

Даний винахід стосується нових похідних 2-(імінометил)аміно-фенілу, які виявляють інгібуючу активність щодо ферментів NO-синтаз, котрі продукують моноксид азоту NO, та/або активність щодо захоплення активних форм кисню (скорочення ROS у подальшому викладі відповідає виразу "частки активного кисню"). Даний винахід стосується похідних згідно з загальною формулою (I), що визначена нижче, способів їх одержання, фармацевтичних композицій, що містять ці похідні, та їх застосування у терапії, зокрема, їх застосування як інгібіторів NO-синтаз та захоплювачів активних форм кисню у селективний або неселективний спосіб.

З урахуванням потенційної ролі NO та ROS у патофізіології описані нові похідні, що відповідають загальній формулі (I), можуть виявляти сприятливий ефект у лікуванні патологій, де приймають участь зазначені хімічні речовини. А саме:

- розладів серцево-судинної системи та мозкового кровообігу, що включають, наприклад, атеросклероз, мігрень, артеріальну гіпертензію, септичний шок, серцеві або церебральні інфаркти ішемічного або геморагічного походження, ішемії та тромбози.

- розладів центральної або периферичної нервової системи, таких як, наприклад, нейродегенеративні захворювання, серед яких можна відмітити мозковий інфаркт, субарахноїдальний крововилив, старіння, старечі деменції, включаючи хворобу Альцгеймера, хорею Гентінгтона, хворобу Паркінсона, хворобу Клейцфельда Якоба, бічний аміотрофічний склероз, і також невралгічні болі, травми головного або спинного мозку, опіоманію, хронічний алкоголізм, привикання до інших наркотичних засобів, розлади ерекції та репродукції, розлади розумових здібностей, енцефалопатії, енцефалопатії вірусного або токсичного походження.

- розладів скелетної мускулатури та нервово-м'язових синапсів (міопатія, міозит) і також хвороб шкіри.

- проліферативних та запальювальних хвороб, таких як, наприклад, атеросклероз, легенева гіпертензія, утруднене дихання при гломерулонефриті, портальна гіпертензія, псоріаз, ревматоїдний артроз та артрит, фібрози, амілоїдоз, запалення шлунково-кишкової системи (коліт, хвороба Крона) або легеневої системи та дихальних шляхів (астма, синусити, риніти).

- патологій, пов'язаних із трансплантацією органів.

- аутоімунних та вірусних захворювань, таких як, наприклад, вовчак, сіда, паразитарні та вірусні інфекції, діабет, тромботичний склероз.

- раку.

- невралгічних захворювань, що пов'язані з інтоксикаціями (отруєння кадмієм, вдихання п-гексану, пестицидів, гербіцидів), з лікуванням (радіотерапія) або з розладами генетичного походження (хвороба Вільсона).

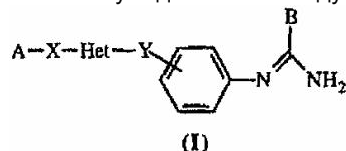
- усіх патологій, що характеризуються надлишковим продукуванням або дисфункцією NO та/або ROS.

Експериментальні свідчення участі NO або ROS у перелічених патологіях містяться у J. Med. Chem. (1995) 38, 4343-4362; Free Radic. Biol. Med. (1996) 20, 675-705; The Neuroscientist (1977) 3, 327-333.

Крім того, автори даного винаходу у попередніх патентах вже дали опис інгібіторів NO синтаз та їх застосування (патенти US 5081148; US 5360925) і пізніше встановили зв'язок цих інгібіторів із продуктами, що мають властивості антиоксидантів або інгібіторів активних радикалів (заявка на патент не опублікована).

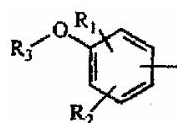
Предметом даного винаходу є нові похідні 2-(імінометил)аміно-фенілу, їх одержання та застосування у терапії.

Сполуки даного винаходу відповідають загальній формулі (I):



у якій:

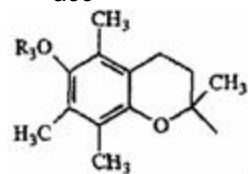
A являє собою атом водню або, краще, ароматичну сполуку, що відповідає структурі:



у якій:

R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub> являють собою, незалежно, водень, галоген, групу OH, лінійний або розгалужений алкіл-радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, лінійний або розгалужений алкокси-радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю,

R<sub>3</sub> відповідає водню, лінійному або розгалуженому алкіл-радикалу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, або радикалу -COR<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> являє собою алкіл-радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, або



В являє собою лінійний або розгалужений алкіл-радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, феніл, піридиніл або 5-членний гетероцикл, котрий містить від 1 до 4 гетероатомів, що вибираються із O, S, N, і більш конкретно: тофен, фуран, пірол або тіазол, у яких вуглецеві атоми заміщені при необхідності однією або більшою кількістю груп, що вибираються із лінійного або розгалуженого алкілу з 1-6 атомами вуглецю, алкокси-радикалу з 1-6 атомами вуглецю або галогену;

X являє собою -CO-N(R<sub>3</sub>)-X', -NH-CO-X', -CH=, -CO- або один зв'язок,

X' відповідає  $-(CH_2)_n-$ , де n дорівнює від 0 до 6;

Y являє собою  $-Y'$ ,  $-CO-NH-Y'$ ,  $-Y'-NH-CO-$ ,  $-CO-Y'-$ ,  $-Y'-CO-$ ,  $-N(R_3)-Y'-$ ,  $-Y'-N(R_3)-$ ,  $Y'-CH_2-N(R_3)-CO-$ ,  $-O-Y'-$ ,  $-Y'-O-$ ,  $-S-Y'-$ ,  $-Y'-S-$ ,  $-Y'-O-Y'-$ ,  $-Y'-N(R_3)-Y'$  або один зв'язок, Y' являє собою  $-(CH_2)_n-$ , де n дорівнює від 0 до 6;

Net являє собою гетероцикл, що містить від 1 до 5 гетероатомів, котрі вибираються із O, N, S і можуть бути заміщені одним або кількома замісниками  $X'-OR_3$ ,  $X'-NR_3$ ,  $X'-S-R_3$  і такими як, наприклад,

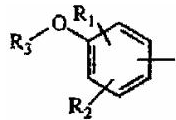
оксетан, пірол, піролідин, фуран, тетрагідрофуран, тіофен, тетрагідротіофен, сульфолан, імідазол, імідазолін, дигідроімідазол-2-он, дигідроімідазол-2-тіон, оксазол, ізоксазол, оксазолін, ізоксазолін, оксазолідин, оксазолідинон, тіазол, тіазолін, тіазолідин, тіазолідинон, гідантоїн, 1,2,4-триазол, 1,3,4-оксадіазол, 1,3,4-тіадіазол, 1,1-діоксид-1,2,5-тіадіазолідин, 1,2,4-триазол-3-он, тетразол, тетрагідропіридин, азетидин, за винятком наступних гетероциклів: піперазинів, гомопіперазинів, 4-амінопіперидину;

за умови, якщо A являє атом водню, Net не є таким радикалом як піперидин, піролідин або морфолін.

Сполуки загальної формули (I), що містять один або кілька асиметричних центрів, являють собою ізомерні форми. Рацемати та енантіомери зазначених сполук так само входять в обсяг даного винаходу. Сполуки даного винаходу також можуть існувати у вигляді основ або кислотно-адитивних солей.

Ще один аспект даного винаходу стосується сполук загальної формули (I), у яких:

A являє собою атом водню або, краще, ароматичну сполуку, що відповідає структурі:



у якій:

R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub> являють собою, незалежно, лінійний або розгалужений алкіл-радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, або лінійний або розгалужений алкокси-радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю,

R<sub>3</sub> відповідає водню або лінійному або розгалуженому алкіл-радикалу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю;

B являє собою 5-членний гетероцикл, котрий містить від 1 до 4 гетероатомів, що вибираються із O, S, N, і більш конкретно: тіофен, фуран, пірол або тіазол, у яких вуглецеві атоми заміщені при необхідності однією або більшою кількістю груп, що вибираються із лінійного або розгалуженого алкілу з 1-6 атомами і вуглецю, алкокси-радикалу з 1-6 атомами вуглецю або галогену;

X являє собою  $-NH-CO-X'$ ,  $-CH=$ ,  $-CO-$  або один зв'язок,

X' відповідає  $-(CH_2)_n-$ , де n дорівнює від 0 до 6;

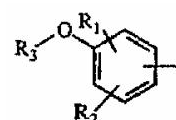
Y являє собою  $-Y'$ ,  $-Y'-NH-CO-$ ,  $-Y'-CO-$ ,  $-Y'-O-$ ,  $-Y'-O-Y'-$ ,  $-Y'-N(R_3)-Y'$  або один зв'язок, Y' являє собою  $-(CH_2)_n-$ , де n дорівнює від 0 до 6;

Net являє собою гетероцикл, що містить від 1 до 5 гетероатомів, які вибираються із O, N, S і можуть бути заміщені одним або кількома замісниками  $X'-OR_3$ ,  $X'-NR_3$ ,  $X'-S-R_3$  і такими як, наприклад,

оксетан, пірол, піролідин, фуран, тетрагідрофуран, тіофен, тетрагідротіофен, сульфолан, імідазол, імідазолін, дигідроімідазол-2-он, дигідроімідазол-2-тіон, оксазол, ізоксазол, оксазолін, ізоксазолін, оксазолідин, оксазолідинон, тіазол, тіазолін, тіазолідин, тіазолідинон, гідантоїн, 1,2,4-триазол, 1,3,4-оксадіазол, 1,3,4-тіадіазол, 1,1-діоксид-1,2,5-тіадіазолідин, 1,2,4-триазол-3-он, тетразол, тетрагідропіридин, азетидин, за винятком наступних гетероциклів: піперазинів, гомопіперазинів, 4-амінопіперидину;

за умови, якщо A являє атом водню, Net не є таким радикалом як піперидин, піролідин або морфолін.

Особливо ж даний винахід стосується сполук загальної формули (I), у яких: A являє собою атом водню або, краще, ароматичну сполуку, що відповідає структурі:



у якій:

R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub> являють собою, незалежно, лінійний або розгалужений алкіл-радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, або лінійний або розгалужений алкокси-радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю,

R<sub>3</sub> відповідає водню або лінійному або розгалуженому алкіл-радикалу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю;

B являє собою тіофеновий цикл, у якому вуглецеві атоми заміщені при необхідності однією або більшою кількістю груп, що вибираються із лінійного або розгалуженого алкілу з 1-6 атомами вуглецю, алкокси-радикалу з 1-6 атомами вуглецю або галогену;

X являє собою  $-NH-CO-X'$ ,  $-CH=$ ,  $-CO-$  або один зв'язок,

X' відповідає  $-(CH_2)_n-$ , де n дорівнює від 0 до 6;

Y являє собою  $-Y'$ ,  $-Y'-NH-CO-$ ,  $-Y'-CO-$ ,  $-Y'-O-$ ,  $-Y'-O-Y'-$ ,  $-Y'-N(R_3)-Y'$  або один зв'язок, Y' являє собою  $-(CH_2)_n-$ , де n дорівнює від 0 до 6; Net являє собою гетероцикл, що містить від 1 до 5 гетероатомів, котрі вибираються із O, N, S і можуть бути заміщені одним або кількома замісниками  $X'-OR_3$ ,  $X'-NR_3$ ,  $X'-S-R_3$  і такими як, наприклад,

оксетан, пірол, піролідин, фуран, тетрагідрофуран, тіофен, тетрагідротіофен, сульфолан, імідазол, імідазолін, дигідроімідазол-2-он, дигідроімідазол-2-тіон, оксазол, ізоксазол, оксазолін, ізоксазолін, оксазолідин, оксазолідинон, тіазол, тіазолін, тіазолідин, тіазолідинон, гідантоїн, 1,2,4-триазол, 1,3,4-оксадіазол, 1,3,4-тіадіазол, 1,1-діоксид-1,2,5-тіадіазолідин, 1,2,4-триазол-3-он, тетразол, тетрагідропіридин, азетидин, за винятком наступних гетероциклів: піперазинів, гомопіперазинів, 4-амінопіперидину;

за умови, якщо A являє атом водню, Net не є таким радикалом як піперидин, піролідин або морфолін.

Даний винахід стосується, переважно, наступних сполук:

- йодогідрату N-[4-(1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-тіофенкарбоксимідаміду;

- N-[4-(3-тіазолідинілметил)феніл]-2-тіофенкарбоксимідаміду;

- fumarату N-[4-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-іл)феніл]-2-тіофенкарбоксимідаміду;

- хлорогідрату N-[4-(1H-імідазол-1-ілметил)феніл]-2-тіофенкарбоксимідаміду;
- N-[4-(2-тіазолідиніл)етил]феніл]-2-тіофенкарбоксимідаміду;
- йодогідрату N-[4-[2-(1H-імідазол-1-іл)етил]феніл]-2-тіофенкарбоксимідаміду;
- фумарату N-[4-[2-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-іл)етил]феніл]-2-тіофенкарбоксимідаміду;
- N-[4-(3-тіазолідинілкарбонілметил)феніл]-2-тіофенкарбоксимідаміду;
- фумарату N-[4-{[2-тіазолідиніл]карбоніламінометил}феніл]-2-тіофенкарбоксимідаміду;
- йодогідрату N-(3,5-ди-*t*-бутил-4-гідроксифеніл)-5-[4-{іміно(2-тієніл)метиламіно}феніл]-2-фуранкарбоксаміду;
- хлорогідрату 3-(3,5-ди-*t*-бутил-4-гідроксифеніл)-1-[4-{іміно(2-тієніл)метиламіно}феніл]-2,5-імідазолідиніону;
- хлорогідрату 2-(3,5-ди-*t*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-[4-{іміно(2-тієніл)метиламіно}феніл]-4-тіазолідинону;
- фумарату 5-[(3,5-ди-*t*-бутил-4-гідроксифеніл)метилєн]-1-метил-3-[4-{іміно(2-тієніл)метиламіно}феніл]-2,4-імідазолідиніону;
- хлорогідрату 2-(S)-4-(S)-N-[4-гідрокси-3,5-біс-(1,1-диметилетил)-феніл]-4-[4-{іміно(2-тієніл)метил)аміно}фенокси]-пролінаміду;
- хлорогідрату 5,6-дигідро-N-[4-{іміно(2-тієніл)метил)аміно}феніл]-1-(2H)-піридин карбоксаміду;
- фумарату N-[4-гідрокси-3,5-біс-(1,1-диметилетил)-феніл]-2-(R,S)-[4-{іміно(2-тієніл)метил)аміно}феніл]-4-(R)-тіазолідин карбоксаміду;
- йодогідрату N-[3,5-біс-(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-2-[4-{іміно(2-тієніл)метил)аміно}феніл]-4-тіазолкарбоксаміду
- дихлорогідрату N-[3,5-біс-(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-4(S)-[4-{іміно(2-тієніл)метил)аміно}фенокси]-піролідин-2-(R)-карбоксаміду
- хлорогідрату метил-1-[(3,4-дигідро-6-гідрокси-2,5,7,8-тетраметил-2-H-[1]-бензопіран-2-іл)карбоніл]-4-(S)-[4-{іміно(2-тієніл)метил)аміно}фенокси]-піролідин-2-(S)-карбоксилату
- хлорогідрату 1-[(3,4-дигідро-6-гідрокси-2,5,7,8-тетраметил-2-H-[1]-бензопіран-2-іл)карбоніл]-3-(S)-[4-{іміно(2-тієніл)метил)аміно}фенокси]-піролідину
- 3-[(3,4-дигідро-6-гідрокси-2,5,7,8-тетраметил-2H-[1]-бензопіран-2-іл)карбоніл]аміно}-1-[4-{іміно(2-тієніл)метил)аміно}феніл]піролідину
- хлорогідрату 4-[3,5-біс-(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-N-[4-{іміно(2-тієніл)метил)аміно}бензоїл]-N-метил-1H-імідазол-2-метанаміну
- йодогідрату N-[3,5-біс-(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-1-[4-{іміно(2-тієніл)метил)аміно}феніл]-1H-пірол-2-карбоксаміду
- йодогідрату 1-[3,5-біс-(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-3-[4-{іміно(2-тієніл)метил)аміно}феніл]карбоніл]-2-імідазолідинону
- йодогідрату 3-[3,5-біс-(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-4,5-дигідро-N-[4-{іміно(2-тієніл)метил)аміно}феніл]-5-ізоксазолацетаміду
- хлорогідрату 4-[3,5-біс-(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-N-[4-{іміно(2-тієніл)метил)аміно}феніл]-N-метил-2-тіазолметанаміну
- хлорогідрату 4-[3,5-біс-(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-N-[4-{іміно(2-тієніл)метил)аміно}феніл]-N-метил-1H-імідазол-2-метанаміну
- 3-[3,5-біс-(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-4,5-дигідро-5-[2-[4-{іміно(2-тієніл)метил)аміно}фенокси]етил]ізоксазолу
- хлорогідрату 1-[(3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл)-аміно]карбоніл]-3-[4-{іміно(2-тієніл)метил)аміно}фенокси]азетидину
- хлорогідрату 1-(2-гідрокси-5-метоксибензоїл)-3-[4-{іміно(2-тієніл)метил)аміно}фенокси]азетидину
- хлорогідрату 1-[(3,4-дигідро-6-гідрокси-2,5,7,8-тетраметил-2H-[1]-бензопіран-2-іл)карбоніл]-4-[4-{іміно(2-тієніл)метил)аміно}фенокси]-піперидину
- хлорогідрату 1-[(3,4-дигідро-6-гідрокси-2,5,7,8-тетраметил-2H-[1]-бензопіран-2-іл)карбоніл]-3-[4-{іміно(2-тієніл)метил)аміно}фенокси]-азетидину

або їх солей чи енантіомерів.

Більша перевага у даному винаході віддається наступним сполукам:

- йодогідрату N-[4-(1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-тіофенкарбоксимідаміду;
- фумарату N-[4-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-іл)феніл]-2-тіофенкарбоксимідаміду;
- йодогідрату N-[4-[2-(1H-імідазол-1-іл)етил]феніл]-2-тіофенкарбоксимідаміду;
- фумарату N-[4-[2-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-іл)етил]феніл]-2-тіофенкарбоксимідаміду;
- N-[4-(3-тіазолідинілкарбонілметил)феніл]-2-тіофенкарбоксимідаміду;
- хлорогідрату 3-(3,5-ди-*t*-бутил-4-гідроксифеніл)-1-[4-{іміно(2-тієніл)метиламіно}феніл]-2,5-імідазолідиніону;
- хлорогідрату 2-(3,5-ди-*t*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-[4-{іміно(2-тієніл)метиламіно}феніл]-4-тіазолідинону;
- фумарату 5-[(3,5-ди-*t*-бутил-4-гідроксифеніл)метилєн]-1-метил-3-[4-{іміно(2-тієніл)метиламіно}феніл]-2,4-імідазолідиніону;
- хлорогідрату 2-(S)-4-(S)-N-[гідрокси-3,5-біс-(1,1-диметилетил)-феніл]-4-[4-{іміно(2-тієніл)метил)аміно}фенокси]-пролінаміду;
- хлорогідрату 5,6-дигідро-N-[4-{іміно(2-тієніл)метил)аміно}феніл]-1-(2H)-піридин карбоксаміду;
- хлорогідрату N-[4-гідрокси-3,5-біс-(1,1-диметилетил)-феніл]-2-[4-{іміно(2-тієніл)метил)аміно}феніл]-4-тіазол карбоксаміду;

або їх солям чи енантіомерам.

Нарешті, особлива увага в даному винаході віддається фумарату N-[4-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-іл)феніл]-2-тіофенкарбоксимідаміду або його солям.

Так само, предметом даного винаходу є описані вище сполуки загальної формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі як медикаменти. Винахід стосується також фармацевтичних композицій, що містять зазначені сполуки або їх фармацевтично прийнятні солі, і застосування цих сполук або фармацевтично прийнятних солей для виготовлення медикаментів, призначених для інгібування NO

синтаз, інгібування процесу ліпідного переокислення або для забезпечення подвійної функції інгібування NO синтаз та процесу ліпідного переокислення.

Під фармацевтично прийнятною сіллю маються на думці солі приєднання неорганічних кислот, такі як хлоридрати, сульфати, фосфати, дифосфати, бромідрати, йодидрати та нітрати, або органічних кислот, такі як ацетати, малеати, фумарати, тартрати, сукцинати, цитрати, лактати, метан сульфонати, р-толуолсульфонати, памоати, оксалати та стеарати. Так само, в обсяг даного винаходу входять, якщо можуть бути використані, солі, що утворені з таких основ як гідроксиди натрію або калію. Інші приклади фармацевтично прийнятних солей можна знайти у "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1 (1977).

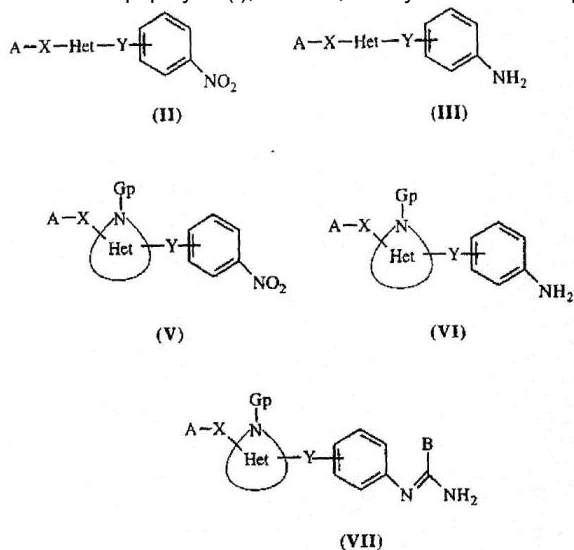
Фармацевтична композиція може бути у формі твердої речовини, наприклад, порошок, гранул, таблеток, капсул, ліпосом або супозиторіїв. Відповідними твердими носіями можуть бути, наприклад, фосфат кальцію, стеарат магнію, тальк, цукри, лактоза, декстрин, амідон, желатин, целюлоза, метилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза, полівінілпіролідон та віск.

Фармацевтичні композиції, що містять сполуки даного винаходу, можуть також бути у рідкій формі, наприклад, розчинів, емульсій, суспензій та сиропів. Відповідними рідкими носіями можуть бути, наприклад, вода, органічні розчинники, такі як гліцерин або гліколі, так само як і їх суміші у різних пропорціях у воді.

Призначення ліків, згідно з даним винаходом, може бути місцевим, оральним, парентеральним, шляхом внутрішньом'язової ін'єкції і таке інше.

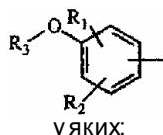
Доза призначення, передбачена для ліків згідно з даним винаходом, складає від 0,1мг до 10г, у залежності від застосованої активної сполуки.

Крім того, даний винахід пропонує, як нові промислові продукти, проміжні сполуки синтезу продуктів загальної формули (I), а саме, сполуки загальних формул (II), (III), (V), (VI) та (VII).



у яких:

A являє собою ароматичну сполуку, що відповідає структурі:

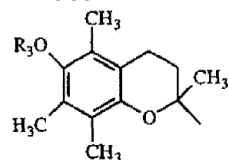


у яких:

$R_1$  та  $R_2$  являють собою, незалежно, водень, галоген, групу OH, лінійний або розгалужений алкіл-радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, лінійний або розгалужений алкокси-радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю,

$R_3$  відповідає водню, лінійному або розгалуженому алкіл-радикалу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, або радикалу  $-\text{COR}_4$ ,  $R_4$  являє собою алкіл-радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю,

або



В являє собою лінійний або розгалужений алкіл-радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, феніл, піридиніл або 5-членний гетероцикл, котрий містить від 1 до 4 гетероатомів, що вибираються із O, S, N, і більш конкретно: тіофен, фуран, пірол або тіазол, у яких вуглецеві атоми заміщені при необхідності однією або більшою кількістю груп, що вибираються із лінійного або розгалуженого алкілу з 1-6 атомами вуглецю, алкокси-радикалу з 1-6 атомами вуглецю або галогену;

X являє собою  $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_3)-\text{X}'$ ,  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{X}'$ ,  $-\text{CH}=\text{}$ ,  $-\text{CO}-$  або один зв'язок,

$\text{X}'$  відповідає  $-(\text{CH}_2)_n$ , де n дорівнює від 0 до 6;

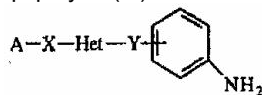
Y являє собою  $-\text{Y}'$ ,  $-\text{CO}-\text{NH}-\text{Y}'$ ,  $-\text{Y}'-\text{NH}-\text{CO}-$ ,  $-\text{CO}-\text{Y}'$ ,  $-\text{Y}'-\text{CO}-$ ,  $\text{N}(\text{R}_3)-\text{Y}'$ ,  $-\text{Y}'-\text{N}(\text{R}_3)-$ ,  $\text{Y}'-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_3)-\text{CO}-$ ,  $-\text{O}-\text{Y}'$ ,  $-\text{Y}'-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-\text{Y}'$ ,  $-\text{Y}'-\text{S}-$ ,  $-\text{Y}'-\text{O}-\text{Y}'$ ,  $-\text{Y}'-\text{N}(\text{R}_3)-\text{Y}'$  або один зв'язок, Y являє собою  $-(\text{CH}_2)_n$ , де n дорівнює від 0 до 6; Het являє собою гетероцикл, що містить від 1 до 5 гетероатомів, котрі вибираються із O, N, S і можуть бути заміщені одним або кількома замісниками  $\text{X}'-\text{O}$ ,  $\text{X}'-\text{NR}_3$ ,  $\text{X}'-\text{S}-\text{R}_3$  і такими як, наприклад,

оксетан, пірол, піролідин, фуран, тетрагідрофуран, тіофен, тетрагідротіофен, сульфолан, імідазол, імідазолін, дигідроімідазол-2-он, дигідроімідазол-2-тіон, оксазол, ізоксазол, оксазолін, ізоксазолін,

оксазолідин, оксазолідинон, тіазол, тіазолін, тіазолідин, тіазолідинон, гідантоїн, 1,2,4-триазол, 1,3,4-оксадіазол, 1,3,4-тіадіазол, 1,1-діоксид-1,2,5-тіадіазолідин, 1,2,4-триазол-3-он, тетразол, тетрагідропіридин, азетидин, за винятком наступних гетероциклів: піперазинів, гомопіперазинів, 4-амінопіперидину;

G<sub>p</sub> являє собою захисну групу аміної функції, яка, переважно, розщеплюється у кислому безводному середовищі, таку, наприклад, як карбамати t-бутилу, трихлоретила або триметилсилілетилу, або додатково тритильну групу.

Нарешті, даний винахід пропонує способи одержання сполук загальної формули (I), що визначені вище, і які включають, наприклад, реакцію у нижчому спирті, такому як метанол, етанол, ізопропіловий спирт або t-бутанол, краще, в ізопропіловому спирті, при температурі у межах від 20 до 90°C, наприклад, при 50°C, та протягом 48 годин, краще, від 15 до 24 годин, при необхідності у присутності DMF, сполуки загальної формули (III)



(III)

зі сполукою загальної формули (IV)

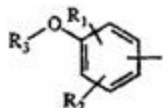


(IV)

вказана сполука загальної формули (IV) може бути при необхідності переведена у сіль за допомогою мінеральної кислоти G, B визначена вище, і L є відщеплюваною групою, що являє собою алкокси-радикал, тіоалкіл-радикал, сульфову кислоту, галоїдну сполуку, ариловий спирт або тазил (інші відщеплювані групи, добре відомі фахівцям у даній галузі, котрі можуть бути при необхідності використані в даному винаході, розглянуті у роботі Advanced Organic Chemistry, J. March, 3rd Edition (1985), Me Graw-Hill, p.315). Краще, коли G являє собою HCl, HBr або HI.

Інші передбачені способи одержання сполук можна знайти в літературі (наприклад, The Chemistry of Amidines and Imidates, Vol.2, Saul Patai and Zvi Rappoport, John Wiley & Sons, 1991).

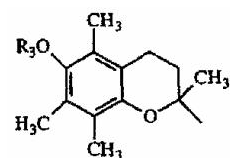
У зазначених вище способах сполуки загальних формул (I), (III), (IV), (VI) та (VII) є такими, де: A являє собою атом водню або ароматичну сполуку, що відповідає структурам:



у яких:

R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub> являють собою, незалежно, водень, галоген, групу OH, лінійний або розгалужений алкіл-радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, лінійний або розгалужений алкокси-радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю,

R<sub>3</sub> відповідає водню, лінійному або розгалуженому алкіл-радикалу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, або радикалу -COR<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> являє собою алкіл-радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, або



В являє собою лінійний або розгалужений алкіл-радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, феніл, піридиніл або 5-членний гетероцикл, котрий містить від 1 до 4 гетероатомів, що вибираються із O, S, N, і більш конкретно: тіофен, фуран, пірол або тіазол, у яких вуглецеві атоми заміщені при необхідності однією або більшою кількістю груп, що вибираються із лінійного або розгалуженого алкіл-радикалу з 1-6 атомами вуглецю, алкокси-радикалу з 1-6 атомами вуглецю або галогену;

X являє собою -CO-N(R<sub>3</sub>)-X', -NH-CO-X', -CH= -CO- або один зв'язок,

X' відповідає -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, де n дорівнює від 0 до 6;

Y являє собою -Y', -CO-NH-Y', -Y'-NH-CO-, -CO-Y', -Y'-CO-, -N(R<sub>3</sub>)-Y', -Y'-N(R<sub>3</sub>)-, Y'-CH<sub>2</sub>-N(R<sub>3</sub>)-CO-, -O-Y', -Y'-O-, -S-Y', -Y'-S-, -Y'-O-Y', -Y'-N(R<sub>3</sub>)-Y' або один зв'язок, Y' являє собою -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, де n дорівнює від 0 до 6;

Het являє собою гетероцикл, що містить від 1 до 5 гетероатомів, котрі вибираються із O, N, S і можуть бути заміщені одним або кількома замісниками X'-OR<sub>3</sub>, X'-NR<sub>3</sub>, X'-S-R<sub>3</sub> і такими як, наприклад,

оксетан, пірол, піролідин, фуран, тетрагідрофуран, тіофен, тетрагідротіофен, сульфолан, імідазол, імідазолін, дигідроімідазол-2-он, дигідроімідазол-2-тіон, оксазол, ізоксазол, оксазолін, ізоксазолін, оксазолідин, оксазолідинон, тіазол, тіазолін, тіазолідин, тіазолідинон, гідантоїн, 1,2,4-триазол, 1,3,4-оксадіазол, 1,3,4-тіадіазол, 1,1-діоксид-1,2,5-тіадіазолідин, 1,2,4-триазол-3-он, тетразол, тетрагідропіридин, азетидин, за винятком наступних гетероциклів: піперазинів, гомопіперазинів, 4-амінопіперидину;

G<sub>p</sub> являє собою захисну групу аміної функції, котра, переважно, розщеплюється у кислому безводному середовищі, таку, наприклад, як карбамати t-бутилу, трихлоретила або триметилсилілетилу, або додатково тритильну групу.

Згідно з даним винаходом, сполуки загальної формули (I) можуть бути одержані у спосіб, викладений нижче.

Одержання сполук загальної формули (I):

Сполуки загальної формули (I) можуть бути одержані з проміжних сполук загальних формул (II), (III) або (V) у відповідності до схеми 1.

Відновлення нітрогрупи проміжних сполук загальної формули (II) проводиться, загалом, за реакцією каталітичної гідрогенізації в етанолі, в присутності Pd/C, крім випадків, коли дані молекули містять ненасичений зв'язок або атом сірки, що є каталітичною отрутою для Pd/C. У цих випадках селективне відновлення нітрогрупи проводиться, наприклад, шляхом нагрівання даного продукту в розчині етилацетату з додавкою етанолу в присутності SnCl<sub>2</sub> (J. Heterocyclic Chem. (1987), 24, 927-930; Tetrahedron Letters (1984), 25, (8), 839-842) або із використанням Ni Ренея, що вводиться у гідраті гідразину (Monatshefte für Chemie, (1965), 126, 725-732).

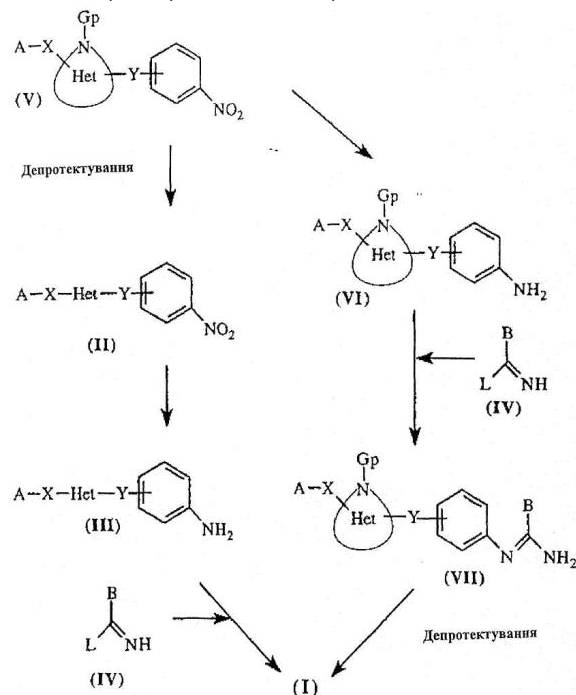


Схема 1

Одержані у такий спосіб похідні аніліну загальної формули (III) можуть бути піддані реакції конденсації з похідними загальної формули (IV), наприклад, похідними типу О-алкіл тіомідат, що призведе до одержання кінцевих сполук загальної формули (I) (див. схему 1). Наприклад, коли B = тіофену, конденсацію похідних загальної формули (III) можливо провести з йодогідратом S-метилтіофен тіокарбоксаміду, одержаним згідно з методом, що розглянутий у роботі Ann. Chim. (1962), 7, 303-307. Реакція проводиться шляхом нагрівання у спирті (наприклад, у метанолі або ізопропанолі), при необхідності у присутності DMF, при температурі, переважно, у межах 50-100°C протягом часу від кількох годин до ночі.

Кінцеві молекули загальної формули (I) так само можуть бути одержані іншим синтетичним шляхом, через проміжні сполуки загальної формули (V), котрі несуть функцію гетероциклічного аміну, захищеного захисною групою "Gp", наприклад, групою 2-(триметилсиліл)етоксиметил (SEM) або іншою захисною групою, що розглянута в роботі Protective groups in organic synthesis, 2d ed., (John Wiley & Sons Inc., 1991). Стадії відновлення та конденсації, котрі проводяться, відповідно, на проміжних сполуках (VI) та (VII), реалізуються за тих же умов, що описані вище. Остання стадія синтезу включає регенерацію, наприклад, у кислому середовищі або у присутності фторид іона захищеної групи гетероциклічного аміну.

Як альтернатива, проміжні сполуки загальної формули (V) можуть бути безпосередньо трансформовані в проміжні сполуки загальної формули (II) через виділення гетероциклічного аміну шляхом обробки, наприклад, у кислому середовищі або у присутності фторид іона.

Одержання сполук загальних формул (II), (III) та (V):

Проміжні сполуки загальних формул (II), (III) та (V) можуть бути одержані різними синтетичними шляхами, що ілюструються нижче.

Коли: Het=імідазол, тетрагідропіридин, тіазолідин, дигідроімідазол-2-он та Y = -Y'-.

Аміни загальної формули (II), схема 2, у яких A, X, Y та Het відповідають вище наведеним позначенням, можуть бути одержані нуклеофільним заміщенням комерційних галогенованих похідних загальної формули (IX) гетероциклічним аміном загальної формули (VIII). Реакція проводиться в ацетонітрилі, THF або DMF у присутності основи, такої як K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, у температурному інтервалі 20-110°C. Синтез некомерційних гетероциклічних похідних загальної формули (VIII) розглянуто далі.

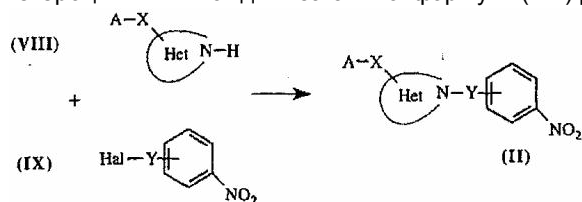
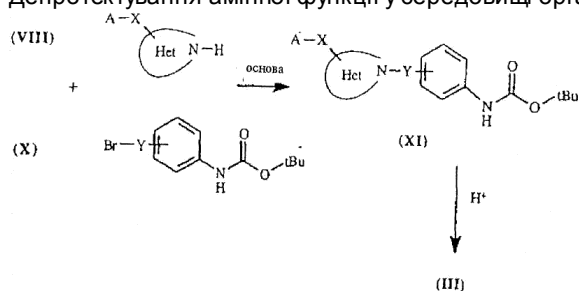


Схема 2

Коли: Het=імідазол, тіазолідин, тетрагідропіридин та Y = -Y'-.

Гетероциклічні аміни загальної формули (III), схема 3, у яких A, X, Y та Het відповідають наведеним

вище позначенням, одержують у дві стадії з амінів загальної формули (VIII) (див. далі). Змішування бром-похідної загальної формули (X), синтез якої деталізований далі, з аміном загальної формули (VIII) у такому розчиннику як ацетонітрил або DMF у присутності основи дає проміжні сполуки загальної формули (XI). Депротектування аміної функції у середовищі органічної кислоти дає сполуки загальної формули (III).



Коли: Het=тіазолідин та Y = -CO-Y'-

Карбоксаміди загальної формули (III), схема 4, у яких A, X, Y та Het відповідають наведеним вище позначенням, одержують конденсацією амінів загальної формули (VIII), описаних вище, з карбоновими кислотами загальної формули (X.2). Карбоксамідні зв'язки утворюються за класичних умов синтезу пептидів (M. Bodanszky et A. Bodanszky, The Practice of Peptide Synthesis, 145 (Springer-Verlag, 1984)) у THF, дихлорметані або DMF у присутності такого реактиву сполучення як дициклогексилкарбодіімід (DCC), 1,1'-карбонілдіімідазол (CDI) (J. Med. Chem. (1992), 35 (23), 4464-4472) або хлорогідрату 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімиду (EDC або WSCI) (John Jones, The chemical synthesis of peptides, 54 (Clarendon Press, Oxford, 1991)). Синтез карбонових кислот загальної формули (X.2) розглянуто далі. Проміжні сполуки загальної формули (XII) потім піддають депротектуванню у кислому середовищі за допомогою, наприклад, трифтороцтової кислоти або розчину соляної кислоти в органічному розчиннику.



Коли: Het = тіазолідин  
та Y = -CO-NH-Y'-.

Карбоксаміди загальної формули (V), схема 5, у яких A, X, Y та Het відповідають наведеним вище позначенням, одержують конденсацією карбонових кислот загальної формули (XIII) з комерційними амінами загальної формули (XIV) за класичних умов синтезу пептидів. Синтез карбонових кислот загальної формули (XIII) розглянуто далі.

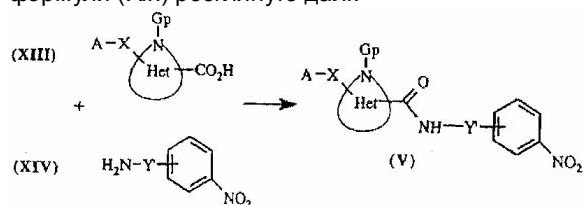


Схема 5

Коли: Het = тіазол, фуран, пірол, тетрагідропіридин, піролідин  
та X = -NH-CO-X'-.

Карбоксаміди загальної формули (II), схема 6, у яких A, X, Y та Het відповідають наведеним вище позначенням, одержують конденсацією анілінів загальної формули (XV) з карбоновими кислотами загальної формули (XVI) за класичних умов конденсації пептидів. Аніліни загальної формули (XV) одержують гідрогенізацією, у присутності деякої кількості каталізатора Pd/C, відповідних нітробензольних похідних, котрі синтезуються у спосіб, поданий в роботі J. Org. Chem. (1968), 33 (1), 223-226). Кислоти загальної формули (XVI), схема 6, що не є комерційними, одержують відомими із літератури способами.

Синтез піролів розглянуто у Chem. Heterocycl. Compd., 1982, 18, 375. Заміщені проліни одержують із комерційних гідроксипролінів за методами, розглянутими у J. Org. Chem., 1991, 56, 3009.

Синтез похідних тіазолу та тетрагідропіридину розглянуто далі.

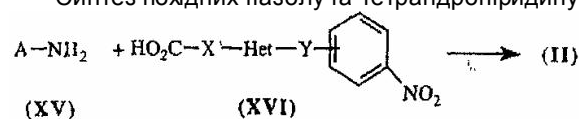


Схема 6

Коли: Het = гідантоїн  
та Y = -Y'-.

Гідантоїни загальної формули (II), схема 7, у яких А, Х, Y та Het відповідають наведеним вище позначенням, одержують у три стадії з анілінів загальної формули (XV), що описані вище. Заміщення аніліну етилбромацетатом проводиться у присутності ацетату натрію в етанолі при температурі в межах 60-70°C. Продукт монозаміщення загальної формули (XVII) потім конденсують з ізоціанатом загальної формули (XVIII) в органічному розчиннику, такому, наприклад, як дихлорметан при температурі, близькій до 20°C. Циклізацію сечовини (XIX) проводять шляхом нагрівання при 50°C в етанолі згідно з експериментальним протоколом, наведеним у літературі (J. Heterocyclic Chem., 16, 607-608). Ізоціанати загальної формули (XVIII) синтезують із відповідних комерційних первинних амінів, трифосгену та третинного аміну (J. Org. Chem. (1994), 59(7), 1937-1938).

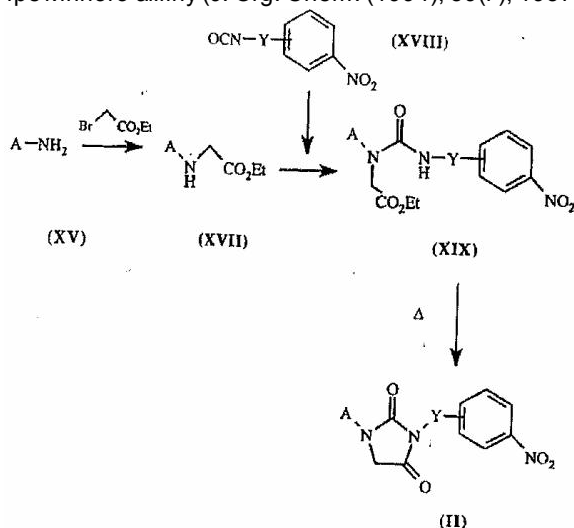


Схема 7

Коли: Het = тiazолідинон  
та Y = -Y'-.

Тіазолідинони загальної формули (II), схема 8, у яких А, Х, Y та Het відповідають наведеним вище позначенням, одержують із комерційних амінів загальної формули (XIV) та альдегідів загальної формули (XX) у присутності меркаптоцтової кислоти за експериментальним протоколом, що поданий у літературі (J. Med. Chem., (1992), 35, 2910-2912).

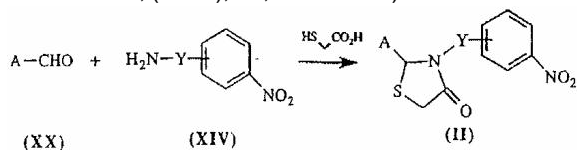


Схема 8

Коли: Het = гідантоїн  
X = -CH= та Y = -Y'-.

Гідантоїни загальної формули (II), схема 9, у яких А, Х, Y та Het відповідають наведеним вище позначенням, одержують у дві стадії з ізоціанатів загальної формули (XVIII), що описані вище. Реакція етилового ефіру саркозину з ізоціанатами загальної формули (XVIII), що проводиться за експериментальним протоколом (J. Heterocyclic Chem., (1979), 16, 607-608), призводить до утворення гетероциклу сполук загальної формули (XXI). Заміщення гідантоїну проводиться у присутності слабкої основи, β-аланіну, та альдегіду загальної формули (XX) за експериментальних умов, описаних у J. Med. Chem., (1994), 37, 322-328.

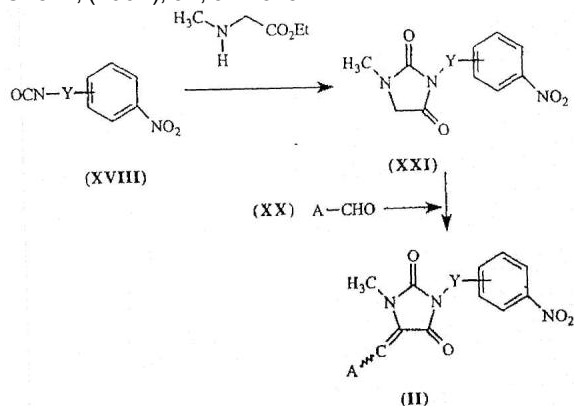


Схема 9

Коли: Het = піролідін, тіазолідин  
X = NH-CO-X'- та Y = -O-Y'- або -Y'-.

Карбоксаміди загальної формули (V), схема 10, у яких А, Х, Y та Het відповідають наведеним вище позначенням, одержують конденсацією анілінів загальної формули (XV), що описані вище, з кислотами загальної формули (XXII) за класичних умов синтезу пептидів. Схеми синтезу карбонових кислот загальної



формули (XXII), що не є комерційними продуктами, розглянуті далі.

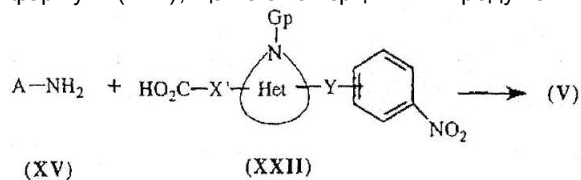


Схема 10

Коли: Het = тетрагідропіридин  
та Y = -CO-NH-Y'-.

Сечовини загальної формули (II), схема 11, у яких A, X, Y та Het відповідають наведеним вище позначенням, одержують конденсацією гетероциклічних амінів загальної формули (VIII), що описані вище, з ізоціанатами загальної формули (XVIII) (порівняй з наведеним вище) у такому розчиннику як дихлорметан при 20°C у присутності третинного аміну (наприклад, діізопропілетиламін).

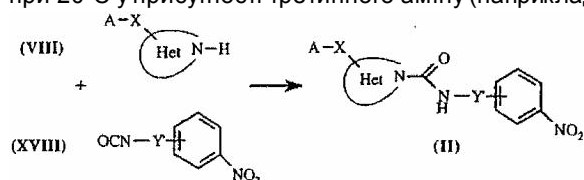


Схема 11

Коли: Het = піролідин, тіазол, тіадіазол  
та X = -CO-NH-X'-.

Карбоксаміди загальної формули (II), схема 12, у яких A, X, Y та Het відповідають наведеним вище позначенням, одержують конденсацією комерційних карбонових кислот загальної формули (XXIII) з амінами загальної формули (XXIV) за класичних умов синтезу пептидів. Синтез амінів загальної формули (XXIV), що не є комерційними продуктами, розглянуто далі.

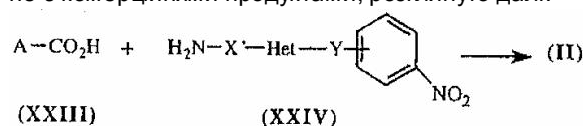


Схема 12

Коли: Het = імідазол, оксазол та тіазол  
та Y = -CH(R<sub>3</sub>)-N(R<sub>3</sub>)-CO-Y'-.

Карбоксаміди загальної формули (V), схема 13, у яких A, X, Y та Het відповідають наведеним вище позначенням, одержують конденсацією амінів загальної формули (XXV) з комерційними карбоновими кислотами (або хлоридами відповідних кислот) загальної формули (XXVI) за класичних умов синтезу пептидів. Синтез похідних імідазолів загальної формули (XXV) розглянуто далі.

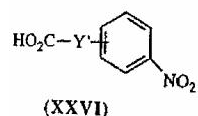
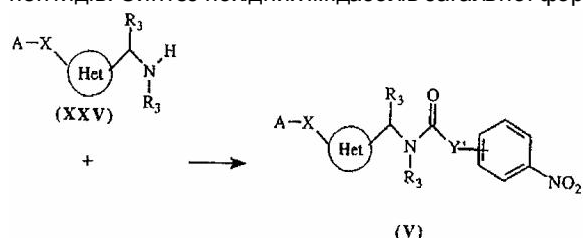


Схема 13

Коли: Het = імідазол  
та Y = -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>3</sub>)-Y'-.

Аміни загальної формули (V), схема 14, у яких A, X, Y та Het відповідають наведеним вище позначенням, одержують конденсацією амінів загальної формули (XXV) (див. далі) з комерційними галогенованими похідними загальної формули (IX) за умов, що вказані вище.

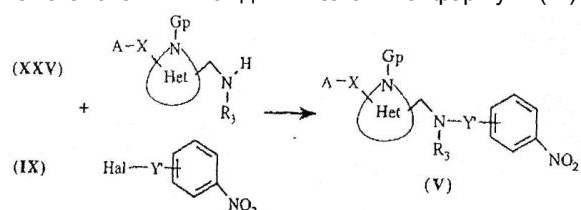


Схема 14

Коли: Het = дигідроімідазол-2-он  
та Y = -CO-Y'-.

Аміни загальної формули (II), схема 15, у яких A, X, Y та Het відповідають наведеним вище позначенням, одержують конденсацією амінів загальної формули (VIII) (див. далі) з комерційними галогенованими похідними загальної формули (XXVII), наприклад, у суміші ацетонітрилу та THF і у присутності основи, такої як K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

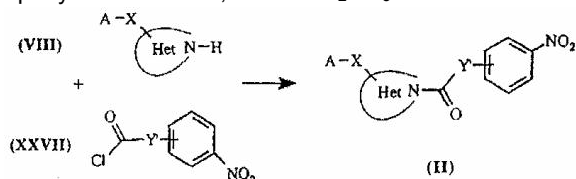


Схема 15

Коли: Het = оксазолідинон  
та Y = -Y'-O-.

Оксазолідинони загальної формули (II), схема 16, одержують із діолів загальної формули (XXVII), синтез яких описано у літературі (Daumas, M, Tetrahedron, 1992, 48, (12), 2373). Карбонати загальної формули (XXVIII) одержують, наприклад, у присутності карбоніл ди-імідазолу (Kutney, J.P., Synth. Commun., 1975, 5 (1), 47) або у присутності трифосгену при зниженій температурі, як зазначено у Synth. Commun., 1994, 24 (3), 305. Оксазолідинони утворюються при нагріванні амінів загальної формули (XV) з карбонатами загальної формули (XXVIII) у присутності кислотного каталізатора, такого як ZnCl<sub>2</sub>, у ксилолі із застосуванням оберненого холодильника для вилучення води, що утворюється під час реакції (Laas, H., Synthesis, 1981, 958).

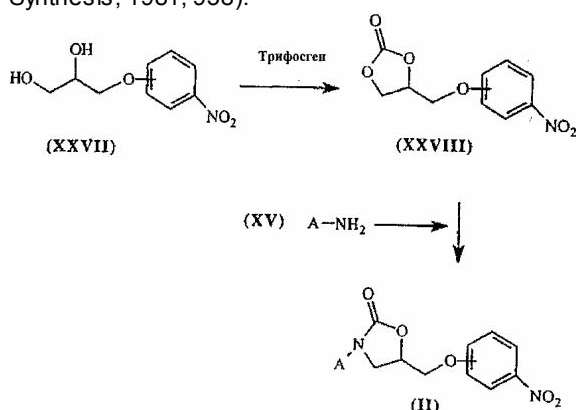


Схема 16

Коли: Het = ізоксазолін, ізоксазол, оксазол, тiazол  
та Y = -Y'-CO-NH-Y'-.

Карбоксаміди загальної формули (II), схема 17, у яких A, X, Y та Het відповідають наведеним вище позначенням, можуть бути отримані з комерційних амінів загальної формули (XIV) та карбонових кислот загальної формули (XXVIII) шляхом конденсації у присутності ізобутилхлороформіату (Org. Prep. Proced. Int., (1975), 7, 215).

Оксазоли загальної формули (XXVIII) одержують згідно з експериментальним протоколом, поданим у Tetrahedron Lett, 1994, 35 (13), 2039. Це стосується також синтезу тiazолів загальної формули (XXVIII): J. Med. Chem., 1983, 26, 884. Приготування ізоксазолінів розглянуто далі.

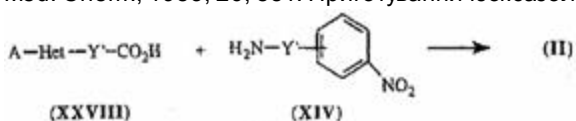


Схема 17

Коли: Het = піролідін, піперидин  
X = -CO-NH-  
та Y = -O-Y'-.

Карбоксаміди загальної формули (II), схема 18, у яких A, X, Y та Het відповідають наведеним вище позначенням, можуть бути одержані конденсацією комерційних карбонових кислот загальної формули (XXIII) з амінами загальної формули (XXIX) за класичних умов синтезу пептидів. Синтез амінів загальної формули (XXIX) розглянуто нижче.

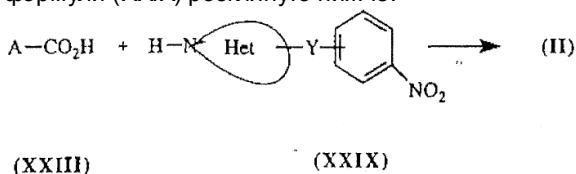


Схема 18:

Коли: Het = ізоксазолін, оксазол, тiazол, імідазол  
та Y = -Y'-O-Y'- або -Y'-N(R<sub>3</sub>)-Y'-.

Прості ефіри загальної формули (II), схема 19, у яких A, X, Y та Het відповідають наведеним вище позначенням, можуть бути одержані зі складних ефірів загальної формули (XXVIII.4), схема 17.1, за реакцією з гідрідами, наприклад, LiAlH<sub>4</sub>, у такому розчиннику як, наприклад, безводний THF. Одержані у такий спосіб первинні спирти потім піддають конденсації з галогенопохідними загальної формули (IX) за

допомогою такої основи як, наприклад, KOH в органічному середовищі та у присутності такого міжфазового каталізатора як Алікат 336 (I'Alquat 336).

Первинні спирти (XXXI) можуть бути так само активовані у формі сульфонат-похідних тозилхлоридом у присутності піридину, що призведе до утворення проміжних сполук загальної формули (XXXII). Потім конденсацію спиртів загальної формули (XXXII.2) проводять у присутності такої сильної основи як, наприклад, NaNH, в апротонному розчиннику (THF або DMF) при температурі у межах 20-80°C з одержанням простих ефірів загальної формули (II).

Так само, аміни загальної формули (II), схема 19, одержують заміщенням тозилатної групи проміжних сполук загальної формули (XXXII), що отримані класичним способом зі спиртів загальної формули (XXXI) та тозилхлориду у присутності піридину, комерційними амінами загальної формули (XXX) за реакцією у такому розчиннику як, наприклад, ацетонітрил або DMF у присутності основи (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) при температурі в межах 20-85°C.

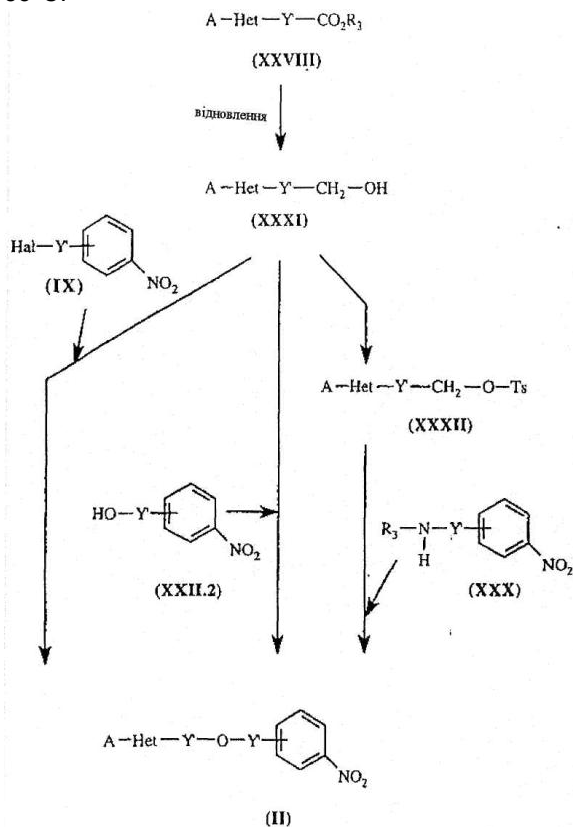


Схема 19

Коли: Het = азетидин

X = -CO-NH

та Y = -O-Y'-.

Карбоксаміди загальної формули (III), схема 20, у яких A, X, Y та Het відповідають наведеним вище позначенням, можуть бути одержані конденсацією комерційних карбонових кислот загальної формули (XXII) з амінами загальної формули (XXXII) за класичних умов пептидного синтезу. Синтез амінів загальної формули (XXXII) розглянутий далі. Депротектування даного аніліну проводиться за допомогою такої сильної кислоти як, наприклад, трифтороцтова, при необхідності у присутності триетилсілану.

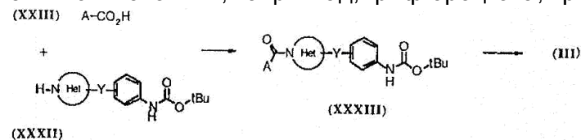


Схема 20

Коли: Het = азетидин

X = -NH-CO-X'-

та Y = -O-Y'-.

Сечовини загальної формули (III), схема 21, у яких A, X, Y та Het відповідають наведеним вище позначенням, можуть бути одержані приєднанням амінів загальної формули (XXXII) до ізоціанатів (XXXIV), одержаних за реакцією амінів загальної формули (XV) з трифосгеном у присутності такого третинного аміну як, наприклад, діізопропілетиламін у такому нейтральному розчиннику як дихлорметан (J. Org. Chem. (1994), 59 (7), 1937-1938). Одержані у такий спосіб сечовини загальної формули (XXXV) піддають депротектуванню обробкою у середовищі сильної кислоти як розглянуто вище. Синтез амінів загальної формули (XXXII) описаний нижче.

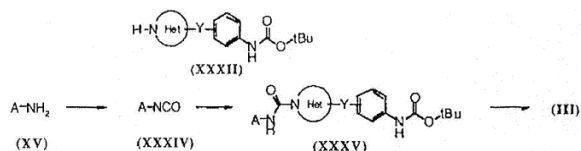


Схема 21

Коли: Het = тiazол  
та Y = -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>3</sub>)-Y'-.

Аміни загальної формули (II), схема 22, у яких A, X, Y та Het відповідають наведеним вище позначенням, можуть бути одержані конденсацією амінів загальної формули (XXV) (див. далі) з комерційними галогенованими похідними загальної формули (IX) за умов, що визначені вище.

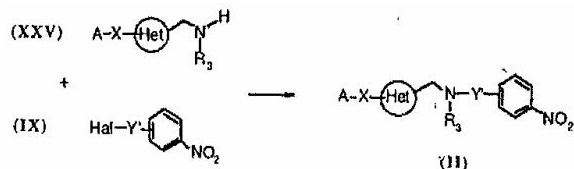


Схема 22

Одержання різних проміжних сполук синтезу:

Синтез проміжних сполук (VIII):

Синтез проміжних сполук загальної формули (VIII) ілюструється схемами 2.1 та 2.2.

Проміжні сполуки загальної формули (VIII), схема 2.1, можуть бути одержані, наприклад, у три стадії з 4-імідазол карбонової кислоти. Протектування азоту даного гетероциклу проводять за допомогою (Boc)<sub>2</sub>O у присутності такої основи як K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> у DMF. Конденсацію з амінами загальної формули (XV) (див. вище) реалізують у класичний спосіб за умов синтезу пептидів з одержанням проміжних сполук загальної формули (VIII.3). Даний гетероциклічний амін регенерують обробкою у кислотному середовищі, зокрема, у трифтороцтовій кислоті, з одержанням проміжних сполук загальної формули (VIII).

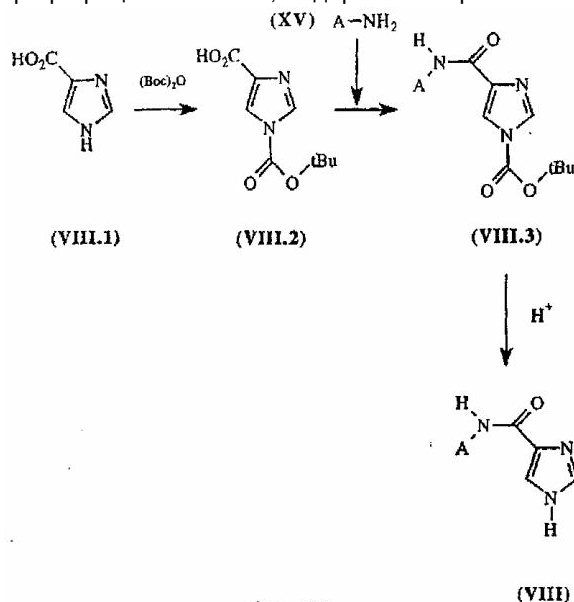


Схема 2.1

Дигідроімідазол-2-они загальної формули (VIII), схема 2.2, можуть бути одержані, наприклад, у 2 стадії з анілінів загальної формули (XV) (див. вище), котрі конденсують з 2-хлоретил ізоціанатом у DMF при 20°C з утворенням сечовин загальної формули (VIII.4). Циклізація для одержання (VIII) потім проводиться шляхом обробки в основному середовищі, наприклад, у tBuOK у DMF.

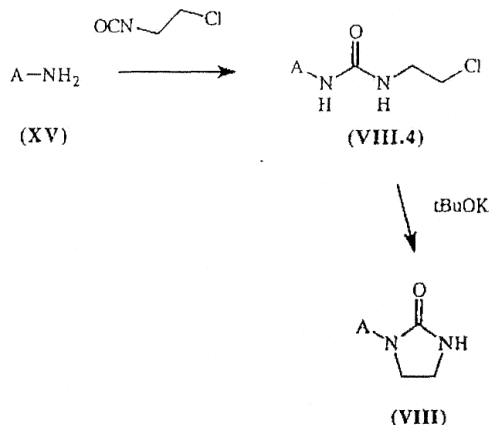


Схема 2.2

Синтез проміжних сполук (X):

Проміжні сполуки загальної формули (X), схема 3.1, можуть бути одержані з карбонових кислот загальної формули (X.1) комерційного походження. Після захисту аміної групи протектором у формі карбамату проводиться селективне відновлення функції карбокислоти літійалюмінієвим гідридом у такому розчиннику як THF при 20°C. Потім проміжну сполуку (X.3) бромують у присутності тетрабромовуглецю та трифенілфосфіну в такому розчиннику як дихлорметан.

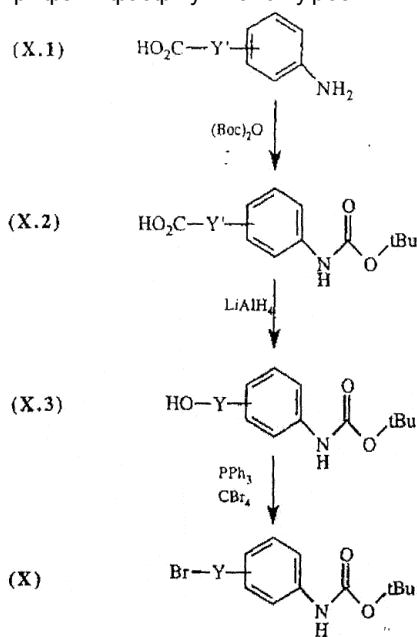


Схема 3.1

Синтез проміжних сполук (XIII):

Проміжні сполуки загальної формули (XIII), схема 5.1, можуть бути одержані з похідних (R або S) тіазолідин карбонових кислот у присутності  $(Boc)_2O$  за класичних умов.

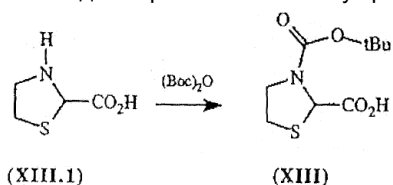


Схема 5.1

Синтез проміжних сполук (XVI):

Проміжні сполуки загальної формули (XVI), схема 6.1, можуть бути одержані з комерційних похідних карбоксамідів загальної формули (XVI.1). Зазначені карбоксаміди обробляють реактивом Лоусона (Lawesson) у такому розчиннику як 1,4-діоксан протягом 2-3 годин при температурі близько 25°C з використанням оберненого холодильника. Одержані у такий спосіб тіокарбоксаміди загальної формули (XVI.2) потім обробляють етилбромопіруватом при 20°C у DMF згідно з експериментальним протоколом, наведеним у J. Med. Chem., (1983), 26, 884-891, з одержанням тіазолів загальної формули (XVI.3). Омилення даного складного ефіру проводиться протягом 15 годин водним розчином поташу в ацетоні.

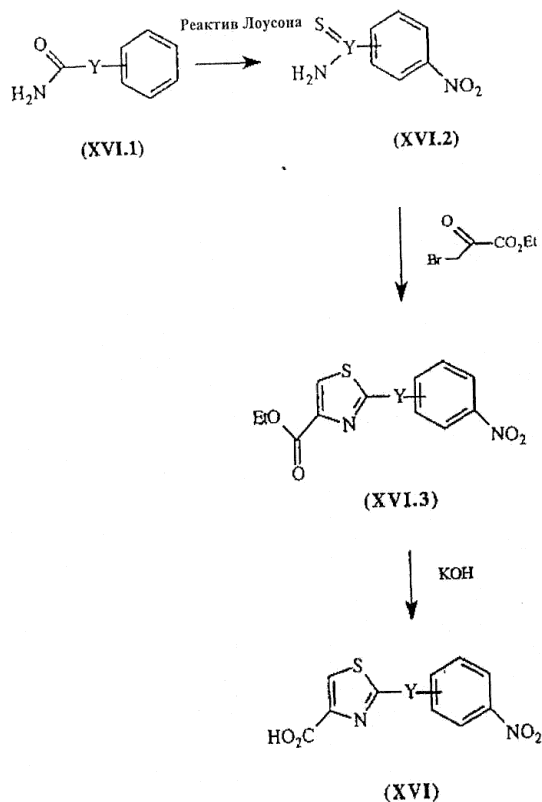


Схема 6.1

Тетрагідропіридини загальної формули (XVI), схема 6.2, можуть бути одержані з комерційної тетрагідро-4-піридин карбонової кислоти. Етерифікацію проводять у класичний спосіб у присутності пара-толуол сульфаної кислоти в метанолі з одержанням проміжної сполуки (XVI.4), яку потім піддають конденсації з галогенованою похідною загальної формули (IX) за умов, що визначені вище. Кислоту загальної формули (XVI) одержують омиленням у присутності, наприклад, LiOH або KOH.



Синтез проміжних сполук (XXII):

Синтез проміжних сполук загальної формули (XXII) розглянуто за схемами 10.1 та 10.2.

Тозилатну групу похідних проліну (L або D) загальної формули (XXI 1.1) (Tetrahedron Lett., (1983), 24 (33), 3517-3520), схема 10.1, заміщують алкоголятом похідних загальної формули (XXII.2), що генерується in situ за допомогою такої основи як NaN. Заміщення проводиться при 20°C у такому розчиннику як N-

метилпіролідинон, що спричинює відповідну інверсію конфігурації вуглецевого остова (Tetrahedron Lett., (1983), 24 (33), 3517-3520). Одержані у такий спосіб проміжні сполуки загальної формули (XXII.3) потім омилують за класичним методом спиртовим розчином поташу.

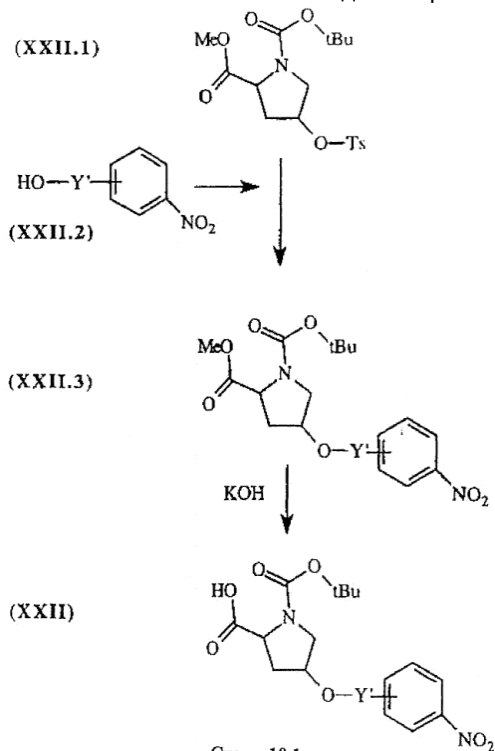


Схема 10.1

Проміжні сполуки загальної формули (XXII) можуть бути так само одержані (схема 10.2) конденсацією цистеїну (L або D) з альдегідом загальної формули (XXII.5) згідно з експериментальним протоколом, поданим у J. Org. Chem., (1957), 22, 943-946. Потім даний гетероциклічний амін захищають карбаматним протектором з одержанням проміжних сполук загальної формули (XXII). Альдегіди загальної формули (XXII.5), що не є комерційними продуктами, можуть бути одержані згідно з J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1973, 1, 35.

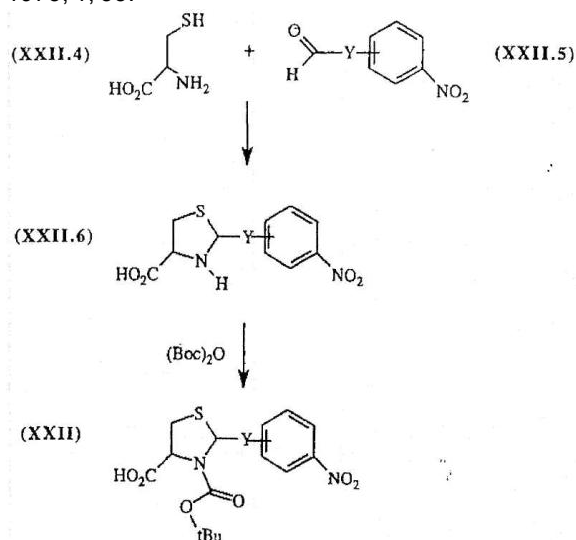


Схема 10.2

Синтез проміжних сполук (XXIV):

Синтез проміжних сполук загальної формули (XXIV) розглянуто за схемою 12.1.

Конденсацію амінів (R або S) загальної формули (XXIV. 1), схема 12.1, з галогенованими похідними загальної формули (IX) проводять у присутності такої основи як карбонат калію у такому розчиннику як DMF. Потім продукт конденсації (XXIV.2) піддають депротектуванню у кислотному середовищі з утворенням проміжних сполук загальної формули (XXIV).

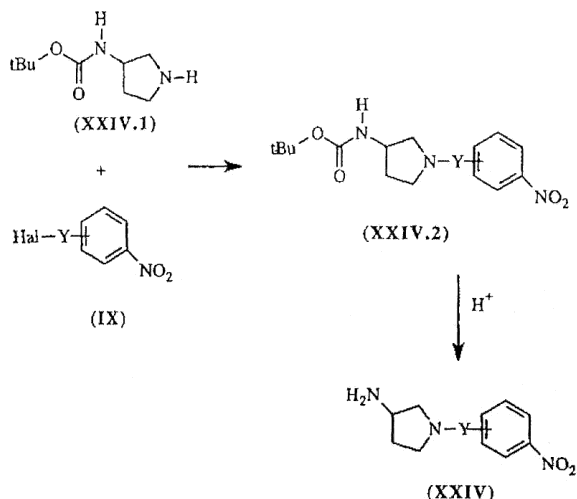


Схема 12.1

Синтез проміжних сполук (XXV):

Синтез проміжних сполук загальної формули (XXV) описано за допомогою схем 13.1, 13.2, 13.3 та 13.4.

Імідазоли загальної формули (XXV), схема 13.1, можуть бути одержані у 4 стадії з комерційних сполук (XXV.1) та (XXV.2). Конденсацію бромацетофенонів загальної формули (XXV.1) та карбонових кислот загальної формули (XXV.2) проводять у присутності карбонату цезію у DMF. Одержаний кетоефір (XXV.3) піддають циклізації у присутності 15 еквівалентів ацетату амонію нагріванням у суміші ксилолів із одночасовим вилученням води, що утворюється в процесі реакції, і в результаті одержують імідазоли загальної формули (XXV.4). Потім азот із даного гетероциклу захищають, наприклад, за допомогою 2-(триметилсиліл)етоксиметилу (SEM) або другого протектора, що можна знайти у роботі: *Protective groups in organic synthesis*, 24 ed., (John Wiley & Sons Inc., 1991), з одержанням проміжних сполук загальної формули (XXV.5). Вилучення даного ланцюга з аміну можливо зробити через гідрогеноліз у присутності Pd/C.

Як альтернатива, проміжні сполуки загальної формули (XXV.4) можуть бути алкіловані у присутності такої основи як, наприклад,  $K_2CO_3$  та такого реактиву як  $R_3-X$ , у такому розчиннику як DMF або ацетонітрил, з утворенням імідазолів загальної формули (XXV.6). Депротектування бічного ланцюга, як показано вище, дозволяє одержати проміжні сполуки загальної формули (XXV).

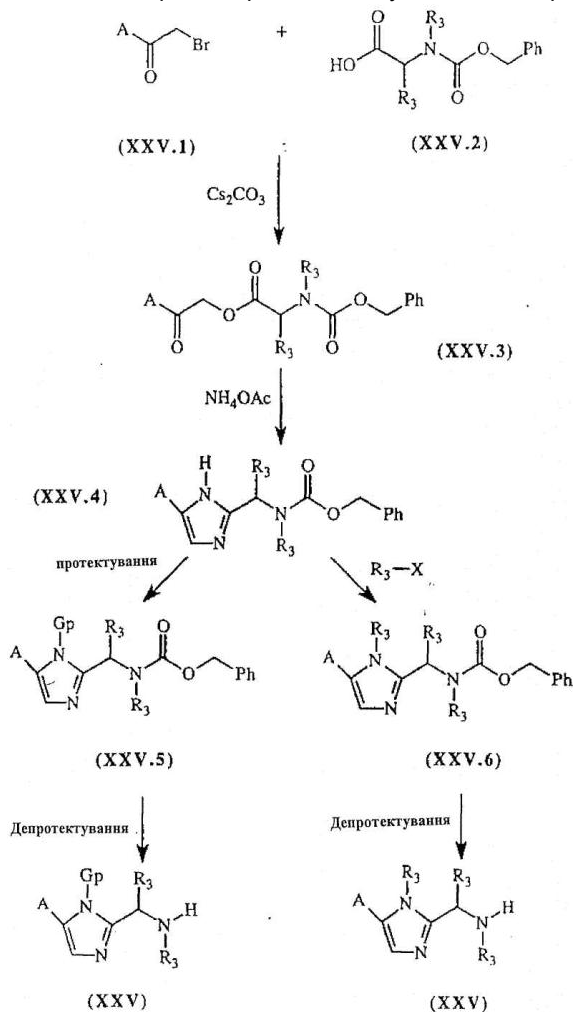


Схема 13.1

Проміжні сполуки загальної формули (XXV), що містять оксазол, тіазол або імідазол так само можуть



бути одержані за допомогою інших синтетичних шляхів, таких, що розглянуті у Bioorg. and Med. Chem. Lett, 1993, 3, 915 або Tetrahedron Lett., 1993, 34, 1901. Одержані у такий спосіб проміжні сполуки загальної формули (XXV.7) можуть бути модифіковані, схема 13.2, омиленням, після декарбоксилювання, наприклад термічного, з одержанням дизаміщених гетероциклів загальної формули (XXV.9). Вилучення даного бічного ланцюга з аміну, як показано вище, дозволяє одержати проміжні сполуки загальної формули (XXV).

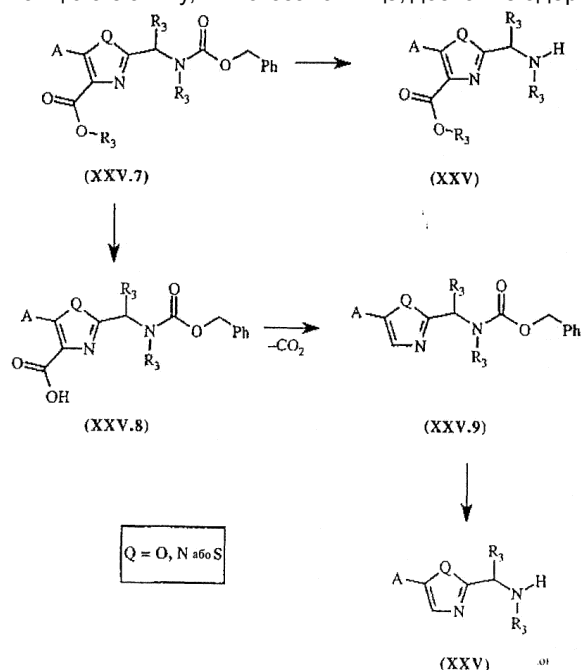


Схема 13.2

Як альтернатива, карбоксильна група гетероциклів загальної формули (XXV.7) може бути відновлена, наприклад, за допомогою NaBH<sub>4</sub> з утворенням спиртових похідних загальної формули (XXV.10), схема 13.3, які можуть бути алкіловані у присутності R<sub>3</sub>-X та такої основи як K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, у такому розчиннику як ацетонітрил або DMF. Вилучення даного бічного ланцюга з аміну, як показано вище, дозволяє одержати проміжні сполуки загальної формули (XXV).

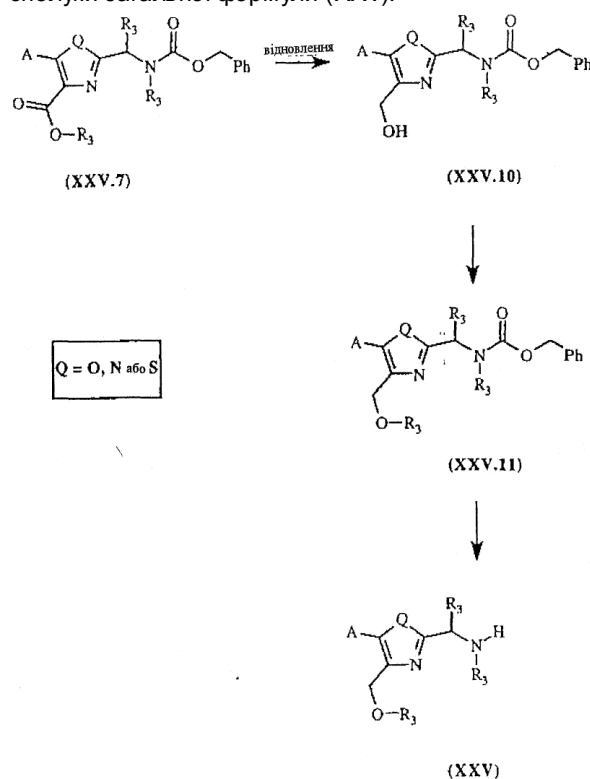
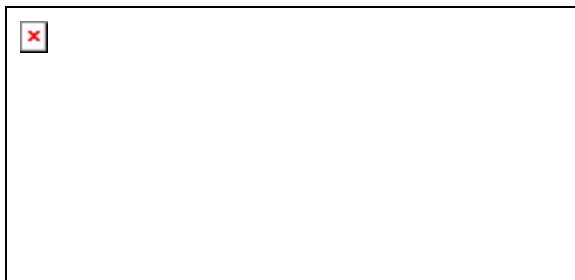


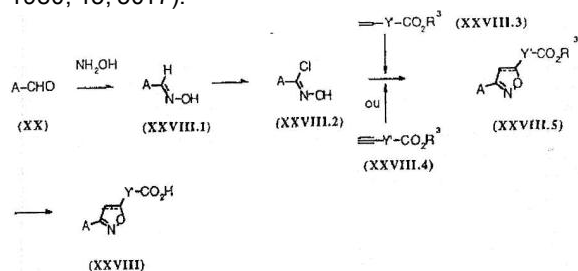
Схема 13.3

Тіазоли загальної формули (XXV), схема 13.4, можуть бути так само одержані у 4 стадії з комерційного саркозинамід хлорогідрату. Спочатку даний амін захищають у класичний спосіб за допомогою tBu карбамату, і карбоксамідну групу трансформують у тіокарбоксамід у присутності реактива Лоусона. Утворення тіазольного циклу здійснюється за реакцією тіокарбоксаміду з проміжною сполукою загальної формули (XXV.1) за експериментальним протоколом (J. Org. Chem., (1995), 60, 5638-5642). Амінну групу регенерують обробкою проміжної сполуки загальної формули (XXV.12) у середовищі сильної кислоти, наприклад, трифтороцтової.



Ізоксазоліни та ізоксазоли загальної формули (XXVIII), схема 17.1, одержують за реакцією комерційних альдегідів загальної формули (XX) з гідроксиамін хлоридом. Одержаний у такий спосіб оксим загальної формули (XXVIII.1) спочатку активують у формі хлориду оксиму загальної формули (XXVIII.2) за реакцією з N-хлорсукцинімідом у DMF і потім піддають реакції зі складними ефірами загальної формули (XXVIII.3) для одержання похідних ізоксазолінів або зі складними ефірами загальної формули (XXVIII.4) для одержання похідних ізоксазолів згідно з експериментальним протоколом (Tetrahedron Lett., 1996, 37 (26), 4455; J. Med. Chem., 1997, 40, 50-60 та 2064-2084). Наступне омилення ізоксазолінів або ізоксазолів загальної формули (XXVIII.5) здійснюється у класичний спосіб за умов, що визначені вище.

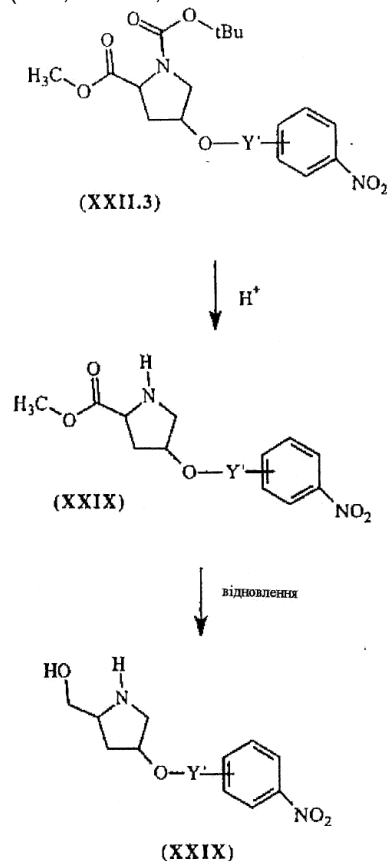
Складні ненасичені ефіри загальних формул (XXVIII.3) та (XXVIII.4), що не є комерційними продуктами, можуть бути одержані за методами, що викладені у літературі (J. Med. Chem., 1987, 30, 193; J. Org. Chem., 1980, 45, 5017).



Синтез проміжних сполук (XXIX):

Синтез проміжних сполук загальної формули (XXIX) розглянуто за схемами 18.1, 18.2, 18.3 та 18.4.

Проміжні сполуки загальної формули (XXIX) можуть бути одержані, схема 18.1, із проміжних сполук загальної формули (XXII.3), що розглянуті вище, обробкою у середовищі сильної кислоти для регенерації функції гетероциклічного аміну. Селективне відновлення карбоксильної групи у присутності, наприклад, борогідриду натрію у такому розчиннику як, наприклад, безводний THF, дозволяє отримати проміжну сполуку загальної формули (XXIX), що несе функцію первинного спирту, не торкаючись нітрогрупи (Rao, A. V. R., J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1992, 11, 859).



Проміжні сполуки загальної формули (XXIX) можуть бути так само одержані, схема 18.2, виходячи із проміжних сполук загальної формули (XXIX.1) (R або S), які готуються аналогічно отриманню сполук загальної формули (XXII.1). Конденсація спиртових похідних загальної формули (XXII.2) з проміжними сполуками загальної формули (XXIX.1) так само описана вище. Вилучення гетероциклічного аміну проводиться у присутності розчину сильної кислоти, наприклад трифтороцтової, в органічному розчиннику.

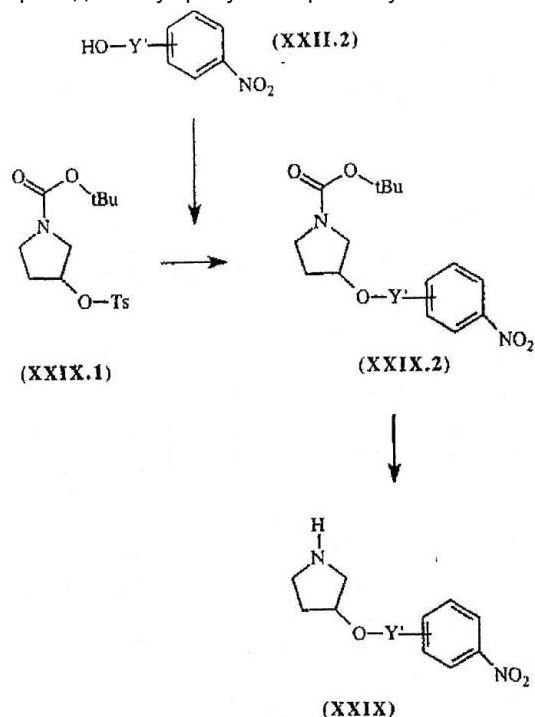


Схема 18.2

Аміни загальної формули (XXIX), схема 18.3, так само одержуються шляхом заміщення похідних тозилу загальної формули (XXIX.1) комерційними амінами загальної формули (XXX). Вилучення карбаматної групи проміжних сполук загальної формули (XXIX.3) проводиться у спосіб, що розглянутий вище.

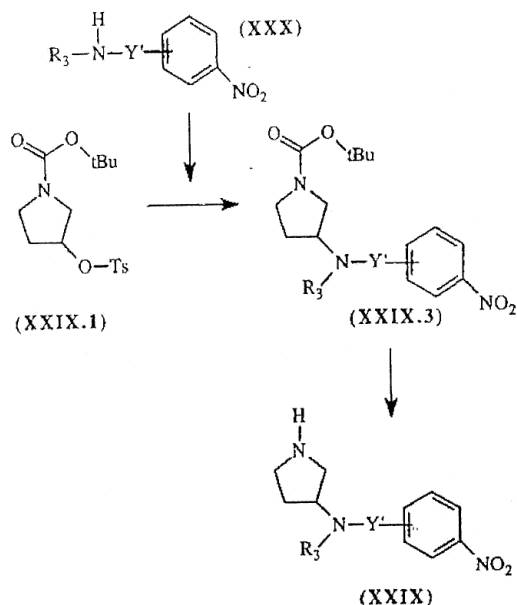


Схема 18.3

Проміжні сполуки загальної формули (XXIX) можуть бути так само одержані, схема 18.4, за реакцією галогенопохідних загальної формули (IX) зі спиртом загальної формули (XXIX.4) у присутності такої основи як, наприклад,  $t\text{BuO}^-\text{K}^+$  у такому безводному розчиннику як THF. Одержани у такий спосіб проміжну сполуку загальної формули (XXIX.5) потім депротектують у середовищі сильної кислоти (HCl або TFA).

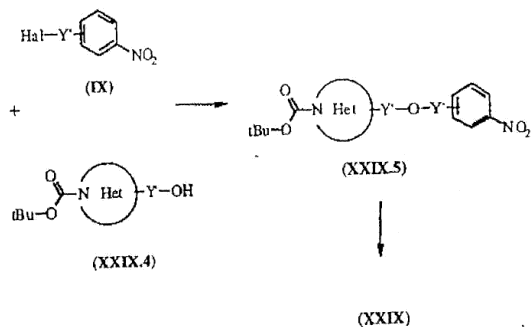


Схема 18.4

Синтез проміжних сполук (XXXII):

Проміжні сполуки загальної формули (XXXII) можуть бути одержані, схема 20.1, за реакцією галогенопохідних загальної формули (IX) з 1-(дифенілметил)-3-гідроксiazетидином комерційного походження (XXXII.1) у присутності такої основи як, наприклад NaH, у такому безводному розчиннику як THF. У даному випадку нітрогрупа проміжної сполуки загальної формули (XXXII.2) відновлюється у присутності SnCl<sub>2</sub>, як розглянуто вище, з утворенням проміжної сполуки загальної формули (XXXII.3), амін якої потім захищають tButyl карбаматом. Вилучення захисної групи дифенілметилу потім проводять у класичний спосіб через гідрогеноліз у присутності Pd(OH)<sub>2</sub> з одержанням інтермедіату загальної формули (XXXII.4) з одержанням інтермедіату загальної формули (XXXII).

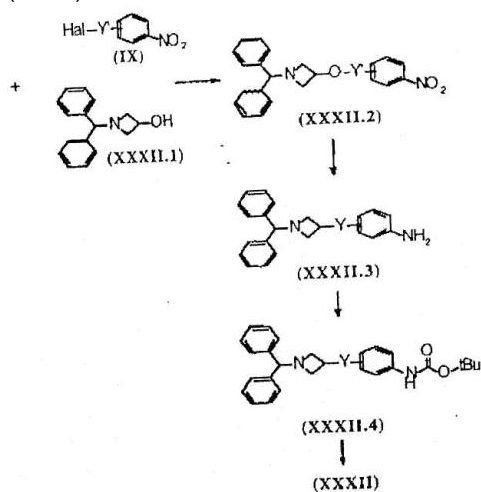


Схема 20.1

Якщо окремо не зазначено, всі наукові та технічні терміни, що використані в даному тексті, мають значення, що легко зрозумілі фахівцями у галузі даного винаходу. Так само, на всі публікації, заявки, патенти та інші документи, що згадуються у даному тексті, зроблені посилання.

Наступні приклади мають на меті проілюструвати вищезазначені процедури і ні в якому разі не повинні розглядатись як обмеження обсягу даного винаходу.

ПРИКЛАДИ:

Приклад 1: Йодогідрат N-[4-(1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-тіофенкарбоксимідаміду (1):

1.1 1-(4-нітрофеніл)-1H-імідазол:

9г (64,5ммоль) карбонату калію та 5г (3,75мл, 35,2ммоль) 1-фтор-4-нітробензолу додавали у розчин 2г імідазолу (29,4ммоль) у 14мл DMF. Реакційну суміш перемішували протягом 1,5 годин при 110°C. Етилацетат (50мл) додавали до оєредовища, котре промивали 3 рази 50мл води. Органічні фази осушували над сульфатом магнію та концентрували під вакуумом. 4,4г одержаного у такий спосіб продукту (вихід 80%) у вигляді безбарвного масла використовували без додаткового очищення на наступних стадіях.

ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100МГц, δ): 6,92 (t, 1H, H аром. імідазол), 7,16 (s, 1H, H аром. імідазол), 7,24-7,32-8,18-8,27 (4s, 4H, H аром.), 7,59 (s, 1H, H аром. імідазол).

1.2 1-(4-амінофеніл)-1H-імідазол:

До безводного метанолу (140мл) додавали 1-(4-нітрофеніл)-1H-імідазол (4,4г, 23,5ммоль), і у даний розчин додавали паладій на вуглеці (0,44г). Суміш витримували в атмосфері водню протягом 4 годин. Каталізатор відфільтровували, і розчинник випарювали до сухого стану. Одержали потрібний квазічистий продукт з виходом 89% (3,3г).

ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100МГц, δ): 6,61-6,69-6,95-7,05 (4s, 4H, H аром.), 6,88 (t, 1H, H аром. імідазол), 7,07 (s, 1H, H аром. імідазол), 7,52 (s, 1H, H аром. імідазол).

1.3 Йодогідрат N-[4-(1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-тіофенкарбоксимідаміду (1):

1-(4-амінофеніл)-1H-імідазол (0,3г, 1,7ммоль) та йодогідрат 5-метил-2-тіофентіокарбоксиміду (0,5г, 1,75ммоль) додавали у розчин 1мл ізопропанолу та 1мл DMF, і реакційну суміш перемішували протягом 18 годин при 25°C. Утворений осад відфільтровували та промивали 15мл дихлорметану та 15мл етанолу.

Одержали потрібний продукт (0,48г, 73%) у сольовій формі (йодогідрат).  $T_{пл}=252-253^{\circ}\text{C}$  (розклад).

ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO, 400МГц,  $\delta$ ): 7,24 (s, 1H, H аром.), 7,38 (t, 1H, H аром.), 7,55-7,57-7,85-7,87 (4s, 4H, H аром.), 7,89 (s, 1H, H аром.), 8,10 (m, 2H, H аром.), 8,50 (s, 1H, H аром.).

ИК:  $\nu_{\text{C}=\text{N}}$  (амідин):  $1585\text{cm}^{-1}$ .

Приклад 2: N-[4-(3-тіазолідинілметил)феніл]-2-тіофенкарбоксимід (2):

2.1 1-бромометил-4-нітробензол:

4-нітробензиловий спирт (6г, 39ммоль) змішували з дихлорметаном (100мл) і додавали чотирибромистий вуглець (14,9г, 45ммоль). При  $0^{\circ}\text{C}$  порціями додавали трифенілфосфін (11,8г, 45ммоль). Потім дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчин випарювали, і одержаний продукт очищали на силікагелі у суміші етилацетат/гептан (1/2). В результаті одержали голчасті кристали білого кольору (7,2г, 85%).  $T_{пл}=97-98^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 100МГц,  $\delta$ ): 4,53 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,53-7,61-8,18-8,27 (4s, 4H, H аром.).

2.2 3-(4-нітробензил)-тіазолідин:

Суміш тіазолідину (0,9г, 10ммоль) та карбонату калію (2,5г, 18ммоль) в ацетонітрилі (10мл) витримували при  $70^{\circ}\text{C}$ . Потім додавали по краплях 1-бромометил-4-нітробензол (2г, 9,2ммоль) у розчині ацетонітрилу (25мл), і реакцію проводили протягом 2 годин з використанням оберненого холодильника.

Осад, що утворився, відфільтровували, маточний розчин випаровували, і залишок обробляли 50мл дихлорметану та промивали 3 рази 50мл води. Органічні фази осушували, випарювали та очищали на силікагелі у суміші етилацетат/гептан (1/2). Потрібний продукт одержали у вигляді безбарвного масла (1,5г, 72%).

ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 100МГц,  $\delta$ ): 3,05 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 3,68 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-S), 4,04 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,53-7,62-8,17-8,26 (4s, 4H, H аром.).

2.3 3-(4-амінобензил)-тіазолідин:

3-(4-нітробензил)-тіазолідин (1,1г, 5ммоль) змішували з 10мл концентрованої соляної кислоти при  $0^{\circ}\text{C}$ . Порціями додавали двохводне хлористе олово (7,7г, 34ммоль). Дану суміш нагрівали із оберненим холодильником протягом 2 годин, і кислоту випарювали під зниженим тиском. Потім залишок розводили 20мл води та нейтралізували 2N розчином соди (разом 100мл). До суміші додавали 100мл дихлорметану і потім фільтрували через целіт для вилучення із суспензії солей. Органічну фазу екстрагували, промивали 3 рази 50мл води, осушували, фільтрували та випарювали до сухого стану за умов зниженого тиску. Потрібний продукт очищали на силікагелі у суміші дихлорметан/метанол (98/2) і одержували у вигляді порошку бежевого кольору (0,6г, 63%).  $T_{пл}=73-74^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 100МГц,  $\delta$ ): 3,02 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 3,44 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,66 (s широка, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,07 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,62-6,71-7,10-7,27 (4s, 4H, H аром.).

2.4 [4-(3-тіазолідинілметил)феніл]-2-тіофенкарбоксимід (2):

3-(4-амінобензил)-тіазолідин (0,6г, 3ммоль) та йодогідрат S-метил-2-тіофентіокарбоксимід (1,14г, 4ммоль) переводили у розчин з 7мл суміші ізопропанол/DMF (2/5). Дану суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Потім додавали 10мл етилацетату, і продукт реакції екстрагували 3 рази 10мл води. Водну фазу збирали та підлогували насиченим розчином гідрокарбонату натрію, і потім продукт екстрагували 3 рази 10мл етилацетату. Продукт очищали на силікагелі у суміші дихлорметан/метанол (95/5) і одержали у вигляді білого порошку (0,6г, 65%).  $T_{пл}=161,5-163,5^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц,  $\delta$ ): 2,98 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,14 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,54 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,85 (s широка, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,98 (s, 1H, H аром.), 7,00 (s, 1H, H аром.), 7,10 (t, 1H, тіофен), 7,34 (s, 1H, H аром.), 7,36 (s, 1H, H аром.), 7,42 (t, 1H, тіофен), 7,45 (m, 1H, тіофен).

ИК:  $\nu_{\text{C}=\text{N}}$  (амідин):  $1593\text{cm}^{-1}$ .

Приклад 3: Фумарат N-[4-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-іл)феніл]-2-тіофенкарбоксимідаміду (3):

3.1 1-(4-нітрофеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин:

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 1.1. Замість імідазолу використовували 1,2,3,6-тетрагідропіридин. Безбарвне масло.

ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 100МГц,  $\delta$ ): 2,33 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,59 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,90 (m, 2H, CH=CH), 6,75-6,82-8,07-8,18 (m, 4H, H аром.).

3.2 1-(4-амінофеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин:

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 2.3. Замість 3-(4-нітробензил)-тіазолідину використовували 1-(4-нітрофеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин. Безбарвне масло.

ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 100МГц,  $\delta$ ): 2,31 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,21 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,43 (m, 2H, NH<sub>2</sub>), 3,56 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,84 (m, 2H, CH=CH), 6,75 (m, 4H, H аром.).

3.3 Фумарат N-[4-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-іл)феніл]-2-тіофенкарбоксимідаміду (3):

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 1.3. Замість 1-(4-амінофеніл)-1H-імідазолу використовували 1-(4-амінофеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин. Бежевий порошок.  $T_{пл}=193-194^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO, 400МГц,  $\delta$ ): 2,23 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,29 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,84 (m, 2H, CH=CH), 6,56 (s, 1H, фумарова кислота), 6,89 (m, 4H, H аром.), 7,13 (m, 1H, H аром.), 7,67 (m, 1H, H аром.), 7,77 (m, 1H, H аром.).

ИК:  $\nu_{\text{C}=\text{N}}$  (амідин):  $1560\text{cm}^{-1}$ .

Приклад 4: Хлорогідрат N-[4-(1H-імідазол-1-ілметил)феніл]-2-тіофенкарбоксимідаміду (4):

4.1 1-(4-нітробензил)-1H-імідазол:

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 1.1. Замість 1-фтор-4-нітробензолу використовували 1-бромометил-4-нітробензол. Безбарвне масло.

ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 100МГц,  $\delta$ ): 5,26 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,92 (m, 1H, H імідазол), 7,16 (m, 1H, H імідазол), 7,59 (m, 1H, H імідазол), 7,24-7,32-8,18-8,27 (4s, 4H, H аром.).

4.2 1-(4-амінобензил)-1H-імідазол:

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 1.2. Замість 1-(4-амінофеніл)-1H-імідазолу використовували 1-(4-нітробензил)-1H-імідазол. Біло-жовтий порошок.  $T_{пл}=121-122^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100МГц,  $\delta$ ): 2,87 (s широка, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4,98 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6,88 (m, 1H, H імідазол), 7,06 (m, 1H, H імідазол), 7,52 (m, 1H, H імідазол), 6,60-6,69-6,95-7,05 (4s, 4H, H аром.).

#### 4.3 Хлорогідрат N-[4-(1H-імідазол-1-ілметил)феніл]-2-тіофенкарбоксимідаміду (4):

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 2.4. Замість 3-(4-амінобензил)-тіазолідину використовували 1-(4-амінобензил)-1H-імідазол. Після солеутворення за допомогою молярного розчину  $\text{HCl}$  у безводному діетиловому ефірі одержали бежевий порошок.  $T_{пл}=261-263^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}$ , 400МГц,  $\delta$ ): 5,12 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6,46 (s широка, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6,83-6,85-7,22-7,24 (4s, 4H, H аром.), 6,90 (s, 1H, H аром.), 7,09 (t, 1H, H аром.), 7,20 (s, 1H, H аром.), 7,60 (d, 1H, H аром.), 7,74 (s, 2H, H аром.).

$\text{CH: } \nu_{\text{C=N}}$  (амідин):  $1599\text{cm}^{-1}$ .

Приклад 5: N-[4-{2-(3-тіазолідиніл)етил}феніл]-2-тіофенкарбоксимідамід (5):

#### 5.1 4-(t-бутоксикарбоніламіно)-бензоїлова кислота:

Пара-амінофенілоцтову кислоту (3г, 20ммоль) розчиняють у 60мл суміші  $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$  (2/1). Додають 11мл 10% соди, потім 6г ди-t-бутил дикарбонату (28ммоль) у розчині 50мл суміші  $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$  (2/1). Перемішують протягом 18 годин при кімнатній температурі, потім випаровують  $\text{THF}$  за умов зниженого тиску. Далі даний розчин підкислюють ( $\text{pH}=2$ ) 10% розчином кислого сульфату калію (разом 45мл), і продукт реакції екстрагують триразовим промиванням етилацетатом (3 рази по 50мл). Органічні фази осушують та випаровують з одержанням 4,32г (87%) чистої 4-(t-бутоксикарбоніламіно)-бензоїлової кислоти у вигляді бежевого порошку.  $T_{пл}=149-150^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100МГц,  $\delta$ ): 1,52 (s, 9H, tBu), 3,60 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,12 (s широка, 1H,  $\text{COOH}$ ), 6,55 (s, 1H, NH), 7,21 (m, 4H, H аром.).

#### 5.2 (t-бутоксикарбоніламіно)-бензол етанол:

4-(t-бутоксикарбоніламіно)-бензоїлову кислоту (2,9г, 11,4ммоль) розчиняють у 10мл безводного  $\text{THF}$  при  $0^{\circ}\text{C}$  і додають суспензію  $\text{LiAlH}_4$  (0,52г, 13,6ммоль) у 30мл  $\text{THF}$ . Реакційну суміш перемішують протягом 1,5 години при кімнатній температурі. До суміші додають 50мл етилацетату, потім 20мл 2N соди. Потрібний продукт екстрагують із органічної фази і потім промивають 3 рази 15мл води. Органічну фазу осушують, і розчинник випаровують під зниженим тиском, потім продукт реакції очищають на силікагелі у суміші дихлорметан/метанол (95/5). Одержують 1,1г (40%) у вигляді білого порошку (0,8г, 84%).  $T_{пл}=129-130^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100МГц,  $\delta$ ): 1,53 (s, 9H, tBu), 2,82 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,83 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 6,47 (s, 1H, NH), 7,23 (m, 4H, H аром.).

#### 5.3 (2-бромоетил-4-бутоксикарбоніламіно)бензол:

4-(t-бутоксикарбоніламіно)-бензол етанол (0,75г, 3,1ммоль) та чотирибромистий вуглець (1,2г, 3,6ммоль) розчиняли у 20мл дихлорметану при  $0^{\circ}\text{C}$ . Порціями додавали трифенілфосфін (0,94г, 3,6ммоль), і суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Розчинник випаровували під зниженим тиском, і одержаний продукт очищали на силікагелі у суміші етилацетат/гептан (1/2). 1-(2-бромоетил-4-t-бутоксикарбоніламіно)бензол одержували у вигляді білого порошку (0,8г, 84%).  $T_{пл}=129-130^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100МГц,  $\delta$ ): 1,52 (s, 9H, tBu), 3,11 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,54 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 6,45 (s, 1H, NH), 7,22 (m, 4H, H аром.).

#### 5.4 3-{2-[4-(i-бутоксикарбоніламіно)феніл]етил}тіазолідин:

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 2.2. Замість 1-бромометил-4-нітробензолу використовували (2-бромоетил-4-t-бутоксикарбоніламіно)бензол. Безбарвне масло.

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100МГц,  $\delta$ ): 1,52 (s, 9H, tBu), 2,90 (m, 8H, 4 $\text{CH}_2$ ), 4,10 (s, 2H,  $\text{N-CH}_2\text{-S}$ ), 6,46 (s, 1H, NH), 7,25 (m, 4H, H аром.).

#### 5.5 3-{2-[4-амінофеніл]етил}тіазолідин:

У колбу на 100мл, що містить розчин 616мг (2ммоль) проміжної сполуки 5.4 у 10мл дихлорметану, додають 2,3г (20ммоль) трифтороцтової кислоти. Після перемішування протягом 1 години при  $20^{\circ}\text{C}$  реакційну суміш концентрують під вакуумом. Залишок розводять сумішшю 20мл дихлорметану та 20мл 4N соди. Після декантації органічну фазу промивають послідовно 3x20мл води та 20мл розчину солі. Органічний розчин осушують над сульфатом натрію, фільтрують, і розчинник випаровують під зниженим тиском. Одержують безбарвне масло з виходом 72%.

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100МГц,  $\delta$ ): 2,85 (m, 8H, 4 $\text{CH}_2$ ), 4,15 (s, 2H,  $\text{N-CH}_2\text{-S}$ ), 7,25 (m, 4H, H аром.).

#### 5.6 [4-{2-(3-тіазолідиніл)етил}феніл]-2-тіофенкарбоксимідамід (5):

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 2.4. Замість 3-(4-амінобензил)-тіазолідину використовували 3-(2[4-амінофеніл]етил)тіазолідин. Бежевий порошок.  $T_{пл}=60,5-61,5^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}$ , 400МГц,  $\delta$ ): 2,65 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,82 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,91 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,13 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,13 (v, 2H,  $\text{N-CH}_2\text{-S}$ ), 6,93-6,95-7,19-7,21 (4s, 4H, H аром.), 7,09 (t, 1H, H тіофен), 7,44 (m, 2H, H тіофен).

$\text{CH: } \nu_{\text{C=N}}$  (амідин):  $1591\text{cm}^{-1}$ .

Приклад 6: Йодогідрат N-[4-{2-(1H-імідазол-1-іл)етил}феніл]-2-тіофенкарбоксимідаміду (6):

#### 6.1 1-{2-[4-(t-бутоксикарбоніламіно)феніл]етил}-1H-імідазол:

У колбі на 100мл змішують 2,5г (18ммоль)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  з 680мг (10ммоль) імідазолу, розведеного у 10мл ацетонітрилу. Реакційну суміш нагрівають до  $70^{\circ}\text{C}$ , потім додають по краплях розчин 2г (9,2ммоль) 1-бромометил-4-нітробензолу у 25мл ацетонітрилу. Після 2 годин перемішування при вказаній температурі реакційну суміш охолоджують і фільтрують для вилучення нерозчинних речовин. Фільтрат концентрують під вакуумом, і залишок розчиняють у 50мл дихлорметану. Органічний розчин послідовно промивають 3x50мл води та 50мл розчину солі. Після осушення над сульфатом натрію та фільтрування органічну фазу концентрують під вакуумом, і залишок піддають очищенню на колонці з кремнеземом (елюент:

дихлорметан/метанол: 95/5). Каштанове масло.

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100МГц,  $\delta$ ): 1,50 (s, 9H, tBu), 2,90 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,10 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6,50 (s, 1H, NH), 7,05 (m, 4H, H аром.), 6,85 (m, 1H, H імідазол), 7,03 (s, 1H, H імідазол), 7,32 (m, 1H, H імідазол).

#### 6.2 1-[2-(4-амінофеніл)етил]-1H-імідазол:

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 5.5. Замість 3-[2-[4-(t-бутоксикарбоніламіно)феніл]етил]тіазолідину використовували 1-[2-[4-(t-бутоксикарбоніламіно)феніл]етил]-1H-імідазол. Безбарвне масло.

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100МГц,  $\delta$ ): 2,90 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,35 (s широка, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4,10 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6,70 (m, 4H, H аром.), 6,85 (m, 1H, H імідазол), 7,03 (s, 1H, H імідазол), 7,32 (m, 1H, H імідазол).

#### 6.3 Йодогідрат N-{4-[2-(1H-імідазол-1-іл)етил]феніл}-2-тіофенкарбоксимідаміду (6):

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 1.3. Замість 1-(4-амінофеніл)-1H-імідазолу використовували 1-[2-(4-амінофеніл)етил]-1H-імідазол. Бежевий порошок.  $T_{\text{пл}}=214-215^\circ\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}$ , 400МГц,  $\delta$ ): 3,11 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,33 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,29 (m, 6H, H аром), 7,99 (m, 2H, H аром.), 8,70 (s широка, 2H,  $\text{NH}_2$ ).

ІЧ:  $\nu_{\text{C=N}}$  (амідин):  $1597\text{cm}^{-1}$ .

#### Приклад 7: Фумарат N-{4-[2-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-іл)етил]феніл}-2-тіофенкарбоксимідаміду (7):

##### 7.1 1-[2-[4-(t-бутоксикарбоніламіно)феніл]етил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин:

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 6.1. Замість тіазолідину використовували 1,2,3,6-тетрагідропіридин. Безбарвне масло.

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100МГц,  $\delta$ ): 1,57 (s, 9H, tBu), 2,10 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,70 (m, 6H, 3 $\text{CH}_2$ ), 3,00 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5,72 (m, 2H,  $\text{CH=CH}$ ), 6,48 (s, 1H, NH), 7,10 (m, 4H, H аром.).

##### 7.2 1-[2-(4-амінофеніл)етил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин:

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 5.5. Замість 3-[2-[4-(t-бутоксикарбоніламіно)феніл]етил]тіазолідину використовували 1-[2-[4-(t-бутоксикарбоніламіно)феніл]етил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин. Безбарвне масло.

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100МГц,  $\delta$ ): 3,20 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,80 (m, 6H, 3 $\text{CH}_2$ ), 4,10 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,57 (s широка, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6,90 (m, 2H,  $\text{CH=CH}$ ), 8,00 (m, 4H, H аром.).

##### 7.3 Фумарат N-{4-[2-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-іл)етил]феніл}-2-тіофенкарбоксимідаміду (7):

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 1.3. Замість 1-(4-амінофеніл)-1H-імідазолу використовували 1-[2-(4-амінофеніл)етил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин. Білий порошок.  $T_{\text{пл}}=128-129^\circ\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}$ , 400МГц,  $\delta$ ): 2,19 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,83 (m, 6H, 3 $\text{CH}_2$ ), 3,25 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5,72 (m, 2H,  $\text{CH=CH}$ ), 6,58 (s, 3H, фумарова кислота), 6,81-6,83-7,18-7,20 (4s, 4H, H аром.), 7,10 (t, 1H, H тіофен), 7,63 (m, 1H, H тіофен), 7,75 (m, 1H, H тіофен).

ІЧ:  $\nu_{\text{C=N}}$  (амідин):  $1620\text{cm}^{-1}$ .

#### Приклад 8: N-[4-(3-тіазолідинілкарбонілметил)феніл]-2-тіофенкарбоксимідамід (8):

##### 8.1 3-[[4-(t-бутоксикарбоніламіно)феніл]метилкарбоніл]тіазолідин:

4-(t-бутоксикарбоніламіно)-бензоїл-кислоту (1,4г, 5,6ммоль), проміжну сполуку 5.1 та карбонілімідазол (0,9г, 5,6ммоль) розчиняли у 15мл THF. Реакцію проводили протягом 1 години при кімнатній температурі, потім додавали тіазолідин (0,5г, 5,6ммоль) у розчині THF (5мл). Дану суміш знов перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Розчинники випарювали під зниженим тиском, потім залишок обробляли 25мл дихлорметану та промивали 3 рази 15мл води. Органічну фазу осушували та концентрували під зниженим тиском. 3-[[4-(t-бутоксикарбоніламіно)феніл]метилкарбоніл]тіазолідин одержували у вигляді білого порошку (1,43г, 79%) і використовували на наступних стадіях без додаткової очистки.  $T_{\text{пл}}=223-224^\circ\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100МГц,  $\delta$ ): 1,51 (s, 9H, tBu), 3,00 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-S}$ ), 3,67 (s, 2H,  $\text{N-CH}_2\text{-S}$ ), 3,88 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 4,52 (d, J=16Гц, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ), 6,52 (s широка, 1H, NH), 7,26 (m, 4H, H аром.).

##### 8.2 3-[[4-(4-амінофеніл)метилкарбоніл]тіазолідин:

3-[[4-(4-амінофеніл)метилкарбоніл]тіазолідин одержували у вигляді безбарвного масла з виходом 44% згідно зі способом, описаним для проміжної сполуки 5,5.

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100МГц,  $\delta$ ): 1,62 (s широка, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 2,98 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-S}$ ), 3,61 (s, 2H,  $\text{N-CH}_2\text{-S}$ ), 3,80 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 4,52 (d, J=16Гц, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ), 6,61-6,69-7,01-7,09 (4s, 4H, H аром.).

##### 8.3 [4-(3-тіазолідинілкарбонілметил)феніл]-2-тіофенкарбоксимідамід (8):

Застосовувався той самий спосіб, що й для проміжної сполуки 2.4. Замість 3-(4-амінобензил)тіазолідину використовували 3-[[4-(4-амінофеніл)метилкарбоніл]тіазолідин. Вільну основу одержували з виходом 64%.  $T_{\text{пл}}=163,0-163,5^\circ\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц,  $\delta$ ): 3,01 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-S}$ ), 3,69 (d, J=6Гц, 2H,  $\text{N-CH}_2\text{-S}$ ), 3,75-3,88 (2t, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 4,55 (d, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ), 4,87 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6,95-6,97-7,22-7,24 (4s, 4H, H аром.), 7,08 (t, 1H, тіофен), 7,43 (m, 2H, тіофен).

ІЧ:  $\nu_{\text{C=N}}$  (амід):  $1630\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C=N}}$  (амідин):  $1577\text{cm}^{-1}$ .

#### Приклад 9: Фумарат N-(4-[[2-тіазолідиніл]карбоніламінометил]феніл)-2-тіофенкарбоксимідаміду (9):

##### 9.1 3-(t-бутоксикарбоніл)тіазолідин-2-карбонова кислота:

Тіазолідин-2-карбову кислоту (2г, 15ммоль) перемішують у присутності ди-t-бутил дикарбонату згідно зі способом, застосованим для проміжної сполуки 5.1. 3-(t-бутоксикарбоніл)тіазолідин-2-карбову кислоту одержують у вигляді блідо-жовтого масла з виходом 97% (3,4г) і використовують на подальших стадіях без додаткової очистки.

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100МГц,  $\delta$ ): 1,46 (s, 9H, tBu), 3,10 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{-S}$ ,  $\text{CH-S}$ ), 3,85 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ).

##### 9.2 (4-нітробензил)-3-(t-бутоксикарбоніл)тіазолідин-2-карбоксамід:

3-(t-бутоксикарбоніл)тіазолідин-2-карбову кислоту (1г, 4,3ммоль) та карбонілімідазол (0,7г, 4,3ммоль) розчиняють у THF (10мл). Дану суміш перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. Потім додають хлорідат 4-нітробензиламіну (0,81г, 4,3ммоль) та триетиламін (0,6мл, 0,43г, 4,3ммоль) у

суспензії у 10мл суміші THF та DMF (1/1) та нагрівають із оберненим холодильником протягом 5 годин. Потім зазначені розчинники випарюють під зниженим тиском. Залишок обробляють 25мл етилацетату та промивають 3 рази 15мл води. Органічну фазу осушують, і розчинник випарюють під зниженим тиском. Одержаний продукт очищають на силікагелі у суміші дихлорметан/метанол (95/5). N-(4-нітробензил)-3-(t-бутоксикарбоніл)тіазолідин-2-карбоксамід одержують у вигляді блідо-жовтого масла з виходом 80% (1,25г).

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100МГц,  $\delta$ ): 1,45 (s, 9H, tBu), 3,09 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{-S}$ , CH-S), 3,86 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ ), 4,57 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 6,60 (s широка, 1H, NH), 7,41-7,50-8,14-8,23 (4s, 4H, H аром.).

9.3 (4-амінобензил)-3-(1-бутоксикарбоніл)тіазолідин-2-карбоксамід:

До розчину 1,25г (3,4ммоль) N-(4-нітробензил)-3-(t-бутоксикарбоніл)тіазолідин-2-карбоксаміду у 2,5мл метанолу додають на кінчику шпателя Нікеля - Ренея. Під оберненим холодильником до суміші додають по краплям гідрат гідразину (1,75мл), і реакція протікає протягом 1 години. Перед охолодженням до кімнатної температури каталізатор відфільтровують і промивають надлишком метанолу. Розчинник випарюють під зниженим тиском, потім залишок обробляють дихлорметаном (20мл) та промивають 3 рази 15мл води. Органічну фазу осушують, і розчинник випарюють під зниженим тиском. N-(4-амінобензил)-3-(t-бутоксикарбоніл)тіазолідин-2-карбоксамід одержують у вигляді інертної твердої речовини жовтого кольору (0,815г, 71%), яку використовують на наступних стадіях без додаткової очистки.

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100МГц,  $\delta$ ): 1,43 (s, 9H, tBu), 3,08 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-S}$ ), 3,67 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ , CH-S), 4,36 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 6,05 (s широка, 1H, NH), 6,60-6,69-7,04-7,12 (4s, 4H, H аром.).

9.4 [4-[[3-(t-бутоксикарбоніл)-2-тіазолідиніл]карбоніламінометил]феніл]-2-тіофенкарбоксимідоамід:

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 2.4. Замість 3-(4-амінобензил)-тіазолідину використовували N-(4-амінобензил)-3-(t-бутоксикарбоніл)тіазолідин-2-карбоксамід. Потрібну сполуку одержали з виходом 77%.

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100МГц,  $\delta$ ): 1,45 (s, 9H, tBu), 3,14 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{-S}$ , CH-S), 3,84 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ ), 4,46 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 4,83 (s широка, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6,27 (s широка, 1H, NH), 7,22 (m, 7H, H аром.).

9.5 Фумарат N-(4-[[2-тіазолідиніл]карбоніламінометил]феніл)-2-тіофенкарбоксимідаміду (9):

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 5.5. Замість 3-{2-[4-амінофеніл]етил}тіазолідину використовували [4-[[3-(t-бутоксикарбоніл)-2-тіазолідиніл]карбоніламінометил]феніл]-2-тіофенкарбоксимідамід. Потрібний продукт одержали у вигляді вільної основи з виходом 34%, яку переводили у сольову форму за допомогою еквівалента фумарової кислоти шляхом нагрівання з оберненим холодильником у етанолі.  $T_{\text{пл}}=167\text{-}168^\circ\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO, 400МГц,  $\delta$ ): 2,78 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{-S}$ ), 3,06 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ ), 3,28 (s широка, 1H, CH-S), 4,26 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 4,86 (s широка, 1H, NH), 6,45 (s широка, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6,81-6,83-7,19-7,21 (4s, 4H, H аром.), 7,10 (t, 1H, тіофен), 7,61 (d, 1H, тіофен), 7,74 (m, 1H, тіофен), 8,53 (t, 1H, NH-CO).

ІЧ:  $\nu_{\text{C=N}}$  (амід):  $1624\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C=N}}$  (амідин):  $1584\text{cm}^{-1}$ .

Приклад 10: Йодогідрат N-(3,5-ди-t-бутил-4-гідроксифеніл)-5-[4-{іміно(2-тієніл)-метиламіно}феніл]-2-фуран карбоксаміду (10):

10.1 2,6-ди-t-бутил-4-нітрофенол:

2,6-ди-t-бутилфенол (8г, 39ммоль) розчиняють у 25мл циклогексану при  $10^\circ\text{C}$ . До даного реакційного середовища при вказаній температурі додають по краплях суміш (1/1) азотної та оцтової кислот (5мл). Потім суміш перемішують протягом 15 хвилин при кімнатній температурі, відфільтровують утворений осад та промивають водою та пентаном. Одержаний 2,6-ди-t-бутил-4-нітрофенол (6,34г, 65%) осушують у сушильній шафі і використовують на наступних стадіях без додаткової очистки. Блідо-жовтий порошок.  $T_{\text{пл}}=167\text{-}168^\circ\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100МГц,  $\delta$ ): 1,48 (s, 18H, 2tBu), 5,93 (s, 1H, OH), 8,13 (s, 2H, H аром.).

10.2 2,6-ди-t-бутил-4-амінофенол:

2,6-ди-t-бутил-4-нітрофенол (6,3г, 25ммоль) розчиняють у метанолі (100мл). Додають 0,6г паладію на вугліці (10%), і суміш розмішують в атмосфері водню під тиском 2бар. Каталізатор відфільтровують, і розчинник випарюють під зниженим тиском. Залишок обробляють гептаном та фільтрують. У такий спосіб одержують 2,6-ди-t-бутил-4-амінофенол (2,7г, 48%), котрий використовується на наступних стадіях без додаткової очистки. Рожевий порошок.  $T_{\text{пл}}=123\text{-}124^\circ\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100МГц,  $\delta$ ): 6,60 (s, 2H, Ph), 4,65 (s широка, 1H, OH), 3,15 (s широка, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 1,42 (s, 18H, 2tBu).

10.3 N-(3,5-ди-t-бутил-4-гідроксифеніл)-5-(4-нітрофеніл)-2-фуран карбоксамід:

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 8.1. Замість тіазолідину та 4-(t-бутоксикарбоніламіно)-бензоїлової кислоти використовували, відповідно, 2,6-ди-t-бутил-4-амінофенол та 5-(4-нітрофеніл)-2-фуран-карбову кислоту. Потрібну сполуку одержали у вигляді безбарвного масла з виходом 56%.

ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO, 100МГц,  $\delta$ ): 1,41 (s, 18H, 2tBu), 6,91 (s, 1H, OH), 7,42 (m, 4H, H аром.), 7,54 (s, 2H, H аром.), 8,30 (m, 4H, H аром.), 10,11 (s, 1H, NH).

10.4 N-(3,5-ди-t-бутил-4-гідроксифеніл)-5-(4-амінофеніл)-2-фуран карбоксамід:

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 1.2. Замість 1-(4-нітрофеніл)-1H-імідазолу використовували N-(3,5-ди-t-бутил-4-гідроксифеніл)-5-(4-нітрофеніл)-2-фуран карбоксамід. Потрібну сполуку одержали у вигляді безбарвного масла з виходом 59%.

ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO, 100МГц,  $\delta$ ): 1,41 (s, 18H, 2tBu), 4,70 (s широка, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6,91 (s, 1H, OH), 7,50 (m, 4H, H аром.), 7,54 (s, 2H, H аром.), 8,20 (m, 4H, H аром.).

10.5 Йодогідрат N-(3,5-ди-t-бутил-4-гідроксифеніл)-5-[4-{іміно(2-тієніл)метиламіно}феніл]-2-фуран карбоксаміду (10):

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 1.3. Замість 1-(4-амінофеніл)-1H-імідазолу використовували N-(3,5-ди-t-бутил-4-гідроксифеніл)-5-(4-амінофеніл)-2-фуран карбоксамід. Потрібну сполуку одержали у вигляді сольової форми з виходом 27%.  $T_{\text{пл}}=273\text{-}274^\circ\text{C}$ .



ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO, 400МГц,  $\delta$ ): 1,40 (s, 18H, 2tBu), 6,90 (s, 1H, OH), 7,45 (m, 5H, H аром.), 7,54 (s, 2H, H аром.), 8,15 (m, 4H, H аром.), 9,05-9,90 (2s широкі, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 10,01 (s, 1H,  $\text{NH-CO}$ ), 11,57 (s, 1H, Hl).

ІЧ:  $\nu_{\text{OH}}$ : 3423-3242 $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C=O}}$  (амід): 1646 $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C=N}}$  (амідин): 1554 $\text{cm}^{-1}$ .

Приклад 11: Хлорогідрат 3-(3,5-ди-*t*-бутил-4-гідроксифеніл)-1-[4-{іміно(2-тієніл)-метиламіно}феніл]-2,5-імідазолідиндіону (11):

11.1 Етил - (3,5-ди-*t*-бутил-4-гідроксифеніл)аміноацетат:

1г (4,5ммоль) 2,6-ди-*t*-бутил-4-амінофенолу (проміжна сполука 10.2) та 0,65г ацетату натрію (7,9ммоль) суспендували у 1мл етанолу. Потім до суміші додавали етилбромоеацетат (0,94г, 5,65ммоль), і суміш нагрівали при 65°C протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали у 20мл льодяної води, і продукт реакції екстрагували диетилметаном (3 рази 15мл). Органічні фази осушували, і розчинник випарювали під зниженим тиском. Залишок перепускали через силікагель у диетилметані. Одержали безбарвне масло, що складається із двох сполук: продукту моно- та подвійного заміщення. Суміш вказаних двох сполук використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

11.2 Етил-(3,5-ди-*t*-бутил-4-гідроксифеніл)-(4-нітрофенілкарбамоїл)аміноацетат:

1,13г (4,2ммоль) проміжної сполуки 11.1 та 0,69г (4,23ммоль) 4-нітрофенілізоціанату розчиняють у 8мл диетилметану. Реакційну суміш перемішують протягом 2,5 годин при кімнатній температурі. Розчинник випарюють під зниженим тиском, і залишок перепускають через силікагель у диетилметані. У такий спосіб виділяють 0,66г етил-(3,5-ди-*t*-бутил-4-гідроксифеніл)-(4-нітрофенілкарбамоїл)аміноацетату у вигляді безбарвного масла. (Вихід для двох стадій складає 31%).

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100МГц,  $\delta$ ): 1,30 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,46 (s, 18H, 2tBu), 4,23 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 4,38 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ), 5,50 (s, 1H, OH), 6,75 (s широка, 1H, NH), 7,28 (s, 2H, H аром.), 7,40-7,50-8,10-8,20 (4s, 4H, H аром.).

11.3 (3,5-ди-*t*-бутил-4-гідроксифеніл)-1-(4-нітрофеніл)-2,5-імідазолідиндіон:

0,66г (1,4ммоль) проміжної сполуки 11.2 розчиняють у 10мл етанолу при 50°C, і суміш нагрівають при даній температурі протягом 2 годин. Утворений осад відфільтровують та промивають холодним етанолом. Одержану сполуку використовують безпосередньо на наступній стадії без додаткової очистки.

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100МГц,  $\delta$ ): 1,47 (s, 18H, 2tBu), 4,51 (s, 2H,  $\text{N-CH}_2\text{-CO}$ ), 5,27 (s, 1H, OH), 7,33 (s, 2H, H аром.), 7,77-7,86-8,32-8,41 (4s, 4H, H аром.).

11.4 (3,5-ди-*t*-бутил-4-гідроксифеніл)-1-(4-амінофеніл)-2,5-імідазолідиндіон:

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 1.2. Замість 1-(4-нітрофеніл)-1H-імідазолу використовували 3-(3,5-ди-*t*-бутил-4-гідроксифеніл)-1-(4-амінофеніл)-2,5-імідазолідиндіон. Потрібну сполуку одержали у вигляді білого осаду з виходом 87%. Її використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100МГц,  $\delta$ ): 1,47 (s, 18H, 2tBu), 4,45 (s, 2H,  $\text{N-CH}_2\text{-CO}$ ), 5,18 (s, 1H, OH), 6,70-6,80-7,16-7,23 (4s, 4H, H аром.), 7,39 (s, 2H, H аром.).

11.5 Хлорогідрат 3-(3,5-ди-*t*-бутил-4-гідроксифеніл)-1-[4-{іміно(2-тієніл)метиламіно}феніл]-2,5-імідазолідиндіону (11):

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 2.4. Замість 3-(4-амінобензил)-тіазолідину використовували 3-(3,5-ди-*t*-бутил-4-гідроксифеніл)-1-(4-амінофеніл)-2,5-імідазолідиндіон. Вільну основу переводять у сольову форму обробкою 1N розчином хлористого етилу. Хлорогідрат одержали з виходом 53%.  $T_{\text{пл}}=258\text{-}265^\circ\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO, 400МГц,  $\delta$ ): 1,40 (s, 18H, 2tBu), 4,65 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,08 (s, 1H, OH), 7,40 (m, 3H, H аром.), 7,61 (s, 4H, H аром.), 8,21 (m, 2H, H аром.), 9,20-9,95 (2s широкі, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 11,75 (s, 1H, HCl).

ІЧ:  $\nu_{\text{OH}}$ : 3637-3437 $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C=O}}$  (імідазолідиндіон): 1712 $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C=O}}$  (амідин): 1598 $\text{cm}^{-1}$ .

Приклад 12: Хлорогідрат 2-(3,5-ди-*t*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-[4-{іміно(2-тієніл)метиламіно}феніл]-4-тіазолідину (12):

12.1 2-(3,5-ди-*t*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-(4-нітрофеніл)-4-тіазолідинон:

5г 3,5-ди-*t*-бутил-4-гідроксифенільдегіду (21ммоль) та 2,95г паранітроаніліну (21ммоль) розчиняють у 50мл безводного толуолу. Додають 0,5мл льодяної оцтової кислоти, і суміш витримують під оберненим холодильником протягом 24 годин. Потім додають 1,96г меркаптооцтової кислоти (21ммоль) і продовжують реакцію під оберненим холодильником ще протягом 24 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш промивають водою (3 рази 30мл), і після декантації органічну фазу осушують над сульфатом натрію, і розчинник випарюють під зниженим тиском. Залишок очищають на силікагелі у суміші етилацетат/гептан (1/4) і одержують 1,33г чистого 2-(3,5-ди-*t*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-(4-нітрофеніл)-4-тіазолідинону у вигляді безбарвного масла (15%).

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100МГц,  $\delta$ ): 1,36 (s, 18H, 2tBu), 3,91 (s, 2H,  $\text{CH-S}$ ), 5,28 (s, 1H,  $\text{CH-S}$ ), 6,20 (s, 1H, OH), 7,03 (s, 2H, H аром.), 7,38-7,48-8,11-8,20 (4s, 4H, H аром.).

12.2 2-(3,5-ди-*t*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-(4-амінофеніл)-4-тіазолідинон:

1,3г 2-(3,5-ди-*t*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-(4-нітрофеніл)-4-тіазолідинону (3ммоль) та 3,4г (15ммоль) двоховдного хлористого олова розчиняють у 25мл етилацетату. Реакцію підтримують протягом 2 годин при 70°C. Після охолодження до кімнатної температури суміш виливають у насичений розчин гідрокарбонату натрію. Потрібний продукт потім екстрагують із органічної фази та промивають 3 рази 10мл води. 2-(3,5-ди-*t*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-(4-амінофеніл)-4-тіазолідинон очищають на силікагелі у суміші етилацетат/гептан (1/1) і одержують у вигляді бежевого масла з виходом 69% (0,82г).

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100МГц,  $\delta$ ): 1,37 (s, 18H, 2tBu), 3,64 (s широка, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 3,89 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-S}$ ), 5,22 (s, 1H,  $\text{CH-S}$ ), 5,91 (s, 1H, OH), 6,51-6,59-6,78-6,86 (4s, 4H, H аром.), 7,04 (s, 2H, H аром.).

12.3 Хлорогідрат 2-(3,5-ди-*t*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-[4-{іміно(2-тієніл)метиламіно}феніл]-4-тіазолідину (12):

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 2.4. Замість 3-(4-амінобензил)-тіазолідину використовували 2-(3,5-ди-*t*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-(4-амінофеніл)-4-тіазолідинон. Потрібну сполуку одержують у сольовій формі (хлоропдрату) обробкою вільної основи 1N розчином хлористого етилу з виходом 43%.  $T_{\text{пл}}=58\text{-}61^\circ\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO, 400МГц,  $\delta$ ): 1,32 (s, 18H, 2tBu), 3,93 (m, 2H,  $\text{CH-S}$ ), 6,57 (s, 1H,  $\text{CH-S}$ ), 7,08 (s, 2H, H

аром.), 7,41 (m, 5H, H аром.), 8,15 (m, 2H, H аром.), 9,10-9,90 (2s широкі, 2H, NH<sub>2</sub>), 11,45 (s широка, 1H, HCl).  
ІЧ:  $\nu_{\text{OH}}$ : 3624-3423 см<sup>-1</sup>;  $\nu_{\text{C=O}}$  (тіазолідинон): 1679-1658 см<sup>-1</sup>;  $\nu_{\text{C=N}}$  (амідин): 1568 см<sup>-1</sup>.

Приклад 13: Фумарат 5-[(3,5-ди-*t*-бутил-4-гідроксифеніл)метилен]-1-метил-3-[4-(іміно(2-тієніл)метиламіно)феніл]-2,4-імідазолідиндіону (13):

13.1 1-метил-3-(4-нітрофеніл)-2,4-імідазолідиндіон:

0,47г етилового ефіру саркозину, HCl (3ммоль) розчиняють у 5мл дихлорметану та додають 0,42мл (3ммоль) триетиламіну. До вказаної суміші по краплям додають 0,5г 4-нітрофенілізоціанату (3ммоль) у 5мл дихлорметану, і суміш витримують 30 хвилин при кімнатній температурі. Потім органічний розчин промивають водою (3 рази 10мл), осушують, і розчинник випарюють під зниженим тиском.

Залишок обробляють 10мл етанолу, і суміш нагрівають із оберненим холодильником протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури утворений осад відфільтровують. У такий спосіб одержують 1-метил-3-(4-нітрофеніл)-2,4-імідазолідиндіон з виходом 72% (0,5г), котрий використовують на наступній стадії без додаткової очистки.

ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100МГц,  $\delta$ ): 3,11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,09 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,70-7,79-8,27-8,37 (4s, 4H, H аром.).

13.2 5-[(3,5-ди-*t*-бутил-4-гідроксифеніл)метилен]-1-метил-3-(4-нітрофеніл)-2,4-імідазолідиндіон:

Проміжну сполуку 13.1 (0,5г, 2,13ммоль), 3,5-ди-*t*-бутил-4-гідроксibenзальдегід (0,5г, 2,13ммоль) та  $\beta$ -аланін (0,123г, 1,4ммоль) розчиняють в оцтовій кислоті (10мл). З використанням оберненого холодильника реакцію проводять протягом 24 годин. Після охолодження до кімнатної температури до суміші додають 40мл води, і суміш перемішують протягом 1 години. Утворений осад відфільтровують та промивають водою. Фільтрат концентрують під вакуумом, і залишок після випарювання очищають на силікагелі (елюент: гептан/етилацетат: 4/1). Чисті фракції збирають та концентрують до сухого стану, і одержують потрібний продукт з виходом 32% (0,3г).

ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100МГц,  $\delta$ ): 1,49 (s, 18H, 2*t*Bu), 3,35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5,59 (s, 1H, OH), 6,40 (s, 1H, CH=C), 7,75-7,84-8,31-8,40 (4s, 4H, H аром.), 7,92 (s, 2H, H аром.).

13.3 5-[(3,5-ди-*t*-бутил-4-гідроксифеніл)метилен]-1-метил-3-(4-амінофеніл)-2,4-імідазолідиндіон:

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 12.2. Замість 2-(3,5-ди-*t*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-(4-нітрофеніл)-4-тіазолідинону використовували 5-[(3,5-ди-*t*-бутил-4-гідроксифеніл)метилен]-1-метил-3-(4-нітрофеніл)-2,4-імідазолідиндіон. Потрібну сполуку одержують з виходом 45%.

ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100МГц,  $\delta$ ): 1,47 (s, 18H, 2*t*Bu), 3,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5,51 (s, 1H, OH), 6,28 (s, 1H, CH=C), 6,69-6,78-7,12-7,21 (4s, 4H, H аром.), 7,91 (s, 2H, H аром.).

13.4 Фумарат 5-[(3,5-ди-*t*-бутил-4-гідроксифеніл)метилен]-1-метил-3-[4-(іміно(2-тієніл)метиламіно)феніл]-2,4-імідазолідиндіону (13):

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 2.4. Замість 3-(4-амінобензил)-тіазолідину використовували 5-[(3,5-ди-*t*-бутил-4-гідроксифеніл)метилен]-1-метил-3-(4-амінофеніл)-2,4-імідазолідиндіон. Потрібну сполуку одержують у сольовій формі (фумарату) обробкою вільної основи еквівалентом фумарової кислоти у теплому етанолі з виходом 35%.  $T_{\text{пл}}=54,5-57,5^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO, 400МГц,  $\delta$ ): 1,40 (s, 18H, 2*t*Bu), 3,22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,59 (s, 1H, CH=C), 6,61 (s, фумарова кислота), 6,97-6,99-7,30-7,32 (4s, 4H, H аром.), 7,11 (t, 1H, тіофен), 7,64 (d, 1H, тіофен), 7,79 (m, 1H, тіофен), 7,96 (s, 2H, H аром.).

ІЧ:  $\nu_{\text{OH}}$ : 3618-3433 см<sup>-1</sup>;  $\nu_{\text{C=O}}$  (імідазолідиндіон): 1711 см<sup>-1</sup>;  $\nu_{\text{C=N}}$  (амідин): 1585 см<sup>-1</sup>.

Приклад 14: Хлорогідрат 2-(S)-4-(S)-N-[4-гідрокси-3,5-біс-(1,1-диметилетил)-феніл]-4-{(іміно(2-тієніл)метиламіно)фенокси}-пролінаміду (14):

14.1 Метильовий ефір 2-(S)-4-(S)-1-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-4-(4-нітрофенокси)-проліну:

До охолодженої до 0°C суспензії 1,23г (30,7ммоль) NaN при 60% у 30мл безводного N-метил-2-піролідинону, в інертному середовищі, повільно додають розчин 4,37г (30,7ммоль) 4-нітрофенолу у 30мл безводного N-метил-2-піролідинону. Після перемішування протягом 1 години при 0°C однією порцією додають похідну проліну (6г, 15ммоль). Реакційну суміш перемішують при 20°C протягом 15 годин з наступним нагріванням при 80°C протягом 2 годин для завершення реакції. Після охолодження до 20°C до даної суміші додають 200мл етилацетату та 100мл 1N соди. Після декантації органічну фазу промивають послідовно розведеними 1N розчинами соди до повної екстракції фенольної похідної, що не прореагувала, 2x100мл води та 100мл розчину солі. Органічний розчин осушують над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують під зниженим тиском і одержують світло-жовте масло, що спонтанно кристалізується на повітрі. Кристали збирають та промивають 3x50мл етилового ефіру. Після осушення одержують безбарвні кристали з виходом 63%.  $T_{\text{пл}}=155-157^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO, 400МГц,  $\delta$ ): 1,34-1,40 (2s, 9H, *t*Bu), 2,45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 3,58-3,63 (2s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 4,40 (m, 1H, CH-CO<sub>2</sub>), 5,22 (m, 1H, HC-O), 7,63 (m, 4H, Ph).

14.2 2-(S)-4-(S)-1-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-4-(4-нітрофенокси)-пролін:

У колбу ємністю 100мл, що містить 2,87г (7,84ммоль) сполуки 14.1 у 40мл етанолу, додають при 20°C 730мг (разом 16ммоль) поташу, розведеного у 5мл води. Після 15 годин перемішування реакційну суміш розводять 100мл етилацетату, підкислюють при 0°C 12N розчином соляної кислоти та декантують. Органічну фазу промивають 50мл води та 50 л розчину солі. Після осушення над сульфатом натрію органічний розчин фільтрують та концентрують до сухого стану під вакуумом. Одержують 2,67г білого порошку, котрий використовується безпосередньо на наступній стадії без додаткової очистки.

ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100МГц,  $\delta$ ): 1,50 (s, 9H, *t*Bu), 2,60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 4,60 (m, 1H, CH-CO<sub>2</sub>), 5,07 (m, 1H, HC-O), 7,58 (m, 4H, Ph), 8,95 (s широка, 1 H, CO<sub>2</sub>H).

14.3 2-(S)-4-(S)-1-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-N-[4-гідрокси-3,5-біс-(1,1-диметилетил)феніл]-4-(4-нітрофенокси)-пролінамід:

До розчину 1,99г (5,64ммоль) проміжної сполуки 14.2, 1,25г (5,64ммоль) проміжної сполуки 10.2 та 845мг (6,20ммоль) гідроксibenзотриазолу у 25мл DMF при 0°C додають 1,28г (6,20ммоль) дициклогексилкарбодііміду. Після 24 годин перемішування при 20°C реакційну суміш фільтрують, і осад

промивають етилацетатом. Фільтрат розводять 100мл етилацетату і послідовно промивають 2x40мл 1N соди, 2x40мл води та 40мл розчину солі. Після осушення над сульфатом натрію органічний розчин фільтрують та концентрують до сухого стану під вакуумом і одержують каштанове масло, що очищають на колонці з кремнеземом (елюент: гептан/етилацетат: 1/1). Чисті фракції збирають і після концентрування під вакуумом одержують 1,35г (43%) бежевого порошку.  $T_{пл}=117-120^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100МГц,  $\delta$ ): 1,20-1,70 (m, 27H, 3 x tBu), 2,68 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,80 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 4,58 (m, 1H,  $\text{CH-CO}_2$ ), 5,10 (m, 2H, OH, HC-O), 7,25-7,28 (2s, 2H, Ph-OH), 7,51 (m, 4H, Ph- $\text{NO}_2$ ), 8,00 (s широка, 1H, NHCO).

14.4 2-(S)-4-(S)-1-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-N-[4-гідрокси-3,5-біс-(1,1-диметилетил)феніл]-4-(4-амінофенокси)-пролінамід:

В автоклаві з магнітною мішалкою розчиняють 1,35г (2,4ммоль) проміжної сполуки 14.3 у 30мл етанолу в присутності 1/2 шпателя 10% Pd/C. Реакційну суміш перемішують у атмосфері водню під тиском 1,5бар протягом 3 годин. Після фільтрування через целіт фільтрат концентрують під вакуумом. Залишок обробляють сумішшю 1/1 етилового ефіру та гептану, і після кристалізації фільтрують та промивають гептаном. Одержують бежевий порошок з виходом 60%.  $T_{пл}=112-113^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100МГц,  $\delta$ ): 1,20-1,70 (m, 27H, 3 x tBu), 2,55 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,50 (s широка, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 3,75 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 4,48 (m, 1H,  $\text{CH-CO}_2$ ), 4,80 (m, 1H, HC-O), 5,10 (s, 1H, OH), 6,65 (t, 4H, Ph- $\text{NH}_2$ ), 7,28 (m, 2H, Ph-OH), 8,00 (s широка, 1H, NHCO).

14.5 Хлорогідрат 2-(S)-4-(S)-N-[4-гідрокси-3,5-біс-(1,1-диметилетил)феніл]-4-[4-[(іміно(2-тієніл)метил)зміно]фенокси]-пролінамиду (14):

При температурі  $50^{\circ}\text{C}$  протягом 48 годин нагрівають суміш 694мг (1,32ммоль) проміжної сполуки 14.4 у присутності 376мг (1,32ммоль) йодогідрату S-метил-2-тіофентіокарбоксаміду у розчині 15мл ізопропанолу. Потім реакційну суміш концентрують під вакуумом, і залишок після випарювання суспендують у 50мл етилацетату. Після додання 50мл насиченого розчину  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  органічну фазу декантують та послідовно промивають 25мл насиченого розчину  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 50мл води та 50мл розчину солі. Після осушення над сульфатом натрію органічний розчин відфільтровують та концентрують до сухого стану під вакуумом з одержанням жовтого порошку, який очищають на колонці з кремнеземом (елюент: етилацетат). Чисті фракції збирають, і після концентрування під вакуумом одержують 686мг (82%) бежевого порошку, котрий негайно розчиняють у 5мл 4М розчину HCl у 1,4-діоксані. Після перемішування протягом 15 годин при  $20^{\circ}\text{C}$  до реакційної суміші додають 20мл безводного етилового ефіру. Утворений осад також відфільтровують, промивають 2x25мл безводного етилового ефіру та висушують у сушильній шафі з одержанням 270мг бежевого порошку.  $T_{пл}=233,5-235^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}$ , 400МГц,  $\delta$ ): 1,37 (s, 18H, 2 x tBu), 2,61 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,60 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 4,56 (m, 1H,  $\text{CH-CO}_2$ ), 5,25 (m, 1H, HC-O), 6,92 (s, 1H, OH), 7,21 (m, 4H, Ph-N), 7,38 (m, 1H, тіофен), 7,45 (s, 2H, Ph-OH), 8,18 (m, 2H, тіофен), 8,78 (s широка, 1H,  $\text{NH}^+$ ), 9,09 (s широка, 1H,  $\text{NH}^+$ ), 9,80 (s широка, 1H,  $\text{NH}^+$ ), 10,68 (s, 1H, CONH), 11,42 (s широка, 1H,  $\text{NH}^+$ ).

ІЧ:  $\nu_{\text{OH}}$ : 3624-3420 $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C=O}}$  (амід); 1653 $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C=N}}$  (амідин): 1610 $\text{cm}^{-1}$ .

Приклад 15: Хлорогідрат 5,6-дигідро-N-[4-[(іміно(2-тієніл)метил)аміно]феніл]-1-(2H)-піридинкарбоксаміду (15):

15.1 5,6-дигідро-N-(4-нітрофеніл)-1-(2H)-піридин карбоксамід:

У тригорловому реакторі місткістю 100мл в атмосфері аргону розчиняють 900мг (5ммоль) 4-нітрофенілізоціанату у 17мл безводного DMF. До цього розчину одноразово додають 0,45мл (5ммоль) 1,2,3,6-тетрагідропіридину, і перемішування продовжують протягом 15 годин. Потім реакційну суміш концентрують до сухого стану під вакуумом, і залишок після випарювання вводять у колонку з кремнеземом. Після елюювання сумішшю гептан/етилацетат 4/6 чисті фракції збирають та концентрують під зниженим тиском з одержанням 860мг (70%) яскраво-жовтого порошку.  $T_{пл}=169-170^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}$ , 100МГц,  $\delta$ ): 2,29 (m, 2H,  $=\text{CH-CH}_2$ ), 3,69 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 4,10 (m, 2H,  $=\text{CH-CH}_2\text{-N}$ ), 5,91 (m, 2H,  $\text{CH=CH}$ ), 8,09 (m, 4H, Ph), 9,32 (s широка, 1H, NHCO).

15.2 N-(4-амінофеніл)-5,6-дигідро-1-(2H)-піридин карбоксамід:

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 12.2. Замість 2-(3,5-ди-*t*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-(4-нітрофеніл)-4-тіазолідинону використовували 5,6-дигідро-N-(4-нітрофеніл)-1-(2H)-піридин карбоксамід. Одержали коричневе масло з виходом 36%.

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ , 400МГц,  $\delta$ ): 2,20 (m, 2H,  $=\text{CH-CH}_2$ ), 3,59 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 3,95 (m, 2H,  $=\text{CH-CH}_2\text{-N}$ ), 5,84 (m, 2H,  $\text{CH=CH}$ ), 6,90 (m, 4H, Ph), 9,32 (s широка, 1H, NHCO).

15.3 Хлорогідрат 5,6-дигідро-N-[4-[(іміно(2-тієніл)метил)аміно]феніл]-1-(2H)-піридин карбоксаміду (15):

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 14.5. Замість 2-(S)-4-(S)-1-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-N-[4-гідрокси-3,5-біс-(1,1-диметилетил)феніл]-4-(4-амінофенокси)-пролінамиду використовували N-(4-амінофеніл)-5,6-дигідро-1-(2H)-піридин карбоксамід. Після переведення у сольову форму за допомогою 1М розчину HCl в етиловому ефірі одержали біло-жовтий порошок з виходом 55%.  $T_{пл}=230-231^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}$ , 400МГц,  $\delta$ ): 2,16 (m, 2H,  $=\text{CH-CH}_2$ ), 3,59 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 3,98 (m, 2H,  $=\text{CH-CH}_2\text{-N}$ ), 5,80 (m, 2H,  $\text{CH=CH}$ ), 7,52 (m, 4H, Ph), 7,38 (s, 1H, тіофен), 8,16 (m, 2H, тіофен), 8,78 (s широка, 1H,  $\text{NH}^+$ ), 8,81 (s, 1H, CONH), 9,73 (s широка, 1H,  $\text{NH}^+$ ), 11,41 (s широка, 1H,  $\text{NH}^+$ ).

ІЧ:  $\nu_{\text{C=O}}$  (сечовина): 1637 $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C=N}}$  (амідин): 1583 $\text{cm}^{-1}$ .

Приклад 16: Фумарат N-[4-гідрокси-3,5-біс-(1,1-диметилетил)феніл]-2-(R,S)-[4-[(іміно(2-тієніл)метил)аміно]феніл]-4-(R)-тіазолідин карбоксаміду (16):

16.1 2-(R,S)-(4-нітрофеніл)-4-(R)-тіазолідин карбонова кислота:

У 75мл води розчиняють 3г (17,08ммоль) хлорогідрату L-цистеїну та 2,18г (22,2ммоль) ацетату натрію. В процесі додавання до цього розчину 3,10г (20,5ммоль) 4-нітробензальдегіду у 80мл 95% етанолу (однією порцією) суміш енергійно перемішують. В останньому розчині біло-жовтого кольору швидко з'являється білий осад, котрий утворюється у надлишку. Перемішування продовжують протягом 1 години, потім

реакційну суміш охолоджують до 0°C та фільтрують. Осад послідовно промивають 200мл води, 100мл охолодженого етанолу та 100мл етилового ефіру. Після осушення одержують білий порошок з виходом 87%.  $T_{пл}=120-121^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  (ацетон D<sub>6</sub>, 100МГц,  $\delta$ ): 3,50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-S), 4,25 (m, 1H, CH-CO), 4,75 (босс, 2H, CO<sub>2</sub>H + NH), 5,86 (s, 1H, N-CH-S), 8,20 (m, 4H, Ph).

16.2 3-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-2-(R,S)-(4-нітрофеніл)-4-(R)-тіазолідин карбонова кислота:

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 5.1. Замість 4-(t-бутоксикарбоніламіно)-бензоїлової кислоти використовували 2-(R,S)-(4-нітрофеніл)-4-(R)-тіазолідин карбонову кислоту. Одержали блідо-жовтий порошок з виходом 59%.  $T_{пл}=145-146^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 100МГц,  $\delta$ ): 1,35 (m, 9H, tBu), 3,40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-S), 4,95 (m, 1H, CH-CO), 6,10 (m, 1H, N-CH-S), 8,00 (m, 4H, Ph), 10,00 (s широка, 1H, CO<sub>2</sub>H).

16.3 3-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-N-(4-гідрокси-3,5-біс-(1,1-диметилетил)феніл)-2-(R,S)-(4-нітрофеніл)-4-(R)-тіазолідин карбоксамід:

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 14.3. Замість 2-(S)-4-(S)-1-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-4-(4-нітрофенокси)-проліну використовували 3-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-2-(R,S)-(4-нітрофеніл)-4-(R)-тіазолідин карбонову кислоту. Одержали білий порошок з виходом 41%.  $T_{пл}=226-227^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 100МГц,  $\delta$ ): 1,45 (m, 27H, 3 x tBu), 3,52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-S), 5,00 (m, 1H, CH-CO), 5,15 (s, 1H, OH), 6,10 (s широка, 1H, N-CH-S), 7,30 (s, 2H, Ph-OH), 7,92 (m, 4H, Ph-NO<sub>2</sub>), 8,60 (s широка, 1H, CONH).

16.4 3-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-N-[4-гідрокси-3,5-біс-(1,1-диметилетил)феніл]-2-(R,S)-(4-амінофеніл)-4-(R)-тіазолідин карбоксамід:

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 12.2. Замість 2-(3,5-ди-t-бутил-4-гідроксифеніл)-3-(4-нітрофеніл)-4-тіазолідину використовували 3-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-N-[4-гідрокси-3,5-біс-(1,1-диметилетил)феніл]-2-(R,S)-(4-нітрофеніл)-4-(R)-тіазолідин карбоксамід. Потрібний продукт одержали у вигляді блідо-жовтого порошку з виходом 21%.  $T_{пл}=196-198^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 100МГц,  $\delta$ ): 1,40 (m, 27H, 3 x tBu), 3,50 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-S+NH<sub>2</sub>), 5,00 (m, 1H, CH-CO), 5,10 (s, 1H, OH), 6,01 (s широка, 1H, N-CH-S), 6,98 (m, 4H, Ph-NH<sub>2</sub>), 7,25 (s, 2H, Ph-OH), 8,50 (s широка, 1H, CONH).

16.5 Фумарат N-[4-гідрокси-3,5-біс-(1,1-диметилетил)феніл]-2-(R,S)-{4-[(іміно(2-тієніл)метил)аміно]феніл}-4-(R)-тіазолідин карбоксаміду (16):

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 14.5. Замість 2-(S)-4-(S)-1-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-N-[4-гідрокси-3,5-біс-(1,1-диметилетил)феніл]-4-(4-амінофенокси)-пролінаміду використовували проміжну сполуку 16.4. Сполуку 16.5 одержують у вигляді вільної основи і потім переводять у сольову форму в присутності фумарової кислоти шляхом нагрівання в етанолі з оберненим холодильником протягом 30 хвилин. Одержують жовтий порошок із загальним виходом 30%.  $T_{пл}=201-204^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  (DMCO, 400МГц,  $\delta$ ): 1,37 (s, 18H, 2 x tBu), 3,17 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-S), 3,29 (s широка, 1H, NH тіазолідин), 3,91 (m,  $\text{H}$ , CH-CO), 4,31 (m,  $\text{H}$ , CH-CO), 5,59 (s,  $\text{H}$ , N-CH-S), 5,67 (s,  $\text{H}$ , N-CH-S), 6,61 (s, 2H, фум.), 6,74 (m, 2H, NH<sub>2</sub> амідин), 7,11 (m, 1H, тіофен), 7,19 (m, 4H, Ph-N), 7,42 (s, 2H, Ph-OH), 7,62 (m, 1H, тіофен), 7,73 (s широка, 1H, тіофен), 9,69 (s,  $\text{H}$ , CONH), 9,95 (s,  $\text{H}$ , CONH).

IR:  $\nu_{\text{OH}}$ : 3625-3421 $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C=O}}$  (амід): 1652 $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C=N}}$  (амідин): 1604 $\text{cm}^{-1}$ .

Приклад 17: Йодогідрат N-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-2-{4-[(іміно(2-тієніл)метил)аміно]феніл}-4-тіазолкарбоксаміду (17):

17.1 4-нітробензол-карботіоамід:

До розчину 4,15г (25ммоль) 4-нітробензаміду у 100мл діоксану-1,4 додають 6,06г (15ммоль) реактиву Лоусона. Реакційну суміш нагрівають із оберненим холодильником протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури даний розчин виливають у 150мл води та екстрагують 5 разів 100мл етилацетату. Органічний розчин осушують над сульфатом магнію, відфільтровують та концентрують під вакуумом з одержанням жовтого масла, яке очищають на колонці з кремнеземом (елюент: гептан/етилацетат 1/1). Чисті фракції збирають та концентрують під вакуумом з одержанням 3,26г жовтого порошку при виході 72%.  $T_{пл}=165-167^{\circ}\text{C}$ .

17.2 Етил-2-(4-нітрофеніл)-4-тіазолкарбоксилат:

У колбу, що містить 100мл DMF, вводять послідовно 3,26г (17,9ммоль) проміжної сполуки 17.1 та 2,26мл (18ммоль) етилбромпірувату. Після перемішування реакційної суміші при 23°C протягом 1 години розчин концентрують під вакуумом. Залишок після випарювання розчиняють у 150мл дихлорметану та промивають послідовно 100мл води та 100мл розчину солі. Після осушування над сульфатом магнію та фільтрування органічний розчин концентрують під вакуумом. Одержаний порошок потім перемішують у присутності 100мл суміші (3/1) толуолу та етанолу, відфільтровують та промивають 25мл тієї ж суміші розчинників. Одержують 3,2г (60%) бежевого порошку.  $T_{пл}=156-158^{\circ}\text{C}$ .

17.3 2-(4-нітрофеніл)-4-тіазолкарбонова кислота:

До розчину проміжної сполуки 17.2 (2,15г, 7,25ммоль) у 100мл ацетону при 23°C додають по краплях розчин 0,82г (14,5ммоль) КОН у 5мл води. Після перемішування протягом ночі утворений осад відфільтровують та промивають 10мл ацетону. Даний осад обробляють сумішшю 100мл етилацетату та 100мл 1М розчину HCl. Після декантації водну фазу піддають повторному екстрагуванню 25мл етилацетату. Органічні фази збирають та промивають послідовно 25мл води та 50мл розчину солі. Органічний розчин осушують над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують під вакуумом з одержанням жовтого порошку з виходом 93%.  $T_{пл}=250-252^{\circ}\text{C}$ .

17.4 N-[3,5-біс(1,1-ділметилетил)-4-гідроксифеніл]-2-(4-нітрофеніл)-4-тіазолкарбоксамід:

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 14.3. Замість проміжної сполуки 14.2 використовували проміжну сполуку 17.3. Потрібну сполуку одержали у вигляді жовтого порошку з виходом 51%.  $T_{пл}=262-264^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  (ацетон  $d_6$ , 100МГц,  $\delta$ ): 1,60 (s, 18H, 2 tBu), 6,12 (s, 1H, OH), 8,21 (m, 2H, H аром.), 8,50 (s, 4H, H аром.), 8,60 (s, 1H, тiazол), 9,93 (s широка, 1H, CO-NH).

17.5 N-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-2-(4-амінофеніл)-4-тіазолкарбоксамід:

У розчин проміжної сполуки 17.4 (1,50г, 3,18ммоль) в 50мл суміші етилацетат/етанол/ацетон (2/1/2) додають 3,59г (16ммоль)  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . Дану реакційну суміш нагрівають із оберненим холодильником протягом 5 годин і після охолодження концентрують наполовину під вакуумом. Залишок після випарювання потім виливають у 50мл охолодженої води, і осад, що утворився, розводять 100мл етилацетату та 25мл насиченого розчину  $\text{NaHCO}_3$ . Каламутну суміш фільтрують через целіт, і фільтрат піддають декантації. Органічну фазу послідовно промивають 50мл води та 50мл розчину солі. Після осушення над сульфатом магнію та фільтрації органічний розчин концентрують під вакуумом і одержують яскраво-жовтий порошок, котрий очищають промиванням сумішшю  $\text{Et}_2\text{O}$ /гептан (90/10). Потрібну сполуку одержують у вигляді блідо-жовтого порошку з виходом 55%.  $T_{\text{пл}}=267\text{-}268^\circ\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100МГц,  $\delta$ ): 1,49 (s, 18H, 2 tBu), 4,00 (s широка, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 5,11 (s, 1H, OH), 6,72 (m, 2H, H аром.), 7,60 (s, 2H, H аром.), 7,81 (m, 2H, H аром.), 8,05 (s, 1H, тiazол), 9,10 (s широка, 1H, CO-NH).

17.6 Йодогідрат N-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-2-[4-[(іміно(2-тієніл)метил)аміно]феніл]-4-тіазолкарбоксамід (17):

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 1.3. Замість проміжної сполуки 1.2 використовували проміжну сполуку 17.5. Одержали жовтий порошок з виходом 27%.  $T_{\text{пл}}=270\text{-}272^\circ\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO } d_6$ , 400МГц,  $\delta$ ): 1,40 (s, 18H, 2 tBu), 6,89 (s, 1H, OH), 7,41 (m, 1H, H аром.), 7,63 (m, 4H, H аром.), 8,11 (m, 1H, H аром.), 8,20 (m, 1H, H аром.), 8,36 (m, 2H, H аром.), 8,48 (s, 1H, H аром.), 9,19 (s широка, 1H,  $\text{NH}^+$ ), 9,90 (s широка, 1H,  $\text{NH}^+$ ), 10,02 (s, 1H, CO-NH), 11,50 (s, 1H,  $\text{NH}^+$ ).

ІЧ:  $\nu_{\text{C=O}}$  (амід):  $1660\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C=N}}$  (амідин):  $1646\text{cm}^{-1}$ .

Приклад 18: Дихлорогидрат N-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-4-(S)-[4-[(іміно(2-тієніл)метил)аміно]фенокси]-піролідин-2-(R)-карбоксамід (18):

18.1 1-(1,1-диметилетил) та 2-метил-4-(S)-(4-нітрофенокси)-1,2-(R)-піролідиндикарбоксилат:

У тригорловому реакторі при  $0^\circ\text{C}$ , в інертному середовищі, додають по краплях 4,38г (31,5ммоль) 4-нітрофенолу із розчину в 40мл безводного N-метил-2-піролідинону до суспензії 1,26г (31,5ммоль) NaH при 60% у 60мл безводного N-метил-2-піролідинону. Реакція супроводжується значним виділенням водню. Після перемішування протягом 1 години при  $0^\circ\text{C}$  додають однією порцією 6г (15ммоль) 1-(1,1-диметилетил) та 2-метил-4-(R)-[4-метилфеніл]сульфоніл]окси]-1,2-(R)-піролідинкарбоксилату, і перемішування продовжується додатково протягом 15 годин при  $23^\circ\text{C}$ . Реакція завершується після 5 годин нагрівання з оберненим холодильником. Після охолодження до  $23^\circ\text{C}$  реакційну суміш розводять 150мл етилацетату та 100мл 1M розчину соди. Після декантації водну фазу повторно екстрагують 2 рази по 50мл етилацетату. Органічні фази збирають та промивають послідовно 1N содою (до вилучення із органічної фази надлишку 4-нітрофенолу), водою - до нейтральної реакції, та, нарешті, 100мл розчину солі. Після осушення над сульфатом магнію та фільтрування органічний розчин концентрують під вакуумом, і одержують маслянистий коричневий залишок, який очищають на колонці з кремнеземом (елюент: гептан/етилацетат: 8/2). Чисті фракції збирають та концентрують під вакуумом з одержанням блідо-жовтого масла з виходом 83%.

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100МГц,  $\delta$ ): 1,41 (s, 9H, tBu), 2,40 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,80 (s, 5H,  $\text{CH}_3+\text{CH}_2$ ), 4,50 (m, 1H, CH-N), 5,03 (m, 1H, CH-O), 6,95 (m, 2H, H аром.), 8,22 (m, 2H, H аром.).

18.2 1,1-диметилетил-2-(R)-карбокси-4-(S)-(4-нітрофенокси)-1-піролідинкарбоксилат:

До розчину 7г (19ммоль) інтермедіату 18.1 у 100мл метанолу додають по краплях при  $0^\circ\text{C}$  розчин 2,14г (38ммоль) KOH у 15мл води. Реакційну суміш перемішують протягом 15 годин при  $23^\circ\text{C}$  і потім концентрують наполовину під вакуумом. Після розведення 50мл етилацетату та 50мл 1N соди суміш декантують. Органічну фазу вилучають, і водну фазу підкислюють 1M охолодженою HCl. Потім продукт екстрагують 100мл етилацетату. Органічний розчин промивають 50мл води та 50мл розчину солі. Після осушення над сульфатом магнію та фільтрації розчин концентрують під вакуумом. Одержують блідо-жовте масло з виходом 66%.

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100МГц,  $\delta$ ): 1,45 (s, 9H, tBu), 2,52 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,80 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,48 (m, 1H, CH-N), 5,03 (m, 1H, CH-O), 5,92 (s широка,  $\text{CO}_2\text{H}$ ), 6,92 (m, 2H, H аром.), 8,20 (m, 2H, H аром.).

18.3 1,1-диметилетил-2-(R)-[[[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]аміно]карбоніл]-4-(S)-(нітрофенокси)-піролідин-1-карбоксилат:

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 14.3. Замість проміжної сполуки 14.2 використовували проміжну сполуку 18.2. Одержали бежевий порошок з виходом 43%.  $T_{\text{пл}}=140\text{-}142^\circ\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100МГц,  $\delta$ ): 1,45 (s, 18H, 2 tBu), 1,50 (s, 9H, tBu), 2,30 (m, 1H, 1/2  $\text{CH}_2$ ), 2,95 (m, 1H, 1/2  $\text{CH}_2$ ), 3,75 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,65 (m, 1H, CH-N), 5,10 (m, 2H, CH-O + OH), 6,98 (m, 2H, H аром.), 7,31 (s, 2H, H аром.), 8,22 (m, 2H, H аром.), 9,10 (s широка, 1H, CO-NH).

18.4 1,1-диметилетил-2-(R)-[[[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]аміно]карбоніл]-4-(S)-(4-амінофенокси)-піролідин-1-карбоксилат:

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 14.4. Замість проміжної сполуки 14.3 використовували проміжну сполуку 18.3. Після очищення на колонці з кремнеземом (елюент: гептан/етилацетат: 1/1) та концентрування чистих фракцій одержали потрібну сполуку у вигляді бежевого порошку з виходом 70%.  $T_{\text{пл}}=104\text{-}106^\circ\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100МГц,  $\delta$ ): 1,45 (s, 18H, 2 tBu), 1,50 (s, 9H, tBu), 1,60 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 2,10 (m, 1H, 1/2  $\text{CH}_2$ ), 2,80 (m, 1H, 1/2  $\text{CH}_2$ ), 3,60 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,60 (m, 1H, CH-N), 4,85 (m, 1H, CH-O), 5,04 (s, 1H, OH), 6,70 (m, 4H, H аром.), 7,34 (s, 2H, H аром.), 9,10 (s широка, 1H, CO-NH).

18.5 Дихлорогидрат N-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-4-(S)-[4-[(іміно(2-тієніл)метил)аміно]фенокси]-піролідин-2-(R)-карбоксамід (18):

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для

проміжної сполуки 2.4. Замість 3-(4-амінобензил)-тіазолідину використовували проміжну сполуку 18.4. Вільну основу, одержану у вигляді світло-жовтого порошку, піддавали депротектуванню безпосередньо у присутності 10 еквівалентів безводного 4М розчину HCl у діоксані-1,4. Після перемішування протягом 15 годин утворений осад відфільтровували, кристали промивали ацетоном та етиловим ефіром. Одержали потрібний продукт у вигляді блідо-жовтого порошку з виходом 53%.  $T_{пл}=245-247^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  (DMCO d6, 400МГц,  $\delta$ ): 1,36 (s, 18H, 2 tBu), 2,29 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>), 2,71 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>), 3,42 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>), 3,77 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>), 4,57 (m, 1H, CH-N), 5,26 (m, 1H, CH-O), 6,93 (s, 1H, OH), 7,17 (m, 2H, H аром.), 7,37 (m, 1H, H аром.), 7,42 (m, 2H, H аром.), 7,48 (s, 2H, H аром.), 8,17 (m, 2H, H аром.), 8,81 (s широка, 1H, NH<sup>+</sup>), 9,03 (s широка, 1H, NH<sup>+</sup>), 9,78 (s широка, 1H, NH<sup>+</sup>), 10,70 (s, 1H, CO-NH), 10,84 (s широка, 1H, NH<sup>+</sup>), 11,50 (s широка, 1H, NH<sup>+</sup>).

ІЧ:  $\nu_{\text{C=O}}$  (амід): 1681 $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C=N}}$  (амідин): 1652 $\text{cm}^{-1}$ .

Приклад 19: Хлорогідрат метил-1-[(3,4-дигідро-6-гідрокси-2,5,7,8-тетраметил-2-Н-[1]-бензопіран-2-іл)карбоніл]-4-(3)-{4-[(іміно(2-тієніл)метил)аміно]-фенокси}-піролідін-2-(8)-карбоксилату (19):

19.1 1-(1,1-диметилетил та 2-метил-4-(S)-(4-нітрофенокси)-1,2-(S)-піролідіндикарбоксилат:

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 18.1. Замість похідної 1-(1,1-диметилетил) та 2-метил-4-(R)-{[(4-метилфеніл)сульфоніл]окси}-1,2-(R)-піролідіндикарбоксилату використовували похідну 1-(1,1-диметилетил) та 2-метил-4-(S)-{[(4-метилфеніл)сульфоніл]окси}-1,2-(R)-піролідіндикарбоксилату. Потрібний продукт одержували у вигляді білого порошку з виходом 63%.  $T_{пл}=155-157^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  (DMCO d6, 400МГц,  $\delta$ ): 1,37 (2s, 9H, tBu), 2,22 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>), 2,62 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>), 3,45 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>), 3,62 (2s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,78 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>), 4,42 (m, 1H, CH-N), 5,20 (m, 1H, CH-O), 7,07 (m, 2H, H аром.), 8,20 (m, 2H, H аром.).

19.2 Метил-4-(S)-(4-нітрофенокси)-піролідін-2-(S)-карбоксилат:

До розчину 3,45г (9,4ммоль) проміжної сполуки 19.1 у 15мл дихлорметану додають при 0°C 10мл (94ммоль) трифтороцтової кислоти, розведеної 10мл дихлорметану. Реакційну суміш потім перемішують протягом 2 годин при 23°C і концентрують під вакуумом. Залишок після випарювання розводять 100мл дихлорметану, і органічний розчин послідовно промивають 3 рази по 20мл насиченого розчину Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 2 рази по 20мл води і, нарешті, 20мл розчину солі. Після осушення над сульфатом магнію та фільтрації органічний розчин концентрують під вакуумом з одержанням блідо-жовтого масла з виходом 78%.

19.3 Метил-1-[(3,4-дигідро-6-гідрокси-2,5,7,8-тетраметил-2-Н-[1]-бензопіран-2-іл)карбоніл]-4-(S)-(4-нітрофенокси)-піролідін-2-(S)-карбоксилат:

До розчину 1,83г (7,33ммоль) Тролоксу (Trolox) у 20мл безводного THF додають 1,3г (8,06ммоль) 1,1'-карбонілдіімідазолу. Після перемішування протягом 1 години при 23°C по краплях додають розчин 1,95г (7,33ммоль) інтермедиату 19.2, розведеного у 10мл безводного THF. Реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 15 годин і потім концентрують до сухого стану під вакуумом. Залишок розводять 100мл етилацетату, і органічний розчин промивають 2 рази по 50мл води та 50мл розчину солі. Після осушення над сульфатом магнію та фільтрації органічний розчин концентрують під вакуумом. Залишок після випарювання очищують на колонці з кремнеземом (елюент: гептан/етилацетат: 6/4). Чисті фракції збирають та випарюють під вакуумом з одержанням жовтого порошку з виходом 61%.  $T_{пл}=103-105^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц,  $\delta$ ): 1,55-2,50 (m, 16H, Тролокс), 2,63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,60-3,71 (2s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,70-4,88 (2m, 1H, CH-N), 5,02 (m, 1H, GH-O), 6,82 (m, 2H, H аром.), 8,20 (m, 2H, H аром.).

19.4 Метил-1-[(3,4-дигідро-6-гідрокси-2,5,7,8-тетраметил-2-Н-[1]-бензопіран-2-іл)карбоніл]-4-(S)-(4-амінофенокси)-піролідін-2-(S)-карбоксилат:

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 14.4. Замість проміжної сполуки 14.3 використовували проміжну сполуку 19.3. Потрібний продукт одержали у вигляді білого порошку з виходом 95%.  $T_{пл}=110-112^{\circ}\text{C}$ .

19.5 Хлорогідрат метил-1-[(3,4-дигідро-6-гідрокси-2,5,7,8-тетраметил-2-Н-[1]-бензопіран-2-іл)карбоніл]-4-(S)-{4-[(іміно(2-тієніл)метил)аміно]фенокси}-піролідін-2-(S)-карбоксилату (19):

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 2.4. Замість проміжної сполуки 2.3 використовували проміжну сполуку 19.4. Реакцію конденсації проводять тільки в одному 2-пропанолі. Після переведення у сольову форму потрібний продукт одержують у вигляді блідо-жовтого порошку з виходом 75%.  $T_{пл}=203-206^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  (DMCO d6, 400МГц,  $\delta$ ): 1,55-2,50 (m, 16H, Тролокс), 2,45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,45-3,60 (2s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,51 (m, 1H, CH-N), 5,02 (m, 1H, CH-O), 7,00 (m, 2H, H аром.), 7,39 (m, 3H, H аром.), 8,16 (m, 2H, H аром.), 8,80 (s широка, 1H, NH<sup>+</sup>), 9,75 (s широка, 1H, NH<sup>+</sup>), 11,36 (s широка, 1H, NH<sup>+</sup>).

ІЧ:  $\nu_{\text{C=O}}$  (амід): 1650 $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C=N}}$  (амідин): 1611 $\text{cm}^{-1}$ .

Приклад 20: Хлорогідрат 1-[(3,4-дигідро-6-гідрокси-2,5,7,8-тетраметил-2Н-[1]-бензопіран-2-іл)карбоніл]-3-(S)-{4-[(іміно(2-тієніл)метил)аміно]фенокси}-піролідину (20):

20.1 1,1-диметилетил-3-(R)-{[(4-метилфеніл)сульфоніл]окси}-1-піролідіндикарбоксилат:

21,6г (114ммоль) р-толуолсульфонілхлориду додають до розчину 10г (57ммоль) (R)-N-Вос-3-піролідінолу (одержаного стандартним способом із комерційного (R)-3-піролідінолу) та 13,7мл (171ммоль) піридину у 150мл дихлорметану. Після перемішування протягом 24 годин при 23°C реакційну суміш промивають 3 рази по 50мл 1М розчину HCl. Після декантації органічну фазу промивають 50мл води та 50мл розчину солі і осушують над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують під вакуумом. Залишок після випарювання швидко очищують на колонці з кремнеземом (елюент: гептан/етилацетат: 8/2) і одержують блідо-жовте масло з виходом 67%.

20.2 1,1-диметилетил-3-(S)-(4-нітрофенокси)-1-піролідін-карбоксилат:

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 18.1. Замість похідної 1-(1,1-диметилетил) та 2-метил-4-(R)-{[(4-метилфеніл)сульфоніл]окси}-1,2-(R)-піролідіндикарбоксилату використовували проміжну сполуку 20.1. Потрібний продукт одержали у вигляді світло-жовтого порошку з виходом 77%.  $T_{пл}=112-114^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 100МГц,  $\delta$ ): 1,45 (s, 9H, tBu), 2,20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,60 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 5,00 (m, 1H, CH-

О), 6,94 (m, 2H, H аром.), 8,20 (m, 2H, H аром.).

20.3 3-(S)-(4-нітрофенокси)піролідін:

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 19.2. Замість проміжної сполуки 19.1 використовували проміжну сполуку 20.2. Одержали коричневе масло з кількісним виходом.

20.4 1-[(3(4-дигідро-6-гідрокси-2,5,7,8-тетраметил-2H-[1]-бензопіран-2-іл)карбоніл)-3-(S)-(4-нітрофенокси)піролідін]:

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 19.3. Замість проміжної сполуки 19.2 використовували проміжну сполуку 20.3. Потрібний продукт одержали після хроматографування на колонці з кремнеземом (елюент: гептан/етилацетат: 7/3). Після випарювання чисті фракції дали бежевий порошок з виходом 23%.  $T_{пл}=176-178^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц,  $\delta$ ): 1,52-2,60 (m, 16H, Тролокс), 2,62 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,50-4,40 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 4,80 (m, 1H,  $\text{CH-O}$ ), 6,89 (m, 2H, H аром.), 8,20 (m, 2H, H аром.).

20.5 1-[(3,4-дигідро-6-гідрокси-2,5,7,8-тетраметил-2H-[1]-бензопіран-2-іл)карбоніл)-3-(S)-(4-амінофенокси)піролідін:

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 14.4. Замість проміжної сполуки 14.3 використовували проміжну сполуку 20.4. Одержали білий порошок з виходом 78%.  $T_{пл}=98-100^{\circ}\text{C}$ .

20.6 Хлорогідрат 1-[(3,4-дигідро-6-гідрокси-2,5,7,8-тетраметил-2H-[1]-бензопіран-2-іл)карбоніл)-3-(S)-(4-[(іміно(2-тієніл)метил)аміно]фенокси)піролідін]:

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 2.4. Замість проміжної сполуки 2.3 використовували проміжну сполуку 20.5. Реакцію конденсації проводять тільки в одному 2-пропанолі. Після переведення у сольову форму потрібний продукт одержують у вигляді блідо-жовтого порошку з виходом 85%.  $T_{пл}=195-197^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  (піридин  $d_5$ , 400МГц,  $\delta$ ): 1,52-2,48 (m, 16H, Тролокс), 2,60-3,05 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,58-4,42 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 4,59-4,90 (m, 1H,  $\text{CH-O}$ ), 6,65 (m, 1H, H аром), 6,89 (m, 2H, H аром.), 7,01 (m, 1H, H аром.), 7,15 (m, 1H, H аром.), 7,30 (m, 1H,  $\text{NH}^+$ ), 7,41 (m, 1H,  $\text{NH}^+$ ), 7,74 (m, 2H, H аром.), 8,95 (m, 1H,  $\text{NH}^+$ ).

ІЧ:  $\nu_{\text{C=O}}$  (амід):  $1650\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C=N}}$  (амідин):  $1610\text{cm}^{-1}$ .

Приклад 21: 3-[[[(3,4-дигідро-6-гідрокси-2,5,7,8-тетраметил-2H-[1]-бензопіран-2-іл)-карбоніл]аміно]-1-(4-[(іміно(2-тієніл)метил)аміно]феніл)піролідін (21):

21.1 3-[[[(1,1-диметилетокси)карбоніл]аміно]-1-(4-нітрофеніл)піролідін:

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 1.1. Замість імідазолу використовували 3-(трет-бутоксикарбоніламіно)піролідін.

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100МГц,  $\delta$ ): 1,45 (s, 9H, tBu), 2,20 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,50 (m, 4H, 2 x  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 4,35 (m, 1H,  $\text{CH-N}$ ), 4,75 (m, 1H, NH), 6,45 (m, 2H, H аром.), 8,10 (m, 2H, H аром.).

21.2 3-аміно-1-(4-нітрофеніл)піролідін:

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 19.2. Замість проміжної сполуки 19.1 використовували проміжну сполуку 21.1.

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100МГц,  $\delta$ ): 1,50 (s широка, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 2,10 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,10 (m, 1H, CH), 3,50 (m, 4H, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 6,40 (m, 2H, H аром.), 8,10 (m, 2H, H аром.).

21.3 3-[[[(3,4-дигідро-6-гідрокси-2,5,7,8-тетраметил-2H-[1]-бензопіран-2-іл)-карбоніл]аміно]-1-(4-нітрофеніл)піролідін:

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 19.3. Замість проміжної сполуки 19.2 використовували проміжну сполуку 21.2. Одержали тверду речовину жовтого кольору, котру використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100МГц,  $\delta$ ): 1,52-2,20 (m, 18H, Тролокс +  $\text{CH}_2$ ), 3,45 (m, 4H, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 4,40 (m, 1H, CH), 4,50 (s широка, 1H, NH), 8,15 (m, 2H, H аром.), 8,35 (m, 2H, H аром.).

21.4 3-[[[(3,4-дигідро-6-гідрокси-2,5,7,8-тетраметил-2H-[1]-бензопіран-2-іл)-карбоніл]аміно]-1-(4-амінофеніл)піролідін:

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 14.4. Замість проміжної сполуки 14.3 використовували проміжну сполуку 21.3.

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100МГц,  $\delta$ ): 1,50-2,50 (m, 18H, Тролокс +  $\text{CH}_2$ ), 3,15 (m, 4H, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 4,50 (m, 2H,  $\text{CH+NH}$ ), 6,40 (m, 4H, H аром.).

21.5 3-[[[(3,4-дигідро-6-гідрокси-2,5,7,8-тетраметил-2H-[1]-бензопіран-2-іл)-карбоніл]аміно]-1-(4-[(іміно(2-тієніл)метил)аміно]феніл)піролідін (21):

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 2.4. Замість проміжної сполуки 2.3 використовували проміжну сполуку 21.4. Потрібний продукт одержали у вигляді жовтого порошку (вільної основи) з виходом 81%.  $T_{пл}=135-138^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400МГц,  $\delta$ ): 1,39-2,50 (m, 18H, Тролокс +  $\text{CH}_2$ ), 2,85-3,43 (m, 4H, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 4,37 (m, 1H, CH), 6,23 (s широка, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6,46 (m, 2H, H аром.), 6,73 (m, 2H, H аром.), 7,07 (m, 1H, H аром.), 7,17 (d, 1/2H, 1/2 CONH, J=7,6Гц), 7,34 (d, 1/2H, 1/2 CONH, J=7,6Гц), 7,56 (m, 1H, H аром.), 7,68 (m, 1H, H аром.).

ІЧ:  $\nu_{\text{C=O}}$  (амід):  $1657\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C=N}}$  (амідин):  $1626\text{cm}^{-1}$ .

Приклад 22: Хлорогідрат 4-[3,5-біс-(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-N-[4-[(іміно(2-тієніл)метил)аміно]бензоїл]-N-метил-1H-імідазол-2-метанаміну (22):

22.1 N-метил-N-[(фенілметокси)карбоніл]гліцинат{[3,5-біс-(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]карбоніл}метил:

Дану проміжну сполуку одержують у класичний спосіб із Cbz-саркозину та 1-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-2-бром-етанолу у присутності карбонату цезію у DMF.

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100МГц,  $\delta$ ): 1,46 (s, 18H, 2 tBu), 3,00 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 4,20 (m, 2H, O- $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 5,10-5,40 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)+CO-CH}_2\text{-O-CO}$ ), 5,80 (s, 1H, OH), 7,30 (m, 5H, H аром.), 7,70 (s, 2H, H аром.).

22.2 4-[3,5-біс-(1,1-диметилетил)-4-гідроксифент]-N-метил-N-[(фенілметокси)карбоніл]-1H-імідазол-2-метанамін:

Цю проміжну сполуку одержують із проміжної сполуки 22.1 з використанням експериментального протоколу, що наведений у Tetrahedron Lett., 1993, 34, 1901. Одержують блідо-зелений порошок з виходом 81 %.  $T_{\text{пл}}=200-207^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400Мгц,  $\delta$ ): 1,40 (s, 18H, 2 tBu), 3,00 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 4,50 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>-Ph), 5,10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-N-COO), 5,20 (s, 1H, OH), 7,00 (s, 1H, імідазол), 7,20-7,50 (m, 7H, H аром.), 9,90 (s, 1H, NH).

22.3 4-[3,5-біс-(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-N-метил-N-[(фенілметокси)-карбоніл]-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H-імідазол-2-метанамін:

До суміші 9,96мл (56,3ммоль) 2-(триметилсиліл)етоксиметил хлориду та 23г (51,2ммоль) проміжної сполуки 22.2 у 200мл DMF додають порціями 7,1г (51,2ммоль) карбонату калію. По закінченні цієї процедури реакційну суміш перемішують протягом 3 годин при 50°C. Потім розчинник вилучають під вакуумом, і залишок розводять 200мл етилацетату. Органічний розчин промивають 2 рази 100мл розчину солі, осушують над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують під вакуумом. Залишок після випарювання очищають на колонці з кремнеземом (елюент: гептан/етилацетат: 1/1). Чисті фракції випарюють і одержують зелене масло з виходом 53%.

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400Мгц,  $\delta$ ): 0,0 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0,9 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-Si), 1,50 (s, 18H, 2 tBu), 3,00 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,30-3,50 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Si), 4,70 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-N-COO), 5,10 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-Ph), 5,20 (s, 2H, імідазол-CH<sub>2</sub>-OSEM), 5,30 (s, 1H, OH), 7,20 (s, 1H, імідазол), 7,35 (m, 5H, H аром.), 7,60 (s, 2H, H аром.).

22.4 4-[3,5-біс-(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-N-метил-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]-метил]-1H-імідазол-2-метанамін:

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 14.4. Замість проміжної сполуки 14.3 використовували проміжну сполуку 22.3. Одержали каштанове масло з виходом 98%.

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100Мгц,  $\delta$ ): 0,0 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0,9 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-Si), 1,50 (s, 18H, 2 tBu), 2,50 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,50 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Si), 4,00 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-імідазол), 5,20 (s, 1H, OH), 5,40 (s, 2H, імідазол-CH<sub>2</sub>-OSEM), 7,10 (s, 1H, імідазол), 7,50 (s, 2H, H аром.).

22.5 4-[3,5-біс-(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-N-метил-N-(4-нітробензоїл)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H-імідазол-2-метанамін:

До розчину 5,34г (11,9ммоль) проміжної сполуки 22.4 та 2мл (14,4ммоль) триетиламіну у 50мл дихлорметану додавали по краплях розчин 2,67г (14,4ммоль) хлориду 4-нітробензойної кислоти у 50мл безводного THF. Після перемішування протягом 2 годин при 23°C суміш розводили 100мл дихлорметану, і органічний розчин промивали 2 рази 100мл розчину солі. Після осушення над сульфатом магнію органічну фазу фільтрували та концентрували під вакуумом з одержанням жовтого масла, котре використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400Мгц,  $\delta$ ): 0,0 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0,9 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-Si), 1,50 (s, 18H, 2 tBu), 3,15 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,50 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Si), 4,80 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-імідазол), 5,20 (s, 2H, імідазол-CH<sub>2</sub>-OSEM), 5,30 (s, 1H, OH), 6,90 (m, 2H, H аром.), 7,15 (s, 1H, імідазол), 7,60 (s, 2H, H аром.), 8,10 (m, 2H, H аром.).

22.6 4-[3,5-біс-(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-N-метил-N-(4-нітробензоїл)-1H-імідазол-2-метанамін:

Проміжну сполуку 22.5 (7,42г, 12,5ммоль) розчиняють у 62,4мл (62,4ммоль) 1М розчину тетрабутиламоній фториду в присутності 1,12г (18,7ммоль) етилендіаміну. Реакційну суміш нагрівають із оберненим холодильником протягом 5 годин і потім виливають безпосередньо у 200мл розчину солі та розводять 200мл етилацетату. Органічну фазу піддають декантації та промиванню 100мл розчину солі, і нарешті осушують над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують під вакуумом. Залишок після випарювання очищають на колонці з кремнеземом (елюент: дихлорметан + 5% етанолу). Одержують продукт у вигляді червоної піни з виходом 37%.

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400Мгц,  $\delta$ ): 1,50 (s, 18H, 2 tBu), 3,00 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 4,70 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-імідазол), 5,20 (s, 1H, OH), 7,10 (s, 1H, імідазол), 7,40-7,60 (m, 4H, H аром.), 8,30 (m, 2H, H аром.), 10,10 (s широка, 1H, NH).

22.7 4-[3,5-біс-(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-N-метил-N-(4-амінобензоїл)-1H-імідазол-2-метанамін:

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 14.4. Замість проміжної сполуки 14.3 використовували проміжну сполуку 22.6. Одержали тверду речовину оранжевого кольору з виходом 52%.  $T_{\text{пл}}=129-131^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400Мгц,  $\delta$ ): 1,50 (s, 18H, 2 tBu), 3,10 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,90 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-імідазол), 4,70 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5,20 (s, 1H, OH), 6,60 (m, 2H, H аром.), 7,10 (s, 1H, імідазол), 7,30-7,60 (m, 4H, H аром.), 10,30 (s широка, 1H, NH).

22.8 Хлорідрат 4-[3,5-біс-(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-N-{4-[(іміно(2-тієніл)метил)аміно]бензоїл}-N-метил-1H-імідазол-2-метанаміну (22):

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 4.3. Замість проміжної сполуки 4.2 використовували проміжну сполуку 22.7. Одержали тверду речовину світло-бежевого кольору з виходом 54%.  $T_{\text{пл}}=250-260^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400МГц,  $\delta$ ): 1,50 (s, 18H, 2 tBu), 3,20 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 5,00 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-імідазол), 7,30 (s, 1H, OH), 7,35 (m, 1H, тіофен), 7,50 (m, 4H, H аром.), 7,70 (s, 2H, H аром.), 8,00 (s, 1H, імідазол), 8,20 (m, 2H, тіофен), 9,20 (s, 1H, NH<sup>+</sup>), 10,00 (s, 1H, NH<sup>+</sup>), 11,8 (β, 1H, NH<sup>+</sup>), 14,8 (s, 1H, NH<sup>+</sup>), 15,2 (s, 1H, NH<sup>+</sup>).

IR:  $\nu_{\text{C=O}}$  (амід): 1635 $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C=N}}$  (амідин): 1601 $\text{cm}^{-1}$ .

Приклад 23: Йодогідрат N-[3,5-біс-(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-1-{4-[(іміно(2-тієніл)метил)аміно]феніл}-1H-пірол-2-карбоксаміду(23):

23.1 Етил-1-(4-нітрофеніл)-1H-пірол-2-карбоксилат:

У тригорловому реакторі при 0°C, в інертному середовищі, додають по краплях 0,9г (7,2ммоль) метилового ефіру пірол-2-карбонової кислоти (що готується стандартним способом етерифікацією комерційної пірол-2-карбонової кислоти), розведеного 10мл безводного DMF, до суспензії 0,3г (7,4ммоль) NaH при 60°C у 15мл безводного DMF. Після перемішування протягом 1 години при 23°C додають по краплях розчин 1,01г (7,2ммоль) 4-фторнітробензолу у 10мл безводного DMF. Потім реакційну суміш нагрівають протягом 3 годин при 80°C. Після охолодження до 23°C дану суміш виливають у 100мл суміші лід + вода і потім розводять 200мл етилацетату. Після декантації органічну фазу промивають 3 рази 100мл



води і потім 100мл розчину солі. Органічний розчин осушують над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують під вакуумом. Залишок після випарювання очищають на колонці з кремнеземом (елюент: гептан/етилацетат: 9/1). Чисті фракції збирають та випарюють під вакуумом з одержанням біло-жовтого порошку з виходом 49%.

#### 23.2 1-(4-нітрофеніл)-1Н-пірол-2-карбонова кислота;

У колбу, що містить охолоджений до 0°C розчин 0,87г (3,5ммоль) проміжної сполуки 23.1 у 20мл THF, додають розчин 0,5г (7,1ммоль) КОН у 5мл води. Реакційну суміш перемішують протягом 24 годин при 23°C і потім розводять 100мл етилацетату. Після декантації органічну фазу вилучають, а водну фазу спочатку охолоджують на льодяній бані і потім підкислюють розчином концентрованої HCl. Утворений осад відфільтровують та промивають 2 рази 20мл води. Після осушення одержують потрібний продукт з виходом 66%.

#### 23.3 N-[3,5-біс-(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-1-(4-нітрофеніл)-1Н-пірол-2-карбоксамід:

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 14.3. Замість проміжної сполуки 14.2 використовували проміжну сполуку 23.2. Потрібну сполуку одержали у вигляді зеленуватого порошку з валовим виходом 25%. Даний продукт використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

#### 23.4 N-[3,5-біс-(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-1-(4-амінофеніл)-1Н-пірол-2-карбоксамід:

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 14.4. Замість проміжної сполуки 14.3 використовували проміжну сполуку 23.3. Реакцію проводили у суміші дихлорметан/етанол (1/1). Одержали білий порошок з виходом 61%.  $T_{пл}=218-219^{\circ}C$ .

#### 23.5 Йодогідрат N-[3,5-біс-(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-1-{4-[[іміно(2-тієніл)метил]аміно]феніл}-1Н-пірол-2-карбоксаміду (23):

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 1.3. Замість проміжної сполуки 1.2 використовували проміжну сполуку 23.4. Одержали біло-жовтий порошок з виходом 73%.  $T_{пл}=271-272^{\circ}C$ .

ЯМР  $^1H$  (DMCO d6, 400МГц,  $\delta$ ): 1,35 (s, 18H, 2 tBu), 6,36 (s, 1H, OH), 6,78 (s, 1H, H аром.), 7,01 (s, 1H, H аром.), 7,16 (s, 1H, H аром.), 7,45 (m, 7H, H аром.), 8,10 (m, 1H, H аром.), 8,19 (m, 1H, H аром.), 9,16 (s широка, 1H, NH<sup>+</sup>), 9,89 (s широка, 2H, CONH+NH<sup>+</sup>), 11,39 (s широка, 1 H, NH<sup>+</sup>).

ІЧ:  $\nu_{C=O}$  (амід): 1633cm<sup>-1</sup>;  $\nu_{C=N}$  (амідин): 1609cm<sup>-1</sup>.

Приклад 24: Йодогідрат 1-[3,5-біс-(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-3-[[4-[[іміно(2-тієніл)метил]аміно]феніл]карбоніл]-2-імідазолідину (24):

#### 24.1 N-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-N'-(2-хлоретил)сечовина:

У колбу, що містить розчин 0,5г (2ммоль) проміжної сполуки 10.2 у 5мл DMF, додають 0,17мл (2ммоль) хлоретилізоціанату. Реакційну суміш перемішують протягом 2 годин при 23°C і потім розводять 100мл етилацетату та 25мл води. Після декантації органічний розчин промивають 25мл води, 2 рази 25мл розчину солі і потім осушують над сульфатом магнію. Після фільтрації та випарювання залишок обробляють ізопентаном з одержанням потрібного продукту у вигляді твердої речовини світло-рожевого кольору з виходом 83%.  $T_{пл}=169-171^{\circ}C$ .

ЯМР  $^1H$  (DMCO d6, 400МГц,  $\delta$ ): 1,30 (s, 18H, 2 tBu), 3,35 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-NH, J=6,0Гц), 3,60 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-GI, J=6,0Гц), 6,20 (t, 1H, NH-CH<sub>2</sub>, J=5,6Гц), 6,60 (s, 1H, OH), 7,10 (s, 2H, H аром.), 8,30 (s, 1H, NH-Ph).

#### 24.2 1-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-2-імідазолідинон:

До розчину 0,56г (1,93ммоль) проміжної сполуки 24.1 у 10мл безводного DMF додають розчин 0,22г (1,93ммоль) tBuO<sup>-</sup>K<sup>+</sup> у 2мл безводного DMF. Після перемішування протягом 3 годин при 23°C реакційну суміш розводять 50мл води та 100мл етилацетату. Органічну фазу декантують, промивають послідовно 50мл води та 50мл розчину солі, осушують над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують під вакуумом. Одержане у такий спосіб каштанове масло обробляють ізопропіловим ефіром з наступним одержанням білого порошку з виходом 51%.  $T_{пл}=205-207^{\circ}C$ .

ЯМР  $^1H$  (DMCO d6, 100МГц,  $\delta$ ): 1,40 (s, 18H, 2 tBu), 4,60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,90 (s широка, 1H, NH), 5,00 (s, 1H, OH), 7,15 (s, 2H, H аром.).

#### 24.3 1-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-3-[(4-нітрофеніл)карбоніл]-2-імідазолідинон:

До розчину 1,0г (3,45ммоль) проміжної сполуки 24.2 у суміші 20мл ацетонітрилу та 10мл THF додають порціями 1,28г (6,9ммоль) хлориду 4-нітробензойної кислоти з наступним додаванням 0,71г (5,15ммоль) карбонату калію. Після перемішування протягом 3 годин при 23°C реакційну суміш розводять 100мл дихлорметану та 50мл розчину солі. Після декантації органічну фазу промивають 50мл розчину солі та осушують над сульфатом магнію. Після фільтрування та концентрування під вакуумом залишок після випарювання обробляють ізопропіловим ефіром з наступним одержанням твердої речовини жовтого кольору з виходом 83% після висушування.  $T_{пл}>260^{\circ}C$ .

ЯМР  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц,  $\delta$ ): 1,40 (s, 18H, 2 tBu), 3,95-4,20 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 5,20 (s, 1H, OH), 7,20 (s, 2H, H аром.), 7,80 (m, 2H, H аром.), 8,25 (m, 2H, H аром.).

#### 24.4 1-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-3-[(4-амінофеніл)карбоніл]-2-імідазолідинон:

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 14.4. Замість проміжної сполуки 14.3 використовували проміжну сполуку 24.3. Одержали потрібний продукт у вигляді білого порошку з виходом 45%.  $T_{пл}>260^{\circ}C$ .

ЯМР  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц,  $\delta$ ): 1,40 (s, 18H, 2 tBu), 3,90-4,00 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 5,15 (s, 1H, OH), 6,60 (m, 2H, H аром.), 7,13 (s, 2H, H аром.), 7,60 (m, 2H, H аром.).

#### 24.5 Йодогідрат 1-[3,5-біс-(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-3-[[4-[[іміно(2-тієніл)метил]аміно]феніл]карбоніл]-2-імідазолідину (24):

Одержання потрібного продукту проводилось за тим самим експериментальним протоколом, що й для проміжної сполуки 1.3. Замість проміжної сполуки 1.2 використовували проміжну сполуку 24.4. Потрібний продукт одержали у вигляді світло-бежевого порошку з виходом 79%.  $T_{пл}=220-260^{\circ}C$ .

ЯМР  $^1H$  (DMCO d6, 400МГц,  $\delta$ ): 1,30 (s, 18H, 2 tBu), 4,00 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 6,95 (s, 1H, OH), 7,20 (s, 2H, H аром.), 7,40 (m, 1H, тіофен), 7,50 (m, 2H, H аром.), 7,70 (m, 2H, H аром.), 8,20 (m, 2H, тіофен), 9,20 (s

широка, 1H, NH<sup>+</sup>), 9,90 (s широка, 1H, NH<sup>+</sup>), 11,60 (s широка, 1H, NH<sup>+</sup>).

ІЧ:  $\nu_{C=O}$  (сечовина): 1735 см<sup>-1</sup>;  $\nu_{C=O}$  (амід): 1649 см<sup>-1</sup>;  $\nu_{C=N}$  (амідин): 1595 см<sup>-1</sup>.

Приклад 25: Йодогідрат 3-[3,5-біс-(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-4,5-дигідро-N-{4-[(іміно(2-тієніл)метил)аміно]феніл}-5-ізоксазолацетаміду (25):

25.1 3,5-біс-(1,1-диметилетил)-N, 4-дигідрокси-бензол карбоксим:

Дану проміжну сполуку одержували згідно з експериментальним протоколом, наведеним у J. Med. Chem., 1997, 40, 50-60, із 3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксибензальдегіду комерційного походження. Одержали червону піну з кількісним виходом.

25.2 3,5-біс-(1,1-диметилетил)-N, 4-дигідрокси-бензол карбоксимідоїл хлорид:

Дану проміжну сполуку одержували згідно з експериментальним протоколом, наведеним у Tetrahedron Lett, 1996, 37 (26), 4455, із проміжної сполуки 25.1. Одержали тверду речовину бежевого кольору з валовим виходом 77%. Продукт використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

25.3 Метил-3-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-4,5-дигідро-5-ізоксазолацетат:

Реакцію проміжної сполуки 25.2 з метиловим ефіром 3-бутенової кислоти проводять за тих самих умов, що розглянуті у Tetrahedron Lett., 1996, 37 (26), 4455. Потрібну сполуку одержують у вигляді коричневого масла з виходом 49%.

ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц, δ): 1,50 (s, 18H, 2 tBu), 2,60 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>-C=N, J=16,0Гц та J=7,8Гц), 2,90 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>-C=N, J=16,0Гц та J=5,8Гц), 3,10 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>-C=O, J=16,6Гц та J=6,9Гц), 3,60 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>-C=O, J=16,6Гц та J=10,2Гц), 5,10 (m, 1H, CH), 5,50 (s, 1H, OH), 7,50 (s, 2H, H аром.).

25.4 3-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-4,5-дигідро-5-ізоксазолацетатова кислота:

Дану проміжну сполуку одержували омиленням проміжної сполуки 25.3 згідно з експериментальним протоколом, наведеним у J. Med. Chem., 1997, 40, 50-60. Одержали тверду речовину білого кольору з виходом 74%. T<sub>пл</sub>=229-231°C.

ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц, δ): 1,50 (s, 18H, 2 tBu), 2,70 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>-C=N, J=16,3Гц та J=7,5Гц), 2,90 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>-C=N, J=16,3Гц та J=6,0Гц), 3,10 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>-C=O, J=16,6Гц та J=6,9Гц), 3,50 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>-C=O, J=16,6Гц та J=10,2Гц), 5,05 (m, 1H, CH), 5,50 (s, 1H, OH), 7,45 (s, 2H, H аром.).

25.5 3-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-4,5-дигідро-N-(4-нітрофеніл)-5-ізоксазолацетамід:

Застосований експериментальний протокол відповідає наведеному у Org. Prep. Proced. Int., (1975), 7, 215. З використанням проміжної сполуки 25.4 та 4-нітроаніліну одержали тверду речовину білого кольору з виходом 45%. T<sub>пл</sub>=149-151°C.

ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц, δ): 1,50 (s, 18H, 2 tBu), 2,70 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>-C=N), 2,85 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>-C=N, J=15,1Гц та J=7,5Гц), 3,20 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>-C=O, J=16,7Гц та J=7,0Гц), 3,70 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>-C=O, J=16,7Гц та J=10,1Гц), 5,05 (m, 1H, CH), 5,50 (s, 1H, OH), 7,45 (s, 2H, H аром.), 7,70 (m, 2H, H аром.), 8,20 (m, 2H, H аром.), 8,50 (s, 1H, NH-CO).

25.6 3-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-4,5-дигідро-N-(4-амінофеніл)-5-ізоксазолацетамід:

Застосований експериментальний протокол відповідає наведеному для проміжної сполуки 17.5. Замість проміжної сполуки 17.4 використовували проміжну сполуку 25.5. Одержали безбарвне масло з виходом 80%.

ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц, δ): 1,40 (s, 18H, 2 tBu), 2,60 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>-C=N, J=15,0Гц та J=5,7Гц), 2,80 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>-C=N, J=15,0Гц та J=6,7Гц), 3,15 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>-C=O, J=16,7Гц та J=7,2Гц), 3,50 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>-C=O, J=16,7Гц та J=10,1Гц), 3,70 (2H, NH<sub>2</sub>), 5,10 (m, 1H, CH), 5,60 (s, 1H, OH), 6,60 (m, 2H, H аром.), 7,20 (m, 2H, H аром.), 7,50 (s, 2H, H аром.), 8,10 (s, 1H, NH-CO).

25.7 Йодогідрат 3-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-4,5-дигідро-N-{4-[(іміно(2-тієніл)метил)аміно]феніл}-5-ізоксазолацетаміду (25):

Застосований експериментальний протокол відповідає наведеному для проміжної сполуки 1.3. Замість проміжної сполуки 1.2 використовували проміжну сполуку 25.6. Потрібний продукт одержали у вигляді блідо-жовтого порошку з виходом 72%. T<sub>пл</sub>>260°C.

ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO d<sub>6</sub>, 400МГц, δ): 1,40 (s, 18H, 2 tBu), 2,70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-C=N), 3,20 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>-C=O, J=16,8Гц та J=6,8Гц), 3,60 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>-C=O, J=16,8Гц та J=10,2Гц), 5,00 (m, 1H, CH), 7,35 (m, 6H, H аром.+OH), 7,80 (m, 2H, H аром.), 8,20 (m, 2H, тіофен), 8,70 (s широка, 1H, NH<sup>+</sup>), 9,70 (s широка, 1H, NH<sup>+</sup>), 10,30 (s, 1H, NH-CO), 11,20 (s широка, 1H, NH<sup>+</sup>).

ІЧ:  $\nu_{C=O}$  (амід): 1650 см<sup>-1</sup>;  $\nu_{C=N}$  (амідин): 1603 см<sup>-1</sup>.

Приклад 26: Хлорогідрат 4-[3,5-біс-(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-N-{4-[(іміно(2-тієніл)метил)аміно]феніл}-N-метил-2-тіазолметанаміну(26):

26.1 2-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]метил)аміно-етантіоамід:

Застосований експериментальний протокол є ідентичним до протоколу, що відповідає протоколу для проміжної сполуки 17.1. Замість 4-нітробензаміду як вихідний продукт використовували N-Вос саркозинамід (одержаний стандартним способом із комерційного саркозинаміду та ВосОВос). Одержали білу пасту, яку безпосередньо використовували на наступній стадії.

26.2 4-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-N-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-N-метил-2-тіазолметанамін:

Застосований експериментальний протокол відповідає наведеному у J. Org. Chem., (1995), 60, 5638-5642. З використанням проміжної сполуки 26.1 та 1-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-2-бром-етанолу одержали каштанове масло.

ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц, δ): 1,50 (m, 27H, 3 tBu), 3,00 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 4,70 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,30 (s, 1H, OH), 7,25 (s, 1H, тіазол), 7,70 (s, 2H, H аром.).

26.3 4-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-N-метил-2-тіазолметанамін:

До розчину 2,5г (5,8 моль) проміжної сполуки 26.2 та 2мл (1,6ммоль) триетилсилану у 50мл дихлорметану при 0°C додавали по краплях 2,3мл (29ммоль) TFA. Після перемішування протягом 1 години реакційну суміш концентрували під вакуумом, і залишок розводили у 100мл етилацетату та 50мл насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub>. Після перемішування та декантації органічну фазу осушували над сульфатом магнію, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Залишок обробляли гептаном із утворенням,

після осушення, білої твердої речовини з виходом 73%.  $T_{пл}=136^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц,  $\delta$ ): 1,50 (s, 18H, 2 tBu), 2,60 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 4,20 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,30 (s, 1H, OH), 7,20 (s, 1H, тіазол), 7,70 (s, 2H, H аром.).

26.4 4-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-N-метил-N-(4-нітрофеніл)-2-тіазолметанамін:

Застосований експериментальний протокол відповідає наведеному для проміжної сполуки 1.1. Замість Імідазолу використовували проміжну сполуку 26.3. Одержали тверду речовину жовтого кольору з виходом 23%.  $T_{пл}=199-201^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO } d_6$ , 400МГц,  $\delta$ ): 1,40 (s, 18H, 2 tBu), 3,25 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 5,10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,95 (m, 2H, H аром.), 7,10 (s, 1H, OH), 7,60 (s, 2H, H аром.), 7,80 (s, 1H, тіазол), 8,05 (m, 2H, H аром.).

26.5 4-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-N-метил-N-(4-амінофеніл)-2-тіазолметанамін:

Застосований експериментальний протокол відповідає наведеному для проміжної сполуки 17.5. Замість проміжної сполуки 17.4 використовували проміжну сполуку 26.4. Потрібний продукт одержали у вигляді бежевої піни з виходом 71%.

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO } d_6$ , 400МГц,  $\delta$ ): 1,40 (s, 18H, 2 tBu), 2,90 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 4,50 (s широка, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,60 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,50 (m, 2H, H аром.), 6,60 (m, 2H, H аром.), 7,10 (s, 1H, OH), 7,60 (s, 2H, H аром.), 7,70 (s, 1H, тіазол).

26.6 Хлорогідрат 4-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-N-{4-[(іміно(2-тієніл)метил)аміно]феніл}-N-метил-2-тіазолметанаміну(26):

Застосований експериментальний протокол відповідає наведеному для проміжної сполуки 4.3. Замість проміжної сполуки 4.2 використовували проміжну сполуку 26.5. Одержали білий порошок з виходом 67%.  $T_{пл}=157-160^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO } d_6$ , 400МГц,  $\delta$ ): 1,50 (s, 18H, 2 tBu), 3,15 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 5,00 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,95 (m, 2H, H аром.), 7,15 (s, 1H, OH), 7,20 (m, 2H, H аром.), 7,40 (m, 1H, тіофен), 7,65 (s, 2H, H аром.), 7,75 (s, 1H, тіазол), 8,15 (m, 2H, тіофен), 8,70 (s широка, 1H, NH<sup>+</sup>), 9,70 (s широка, 1H, NH<sup>+</sup>), 11,30 (s широка, 1H, NH<sup>+</sup>).

ІЧ:  $\nu_{\text{C=O}}$  (амід): 1648 $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C=N}}$  (амідин): 1611 $\text{cm}^{-1}$ .

Приклад 27: Хлорогідрат 4-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-N-{4-[(іміно(2-тієніл)метил)аміно]феніл}-N-метил-1H-1мщазол-2-метанаміну (27):

27.1 4-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-N-метил-N-(4-нітрофеніл)-1-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-1H-імідазол-2-метанамін:

Застосований експериментальний протокол відповідає наведеному для проміжної сполуки 1.1. Замість імідазолу використовували проміжну сполуку 22.4. Одержали тверду речовину жовтого кольору з виходом 53%.  $T_{пл}=149-151^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц,  $\delta$ ): 0,0 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0,9 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-Si, J=8,4Гц), 1,50 (s, 18H, 2 tBu), 3,15 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,50 (t, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Si, J=8,4Гц), 4,80 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-імідазол), 5,20 (s, 2H, імідазол-CH<sub>2</sub>-OSEM), 5,25 (s, 1H, OH), 6,90 (m, 2H, H аром.), 7,10 (s, 1H, імідазол), 7,60 (s, 2H, H аром.), 8,15 (m, 2H, H аром.).

27.2 4-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-N-метил-N-(4-нітрофеніл)-1H-імідазол-2-метанамін:

Застосований експериментальний протокол відповідає наведеному для проміжної сполуки 22.6. Замість проміжної сполуки 22.5 використовували проміжну сполуку 27.1. Одержали тверду речовину жовтого кольору з виходом 44%.  $T_{пл}=209-211^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц,  $\delta$ ): 1,40 (s, 18H, 2 tBu), 3,20 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 4,70 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,80-7,10 (m, 3H, H аром.), 7,20-7,60 (m, 3H, H аром. + OH), 8,10 (m, 2H, H аром.), 12,00 (s, 1H, NH).

27.3 4-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-N-(4-амінофеніл)-1H-імідазол-2-метанамін:

Застосований експериментальний протокол відповідає наведеному для проміжної сполуки 14.4. Замість проміжної сполуки 14.3 використовували проміжну сполуку 27.2. Одержали піну бежевого кольору з виходом 67%.

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц,  $\delta$ ): 1,40 (s, 18H, 2 tBu), 2,80 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 4,20 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,30-4,70 (m, 3H, NH<sub>2</sub> + NH імідазол), 5,00 (s, 1H, OH), 6,50 (m, 2H, H аром.), 6,70 (m, 2H, H аром.), 6,80 (s, 1H, імідазол), 7,40 (s, 2H, H аром.).

27.4 Хлорогідрат 4-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-N-{4-[(іміно(2-тієніл)метил)аміно]феніл}-N-метил-1H-імідазол-2-метанаміну (27):

Застосований експериментальний протокол відповідає наведеному для проміжної сполуки 4.3. Замість проміжної сполуки 4.2 використовували проміжну сполуку 27.3. Одержали жовтий порошок з виходом 86%.  $T_{пл}=195-200^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO } d_6$ , 400МГц,  $\delta$ ): 1,50 (s, 18H, 2 tBu), 3,20 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 5,00 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,00 (m, 2H, H аром.), 7,20 (m, 2H, H аром.), 7,40 (m, 2H, тіофен + OH), 7,60 (s, 2H, H аром.), 7,90 (s, 1H, імідазол), 8,20 (m, 2H, тіофен), 8,70 (s широка, 1H, NH<sup>+</sup>), 9,70 (s широка, 1H, NH<sup>+</sup>), 11,40 (s широка, 1H, NH<sup>+</sup>), 14,60 (s широка, 1H, NH<sup>+</sup>), 15,60 (s широка, 1H, NH<sup>+</sup>).

ІЧ:  $\nu_{\text{C=O}}$  (амід): 1646 $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C=N}}$  (амідин): 1612 $\text{cm}^{-1}$ .

Приклад 28: 3-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-4,5-дигідро-5-[2-{4-[(іміно(2-тієніл)метил)аміно]феноксипетил}ізоксазол (28):

28.1 3-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-4,5-дигідро-5-ізоксазолетанол:

До розчину 0,69г (2,1ммоль) проміжної сполуки 25.3 у 15мл безводного THF, охолодженого до 0°C, додавали невеликими порціями 0,09г (2,4ммоль) LiAlH<sub>4</sub>. Після перемішування протягом 1 години при 23°C реакційну суміш охолоджували на льодяній бані, і надлишок гідриду нейтралізували додаванням води (5мл). Продукт екстрагували етиловим ефіром (2 рази по 25мл). Органічну фазу промивали 2 рази 10мл розчину солі, осушували над сульфатом магнію, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Залишок очищали через кремнезем (елюент: гептан/етилацетат: 1/1). Одержали білу піну з виходом 58%.

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO } d_6$ , 100МГц,  $\delta$ ): 1,40 (s, 18H, 2 tBu), 1,60-1,80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-O), 3,05 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub> ізоксазолін), 3,40 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub> ізоксазолін), 3,50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4,60 (s, 1H, OH), 4,70 (m, 1H, CH ізоксазолін), 7,40 (s широка, 3H, H аром. + OH).

28.2 3-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-4,5-дигідро-5-[2-(4-нітрофеноксипетил)ізоксазол:

Суміш 0,37г (1,58ммоль) проміжної сполуки 28.1, 0,5мл Алікату (Aliquat) 336, 0,18г (1,27ммоль) 4-фторонітробензолу та 0,071г (1,27ммоль) КОН у 2мл толуолу нагрівають при 80°C протягом 2 годин. Після охолодження до 23°C реакційну суміш розподіляють поміж 50мл дихлорметану та 20мл води. Після декантації органічну фазу промивають 20мл води і потім 20мл розчину солі. Потім органічний розчин осушують над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують під вакуумом. Залишок після випарювання очищають на колонці з кремнеземом (елюент: гептан/етилацетат: градієнт від 10/0 до 0/10). Одержують білий порошок з виходом 60%,  $T_{пл}=151-153^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц,  $\delta$ ): 1,50 (s, 18H, 2 tBu), 2,15 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ ), 3,10 (dd, 1H, 1/2  $\text{CH}_2$  ізоксазолін,  $J=16,3\text{Гц}$  та  $J=6,65\text{Гц}$ ), 3,50 (dd, 1H, 1/2  $\text{CH}_2$  ізоксазолін,  $J=16,3\text{Гц}$  та  $J=10,4\text{Гц}$ ), 4,10-4,30 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ ), 5,00 (m, 1H, CH ізоксазолін), 5,50 (s, 1H, OH), 6,90 (m, 2H, H аром.), 7,50 (m, 2H, H аром.), 8,20 (m, 2H, H аром.).

28.3 3-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-4,5-дигідро-5-[2-(4-амінофенокс)етил]ізоксазол:

Застосований експериментальний протокол відповідає наведеному для проміжної сполуки 17.5. Замість проміжної сполуки 17.4 використовували проміжну сполуку 28.2. Одержали білий порошок з виходом 60%.  $T_{пл}=129-131^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO } d_6$ , 400МГц,  $\delta$ ): 1,35 (s, 18H, 2 tBu), 2,00 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ ), 3,15 (dd, 1H, 1/2  $\text{CH}_2$  ізоксазолін,  $J=16,7\text{Гц}$  та  $J=7,5\text{Гц}$ ), 3,40 (dd, 1H, 1/2  $\text{CH}_2$  ізоксазолін,  $J=16,7\text{Гц}$  та  $J=10,5\text{Гц}$ ), 3,90 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ ), 4,60 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4,70 (m, 1H, CH ізоксазолін), 6,50 (m, 2H, H аром.), 6,70 (m, 2H, H аром.), 7,40 (s, 3H, H аром. + OH).

28.4 3-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-4,5-дигідро-5-[2-{4-[(іміно(2-тієніл)метил)аміно]фенокс)етил]ізоксазол (28):

Застосований експериментальний протокол відповідає наведеному для проміжної сполуки 4.3. Замість проміжної сполуки 4.2 використовували проміжну сполуку 28.3. Одержали білу тверду речовину з виходом 32%.  $T_{пл}=240-245^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO } d_6$ , 400МГц,  $\delta$ ): 1,40 (s, 18H, 2 tBu), 2,15 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ ), 3,20 (dd, 1H, 1/2  $\text{CH}_2$  ізоксазолін,  $J=16,65\text{Гц}$  та  $J=7,35\text{Гц}$ ), 3,50 (dd, 1H, 1/2  $\text{CH}_2$  ізоксазолін,  $J=16,65\text{Гц}$  та  $J=10,3\text{Гц}$ ), 4,20 (s широка, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ ), 4,90 (m, 1H, CH ізоксазолін), 7,20 (m, 2H, H аром.), 7,40 (m, 6H, H аром. + OH), 8,20 (m, 2H, тіофен), 8,80 (s широка, 1H,  $\text{NH}^+$ ), 9,80 (s широка, 1H,  $\text{NH}^+$ ), 11,40 (s широка, 1H,  $\text{NH}^+$ ).

ІЧ:  $\nu_{\text{C=O}}$  (амід):  $1655\text{см}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C=N}}$  (амідин):  $1618\text{см}^{-1}$ .

Приклад 29: Хлорогідрат 1-[[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]аміно]-карбоніл]-3-{4-[(іміно(2-тієніл)метил)аміно]фенокс)азетидину (29):

29.1 1-(дифенілметил)-3-(4-нітрофенокс)азетидин:

До суспензії 0,06г (2,3ммоль) NaH у 20мл безводного THF, в атмосфері аргону, додають 0,5г (2ммоль) 1-(дифенілметил)-3-гідроксiazетидину. Після перемішування протягом 1 години при 23°C до реакційної суміші додають по краплях розчин 0,29г (2,1ммоль) 4-фторонітробензолу у 5мл безводного THF. Перемішування продовжують ще протягом 2 годин при 23°C, і потім суміш виливають у 25мл води. Продукт екстрагують 2 рази по 25мл етилацетату, органічну фазу промивають 2 рази 25мл розчину солі, осушують над сульфатом магнію, відфільтровують та концентрують під вакуумом. Одержаний продукт очищають на колонці з кремнеземом (елюент: 12% етилацетату у гептані). Чисті фракції випарюють і одержують безбарвне масло з виходом 40%.

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц,  $\delta$ ): 3,20 (m, 2H, азетидин), 4,50 (s, 1H, CH-(Ph)<sub>2</sub>), 4,80 (m, 2H, азетидин), 4,90 (m, 1H, CH-O), 6,80 (m, 2H, H аром.), 7,20-7,50 (m, 10H, H аром.), 8,20 (m, 2H, H аром.).

29.2 1-(дифенілметил)-3-(4-амінофенокс)азетидин:

Застосований експериментальний протокол відповідає наведеному для проміжної сполуки 17.5. Замість проміжної сполуки 17.4 використовували проміжну сполуку 29.1. Одержали безбарвне масло з виходом 75%.

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц,  $\delta$ ): 3,10 (m, 2H, азетидин), 3,40 (s широка, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4,40 (s, 1H, CH-(Ph)<sub>2</sub>), 4,70 (m, 2H, азетидин), 4,75 (m, 1H, CH-O), 6,60 (s, 4H, H аром.), 7,10-7,40 (m, 10H, H аром.).

29.3 1-(дифенілметил)-3-{4-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]амінофенокс)азетидин:

Протектування аміну проводиться у класичний спосіб за допомогою ВосОВос у присутності триетиламіну у дихлорметані. Одержали тверду білу речовину білого кольору з виходом 77%.  $T_{пл}=149-151^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO } d_6$ , 400МГц,  $\delta$ ): 1,40 (s, 9H, tBu), 2,90 (s широка, 2H, азетидин), 3,60 (s широка, 2H, азетидин), 4,50 (s, 1H, CH-(Ph)<sub>2</sub>), 4,70 (m, 1H, CH-O), 6,70 (m, 2H, H аром.), 7,10-7,60 (m, 12H, H аром.), 9,10 (s, 1H, NH).

29.4 3-{4-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]амінофенокс)азетидин:

Застосований експериментальний протокол відповідає наведеному для проміжної сполуки 14.4, за винятком того, що каталізатор гідрогенізації був замінений  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ . Одержали тверду речовину білого кольору з виходом 78%.  $T_{пл}=184-186^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO } d_6$ , 400МГц,  $\delta$ ): 1,50 (s, 9H, tBu), 3,50 (m, 2H, азетидин), 3,70 (m, 2H, азетидин), 4,90 (m, 1H, CH-O), 6,70 (m, 2H, H аром.), 7,30 (m, 2H, H аром.), 9,10 (s, 1H, NH).

29.5 1-[[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]зміно]-карбоніл]-3-{4-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]амінофенокс)азетидин:

Розчин 0,6г (2,7ммоль) проміжної сполуки 10.2 у 10мл дихлорметану додають по краплям протягом 1 години до розчину 0,27г (0,9ммоль) трифосгену у 6мл дихлорметану. Після перемішування протягом 5 хвилин при 23°C одноразово додають розчин 0,72г (2, ммоль) проміжної сполуки 29.4 та 0,52мл (3ммоль) диізопропілетиламіну у 6мл дихлорметану. Реакційну суміш перемішують протягом 2 годин при 23°C і потім випарюють до сухого стану під вакуумом. Залишок розводять у 50мл етилацетату, і даний органічний розчин промивають 2 рази 25мл води та 25мл розчину солі. Після осушення над сульфатом магнію та фільтрації органічний розчин концентрують під вакуумом. Залишок очищають на колонці з кремнеземом (елюент: гептан/етилацетат: 7/3). Одержують тверду речовину білого кольору з виходом 61%.  $T_{пл}=224-226^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО  $d_6$ , 400МГц,  $\delta$ ): 1,35 (s, 18H, tBu), 3,80 (m, 2H, азетидин), 4,30 (m, 2H, азетидин), 4,90 (m, 1H, CH-O), 6,60 (s, 1H, OH), 6,70 (m, 2H, H аром.), 7,20 (s, 2H, H аром.), 7,35 (m, 2H, H аром.), 8,20 (s, 1H, NH сечовина), 9,10 (s, 1H, NH).

29.6 1-[(3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл)аміно]-карбоніл-3-(4-амінофеноксид)азетидин:

Застосований експериментальний протокол відповідає наведеному для проміжної сполуки 26.3. Замість проміжної сполуки 26.2 використовували проміжну сполуку 29.5. Одержали тверду речовину білого кольору з виходом 93%.  $T_{пл}=225-227^\circ\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО  $d_6$ , 400МГц,  $\delta$ ): 1,30 (s, 18H, 2 tBu), 3,80 (m, 2H, азетидин), 4,30 (m, 2H, азетидин), 4,70 (s широка, 2H, NH $_2$ ), 4,85 (m, 1H, CH-O), 6,40-6,70 (m, 5H, H аром. + OH), 7,25 (s, 2H, H аром.), 8,20 (s, 1H, NH сечовина).

29.7 Хлорогідрат 1-[(3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл)аміно]-карбоніл-3-{4-[(іміно(2-тієніл)метил)аміно]феноксид)азетидину(29):

Застосований експериментальний протокол відповідає наведеному для проміжної сполуки 4.3. Замість проміжної сполуки 4.2 використовували проміжну сполуку 29.6. Одержали тверду речовину білого кольору з виходом 16%.  $T_{пл}=235-240^\circ\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО  $d_6$ , 400МГц,  $\delta$ ): 1,30 (s, 18H, 2 tBu), 3,90 (m, 2H, азетидин), 4,40 (m, 2H, азетидин), 5,10 (m, 1H, CH-O), 6,60 (s, 1H, OH), 6,90-7,50 (m, 7H, H аром.), 8,20 (m, 2H, тієфен), 8,30 (s, 1H, NH сечовина), 8,80 (s, 1H, NH $^+$ ), 9,80 (s, 1H, NH $^+$ ), 11,50 (s, 1H, NH $^+$ ).

ІЧ:  $\nu_{\text{C=O}}$  (сечовина):  $1660\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C=N}}$  (амідин):  $1640\text{cm}^{-1}$ .

Приклад 30: Хлорогідрат 1-(2-гідроксид-5-метоксидбензоїл)-3-{4-[(іміно(2-тієніл)метил)аміно]феноксид)азетидину (30):

30.1 1-(2-гідроксид-5-метоксидбензоїл)-3-{4-[(1,1-диметилетоксид)карбоніл]амінофеноксид)азетидин:

Конденсацію 2-гідроксид-5-метоксидбензоїлої кислоти та проміжної сполуки 29.4 проводять за тих самих експериментальних умов, що описані для проміжної сполуки 8.1. Одержують тверду речовину білого кольору з виходом 62%.  $T_{пл}=152-153^\circ\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО  $d_6$ , 400МГц,  $\delta$ ): 1,50 (s, 9H, tBu), 3,70 (s, 3H, OCH $_3$ ), 4,00-4,80 (m, 4H, азетидин), 5,00 (m, 1H, CH-O), 6,70-6,90 (m 5H, H аром.), 7,30 (m, 2H, H аром.), 9,1 (s, 1H, OH), 10,65 (s, 1H, NH).

30.2 1-(2-гідроксид-6-метоксидбензоїл)-3-амінофеноксид-азетидин:

Застосований експериментальний протокол відповідає наведеному для проміжної сполуки 26.3. Замість проміжної сполуки 26.2 використовували проміжну сполуку 30.1. Одержали жовте масло з виходом 90%.

ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО  $d_6$ , 400МГц,  $\delta$ ): 3,25 (s широка, 2H, NH $_2$ ), 3,80 (s, 3H, OCH $_3$ ), 4,20-4,90 (m, 4H, азетидин), 4,95 (m, 1H, CH-O), 6,60-7,00 (m, 7H, H аром.), 11,35 (s широка, 1H, OH).

30.3 Хлорогідрат 1-(2-гідроксид-5-метоксидбензоїл)-3-{4-[(іміно(2-тієніл)метил)-аміно]феноксид)азетидину (30):

Застосований експериментальний протокол відповідає наведеному для проміжної сполуки 4.3. Замість проміжної сполуки 4.2 використовували проміжну сполуку 30.2. Одержали білий порошок з виходом 44%.  $T_{пл}=165-166^\circ\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО  $d_6$ , 400МГц,  $\delta$ ): 3,70 (s, 3H, OCH $_3$ ), 4,00-4,80 (m, 4H, азетидин), 5,15 (m, 1H, CH-O), 6,80-7,10 (m, 5H, H аром.), 7,40 (m, 3H, H аром.), 8,20 (m, 2H, тієфен), 8,75 (s широка, 1H, NH $^+$ ), 9,80 (s широка, 1H, NH $^+$ ), 10,60 (s, 1H, OH), 11,50 (s широка, 1H, NH $^+$ ).

ІЧ:  $\nu_{\text{C=O}}$  (амід):  $1655\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C=N}}$  (амідин):  $1612\text{cm}^{-1}$ .

Приклад 31: Хлорогідрат 1-[(3,4-дигідро-6-гідроксид-2,5,7,8-тетраметил-2H-[1]-бензопіран-2-іл)карбоніл]-4-{4-[(іміно(2-тієніл)метил)аміно]феноксид)-піперидину (31):

31.1 1,1-диметилетил-4-(4-нітрофеноксид)-1-піперидинкарбоксидат:

У тригорловому реакторі, що охолоджується на льодяній бані, в інертній атмосфері додають по краплях розчин 2,01г (10ммоль) N-Вос-4-гідроксидпіперидину (одержаного у стандартний спосіб із комерційного 4-гідроксидпіперидину) у 10мл безводного THF до розчину 1,23г (11 ммоль) tBuO $^-\text{K}^+$  у 10мл безводного THF. Після пермішування протягом 30 хвилин при  $0^\circ\text{C}$  додають по краплях розчин 1,06мл (10ммоль) 4-фторонітробензолу у 10мл безводного THF. Реакційну суміш перемішують протягом 5 годин при  $23^\circ\text{C}$  і виливають у 25мл суміші вода + лід. Продукт екстрагують 50мл етилацетату. Після декантації органічну фазу промивають 2 рази 25мл води та 25мл розчину солі. Осушення органічного розчину над сульфатом магнію, фільтрування та концентрування фільтрату під вакуумом дає залишок, котрий очищають на колонці з кремнеземом (елюент: гептан/етилацетат: 8/2). Чисті фракції збирають та випарюють під вакуумом. Одержують потрібний продукт у вигляді біло-жовтого порошку з виходом 47%.  $T_{пл}=97-98^\circ\text{C}$ .

31.2 4-(4-нітрофеноксид)піперидин:

Застосований експериментальний протокол відповідає наведеному для проміжної сполуки 19.2. Замість проміжної сполуки 19.1 використовували проміжну сполуку 31.1. Одержали жовте масло з виходом 87%.

ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ , 100МГц,  $\delta$ ): 1,58 (s, 1H, NH), 1,59-2,19 (m, 4H, CH $_2$ -CH $_2$ ), 2,65-3,30 (m, 4H, CH $_2$ -CH $_2$ ), 4,51 (m, 1H, CH-O), 6,98 (m, 2H, H аром.), 8,21 (m, 2H, H аром.).

31.3 1-[(3,4-дигідро-6-гідроксид-2,5,7,8-тетраметил-2H-[1]-бензопіран-2-іл)карбоніл]-4-(4-нітрофеніл)піперидин:

Застосований експериментальний протокол відповідає наведеному для проміжної сполуки 19.3. Замість проміжної сполуки 19.2 використовували проміжну сполуку 31.2. Одержали біло-жовтий порошок із валовим виходом 83%. Продукт має достатню чистоту для прямого використання на наступній стадії.

31.4 1-[(3,4-дигідро-6-гідроксид-2,5,7,8-тетраметил-2H-[1]-бензопіран-2-іл)карбоніл]-4-(4-амінофеніл)піперидин:

Застосований експериментальний протокол відповідає наведеному для проміжної сполуки 14.4. Замість проміжної сполуки 14.3 використовували проміжну сполуку 31.3. Реакцію проводили у суміші диілометан/етанол (1/1). Одержали білий порошок з виходом 77%.  $T_{пл}=153-154^\circ\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$  + D $_2$ O, 400МГц,  $\delta$ ): 1,60-2,18 (m, 18H, CH $_2$  + Тролокс), 2,52-2,81 (m, 2H, CH $_2$ ), 3,41-4,28 (m, 5H, 2 x CH $_2$  + CH-O), 6,63 (m, 2H, H аром.), 6,74 (m, 2H, H аром.).

31.5 Хлорогідрат 1-[(3,4-дигідро-6-гідроксид-2,5,7,8-тетраметил-2H-[1]-бензопіран-2-іл)карбоніл]-4-[4-

[(іміно(2-тієніл)метил)аміно]феноксипіперидину (31):

Застосований експериментальний протокол відповідає наведеному для проміжної сполуки 2.4. Замість проміжної сполуки 2.3 використовували проміжну сполуку 31.4. Реакцію конденсації проводили лише в одному 2-пропанолі. Після переведення у сольову форму одержали потрібний продукт у вигляді білого порошку з виходом 25%.  $T_{пл}$ : розкладається при 170°C.

ЯМР  $^1H$  (DMSO  $d_6$ , 400МГц,  $\delta$ ): 1,50-2,10 (m, 18H,  $CH_2$  + Тролокс), 2,40-2,65 (m, 2H,  $CH_2$ ), 3,13-4,37 (m, 4H, 2 x  $CH_2$ ), 4,64 (m, 1H,  $CH-O$ ), 7,11 (m, 2H, H аром.), 7,35 (m, 2H, H аром.), 7,57 (s, 1H, H аром.), 8,17 (m, 2H, H аром.), 8,74 (s широка, 1H,  $NH^+$ ), 9,76 (s широка, 1H,  $NH^+$ ), 11,42 (s широка, 1H,  $NH^+$ ).

$^{13}C$ :  $\nu_{C=N}$  (амідин): 1611 $cm^{-1}$ .

Приклад 32: Хлорогідрат 1-[(3,4-дигідро-6-гідрокси-2,5,7,8-тетраметил-2H-[1]-бензопіран-2-іл)карбоніл]-3-{4-[(іміно(2-тієніл)метил)аміно]-феноксизетидину (32):

32.1 1-[(3,4-дигідро-6-гідрокси-2,5,7,8-тетраметил-2H-[1]-бензопіран-2-іл)карбоніл]-3-{4-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]амінофеноксизетидин:

Конденсацію Тролоксу та проміжної сполуки 29.4 проводять за тих самих експериментальних умов, що визначені для проміжної сполуки 8.1. Одержали тверду речовину білого кольору з виходом 98%.  $T_{пл}$ =182-183°C.

ЯМР  $^1H$  (CDCl $_3$ , 400МГц,  $\delta$ ): 1,50 (s, 9H, tBu), 1,60-2,60 (m, 16H, Тролокс), 3,90-4,90 (m, 5H, азетидин), 6,40 (s, 1H, OH), 6,65 (m, 2H, H аром.), 7,20-7,30 (m, 3H, H аром. + NH).

32.2 1-[(3,4-дигідро-6-гідрокси-2,5,7,8-тетраметил-2H-[1]-бензопіран-2-іл)карбоніл]-3-амінофеноксизетидин:

Застосований експериментальний протокол відповідає наведеному для проміжної сполуки 26.3. Замість проміжної сполуки 26.2 використовували проміжну сполуку 32.1. Одержали білу піну з виходом 43%.

ЯМР  $^1H$  (CDCl $_3$ , 400МГц,  $\delta$ ): 1,60-2,60 (m, 16H, Тролокс), 3,50 (s широка, 2H,  $NH_2$ ), 3,90-4,90 (m, 5H, азетидин), 6,50-6,70 (m, 4H, H аром.):

32.3 Хлорогідрат 1-[(3,4-дигідро-6-гідрокси-2,5,7,8-тетраметил-2H-[1]-бензопіран-2-іл)карбоніл]-3-{4-[(іміно(2-тієніл)метил)аміно]-феноксизетидину (32):

Застосований експериментальний протокол відповідає наведеному для проміжної сполуки 4.3. Замість проміжної сполуки 4.2 використовували проміжну сполуку 32.2. Одержали білий порошок з виходом 56%.  $T_{пл}$ =190-195°C.

ЯМР  $^1H$  (DMSO  $d_6$ , 400МГц,  $\delta$ ): 1,60-2,50 (m, 16H, Тролокс), 3,60-5,00 (m, 5H, азетидин), 6,90 (m, 2H, H аром.), 7,30 (m, 3H, H аром.), 8,15 (m, 2H, тіофен), 8,80 (s широка, 1H,  $NH^+$ ), 9,80 (s широка, 1H,  $NH^+$ ), 11,50 (s широка, 1H,  $NH^+$ ).

$^{13}C$ :  $\nu_{C=O}$  (амід); 1647 $cm^{-1}$ ;  $\nu_{C=N}$  (амідин): 1611 $cm^{-1}$ .

Фармакологічні дослідження продуктів даного винаходу:

Вивчення впливу продуктів на NO-синтазу нейронну складову мозочка щурів:

Інгібуючу активність продуктів даного винаходу визначали дослідженням їх впливу на перетворення [ $^3H$ ]L-аргініну в [ $^3H$ ]L-цитрулін, що здійснюється під дією NO синтази, згідно зі способом, модифікованим Bredt et Snyder (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, (1990) 87, 682-685). Мозочки щурів Спраг-Доулі (Sprague-Dawley) (300г - Шарль Рівер) швидко відділяли, препарували при 4°C та гомогенізували в об'ємі екстрагуючого буферного розчину (HEPES 50mM, EDTA 1mM, pH 7,4, лепстатин А 10мг/мл, лейпептин 10мг/мл). Потім гомогенати центрифугували при 21000g протягом 15 хвилин при 4°C. Дозування встановлювалось у скляних пробірках, які містили 100мкл інкубаційного буфера, що включав 100mM HEPES (pH 7,4), 2mM EDTA, 2,5mM CaCl $_2$ , 2mM дитіотреїтолу, 2mM відновленого NADPH та 10мкг/мл калмодуліну. Додавали 25мкл розчину, що містив 100nM [ $^3H$ ]L-аргініну (питома активність 56,4Кюрі/моль, Амершам) та 40мкМ нерадіоактивного L-аргініну. Реакцію ініціювали шляхом додавання 50мкл гомогенату, кінцевий об'єм дорівнював 200мкл (нестача 25мкл зумовлена або водою, або досліджуванім продуктом). Через 15 хвилин реакцію зупиняли 2мл буферного стоп-розчину (20mM HEPES, pH 5,5, 2mM EDTA). Після перепускання проб через колонку з 1мл смоли DOWEX з допомогою рідинного сцинтиляційного спектрометра визначали радіоактивність. Сполуки 1, 6, 7 та 8 у розглянутих вище прикладах давали значення  $CI_{50}$  нижче 3,5мкМ. Сполука з прикладу 3 - менше 5мкМ.

Вивчення впливу продуктів на ліпідне переокислення кори головного мозку щурів:

Інгібуючу активність продуктів даного винаходу визначали дослідженням їх впливу на ступінь ліпідного переокислення, що визначається за концентрацією малондіальдегіду (MDA). Утворення MDA в результаті переокислення жирних ненасичених кислот слугує добрим показником ліпідного переокислення (H Esterbauer and KH Cheeseman, Meth. Enzymol. (1990) 186, 407-421). Самців щурів Спраг-Доулі 200-250г (Шарль Рівер) умертвляли декапітацією. Кору головного мозку відділяли та гомогенізували у посудині Томаса в розчині Tris-HCl 20mM, pH=7,4. Гомогенат центрифугували 2 рази при 50000g протягом 10 хвилин при 4°C. Зразок консервували при -80°C. На день проведення досліду зразок повторно переводили у суспензію при концентрації 1г/15мл та центрифугували при 515g протягом 10 хвилин при 4°C. Супернатант негайно використовували для аналізу ліпідного переокислення. Гомогенат кори головного мозку щура (500мкл) інкубували при 37°C протягом 15 хвилин у присутності досліджуваних сполук або розчинника (10мкл). Реакцію ліпідного переокислення ініціювали додаванням 50мкл FeCl $_2$  при 1mM, EDTA при 1mM та аскорбінової кислоти при 4mM. Через 30 хвилин інкубування при 37°C реакцію зупиняли додаванням 50мкл розчину гідроксильованого ди-трет-бутил толуолу (ВНТ, 0,2%). Кількість MDA визначали за допомогою колориметричного тесту, за реакцією хромогенного реактиву (R) N-метил-2-феніліндолу (650мкл) з 200мкл гомогенату протягом 1 години при 45°C. Конденсація однієї молекули MDA з двома молекулами реактиву R призводила до утворення стійкого хромофора, довжина хвилі максимальної спектральної поглинальної здатності якого дорівнює 586nm. (Caldwell et coll. European J. Pharmacol. (1995) 285, 203-206). Сполуки прикладів 3, 11, 12, 13, 14 та 15, розглянутих вище, дають величину  $CI_{50}$  нижче 30мкМ.