H)-оксохіназолін-7-карбонової кислоти, 1-(3,5-дибром-D-тирозил)-4-(4-піридиніл)-піперидину і CDT з виходом 45% від теоретичного 1-F3,5-дибром-N-[[4-[7-(метоксикарбоніл)-3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(4-піридиніл)-піперидин (Пор. №. 420) з R_f 0,56 (FM1).

IR (KBr): 1718,5, 1654,5, 1624,0 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: (M+H)⁺=797/799/801 (Br₂)

(M+Na)⁺=819/821/823 (Br₂)

b) 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигідро-7-(гідроксикарбоніл)-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(4-піридиніл)-піперидин (Пор. №. 309)

Одержували аналогічно прикладу А37) із 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигідро-7-(метоксикарбоніл)-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(4-піридиніл)-піперидину шляхом омилення гідроксидом літію з виходом 95% від теоретичного. Безбарвна, аморфна речовина з R_f 0,25 (елюент: дихлорметан/метанол/конц. аміак = 7,5/2,5/0,5 (o/o/o/o)).

IR (KBr): 1666,4, 1614,3 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: (M+H)⁺=780/782/784 (Br₂)

Відповідним чином були одержані:

Із 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигідро-7-(метоксикарбоніл)-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)-піперидину з кількісним виходом 60,2% від теоретичного 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигідро-7-(гідроксикарбоніл)-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)-піперидин (Пор. №. 306) з R_f 0,15 (FM1).

IR (KBr): 1635,5 cm^{-1} , широкий (C=O)

ESI -MS: (M+H)⁺=788/790/792 (Br₂)

(M+Na)⁺=810/812/814 (Br₂)

Із 1-[3,5-дибром-N-[[4-[7-(метоксикарбоніл)-3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(1-піперидиніл)-піперидину з кількісним виходом 62% від теоретичного 1-[3,5-дибром-N-[[4-[7-(гідроксикарбоніл)-3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(1-піперидиніл)-піперидин (Пор. №. 423) з R_f 0,03 (елюент: дихлорметан/циклогексан/метанол/ конц. аміак = 7/1,5/1,5/0,2 (o/o/o/o)).

IR (KBr): 1635,5 cm^{-1} , широкий (C=O)

ESI-MS: (M+H)⁺=789/791/793 (Br₂)

Із 1-[3,5-дибром-M-[[4-(1,3-дигідро-5-(метоксикарбоніл)-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(4-піридиніл)-піперидину з кількісним виходом 80% від теоретичного 1-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-5-(гідроксикарбоніл)-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(4-піридиніл)-піперидин (Пор. №. 151). Безбарвна, аморфна речовина.

IR (KBr): 1701,1, 1625,9 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: (M+H)⁺=767/769/771 (Br₂)

(M+2H)⁺⁺=383/384/385 (Br₂)

Із 1-[3,5-дибром-N-[[4-[7-(метоксикарбоніл)-3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(4-піридиніл)-піперидину з кількісним виходом 82% від теоретичного 1-[3,5-дибром-N-[[4-[7-(гідроксикарбоніл)-3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(4-піридиніл)-піперидин (Пор. №. 421) з R_f 0,03 (FM1). Безбарвна, аморфна речовина.

IR (KBr): 1625 широкий cm^{-1} (C=O)

ESI -MS: (M+H)⁺=783/785/787 (Br₂)

(M+Na)⁺=805/807/809 (Br₂)

c) 1-[4-аміно-N-[[4-[7-(амінокарбоніл)-3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-6-іл]-піперидиніл]карбоніл]-3,5-дибром-D-фенілаланіл]-4-(4-піридиніл)-піперидин (Пор. №. 312)

Одержували аналогічно прикладу 1 із 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигідро-7-(гідрокси-карбоніл)-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(4-піридиніл)-піперидину і карбонату амонію у присутності TBUTU з виходом 40,6% від теоретичного. Безбарвна, аморфна речовина з R_f 0,8 (елюент: дихлорметан/метанол/конц. аміак = 7,5/2,5/0,5 (o/o/o/o)).

IR (KBr): 1670,3, 1616,3 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: (M+H)⁺=781/783/785 (Br₂)

$$(M+Na)^+ = 803/805/807 (Br_2)$$

Відповідним чином були одержані:

Із 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигідро-7-(гідроксикарбоніл)-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(4-піридиніл)-піперидину і етаноламіну з виходом 34,6% від теоретичного 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[7-(2-гідроксиетиламіно-карбоніл)-3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(4-піридиніл)-піперидин (Пор. №. 313) з $R_f=0,7$ (елюент: дихлорметан/метанол/конц. аміак = 7,5/2,5/0,5 о/о/о).

IR (KBr): 1662,5, 1618,2 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 825/827/829 (Br_2)$

$(M+Na)^+ = 847/849/851 (Br_2)$

$(M+2H)^{++} = 413/414/415 (Br_2)$

$(M+H+Na)^{++} = 424/425/426 (Br_2)$

Із 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигідро-7-(гідроксикарбоніл)-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(4-піридиніл)-піперидину і 1-метилпіперазину з виходом 44,9% від теоретичного

1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[7-(4-метил-1-піперазиніл)-карбоніл]-3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(4-піридиніл)-піперидин (Пор. №. 430) з $R_f=0,28$ (елюент: етиловий естер оцтової кислоти/метанол/конц. аміак = 8/1,5/0,3 о/о/о).

IR (KBr): 1618,2 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 864/866/868 (Br_2)$

$(M+Na)^+ = 886/888/890 (Br_2)$

$(M+2H)^{++} = 432/433/434.7 (Br_2)$

Із 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигідро-7-(гідроксикарбоніл)-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(4-піридиніл)-піперидину і хлориду метиламонію з виходом 37% від теоретичного 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[7-(метиламінокарбоніл)-3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(4-піридиніл)-піперидин (Пор. №. 424) з $R_f=0,49$ (FM1).

IR (KBr): 1662,5, 1622 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 795/797/799 (Br_2)$

$M+Na^+ = 817/819/821 (Br_2)$

Із 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигідро-7-(гідроксикарбоніл)-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(4-піридиніл)-піперидину і карбонату амонію з виходом 12% від теоретичного 1-[4-аміно-N-[[4-[7-(амінокарбоніл)-3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-3,5-дибром-D-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)-піперидин (Пор. №. 310) з $R_f=0,7$ (елюент: дихлорметан/метанол/конц. аміак = 7,5/2,5/0,5 (о/о/о)).

IR (KBr): 1670,3, 1618,2 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 787/789/791 (Br_2)$

Із 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигідро-7-(гідроксикарбоніл)-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)-піперидину і етаноламіну з виходом 11,4% від теоретичного 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[7-(2-гідроксиетиламіно-карбоніл)-3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)-піперидин (Пор. №. 311) з $R_f=0,65$ (елюент: дихлорметан/метанол/конц. аміак = 7,5/2,5/0,5 (о/о/о)).

IR (KBr): 1660,6, 1620,1 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 831/833/835 (Br_2)$

$(M+2H)^{++} = 416/417/418 (Br_2)$

$(M+H+Na)^{++} = 427/428/429 (Br_2)$

Приклад 15

4-(1-ацетил-4-піперидиніл)-1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-піперидин (Пор. №. 372)

а) 1-[4-аміно-3,5-дибром-D-фенілаланіл]-4-[1-(1,1-диметил-етоксикарбоніл)-4-піперидиніл]-піперидин

Суміш, що складається із 5,60г (0,01моль) 4-аміно-3,5-дибром-N²-(9-фторенілметокси-карбоніл)-D-фенілаланіну, 1,35г (0,01моль) HOBt, 3,21г (0,01моль) TBUTU, 1,29г (0,01моль) DIEA, 2,68г (0,01моль) 4-[1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-4-піперидиніл]-піперидину і 150мл тетрагідрофурану, протягом 2 годин перемішували при кімнатній температурі. Після повного перетворення додавали 20мл діетиламіну і перемішували ще 18 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш випарювали у вакуумі, залишок розводили в 200мл дихлорметану і послідовно промивали кожного разу 100 мілілітрами насиченого розчину хлориду натрію і насиченого розчину гідрокарбонату натрію і сушили над сульфатом магнію. Одержану після видалення розчинника червонувату маслянисту рідину очищали шляхом хроматографії на силікагелі (30-60мкм) із використанням спочатку дихлорметану, потім FM4. Одержували цільову сполуку в формі безбарвної, аморфної речовини і з виходом 4,31г (73,3% від теоретичного).

IR (KBr): 1687,6 cm^{-1} (C=O)

MS: $M^+ = 586/588/590 (Br_2)$

б) 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-[1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-4-піперидиніл]-піперидин

Одержували аналогічно прикладу 4 із 1-[4-аміно-3,5-дибром-D-фенілаланіл]-4-[1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-4-піперидиніл]-піперидину, CDT і 3,4-дигідро-3-(4-піперидиніл)-2(1H)-хіназолінону з кількісним виходом. Безбарвна, аморфна речовина.

IR (KBr): 1676 cm^{-1} (C=O)

MS: $(M+H)^+ = 844/846/848 (Br_2)$

$(M+Na)^+ = 866/868/870 (Br_2)$

с) 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(4-піперидиніл)-піперидин Шор. №. 521)

Одержували аналогічно прикладу A1b), однак, із використанням їдкого натру замість аміаку, із 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-[1-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-4-піперидиніл]-піперидину шляхом обробки трифтороцтовою кислотою з

виходом 75% від теоретичного. Безбарвна, аморфна речовина.

IR (KBr): 1666,4, 1620,1 cm^{-1} (C=O)

MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 744/746/748$ (Br_2)

$(\text{M}+2\text{H})^{++} = 372/373/374,5$ (Br_2)

d) 4-(1-ацетил-4-піперидиніл)-1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-піперидин (Пор. №. 372)

Розчин 0,372г (0,499ммоль) 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(4-піперидиніл)-піперидину і 0,07г (5,5ммоль) DIEA в 50мл дихлорметану із зовнішнім охолодженням льодяною водою краплями змішували з 0,043г (5,48ммоль) ацетилхлориду, а потім протягом 1 години перемішували при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, залишок розмішували з водою і фільтрували. Фільтрувальний залишок сушили у вакуумі і очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (30-60мкм) із використанням FM4. Підхожі елюати випарювали, залишок розтирали з діетиловим ефіром і фільтрували нутч-фільтром. Одержували 230мг (58,5% від теоретичного) безбарвних кристалів.

IR(KBr): 1622 cm^{-1} (CO)

MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 786/788/790$ (Br_2)

$(\text{M}+\text{Na})^+ = 808/810/812$ (Br_2)

Відповідно одержували:

1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-бензоіл-4-піперидиніл)-піперидин (Пор. №. (485)).

Безбарвні кристали

R_f 0,74 (FM1)

IR (KBr): 1626, 1668 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 848/850/852$ (Br_2)

Приклад 16

1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-метилсульфоніл-4-піперидиніл)-піперидин (Пор. №. 486)

Розчин 0,372г (0,499ммоль) 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(4-піперидиніл)-піперидину і 0,07г (5,5ммоль) DIEA в 50мл дихлорметану із зовнішнім охолодженням льодяною водою краплями змішували з 0,063г (5,5ммоль) метансульфонілхлориду, а потім протягом 1 години перемішували при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, залишок змішували з водою і фільтрували. Фільтрувальний залишок сушили у вакуумі і очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (30-60мкм) із використанням спочатку дихлорметан, а потім FM4. Підхожі елюати випарювали, залишок розтирали з діетиловим ефіром і відфільтровували нутч-фільтром. Одержували 220мг (53,5% від теоретичного) безбарвних кристалів.

IR (KBr): 1668, 1618 cm^{-1} (C=O)

MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 822/824/826$ (Br_2)

$(\text{M}+\text{Na})^+ = 844/846/848$ (Br_2)

$(\text{M}+\text{K})^+ = 860/862/864$ (Br_2)

Відповідним чином були одержані:

(1) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-4-(метилсульфонілокси)-D-фенілаланіл]-4-[1-(метилсульфоніл)-4-піперидиніл]-піперидин (Пор. №. (523)) з виходом 12% від теоретичного.

R_f 0,54 (FM1)

IR (KBr): 1628, 1665 cm^{-1} (CO)

ESI-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 901/903/905$ (Br_2)

(2) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-5-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-[1-(метилсульфоніл)-4-піперидиніл]-піперидин (Пор. №. (524)) з виходом 12% від теоретичного.

R_f 0,50 (FM1)

ESI-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 823/825/827$ (Br_2)

(3) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-5-іл)-1-піперидиніл]-2-[(1-нафтил)метил]-1,4-діоксобутил]-1-(метилсульфоніл)-4-піперидиніл)-піперидин (Пор. №. (668)) з виходом 56% від теоретичного.

R_f 0,70 (FM1)

IR (KBr): 1630, 1666 cm^{-1} (C=O)

MS: $\text{M}^+ = 699$

Приклад 17

1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-[1-(3-карбокси-1-оксопропіл)-4-піперидиніл]-піперидин (Пор. №. 487)

Суміш, що складається із 0,372г (0,499ммоль) 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(4-піперидиніл)-піперидину, 0,11г (1,1ммоль) ангідриду бурштинової кислоти і 150мл тетрагідрофурану протягом 1 години кип'ятили зі зворотним холодильником. Реакційну суміш у вакуумі звільняли від розчинника, залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (30-60мкм) із використанням FM1. Підхожі елюати випарювали, залишок розтирали з діетиловим ефіром і відфільтровували нутч-фільтром. Одержували 175мг (41,5% від теоретичного) безбарвних кристалів.

IR (KBr): 1668, 1608 cm^{-1} (C=O)

MS: $(\text{M}-\text{H})^+ = 842/844/846$ (Br_2)

$(\text{M}+\text{Na})^+ = 868/870/872$ (Br_2)

Приклад 18

1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-гексил-4-піперидиніл)-піперидин (Пор. №. 488)

Суміш, що складається із 0,372г (0,499ммоль) 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(4-піперидиніл)-піперидину, 0,05г (0,499ммоль)

гексанаду, 0,03г (0,5ммоль) льодяної оцтової кислоти і 150мл тетрагідрофурану, протягом 1 години перемішували при кімнатній температурі. Після додавання 0,116г (0,52ммоль) 95-процентного триацетоксидриду натрію ще 2,5 годин витримували при кімнатній температурі. Суміш у вакуумі звільняли від розчинника, залишок розподіляли між 20-процентним водним розчином карбонату натрію і дихлорметан, сушили органічну фазу над сульфатом магнію і випарювали її. Залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (30-60мкм) із використанням FM4. Підхожі елюати випарювали, залишок розтирали з діетиловим ефіром і відфільтровували нутч-фільтром. Одержували 100мг (24,2% від теоретичного) безбарвних кристалів.

IR (KBr): 1666, 1620 cm^{-1} (C=O)

MS: (M+H)⁺=828/830/832 (Br₂)

(M+Na)⁺=850/852/854 (Br₂)

Відповідним чином були одержані:

(1) 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]-карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-циклопропілпентил-4-піперидиніл)-піперидин (Пор. №. (489)) з виходом 23% від теоретичного.

R_f 0,65 (FM1)

IR (KBr): 1622, 1666 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: (M+H)⁺=798/800/802 (Br₂)

(2) 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[4-[3,4-дигідро-2(1E)-оксохіназолін-3-іл]-піперидиніл]-карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(етоксикарбонілметил)-4-піперидиніл)-піперидин (Пор. №. (493)) з виходом 43% від теоретичного. R_f 0,72 (FM1)

IR (KBr): 1620, 1666 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: (M+H)⁺=730/732/734 (Br₂)

(3) 1-[3,5-дибром-N[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-карбоніл]-D-тирозил]-4-[1-(циклопропілметил)-4-піперидиніл]-піперидин (Пор. №. (525)) з виходом 46,5% від теоретичного.

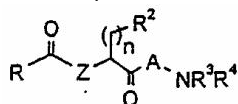
R_f 0,50 (FM1)

IR (KBr): 1622, 1662 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: (M+H)⁺=799/801/803 (Br₂)

Приклад 19

Одержання сполук загальної формули:



1-[N-[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]-карбоніл]-3-етеніл-D,L-фенілаланіл]-4-(гексагідро-1H-1-азепініл)-піперидин (Пор. №. 532)

Суміш, що складається із 200мг (3ммоль) 1-[3-бром-N-[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]-карбоніл]-D,L-фенілаланіл]-4-(гексагідро-1H-1-азепініл)-піперидину, 108мг (0,33ммоль) вініл-трибутилолова (ALDRICH No. 27143-8), 50мг тетракіс-(трифенілфосфін)-паладію (Merck No. 818193), сліду 2,6-ди-трет.-бутил-4-метилфенолу і 10мл безводного толуолу, протягом 5 годин кип'ятили зі зворотним холодильником. Охолоджену реакційну суміш фільтрували через активоване вугілля, фільтрат випарювали у вакуумі. Одержаний залишок з використанням спочатку чистого дихлорметану, потім суміші метанол/конц. аміак (9/1 о/о) очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі. Підхожі елюати ретельно розм'шували з трет.-бутил-метиловим етером і відфільтровували нутч-фільтром. Одержували 60мг (32,6% від теоретичного) безбарвних кристалів з R_f 0,25 (FM1).

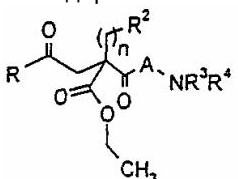
MS: M⁺=612

Аналогічно були одержані (в кожному разі n=1):

Пор. №	RCO	Z	R ²	A	NR ³ R ⁴	% виходу	MS	Елюент	R _f	IR [cm ⁻¹]
647	N66	CH ₂	AS40	A0	C8	75	EI: M ⁺ = 611	FM1	0.6	(KBr): C=O 1639/1668
648	N66	CH ₂	AS41	A0	C8	56	EI: M ⁺ = 647	FM1	0.7	(KBr): C=O 1639/1668
649	N66	CH ₂	AS42	A0	C8	8	EI: M ⁺ = 648	FM1	0.6	(KBr): C=O 1635/1668
650	N66	CH ₂	AS43	A0	C8	11	EI: M ⁺ = 654	FM1	0.6	(KBr): C=O 1635/1666
651	N66	CH ₂	AS44	A0	C8	84	EI: M ⁺ = 637	FM1	0.6	(KBr): C=O 1633/1664
652	N66	CH ₂	AS45	A0	C8	83	EI: M ⁺ = 613	FM1	0.6	(KBr): C=O 1637/1667

Приклад 20

Одержання сполук загальної формули:



(R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-(етоксикарбоніл)-2-[1-метил-1H-індол-3-іл]метил]-1,4-діоксобутил]-4-метил-1-піперазиніл)-піперидин (Пор. №. 599)

Одержували аналогічно прикладу 1 із (R,S)-4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-(етоксикарбоніл)-2-[[1-метил-1H-індол-3-іл]метил]-4-оксобутанової кислоти, 4-(4-метил-1-піперазиніл)піперидину і TBUT з виходом 10% від теоретичного. Безбарвна, аморфна речовина з $R_f=0,2$ (дихлорметан/метанол/конц. аміак 90/10/1 о/о/о). IR (KBr): 1722, 1662, 1637 cm^{-1} (C=O)

MS: $M^+=711$

Відповідним чином одержували із (R,S)-4-[4-{1,3-дигідро-4-феніл-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]-2-(етоксикарбоніл)-2-[[1-метил-1H-індол-3-іл]метил]-4-оксобутанової кислоти, 4-(4-метил-1-піперазиніл)піперидину і TBUT (R,S)-1-[4-(4-(аміно-карбоніламіно)-1-піперидиніл)-2-(етоксикарбоніл)-2-[[1-метил-1H-індол-3-іл]метил]-1,4-діоксобутил]-(4-метил-1-піперазиніл)піперидин (Пор. №. 601) з виходом 20% від теоретичного. Безбарвна, аморфна речовина з $R_f=0,25$ (дихлорметан/метанол/конц. аміак 90/10/1 о/о/о).

ESI-MS: $(M+H)^+=624$
 $(M+Na)^+=646$
 $(M+H+Na)^{++}=323,8$

Приклад 21

1-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(гідроксикарбоніл)-піперидин (Пор. №. 211)

Одержували аналогічно прикладу A38 із 1-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(етоксикарбоніл)-піперидину і водного розчину гідроксиду літію з виходом 79% від теоретичного. Безбарвна, аморфна речовина з R_f 0,54 (етилловий естер оцтової кислоти/метанол/льодяна оцтова кислота 9/1/0.3 о/о/о).

IR (KBr): 1691,5, 1622,0 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(M-H)^+=690/2/4$ (Br_2)

Приклад 22

1-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(4-піперидиніл)-піперазин (Пор. №. 214)

Одержували аналогічно прикладу A24 із 3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозином, 1-(1,1-диметилетокси-карбоніл)-4-(1-піперазиніл)-піперидину і TBUT, а також заключним перетворенням одержаного проміжного продукту трифтороцтовою кислотою відповідно до прикладу A1b) з виходом 4,2% від теоретичного. Безбарвна, аморфна речовина з R_f 0,25 (FM1).

IR (KBr): 1624,0 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(M+H)^+=732/4/6$ (Br_2)

Приклад 23

(R)-1-[2-[N-[[4-(1,3-дигідро-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-N-метиламіно]-3-(3,5-дибром-4-гідроксифеніл)-пропіл]-4-(1-піперидиніл)-піперидин (Пор. №. 219)

а) 1-(хлоркарбоніл)-4-(1,3-дигідро-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-піперидин

До розчину 3,0г (13,8мМоль) 4-(1,3-дигідро-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл) піперидину і 2,7мл (15мМоль) DIEA в 100мл толуолу краплями додавали із зовнішнім охолодженням льодяною водою розчин 1,8мл (14,9мМоль) дифосгену в 15мл толуолу і ще 17 годин витримували при кімнатній температурі. Осад відфільтровували нутч-фільтром, ретельно промивали петролейним етером, а потім розчиняли в 50мл дихлорметану. Одержаний розчин двічі протрушували з 50мл 7-процентного водного розчину розчином гідрокарбонату натрію, сушили над сульфатом натрію і випарювали у вакуумі. Одержували 3,0г (73% від теоретичного) безбарвної речовини з R_f 0,25 (дихлорметан/ацетон 9/1 о/о), яку використовували далі без очищення.

б) (R)-1-[3-(3,5-дибром-4-гідроксифеніл)-2-(N-метиламіно)-пропіл]-4-(1-піперидиніл)-піперидин

До суспензії 2,3г (60мМоль) літійалюмінійгідриду в 100мл безводного тетрагідрофурану краплями додавали з перемішуванням і при кімнатній температурі розчин 11,0г (18,66мМоль) 1-[3,5-дибром-N-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-D-тирозил]-4-(1-піперидиніл)-піперидину в 100мл безводного тетрагідрофурану. Перемішували ще 15 хвилин при кімнатній температурі і потім кип'ятили протягом 3 годин при зворотному холодильнику. Охолоджену суміш змішували з 3мл 20-процентного водного розчину хлориду амонію, потім сушили сульфатом магнію. Фільтрували, осад на фільтрі промивали загальною кількістю 300мл суміші етилового естеру оцтової кислоти і метанолу (1/1 о/о) і об'єднані фільтрати випарювали у вакуумі. Залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі із використанням суміші етиловий естер оцтової кислоти/метанол (8/2 о/о). Із підхожих фракцій ізолювали: 1. 2,9г (31% від теоретичного) безбарвної речовини з R_f 0,13 (елюент: метанол), яка ідентифікувалася як 1-(3,5-дибром-N-метил-D-тирозил)-4-(1-піперидиніл)піперидин;

IR (KBr): 1668,3 cm^{-1} (C=O)

MS: $M^+=501/3/5$ (Br_2)

і

2. 1,8г (20% від теоретичного) безбарвної речовини з R_f 0,05 (елюент: метанол), яка ідентифікувалася як цільова сполука:

ESI-MS:

$(M+H)^+=488/490/492$ (Br_2)

$(M+2H)^{++}=244/245/246,5$ (Br_2)

с) (R)-1-[2-[N-[[4-(1,3-дигідро-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-N-метиламіно]-3-(3,5-дибром-4-гідроксифеніл)-пропіл]-4-(1-піперидиніл)-піперидин (Пор. №. 219)

До суміші 0,9г (1,84мМоль) (R)-1-[3-(3,5-дибром-4-гідроксифеніл)-2-(N-метиламіно)-пропіл]-4-(1-піперидиніл)-піперидину і 0,65мл (3,7мМоль) DIEA в суміші, що складається із 30мл тетрагідрофурану і 20мл диметилформаміду, краплями додавали розчин 0,57г (2,02мМоль) 1-(хлоркарбоніл)-4-(1,3-дигідро-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-піперидину в 30мл диметилформаміду. Протягом ночі перемішували при кімнатній температурі і потім випарювали суміш у вакуумі. Залишок обробляли 300мл сумішшю тетрагідрофуран/етиловий естер оцтової кислоти (1/1 о/о) і одержаний розчин двічі протрушували кожного разу з 100мл насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію, сушили над сульфатом натрію і

випарювали у вакуумі, залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі із використанням суміші дихлорметан/метанол (8,5/1,5 о/о). Із об'єднаних фракцій ізолювали 390мг (29% від теоретичного) безбарвної речовини з R_f 0,46 (дихлорметан/циклогексан/метанол/конц. аміак 75/13/15/2 о/о/о/о).

IR (KBr): 1695,3, 1624,0 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 731/3/5$ (Br_2)

Приклад 24

1-[3,5-дибром-N-[[4-[5-[(4-морфолініл)карбоніл]-1,3-дигідро-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(4-піридиніл)-піперидин (Пор. №. 223)

До розчину 400мг (0,5моль) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-5-(гідроксикарбоніл)-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(4-піридиніл)-піперидину в 10мл безводного тетрагідрофурану додавали при кімнатній температурі 100мг (0,6моль) N,N'-карбонілдіімідазолу, протягом 30 хвилин нагрівали при 50°C і потім додавали 90мг (1моль) морфоліну. Після двогодинного нагрівання при температурі від 50 до 60°C розчинник видаляли у вакуумі і очищали залишок шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (30-60мкм) із використанням в якості елюенту спочатку дихлорметану, потім суміші дихлорметан/метанол 9/1 (о/о), і наостанок суміші дихлорметан / метанол/конц. аміак 9/1/0,2 (о/о/о). Із підхожих фракцій одержували 250мг (60% від теоретичного) аморфної безбарвної речовини.

IR (KBr): 1712,7, 1625,9 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 838/840/842$ (Br_2)

$(M+2H)^{++} = 419/420/421,5$ (Br_2)

Відповідним чином одержували:

Із 1-[3,5-дибром-N-[4-(1,3-дигідро-5-(гідроксикарбоніл)-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(4-піридиніл)-піперидину, 1-метилпіперазину і N,N'-карбонілдіімідазолу 1-[3,5-дибром-N-[[4-[5-[(4-метил-1-піперазиніл)-карбоніл]-1,3-дигідро-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(4-піридиніл)-піперидин (Пор. № 224) з виходом 52% від теоретичного. Безбарвна, аморфна речовина.

IR (KBr): 1710,8, 1625,9 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 851/853/855$ (Br_2)

$(N+2H)^{++} = 426/427/428$ (Br_2)

Приклад 25

1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-[1-(карбоксиметил)-4-піперидиніл]-піперидин (Пор. №. 494)

Одержували аналогічно прикладу A37, однак, із використанням тетрагідрофурану замість метанолу, із 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-[1-(етоксикарбонілметил)-4-піперидиніл]-піперидину шляхом перетворення водним розчином гідроксиду літію з виходом 51% від теоретичного. Безбарвна, аморфна речовина.

ESI-MS: $(M+H)^+ = 800/802/804$ (Br_2)

$(M+H)^+ = 802/804/806$ (Br_2)

$(M+Na)^+ = 824/826/828$ (Br_2)

Приклад 26

1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-[1-(гідроксикарбонілметил)-4-піперидиніл]-піперидин (Пор. №. 526)

Одержували аналогічно прикладу 18 із 1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(4-піперидиніл)-піперидину, етилового естеру гліоксилової кислоти і триацетоксиборогідриду натрію, а також заключним омиленням одержаного як проміжний продукт, але не характеризованого 1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-[1-(етоксикарбонілметил)-4-піперидиніл]-піперидину їдким натром відповідно до прикладу A55. Одержували безбарвну, аморфну речовину з виходом 35% від теоретичного.

IR (KBr): 1625,9 широкий cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 803/805/807$ (Br_2)

$(M+Na)^+ = 825/827/829$ (Br_2)

Приклад 27

1-[4-аміно-N-[[4-аміно-1-піперидиніл]карбоніл]-3,5-дибром-D-фенілаланіл]-4-(1-метил-4-піперидиніл)-піперидин (Пор. №. 554)

До суміші, що складалася із 930мг (1,48моль) 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-оксо-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-метил-4-піперидиніл)-піперидину, 1143мг (14,8моль) ацетату амонію (Merck No. 1115) і 30мл безводного метанолу додавали з перемішуванням і при кімнатній температурі 653мг (10,4моль) 95-процентного ціаноборогідриду натрію (Aldrich 15.615-9) і перемішували протягом ночі. Концентрованою соляною кислотою встановлювали $\text{pH} \leq 2$ і випарювали суміш у вакуумі. Залишок розводили водою 40-процентним розчином їдкого натру надавали лужного характеру. Екстрагували вичерпно дихлорметаном, сушили об'єднані екстракти над сульфатом натрію і випарювали їх у вакуумі. Залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на 100г силікагелю (Amicon, 35-70мкм) із використанням суміші дихлорметан/метанол/ конц. аміак (60/40/5 о/о/о). Із об'єднаних фракцій ізолювали 250мг (27% від теоретичного) цільового продукту у вигляді безбарвної аморфної речовини з R_f 0,15 (дихлорметан/метанол/конц. аміак 50/50/0.5 о/о/о).

IR (KBr): 1618 широкий cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 627/629/631$ (Br_2)

$(M+Na)^+ = 649/651/653$ (Br_2)

$(M+2H)^{++} = 314/315/316$ (Br_2)

Приклад 28

(R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піпеоидиніл]-2-[(3,4-дихлорфеніл)метил]-1,4-діоксобутил]-4-(гідроксикарбонілметил)-піперидин (Пор. №. 596)

Одержували аналогічно прикладу A55 із (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[(3,4-дихлорфеніл)метил]-1,4-діоксобутил]-4-(етоксикарбонілметил)-піперидину шляхом

омилення їдким натром з виходом 86% від теоретичного. Безбарвна, аморфна речовина з R_f 0,76 (етиловий естер оцтової кислоти/метанол/льодяна оцтова кислота 70/30/1 о/о/о).

IR (KBr): 1716, 1635 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(M-H)^+ = 613/615/617$ (Cl_2)

$(M+H)^+ = 615/617/619$ (Cl_2)

$(M+Na)^+ = 637/639/641$ (Cl_2)

Приклад 29

1-[N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]-карбоніл]-3-(1H-тетразол-5-іл)-D,L-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)-піперидин (Пор. №. 632)

До розчину 1,6г (2,68моль) 1-[3-ціан-N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]-карбоніл]-D,L-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)-піперидину в 400мл толуолу додавали 8,5г (35моль) ациду трибутилолова(IV) (Synthesis 1976. 330) і кип'ятили суміш протягом 4 днів при зворотному холодильнику. Одержаний після видалення розчинника залишок змішували з етиловим естером оцтової кислоти, утворений осад відфільтровували нутч-фільтром і із використанням FM1 як елюенту очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі. Після звичайної обробки одержували 400мг (24% від теоретичного) безбарвних кристалів з R_f 0,2 (FM1).

IR (KBr): 1653 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 641$

$(M+Na)^+ = 663$

Наведені вище приклади описують одержання фармацевтичних форм, котрі як активну речовину містять будь-яку сполуку загальної формули I:

Приклад I

Капсули для порошкової інгаляції із вмістом активної речовини 1мг

Склад:

1 капсула для порошкової інгаляції містить:

Активної речовини 1,0мг

Лактози 20,0мг

Капсула із твердого желатину 50,0мг

71,0мг

Спосіб виготовлення:

Активну речовину перемелюють до розміру часток, необхідного для інгаляції. Подрібнену активну речовину однорідно перемішують із лактозою. Сумішшю наповнюють капсули із твердого желатину.

Приклад II

Інгаляційний розчин для RespiMat® із вмістом активної речовини 1мг

Склад:

1 хід вміщує:

Активної речовини 1,0мг

Хлориду бензалконію 0,002мг

Динатріяцетату 0,0075мг

Води очищеної до 15,0мкл

Спосіб виготовлення:

Активну речовину хлорид бензалконію розчиняють у воді і заливають у картуші RespiMat®.

Приклад III

Інгаляційний розчин для аерозольного розпилювача з 1мг активної речовини

Склад:

1 флакон містить:

Активної речовини 0,1г

Хлориду натрію 0,18г

Хлориду бензалконію 0,002г

Води очищеної, до 20,0мл

Спосіб виготовлення:

Активну речовину хлорид натрію і хлорид бензалконію розчиняють у воді.

Приклад IV

Дозувальний аерозоль з робочим газом із вмістом активної речовини 1мг

Склад:

1 хід містить:

Активної речовини 1,0мг

Лецетину 0,1%

Робочого газу до 50,0мкл

Спосіб виготовлення:

Подрібнену до мікрочасток активну речовину однорідно суспендують у суміші лецитину і робочого газу. Суспензією заповнюють напірний балончик з дозувальним клапаном.

Приклад V

Назальний аерозоль із вмістом активної речовини 1мг

Склад:

Активної речовини 1,0мг

Хлориду натрію 0,9мг

Хлориду бензалконію 0,025мг

Динатріяцетату 0,05мг

Води очищеної, до 0,1мл

Спосіб виготовлення:

Активну речовину і допоміжні засоби розчиняють у воді і заливають у відповідні посудини.

Приклад VI
Ін'єкційний розчин з 5мг активної речовини на 5мл

Склад:

Активної речовини	5мг
Глюкози	250мг
Альбуміну із сироватки крові людини	10мг
Глікофуrolу	250мг
Води для ін'єкцій, до	5мл

Виготовлення:

Глікофуrol і глюкозу розчиняють у воді для ін'єкцій; додають альбумін; з нагріванням розчиняють активну речовину; доливають водою для ін'єкцій до потрібного об'єму; в атмосфері азоту заливають у ампули.

Приклад VII

Ін'єкційний розчин із вмістом активної речовини 100мг/20мл

Склад:

Активної речовини	100мг
Монокалійдигідрофосфату = KH_2PO_4	12мг
Динатрійгідрофосфату = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2мг
Хлориду натрію	180мг
Альбуміну із сироватки крові людини	50мг
Полісорбату 80	20мг
Води для ін'єкцій до	20мл

Виготовлення:

Polysorbat 80, хлорид натрію, монокалійдигідрофосфат і динатрійгідрофосфат розчиняють у воді для ін'єкцій; додають інсулін; з нагріванням розчиняють активну речовину; доливають водою для ін'єкцій до потрібного об'єму; заливають у ампули.

Приклад VIII

Ліосрілізат із вмістом активної речовини 10мг

Склад:

Активної речовини	10мг
Манніту	300мг
Альбуміну із сироватки крові людини	20мг

Виготовлення:

Манніт розчиняють у воді для ін'єкцій; додають альбумін; з нагріванням розчиняють активну речовину; доливають води для ін'єкцій до потрібного об'єму; розливають у ампули; виморожують. Розчинник для ліофілізату

Polysorbat 80 = Tween 80	20мг
Манніту	200мг
Води для ін'єкцій до	10мл

Виготовлення:

Polysorbat 80 і манніт розчиняють у воді для ін'єкцій; розливають у ампули.

Приклад IX

Таблетки із вмістом активної речовини 20мг Склад:

Активної речовини	20мг
Лактози	120мг
Кукурудзяного крохмалю	40мг
Стеарату магнію	2мг
Povidon K 25	18мг

Виготовлення:

Активну речовину, лактозу і крохмаль однорідно перемішують; гранулюють з водним розчином повідону; змішують із стеаратом магнію; пресують на таблетувальній машині; маса таблетки 200мг.

Приклад X

Капсули із вмістом активної речовини 20мг.

Склад:

Активної речовини	20мг
Кукурудзяного крохмалю	80мг
Кремневої кислоти, високодисперсної	5мг
Стеарату магнію	2,5мг

Виготовлення:

Активну речовину, крохмаль і кремневу кислоту однорідно перемішують; у капсулювальній машині сумішшю заповнюють капсули із твердого желатину розміру 3.

Приклад XI

Свічі із вмістом активної речовини

Склад:

Активної речовини	50мг
Твердого жиру до	1700мг

Виготовлення:

Твердий жир розтоплюють при температурі близько 38°C; перемелену активну речовину однорідно диспергують у розтопленому твердому жирі; після охолодження до 35°C заливають у попередньо охолоджені форми.

Приклад XII

Водний розчин для назального введення із вмістом активної речовини 10мг

Склад:

Активної речовини	10,0мг
Соляної кислоти у кількості, необхідній для утворення нейтральної солі Метилового естеру парагідроксибензойної кислоти (ПГБ)	0,01мг
Пропілового естеру парагідроксибензойної кислоти (ПГБ)	0,005мг
Води очищеної, до	1,0

Виготовлення:

Активну речовину розчиняють у очищеній воді; додають соляну кислоту до утворення прозорого розчину; додають метиловий і пропіловий естери ПГБ; очищеною водою доводять об'єм розчину до потрібного; розчин стерилізують і розливають у відповідні посудини.

Приклад XIII

Водний розчин для назального введення із вмістом активної речовини 5мг

Склад:

Активної речовини	5мг
1,2-пропандіолу	300мг
Гідроксиетилцелюлози	5мг
Сорбінової кислоти	1мг
Води очищеної до	1мл

Виготовлення:

Активну речовину розчиняють у 1,2-пропандіолі, готують розчин гідроксиетилцелюлози у очищеній воді із сорбіновою кислотою і додають розчин активної речовини; розчин стерилізують і розливають у відповідні посудини.

Приклад XIV

Водний розчин для внутрішньовенного введення із вмістом активної речовини 5мг

Склад:

Активної речовини	5мг
1,2-пропандіолу	300мг
Манніту	50мг
Води для ін'єкцій до	1мл

Виготовлення:

Активну речовину розчиняють в 1,2-пропандіолі; розчин доливають водою майже до потрібного об'єму; додають манніт і доливають водою до потрібного об'єму; розчин стерилізують, розливають у окремі посудини і обробляють у автоклаві.

Приклад XV

Ліпосомний препарат для внутрішньовенного введення із вмістом активної речовини 7,5мг

Склад:

Активної речовини	7,5мг
Лецитин, наприклад, ліпоїд Е 80	100,0мг
Хлорестерол	50,0мг
Гліцерин	50,0мг
Води для ін'єкцій до	1,0мл

Виготовлення:

Активну речовину розчиняють у суміші лецитину і хлорестеролу; розчин додають до суміші гліцерину і води і гомогенізують під високим тиском; одержаний ліпосомний препарат із дотриманням асептичних умов заливають у відповідну посудину.

Приклад XVI

Суспензія для назального введення із вмістом активної речовини 20мг

Склад:

Активної речовини	20,0мг
Карбоксиметилцелюлози (СМС)	20,0мг
Буферної суміші моногідрофосфат натрію/ дигідрофосфат натрію, рН 6,8	скільки треба (quantum satis)
Хлориду натрію	8,0мг
Метилового естеру парагідроксибензойної кислоти (ПГБ)	0,01мг
Пропілового естеру парагідроксибензойної кислоти (ПГБ)	0,003мг
Води очищеної, до	1,0мл

Виготовлення:

Активну речовину суспендують у водному розчині карбоксиметилцелюлози; інші складові послідовно додають до суспензії і суспензію доповнюють водою до потрібного об'єму.

Приклад XVII

Водна суспензія для підшкірного введення із вмістом активної речовини 10мг

Склад:

Активної речовини	10,0мг
Буферної суміші моногідрофосфат натрію/дигідрофосфат натрію, скільки треба до рН	7,0
Хлориду натрію	4,0мг
Води для ін'єкцій до	0,5мл

Виготовлення:

Активну речовину розчиняють у фосфатному буферному розчині, після додавання кухонної солі доливають водою до потрібного об'єму. Розчин стерилізують і після розливання у відповідні посудини обробляють у автоклаві.

Приклад XVIII

Водна суспензія для підшкірного введення із вмістом активної речовини 5мг

Склад:

Активної речовини	5,0мг
Polysorbat 80	0,5мг
Води для ін'єкцій	0,5мл

Виготовлення:

Активну речовину суспендують у розчині полісорбату 80 і за допомогою відповідної техніки (наприклад, мокрого перемелювання, гомогенізації під високим тиском і т.п.) подрібнюють до розмірів часток близько 1мкм. Суспензію із дотриманням асептичних умов розливають у відповідні посудини.