



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **89151** (13) **C2**
(51) МПК
C07D 513/04 (2009.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) 2-(6-ОКСО-3-АРИЛ-3,4,6,7-ТЕТРАГІДРО-2Н-[1,3]ТІАЗОЛО[3,2-а][1,3,5]-ТРИАЗИН-7-ІЛ)-N-АРИЛАЦЕТАМІДИ І СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ**

1

2

(21) а200905898

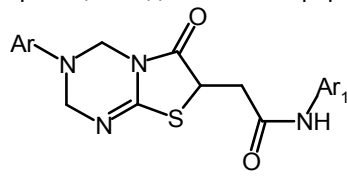
(22) 09.06.2009

(24) 25.12.2009

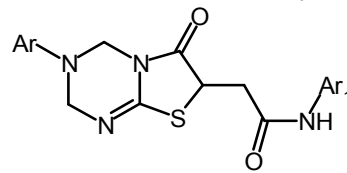
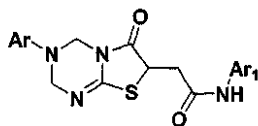
(46) 25.12.2009, Бюл.№ 24, 2009 р.

(72) РУДЕНКО РОМАН ВОЛОДИМИРОВИЧ, КО-
МИХОВ СЕРГІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ, МУРАВИОВА
ОЛЕНА ОЛЕКСАНДРІВНА, ЧЕБАНОВ ВАЛЕНТИН
АНАТОЛІЙОВИЧ, ДЕСЕНКО СЕРГІЙ МИХАЙЛО-
ВИЧ, АФАНАСІАДІ ЛЮДМИЛА МИХАЙЛІВНА(73) ДЕРЖАВНА НАУКОВА УСТАНОВА "НАУКО-
ВО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ КОМПЛЕКС "ІНСТИТУТ
МОНОКРИСТАЛІВ" НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
НАУК УКРАЇНИ

(56) US 4447604 A, 08.05.1984

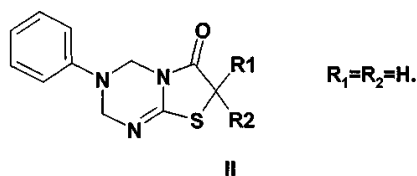
(57) 1. 2-(6-Оксо-3-арил-3,4,6,7-тетрагідро-2Н-
[1,3]тіазоло[3,2-а][1,3,5]-триазин-7-іл)-N-
арилацетаміди загальної формули Iде Ar = 2,4-ди-CH₃-C₆H₃-; 4-CH₃O-C₆H₄-; 3,4-ди-
CH₃-C₆H₃-; 3-Br-C₆H₄-; 4-Cl-C₆H₄-; C₆H₅-; 3-Cl-2,4-
ди-CH₃O-C₆H₂-;Ar₁ = 2,4-ди-CH₃-C₆H₃-; 4-CH₃-3-F-C₆H₃-; 3,4-
(OCH₂O)-C₆H₃-; C₆H₅-; 4-EtO-C₆H₄-; 3,4-ди-CH₃-
C₆H₃-; 4-CH₃-C₆H₄-; 4-Cl-3-CH₃O-C₆H₃-.

2. Спосіб одержання сполук загальної формули I

де Ar = 2,4-ди-CH₃-C₆H₃-; 4-CH₃O-C₆H₄-; 3,4-ди-
CH₃-C₆H₃-; 3-Br-C₆H₄-; 4-Cl-C₆H₄-; C₆H₅-; 3-Cl-2,4-
ди-CH₃O-C₆H₂-;Ar₁ = 2,4-ди-CH₃-C₆H₃-; 4-CH₃-3-F-C₆H₃-; 3,4-
(OCH₂O)-C₆H₃-; C₆H₅-; 4-EtO-C₆H₄-; 3,4-ди-CH₃-
C₆H₃-; 4-CH₃-C₆H₄-; 4-Cl-3-CH₃O-C₆H₃-,який відрізняється тим, що конденсують рівно-
молярні кількості 2-(2-іміно-4-оксо-1,3-тіазолідин)-
5-іл-N-арилацетаміду і ароматичних амінів форму-
ли Ar-NH₂ з 37 %-м формаліном у середовищі ізо-
пропілового спирту в присутності каталізатора HCl
при кімнатній температурі протягом 2-3 годинВинахід відноситься до області органічної хімії
і представляє заміщенні 2-(6-оксо-3-арил-3,4,6,7-тетрагідро-2Н-[1,3]тіазоло[3,2-а][1,3,5]-триазин-7-
іл)-N-арилацетаміди загальної формули IAr = 2,4-диCH₃-C₆H₃-; 4-CH₃O-C₆H₄-; 3,4-диCH₃-
C₆H₃-; 3-Br-C₆H₄-; 4-Cl-C₆H₄-; C₆H₅-; 3-Cl-2,4-
диCH₃O-C₆H₂-;Ar₁ = 2,4-диCH₃-C₆H₃-; 4-CH₃,3-F-C₆H₃-; 3,4-
(OCH₂O)-C₆H₃-; C₆H₅-; 4-EtO-C₆H₄-; 3,4-диCH₃-
C₆H₃-; 4-CH₃-C₆H₄-; 4-Cl-3-CH₃O-C₆H₃-;Складні гетероциклічні сполуки, що мають у
своєму складі триазиновий і тіазолідиновий цикли,
вже давно притягують увагу хіміків-органіків. Наяв-
ність двох фармакофорних фрагментів обумов-лює перспективність пошуку у низці сполук фор-
мули I речовин з різними видами біологічної акти-
вності, що робить їх корисними і цікавими з
точки зору фармакологічної і медичної хімії.(13) **C2**(11) **89151**(19) **UA**

До цього часу виявлено низку фармакологічних груп, введення яких у молекулу збільшує вірогідність проявлення цієї сполукою тих чи інших корисних фармакологічних властивостей. Саме до таких фрагментів належить карбоксамідна група. Тіазольний фрагмент є складовою частиною вітаміну В₁ (тіамін), який призначають при порушеннях функцій нервової системи. У вигляді тіамін пірофосфату (кокарбаксилази) він бере участь у важливих процесах метаболізму, використовується при лікуванні цукрового діабету, склерозу і нормалізації серцевого ритму [А.Т. Солдатенков и др. "Основы органической химии лекарственных веществ", Изд. "Мир", Москва, 2007].

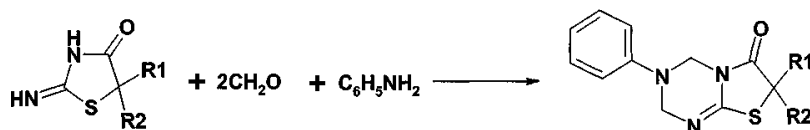
Відомий структурний аналог сполук, що заявляються - 3-феніл-6-оксо-2,3,4,5,6,7-гексагідротіазоло[3,2-а][1,3,5]-тріазин формули II



і спосіб його одержання [С. Ю. Соловьева-Явиц и др., Химия гетероцикл. соедин., 1981, №4, с. 477-480].

Недоліком структури аналога є відсутність можливості введення арильних залишків як у тріазиновий фрагмент, так і у тіазолідиноновий цикл.

Спосіб одержання відомого аналога формули II складається із однієї стадії і здійснюється за схемою



До суспензії 0,04 М 2-імінотіазолідин-4-ону у 60 мл метанолу додають півторакратний надлишок формаліну і 0,04 М аніліну, витримують 20 годин. Осад відфільтровують і сушать. Вихід технічного продукту складає 89%.

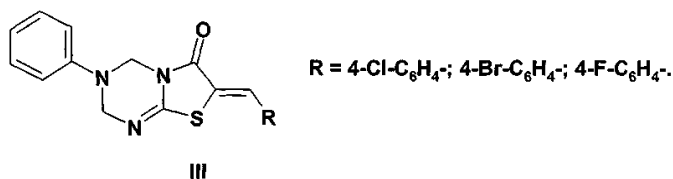
Автори стверджують, що при співвідношенні реагентів 1:1:1 виходи продуктів реакції здебільшого досягають 50%, тому формалін беруть у півторакратному надлишку при збільшенні часу реакції до 20-24 годин. Підвищення температури реакції до 80°C (реакція проходить в етанолі) хоча і приводить до незначного зменшення часу протікання процесу, але значно знижує (до 30-40%) виходи кінцевого продукту.

Недоліком способу одержання відомого аналога формули II є тривалість технологічного процесу, використання в якості розчинника метилово-

го спирту - отрути, смертельно небезпечної для життя навіть у незначних кількостях. Авторами одержано лише один продукт, що одночасно вміщує арильні залишки в обох фрагментах молекули з незначним виходом, що також є недоліком способу одержання аналога формули II.

Крім того, при одержанні тіазоло[3,2-а][1,3,5]тріазинів за відомим способом поруч з структурами, що очікуються, у деяких випадках утворюються "аномальні" продукти амінометилування. Така нестабільність протікання реакції є дуже суттєвим недоліком відомого способу одержання аналогів формули II.

Відомий структурний аналог сполук, що заявляються, - 3-феніл-6-оксо-7-ариліден-2,3,4,5,6,7-гексагідротіазоло[3,2-а][1,3,5]тріязини формули III

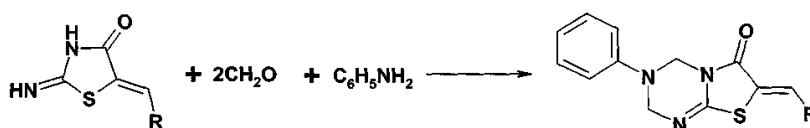


і спосіб його одержання [С. Ю. Соловьева и др., Химия гетероцикл. соедин., 1983, №9, с. 1204-1209].

Наявність ариліденового фрагменту у молекулах сполук формули III обумовлює їх потенційну здатність до взаємодії з електрофільними реагентами у реакціях електрофільного приєднання, що

знижує стійкість даної структури до таких реагентів, наприклад, при галогенуванні, гідро галогенуванні і є недоліком відомої структури формули III.

Спосіб одержання відомого аналога формули III складається із однієї стадії і реалізується за схемою:



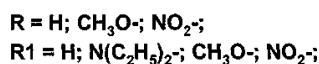
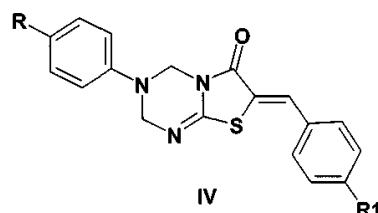
До суспензії 0,01 М 2-іміно-5-ариліден-тіазолідин-4-ону у 30 мл етанолу додають півторакратний надлишок формаліну і 0,01 М аніліну. Реакційну суміш кип'яють 1 годину до повного розчинення вихідної сполуки і залишають на 20 годин. Осад відфільтровують і перекристалізують із суміші розчинників бензол-гексан у співвідношенні 2:1. Вихід технічних продуктів складають 76-90%, чистих (після перекристалізації) не вказано.

Автори вказують, що у деяких випадках при амінометилуванні утворюються сполуки, що не відповідають N-амінометилувальним структурам; при використанні 2-заміщених анілінів не відбувається утворення біциклічних заміщених структур (і у тریазиновому, і у тіазолідоновому фрагментах одночасно). У низці випадків поряд з реакцією амінометилування має місце реакція оксиметилування, внаслідок чого утворюються "змішані" аміноме-

тильні-гідроксиметильні похідні. У кожному випадку необхідна ретельна ідентифікація за допомогою всіх відомих методів дослідження структури, що є суттєвим недоліком відомого способу одержання аналога III. Цей спосіб не можна вважати як універсальний для одержання сполук з замісниками в обох фенільних радикалах.

У зв'язку з викладеним технічне рішення має обмежене використання. Для проведення лабораторних синтезів з метою розширення асортименту, наприклад, біологічно активних речовин указаної структури, спосіб можна використовувати лише частково.

Відомий структурний аналог сполук, що заявляються, - 7-ариліден-3-арил-3,4-дігідро-2Н-[1,3]тіазоло[3,2-а][1,3,5]тріазини-6(7Н)-он загальної формули IV

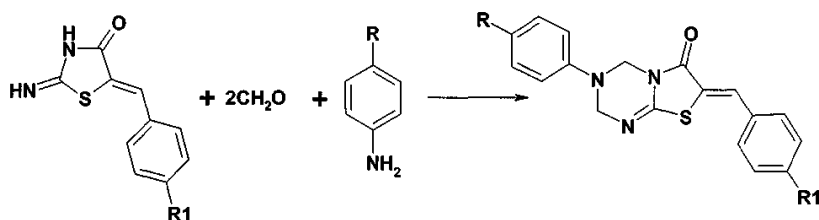


і спосіб його одержання [Рамш С. М. и др., Химия гетероцикл. соедин., 2006, №7, с. 1095-1104].

Для амінометилування даної структури необхідно підбирати індивідуальні умови реакції у кожному конкретному випадку. Так, одержати тіазолотріазинони, що вміщують електроноакцепторний замісник (R або R₁=NO₂), практично дуже важко, тому що ці сполуки утворюються дуже повільно, а

тривале нагрівання з водним формаліном (37%) не сприяє підвищенню виходу через значний сольволиз. Це дуже суттєвий недолік відомої структури формули IV.

Спосіб одержання відомого аналога формули IV складається із однієї стадії і здійснюється за схемою:



Кип'яють 50 ммоль 4-метоксибензиліденпсевдотіогідантоїну (R=CH₃O), 58 ммоль аніліну (R₁=H) і 150 ммоль формаліну у 100 мл бензолу при перемішуванні протягом 10 хвилин до повного розчинення вихідної сполуки. Відділяють органічний шар, відганяють бензол при 25°C у вакуумі майже повністю, залишок обробляють бензолом. До бензольного екстракту додають гексан і адсорбент Al₂O₃, кип'яють і відфільтровують. Осад, що випав при охолодженні перекристалізують із суміші бензол-гексан (2:1) з Al₂O₃. Одержують 7-(4-метоксибензиліден)-3-феніл-3,4-дігідро-2Н-[1,3]тіазоло[3,2-а][1,3,5]тріазини-6(7Н)-он з виходом 14%.

Виходи сполук формули IV малі і складають від 6 до 54% в залежності від електронної природи замісників R і R₁.

Час реакції одержання сполук формули IV коливається від 10 хвилин до 5 годин. Всі сполуки

формули IV потребують перекристалізації із відповідних розчинників - бензол-гексан, толуол, ацетонітрил.

Наявність електронодонорних замісників як у ариламінному, так і у ариліденовому угрупованні визначає легкість протікання реакції і досягає мий вихід за відомим способом одержання сполук формули IV.

До недоліків способу одержання сполук формули IV слід віднести не універсальність способу, що супроводжується невеликими виходами реакції.

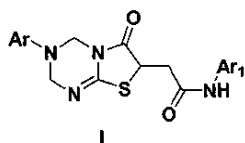
Крім того, використання легкозаймистих і вогненебезпечних розчинників (бензол, толуол, гексан), токсичних речовин (ацетонітрил), обов'язкове очищення всіх сполук шляхом перекристалізації також слід віднести до недоліків способу одержання сполук формули IV.

Даний спосіб одержання сполук формули IV не дозволяє одержувати великий асортимент гетероциклічних сполук з корисними фармацевтичними і медичними властивостями.

В основу винаходу поставлено задачу розробки нової структури у низці заміщених тріазинотіазолонів з широкою варіацією замісників у всіх фра-

гментах молекули, а також розробки універсального і доступного способу їх одержання, що дозволяє підвищити вихід і якість кінцевих продуктів.

Рішення поставленої задачі забезпечується розробкою заміщених 2-(6-оксо-3-арил-3,4,6,7-тетрагідро-2Н-[1,3]тіазоло[3,2-а][1,3,5]-тріазин-7-іл)-N-арилацетамідів загальної формули I



Ar = 2,4-diCH₃-C₆H₃-; 4-CH₃O-C₆H₄-; 3,4-diCH₃-C₆H₃-; 3-Br-C₆H₄-; 4-Cl-C₆H₄-; C₆H₅-; 3-Cl-2,4-diCH₃O-C₆H₂-;

Ar₁ = 2,4-diCH₃-C₆H₃-; 4-CH₃,3-F-C₆H₃-; 3,4-(OCH₂O)-C₆H₃-; C₆H₅-; 4-EtO-C₆H₄-; 3,4-diCH₃-C₆H₃-; 4-CH₃-C₆H₄-; 4-Cl-3-CH₃O-C₆H₃-;

Рішення поставленої задачі забезпечується також тим, що у способі одержання сполук загальної формули I, згідно винаходу, конденсують рівно молярні кількості 2-(2-іміно-4-оксо-1,3-тіазолідин)-5-іл-N-арилацетаміду і ароматичних амінів формули Ar-NH₂ з 37%-ним формаліном у середовищі ізопропілового спирту в присутності каталізатора HCl при кімнатній температурі протягом 2-3 годин.

Можливість модифікації хімічної структури сполук формули I шляхом варіювання замісників Ar у тріазиновому циклі і Ar₁, зв'язаного безпосередньо з карбоксамідним угрупованням у тіазолідиноному фрагменті, дозволяє одержувати широкий набір нових перспективних речовин з біологічною активністю.

Введення фармакофорного пептидного фрагменту Ar₁NHCO- у тіазолідиноновий цикл надає сполукам формули I подібність до білкових структур, що може відбитися на появі нових фізіологічних властивостей. Це угруповання інертно до дії агресивних і водовід'ємних реагентів, що забезпечує їх стійкість при використанні у таких середовищах.

Експериментальним шляхом було підібрано співвідношення реагентів, при цьому головним критерієм було "прийнятне сполучення" час реакції - вихід кінцевого продукту. Так, було помічено, що використання ароматичного аміну у кількості значно більшій, ніж рівномоларна, хоча і сприяє підвищенню швидкості реакції і утворенню тіазолотріазинів, тим не менше цей надлишок аміну заважає виділенню кінцевого продукту, забруднюючи його. У цьому випадку необхідна очистка речовин шляхом додаткових перекристалізацій. Оптимальним виявилось використання ароматичного аміну у кількості 1,1 ммоль на 1,0 ммоль 2-імінотіазолідинону, а кількість формаліну збільшено у півтора рази порівняно з стехіометричною кількістю.

Легкість протікання реакції і ступінь перетворення вихідних сполук у кінцеві визначається часом здійснення процесу. При одержанні сполук формули I, що заявляються, для повного розчинення вихідних сполук було потрібне не тривале кип'ятіння реакційної маси - 10 хвилин, потім реакція проходить швидко протягом 2-3 годин при кімнатній температурі в залежності від замісників в арильних радикалах. Видержка менше 2 годин не приводить до високих виходів реакції, оскільки цього часу не достатньо для повного протікання процесу. Збільшення часу (більше 3 годин) недоцільно, тому що реакція за цей період часу вже проходить повністю.

Вибір у якості середовища для реакції ізопропілового спирту обумовлений прискоренням реакції амінометилування у гідроксилвмісних середовищах, а також більш високою температурою кипіння ізопропілового спирту (82°C) у порівнянні з метанолом і етанолом.

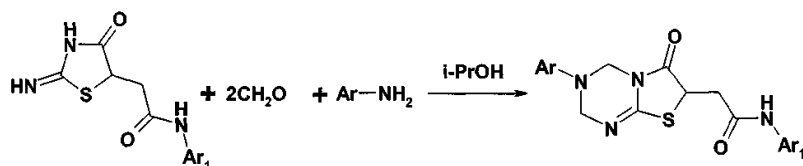
Вибір компонентів реагуючої суміш, їх мольні співвідношення, середовище для проведення реакції амінометилування, час проходження процесу утворення цільових продуктів - все це відбувається і на чистоті кінцевих продуктів - після виділення із реакційної маси і промивки ізопропанолом сполуки формули I, що заявляються, достатньо чисті, що підтверджено даними спектроскопії ¹H ЯМР.

Реакція проходить в умовах кислотного каталізу. Вже 1-2 крапель HCl достатньо для підвищення швидкості реакції у гідроксилвмісному середовищі і виділенню чистих продуктів без домішок вихідних і смолистих речовин.

У таблиці 1 дано порівняльні дані способу, що заявляється, і способів одержання відомих аналогів.

У таблиці 2 наведено характеристики сполук формули I, що заявляються.

Спосіб, що заявляється, здійснюється за схемою:



Суміш, що складається із 1 ммоль 2-(2-іміно-4-оксо-1,3-тіазолідин)-5-іл-N-арилацетаміду, 1,1 ммоль ароматичного аміну, 0,25 мл 37%-ного формаліну у 10 мл ізопропілового спирту і 1-2 краплі концентрованої HCl, нагрівають до кипіння і залишають на 2-3 години при кімнатній температурі до повного проходження реакції. Осад, що випав, відфільтровують, гідрохлорид суспендують в 10 мл 70%-ного етанолу, додають 0,2 мл тріетиламіну. Осад розчиняється і випадає кінцевий продукт.

Нижче наведено приклади конкретного виконання.

Приклад 1. Одержання 2-(6-оксо-3-феніл-3,4,6,7-тетрагідро-2H-[1,3]тіазоло[3,2-a][1,3,5]-тріазин-7-іл)-N-(3-бромфеніл)-ацетаміду.

Суміш, що складається із 0,25 г (1 ммоль) 2-(2-іміно-4-оксо-1,3-тіазолідин)-5-іл-N-фенілацетаміду, 0,2 г (1,1 ммоль) аніліну, 0,25 мл 37%-ного формаліну у 10 мл ізопропілового спирту і 1-2 краплі концентрованої HCl, нагрівають до кипіння і залишають на 2 години при кімнатній температурі. Осад гідрохлориду, що випадає, відфільтровують, суспендують в 10 мл 70%-ного етанолу, додають 0,2 мл тріетиламіну. Сіль розчиняється, і випадає осад цільового продукту.

Вихідні дані: вихід 0,4 г (90 %); температура плавлення 187-188°C.

Структуру 2-(6-оксо-3-феніл-3,4,6,7-тетрагідро-2H-[1,3]тіазоло[3,2-a][1,3,5]-тріазин-7-іл)-N-(3-бромфеніл)-ацетаміду підтверджено спектром ^1H ЯМР. Спектри ядерного магнітного резонансу виміряно на спектрометрі VARIAN Mercury VX-200 (200 МГц) у розчинах дейтеродиметилсульфоксиду (DMSO-d_6), внутрішній стандарт - тетраметилсилан.

Спектр ^1H ЯМР, δ (м.ч.), КССВ J (Гц): 2.87 (дд, 1H, 9.8, 16.9), 3.20 (дд, 1H, 3.6, 16.9), 4.42 (дд, 1H, 3.6, 9.8), 4.91(с, 2H, CH_2), 5.23 (д, 2H, CH_2 , 13.2), 7.0-7.53 (9H, м, ArH), 10.09 (1H, с, NH).

Решта прикладів зведена у таблиці 2.

Сполуки формули I, що заявляються, було досліджено на біологічну активність у США. Первинний скрінінг (Primary screening) сполук формули I за програмою TAACF (Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility) з відкриття нових лікарських препаратів для лікування мікобактеріальних інфекцій (за контрактом з Національним Інститутом алергії і інфекційних захворювань, США) виявив їх антимікобактеріальну активність. Подальші дослідження за цією програмою (Secondary screening) дадуть можливість сфокусуватись вже на медичній хімії для розробки лікарських препаратів на основі цих сполук.

Як видно із тексту матеріалів, що заявляються, технічне рішення, що пропонується, має наступні переваги у порівнянні з аналогами:

- структура, що заявляється, більш рухома і забезпечує одержання широкого набору заміщених тріазинотіазолінонів;

- структура, що заявляється, дозволяє широко варіювати арильні радикали як у тіазольному, так і тріазиновому фрагментах;

- спосіб одержання сполук формули I дозволяє підвищити вихід і якість кінцевих продуктів.

Спосіб внаслідок простоти і доступності реагентів може відтворюватися в умовах лабораторії і виробництва і може бути використаний для синтезу великої кількості потенційних фізіологічно активних речовин.

Таблиця 1

	Тривалість реакції; годин	Вихід техн. продукту, %	Розчинник для реакції	Перекристалізація
Спосіб одержання сполук ф-ли II	20-24	42-90	метанол	потребується
Спосіб одержання сполук ф-ли III	21	76-90	етанол	потребується
Спосіб одержання сполук ф-ли IV	0,17-5,0	6-54 після перекристалізації	бензол	потребується
Спосіб, що заявляється	2-3		Ізопропанол + HCl (каталіз)	не потребується

№ п/п	Сполуки, одержані за способом, що заявляється		Т. пл., °C	Вихід, %	ЯМР ¹ H хімічний зсув, δ (м. ч.) КССВ, J (Гц)
	Ar	Ar ₁			
1	2	3	4	5	6
1.	2,4diCH ₃ C ₆ H ₃ -	2,4diCH ₃ C ₆ H ₃ -	204- 205	90	2.12 (с, 3H, CH ₃), 2.19 (с, 3H, CH ₃), 2.22 (с, 3H, CH ₃), 2.24 (с, 3H, CH ₃), 2.86 (дд, 1H, 9.8, 16.9), 3.24 (дд, 1H, 3.6, 16.9), 4.40 (дд, 1H, 3.6, 9.8), 4.62 (с, 2H, CH ₂), 4.89 (д, 2H, CH ₂ , 13.2), 6.81- 7.24 (6H, м, ArH), 9.43 (1H, с, NH)
2.	2,4diCH ₃ C ₆ H ₃ -	4CH ₃ ,3FC ₆ H ₃ -	205- 206	85	2.15 (с, 3H, CH ₃), 2.20 (с, 3H, CH ₃), 2.23 (с, 3H, CH ₃), 2.90 (дд, 1H, 9.8, 16.9), 3.19 (дд, 1H, 3.6, 16.9), 4.40 (дд, 1H, 3.6, 9.8), 4.62 (с, 2H, CH ₂), 4.89 (д, 2H, CH ₂ , 13.2), 6.91- 7.54 (6H, м, ArH), 10.24 (1H, с, NH)

Продовження таблиці 2

1	2	3	4	5	6
3.	$4\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4-$	$3,4-(\text{OCH}_2\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3-$	191- 192	75	2.82 (дд, 1H, 9.8, 16.9), 3.15 (дд, 1H, 3.6, 16.9), 3.68 (с, 3H, CH_3O), 4.39 (дд, 1H, 3.6, 9.8), 4.79 (с, 2H, CH_2), 5.10 (д, 2H, CH_2 , 13.2), 5.96 (с, 2H, CH_2), 6.81-7.24 (7H, м, ArH), 10.03 (1H, с, NH)
4.	$3,4\text{diCH}_3\text{C}_6\text{H}_3-$	$3,4-(\text{OCH}_2\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3-$	178- 179	95	2.12 (с, 3H, CH_3), 2.16 (с, 3H, CH_3), 2.82 (дд, 1H, 9.8, 16.9), 3.15 (дд, 1H, 3.6, 16.9), 4.39 (дд, 1H, 3.6, 9.8), 4.83 (с, 2H, CH_2), 5.15 (д, 2H, CH_2 , 13.2), 5.96 (с, 2H, CH_2), 6.71-7.24 (6H, м, ArH), 10.03 (1H, с, NH)
5.	$3\text{BrC}_6\text{H}_4-$	C_6H_5-	187- 188	90	2.87 (дд, 1H, 9.8, 16.9), 3.20 (дд, 1H, 3.6, 16.9), 4.42 (дд, 1H, 3.6, 9.8), 4.91(с, 2H, CH_2), 5.23 (д, 2H, CH_2 , 13.2), 7.0- 7.53 (9H, м, ArH), 10.09 (1H, с, NH).

Продовження таблиці 2

1	2	3	4	5	6
6.	4ClC ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	201- 202	85	2.85 (дд, 1H, 9.8, 16.9), 3.19 (дд, 1H, 3.6, 16.9), 4.40 (дд, 1H, 3.6, 9.8), 4.88 (с, 2H, CH ₂), 5.20 (д, 2H, CH ₂ , 13.2), 7.0- 7.5 (9H, м, ArH), 10.08 (1H, с, NH).
7.	C ₆ H ₅ -	4EtOC ₆ H ₄ -	189- 190	75	1.28 (т, 3H, CH ₃ , 7.0), 2.81 (дд, 1H, 9.8, 16.9), 3.17 (дд, 1H, 3.6, 16.9), 3.95 (к, д, 2H, 7.0) 4.40 (дд, 1H, 3.6, 9.8), 4.88 (с, 2H, CH ₂), 5.19 (д, 2H, CH ₂ , 13.2), 6.81- 7.41 (8H, м, ArH), 9.95 (1H, с, NH)
8.	4ClC ₆ H ₄ -	3,4diCH ₃ C ₆ H ₃ -	230- 231	85	2.12 (с, 3H, CH ₃), 2.22 (с, 3H, CH ₃), 2.84 (дд, 1H, 9.8, 16.9), 3.24 (дд, 1H, 3.6, 16.9), 4.40 (дд, 1H, 3.6, 9.8), 4.88 (с, 2H, CH ₂), 5.19 (д, 2H, CH ₂ , 13.2), 6.91- 7.31 (7H, м, ArH), 9.43 (1H, с, NH)

Продовження таблиці 2

1	2	3	4	5	6
9.	3,4diCH ₃ C ₆ H ₃ -	2,4diCH ₃ C ₆ H ₃ -	204- 205	80	2.12 (с, 3H, CH ₃), 2.20 (с, 3H, CH ₃), 2.22 (с, 3H, CH ₃), 2.25 (с, 3H, CH ₃), 2.86 (дд, 1H, 9.8, 16.9), 3.24 (дд, 1H, 3.6, 16.9), 4.40 (дд, 1H, 3.6, 9.8), 4.62 (с, 2H, CH ₂), 4.89 (д, 2H, CH ₂ , 13.2), 6.81-7.24 (6H, м, ArH), 9.42 (1H, с, NH)
10.	4CH ₃ OC ₆ H ₄ -	4CH ₃ C ₆ H ₄ -	187- 188	75	2.22 (с, 3H, CH ₃), 2.82 (дд, 1H), 3.18 (дд, 1H), 3.69 (с, 3H, CH ₃ O), 4.37(дд, 1H), 4.79 (с, 2H, CH ₂), 5.11 (д, 2H, CH ₂ , 13.2), 6.82-7.42 (8H, м, ArH), 10.01 (1H, с, NH)
11.	3Cl,2,4diCH ₃ O C ₆ H ₃ -	C ₆ H ₅ -	130- 131	80	2.87 (дд, 1H, 9.2, 16.6), 3.19 (дд, 1H, 3.8, 16.6), 3.84 (с, 3H, CH ₃ O), 3.88 (с, 3H, CH ₃ O), 4.41(дд, 1H, 3.8, 9.2), 4.67 (с, 2H, CH ₂), 4.99 (д, 2H, CH ₂ , 13.2), 6.80-7.55 (7H, м, ArH), 10.09 (1H, с, NH).

Продовження таблиці 2

1	2	3	4	5	6
12.	4ClC ₆ H ₄	4Cl,3CH ₃ OC ₆ H ₄ -	217- 218	95	2.86 (дд, 1H, 9.0, 16.6), 3.16 (дд, 1H, 4.0, 16.6), 3.79 (с, 3H, CH ₃ O), 4.39 (дд, 1H, 4.0, 9.0), 4.88 (с, 2H, CH ₂), 5.19 (д, 2H, CH ₂ , 13.2), 7.05-7.74 (7H, м, ArH), 10.13 (1H, с, NH)

